

NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2

Vierde (partiële) herziening

INLEIDING

De NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 geeft richtlijnen voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met deze ziekte binnen de huisartsenpraktijk.¹ Het doel is complicaties, zoals hart- en vaatziekten, nefro-, retino- en neuropathie, te voorkomen of te vertragen en eventuele klachten te verminderen.

Om dit te bereiken richt de behandeling zich zowel op regulering van de bloedglucosewaarden en periodieke controle van nieren, ogen en voeten, als op maatregelen om de cardiovasculaire risicofactoren gunstig te beïnvloeden. Dit alles vereist een gestructureerde aanpak, educatie en adequate begeleiding. De huisarts en praktijkondersteuner (poh) leveren gezamenlijk de diabeteszorg in de huisartsenpraktijk.

Sinds het verschijnen van de laatste NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 in 2013 heeft zich een aantal ontwikkelingen voorgedaan op het gebied van de bloedglucoseverlagende medicatie. Bij deze herziening is alleen het onderdeel Bloedglucoseverlagende middelen inhoudelijk herzien.

De NHG-werkgroep Diabetes mellitus type 2 bestond uit [in alfabetische volgorde]: Barents ESE, Bilo HJG, Bouma M, Van den Brink-Muinen A, Dankers M, Van den Donk M, Hart HE, Houweling ST, IJzerman RG, Janssen PGH, Kerksen A, Palmen J, Verburg-Oorthuizen AFE, Wiersma TJ.

De paragraaf Bloedglucoseverlagende middelen en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie [Huisarts Wet 2013;56(10):512-25].

Het niet-herziene deel van de standaard is in 2013 opgesteld door een werkgroep die bestond uit [in alfabetische volgorde]: Bilo HJG, De Grauw WJC, Hollerman F, Houweling ST, Janssen PGH, Van de Laar FA, Nijpels G, Rutten GEHM, Wiersma TJ.

Voor de behandeling van cardiovasculaire risicofactoren sluit deze standaard aan bij de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement.

ACHTERGRONDEN

Bij het ontstaan van diabetes mellitus type 2 spelen genetische en omgevingsfactoren een rol.^{2,3} Pathofysiologisch wordt de ontwikkeling van diabetes mellitus type 2 gekenmerkt door twee verschijnselen: onvoldoende insulinesecretie door bètaceldisfunctie en insulineresistentie in lever-, spier- en vetweefsel.^{4,5} 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 insulinewaarden, verhoogde triglyceridenwaarden en verlaagde HDL-cholesterolwaarden.⁶ 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.⁷ Vanwege het verhoogde risico op hart- en vaatziekten is de behandeling van diabetes mellitus type 2 multifactorieel.

BELANGRIJKSTE WIJZIGING

- Het medicamenteuze stappenplan bij diabetes mellitus type 2 is 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].
- De streefwaarde van het HbA_{1c} is afhankelijk van de leeftijd, behandeling en ziekteduur. Bij [kwetsbare] ouderen is de HbA_{1c}-streefwaarde in het algemeen hoger.
- Metformine, sulfonylureumderivaten [bij voorkeur gliclazide] en insuline zijn de belangrijkste middelen bij de behandeling van type-2-diabetes. Schrijf de overige bloedglucoseverlagende middelen alleen op indicatie voor.
- Stel de indicatie voor een antihypertensivum en een statine volgens de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement.
- De diabeteszorg wordt in toenemende mate geïndividualiseerd wat betreft de te behalen streefwaarden en controlefrequenties.

De behandeling richt zich niet alleen op afname van de hyperglykemie – waarmee het risico op micro- en waarschijnlijk ook macrovasculaire complicaties wordt gereduceerd – maar ook op de aanpak van andere cardiovasculaire risicofactoren.⁸

Extra aandacht is nodig ter bescherming van de nieren, omdat zowel een vermin-

derde nierfunctie als albuminurie het risico op cardiovasculaire morbiditeit, eindstadium nierfalen en mortaliteit verhoogt.^{9,10,11,12} 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 verwijzbeleid.

Daarnaast is aandacht nodig voor de preventie en behandeling van retino- en neuropathie. Polyneuropathie, perifeer vaatlijden, standsafwijkingen van de voet en inadequaat schoeisel zijn, vaak in combinatie, de belangrijkste oorzaken van voetulcera.¹³ Naast perifere neuropathie kan er ook autonome neuropathie ontstaan. Dit kan leiden tot maag-, darm-, en blaasfunctiestoornissen, seksuele stoornissen en stoornissen in de houdingsafhankelijke bloeddrukregulatie.¹⁴

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 tot 70 jaar komt diabetes meer bij mannen voor dan bij vrouwen. In de groep 75 jaar en ouder komt diabetes meer bij vrouwen voor.¹⁵ 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.¹⁶ Diabetes mellitus type 2 heeft een hogere prevalentie onder mensen met een lagere sociaaleconomische status.¹⁷ 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.¹⁸

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.¹⁹

Chronische nierschade

Het aantal diabetespatiënten als percentage van het totaal aantal nieuwe patiënten met nierfunctievervangende therapie bedroeg in 2005 18%.²⁰ 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 cardiovasculaire risicofactoren beter behandeld worden.

Neuropathie

Per standaard huisartsenpraktijk (2350 patiënten) zijn er ongeveer veertig patiënten met polyneuropathie (zie de LTA Diabetes mellitus type 2).²¹ 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.²²

Diabetische voet

In 2003 bedroeg het aantal (kleine en grote) diabetesgerelateerde amputaties in de onderste extremiteit bij diabetespatiënten 1055. Na correctie voor meerdere amputaties per patiënt bedroeg het aantal patiënten bij wie een amputatie plaatsvond 728.^{23,24}

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.^{25,26}

COMORBIDITEIT

De prevalentie van comorbiditeit bij type-2-diabetespatiënten is hoog.²⁷

Depressie

Depressie komt twee keer zo vaak voor bij mensen met diabetes vergeleken met

mensen zonder diabetes. Het samen voorkomen van depressie en diabetes vermindert de kwaliteit van leven en verhoogt de kans op een slechte glykemische regulatie en het risico op complicaties, zoals hart- en vaatziekten, nierziekten, oogziekten en het risico op overlijden.²⁸

Cognitieve stoornissen

Diabetes is geassocieerd met cognitieve disfunctie. Mensen met type-2-diabetes hebben al in de eerste 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.²⁹

Schizofrenie

Onder schizofreniepatiënten is de prevalentie van type-2-diabetes hoger dan in de algemene bevolking.³⁰

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 (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.³¹

Infecties

Type-2-diabetespatiënten hebben een 25 tot 45% hoger risico op lageluchtweginfecties, urineweginfecties, bacteriële huid- en slijmvliesinfecties en schimmelinfecties. Bij veelvoorkomende infecties zijn de risico's op recidieven nog hoger.³²

Kanker

De prevalentie van kanker is hoger onder diabetespatiënten dan in de algemene bevolking.³³ Een verbeterde glykemische controle verlaagt het risico op het ontstaan van kanker bij diabetespatiënten niet.

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 pijnen en sensibiliteitsstoornissen.
- Bepaal in het kader van een spreekuurbezoek driejaarlijks de bloedglucosewaarde bij personen ouder dan 45 jaar én:³⁴
 - een BMI ≥ 27 kg/m²;
 - 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 de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement);
 - van Turkse, Marokkaanse of Surinaamse afkomst;
 - van Hindoestaanse afkomst (vanaf 35 jaar).
- Controleer bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes gedurende de eerste vijf jaar jaarlijks de nuchtere glucose, daarna om de drie jaar.³⁵

Vaststellen van diabetes mellitus

- De diagnose diabetes mellitus kan worden gesteld als men op twee verschillende dagen twee nuchtere plasmaglucozewaarden vindt $\geq 7,0$ mmol/l.
- Er is ook 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].³⁶
- Bepaling van de HbA_{1c}-waarde wordt niet aanbevolen voor de opsporing en diagnostiek van diabetes.³⁷

Bij een geringe verhoging van de nuchtere waarden spreekt men van een gestoord

Tabel 1

Referentiewaarden voor het stellen van de diagnose diabetes mellitus, gestoord nuchtere glucose en gestoorde glucosetolerantie; gestoord nuchtere glucose en gestoorde glucosetolerantie kunnen gecombineerd voorkomen*

		Veneus plasma
Normaal	Glucose nuchter [mmol/l]	< 6,1
	Glucose niet nuchter [mmol/l]	< 7,8
Gestoord nuchtere glucose	Glucose nuchter [mmol/l]	$\geq 6,1$ en < 7,0 én
	Glucose niet nuchter [mmol/l]	< 7,8
Gestoorde glucosetolerantie	Glucose nuchter [mmol/l]	< 6,1 én
	Glucose niet nuchter [mmol/l]	$\geq 7,8$ en < 11,1
Diabetes mellitus	Glucose nuchter [mmol/l]	$\geq 7,0$
	Glucose niet nuchter [mmol/l]	$\geq 11,1$

* World Health Organisation/International Diabetes Federation, 2006.

nuchtere glucose [tabel 1]. Met gestoorde glucosetolerantie wordt een niet-nuchtere glucosewaarde tussen 7,8 en 11,0 mmol/l bedoeld bij een normale nuchtere glucosewaarde. Een gestoord nuchtere glucose en een gestoorde glucosetolerantie wijzen op een grotere kans op de ontwikkeling van diabetes mellitus en doorgaans op een verhoogd cardiovasculair risico.³⁸

Aanbevolen wordt de nuchtere glucosebepaling na drie maanden in het laboratorium te herhalen. Controleer de patiënt jaarlijks, als ook dan de diagnose diabetes mellitus niet wordt gesteld. Bepaal daarnaast het cardiovasculaire risicoprofiel (zie de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement).

Glucosewaarden kunnen worden bepaald in veneus plasma. Draagbare glucosemeters zijn gekalibreerd naar veneuze plasmaglucozewaarden. Deze meters kunnen, zelfs indien ze regelmatig geijkt worden, een meetfout hebben van 10 tot 15%.³⁹ Laat daarom bij marginaal afwijkende waarden alsnog een bepaling in het laboratorium verrichten. Vooral bij mensen met een BMI < 27 kg/m² dient bij de diagnosestelling extra aandacht te bestaan voor het type diabetes.⁴⁰ 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 ont-

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

Risico-inventarisatie

Bepaal bij een patiënt met diabetes mellitus type 2 het cardiovasculaire risicoprofiel (zie de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement). Ga daarnaast de aanwezigheid van diabetesische nefro- en retinopathie na en beoordeel de conditie van de voeten.

Stel het actuele risicoprofiel vast:

- Inventariseer in het medisch dossier cardiovasculaire pathologie: myocardinfarct, angina pectoris, hartfalen, beroerte en claudicatio intermittens.
- Informeer naar hart- en vaatziekten bij ouders, broers of zussen vóór het 65e levensjaar, en naar leefstijl: roken, mate van lichamelijke activiteit en voedingsgewoonten, waaronder alcoholgebruik.
- Bepaal de BMI.
- Meet de bloeddruk.
- Vraag de volgende laboratoriumbepalingen aan: HbA_{1c}, lipidspectrum (totaal cholesterol, HDL-cholesterol,

Tabel 2

Doelstellingen diabeteseducatie*

De patiënt heeft inzicht in het belang van

- De streefwaarden voor de glykemische parameters, lipiden en bloeddruk.
- Een gezonde leefstijl.
- Het [zelf] formuleren van haalbare doelen 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.

LDL-cholesterol, ratio totaalcholesterol/HDL-cholesterol, triglyceriden), creatinine (ter schatting van de glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR)), bepaling van de albumine-creatinine-ratio of de albumineconcentratie in de eerste ochtendurine.^{41,42}

Ga de aanwezigheid van diabetische nefro- en retinopathie na en verricht voetonderzoek:

- Verricht bij een eGFR van 45 tot 60 ml/min/1,73 m² (patiënten < 65 jaar) en een eGFR van 30 tot 45 ml/min/1,73 m² (patiënten > 65 jaar) de volgende diagnostiek:
 - urinesediment (op erythrocyten en/of celcilinders);
 - laboratoriumonderzoek (Hb, kalium, calcium, fosfaat, PTH, serumalbumine en albuminurie).
- Vraag bij aanwijzingen voor een postrenale obstructie en cystenieren echografie aan (zie de LTA Diabetes mellitus type 2 en de NHG-Standaard Chronische nierschade).
- Verricht zo snel mogelijk, maar in ieder geval binnen drie maanden na de diagnose, funduscontrole (zie Consultatie en verwijzing).
- Inspecteer de voeten, met speciale aandacht voor:
 - kleur (dubbelzijdige warme, rode voet wijst op (autonome) neuropathie, denk bij een enkelzijdige rode, warme en gezwollen voet aan een acute charcotvoet, een dieproze/rode tot blauwe verkleuring wijst op een angiopathische/ischemische voet);
 - standsafwijkingen (bijvoorbeeld

hallux valgus of klauwstand tenen);

- drukplekken en/of eelt;
- ulcera en/of amputaties;
- sensibiteit: onderzoek met de Semmes-Weinstein-monofilamenten. Er is sprake van sensibiteitsverlies als de patiënt het 10-grams Semmes-Weinstein-monofilament, geplaatst op een van deze plaatsen, niet voelt: hallux, MTP-1 en MTP-5;^{43,44}
- pulsaties: palpeer beide voetarteriën. Bij afwezigheid van beide pulsaties (aanwezigheid van één pulsatie wordt als normaal beschouwd) wordt dopplersonderzoek verricht. Bepaal de enkel-armindex bij monofasische tonen (bi- of trifasische tonen zijn normaal).

- Het risico op ulcera wordt met de gemodificeerde Sims' classificatie geclassificeerd als:
 - geen verhoogd risico (Sims 0);
 - matig risico (Sims 1: sensibiteitsverlies of tekenen van perifeer vaatlijden);
 - hoog risico (Sims 2: combinatie van sensibiteitsverlies en/of perifeer vaatlijden en/of tekenen van lokaal verhoogde druk);
 - sterk verhoogd risico (Sims 3: een voetulcus of amputatie in de voorgeschiedenis).

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, zoals het beheer van het eigen (elektronisch) dossier.

Voorlichting

- 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.⁴⁵ 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 2] 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 lang diabetes hebben en houd ook rekening met opleidingsniveau en specifieke doelgroepen, zoals migranten.
 - Griepvaccinatie wordt geadviseerd (zie de 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.⁴⁶
 - In beginsel zijn er geen beperkingen ten aanzien van rijgeschiktheid en het uitoefenen van een beroep.⁴⁷
- In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting kan de huisarts de

patiënt verwijzen naar de informatie over diabetes op de NHG-publiekswebsite www.thuisarts.nl of de betreffende tekst meegeven (via het HIS). Deze patiënteninformatie is gebaseerd op de NHG-Standaard.

Kwaliteit van leven

Het doel van de behandeling is een zo lang mogelijk leven met behoud van zo veel mogelijk 'met de gezondheid samenhangende kwaliteit van leven'.

De effectiviteit van zelfmanagement op zelfredzaamheid en kwaliteit van leven is beperkt.⁴⁸ Lagere fysieke en mentale kwaliteit van leven is geassocieerd met hogere cardiovasculaire en totale mortaliteit.⁴⁹

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.⁵⁰ Intensivering van de behandeling leidt tot iets meer tevredenheid over de verleende zorg.⁵¹ Dit hoeft niet te betekenen dat alle patiënten alle streefwaarden voor glucose, bloeddruk en lipiden halen. Ook over zelfzorg hebben Nederlandse diabetespatiënten onderling sterk verschillende voorkeuren.⁵² Uiteindelijk is de patiënt zelf verantwoordelijk voor het halen van zijn behandeldoelen; de huisarts en praktijkondersteuner proberen de patiënt hierbij zo goed mogelijk te ondersteunen.

Niet-medicamenteuze adviezen

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

Centrale thema's zijn:

- **Stoppen met roken⁵³**
Roken is de belangrijkste risicofactor voor hart- en vaatziekten én een risicofactor voor het ontstaan van diabetes mellitus type 2.
- **Voldoende bewegen**
Stimuleer de patiënt voldoende (een half uur per dag en bij overgewicht een uur per dag) te bewegen en te werken aan conditieverbetering. Het streven is om minstens 2,5 uur per week matig-intensief te bewegen. Ook zonder gewichtsverlies heeft dit een gunstig effect op de glykemische instelling en op (sterfte aan) hart- en vaatziekten.⁵⁴ Een kleine toename van lichamelijke activiteit is al gunstig. Adviseer een leefstijl die aansluit op 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.⁵⁵
- **Gewichtsverlies**
Adviseer patiënten met overgewicht om af te vallen. Bij patiënten met een BMI > 25 kg/m² leidt 5 tot 10% gewichtsverlies tot lagere glucosewaarden, een betere vetstofwisseling en een lagere bloeddruk.⁵⁶ Bij nieuw ontdekte diabetes kan men met alleen energierestrictie bij 10 tot 20% van de patiënten een adequate glucoseregulering bereiken.⁵⁷
- **Gezonde voeding**
Geef een voedingsadvies gebaseerd op de Richtlijnen Goede Voeding.⁵⁸ Dit betekent vooral minder gebruik van verzadigd vet en meer onverzadigd vet en vezelrijke koolhydraten (vooral in groente en fruit), en weinig alcohol. Gebruik van (extra) omega-3-vetzuren, vitamine D, vitamine E, zink, vanadium, chroom of kaneel wordt niet aangeraden.⁵⁹

- Verwijs de patiënt voor advies en begeleiding naar een diëtist. De diëtist werkt samen met de patiënt de doelstellingen verder uit. Aandachtspunten zijn: afvallen door het samenstellen van haalbare calorierestrictie 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 insuline, koolhydraatname en koolhydraatverbranding (fysieke activiteit). Soms is het zinvol een patiënt naar een psycholoog te sturen om het eetgedrag in gunstige zin te beïnvloeden.

Streefwaarden bloedglucose en HbA_{1c}

- De nuchtere glucosewaarden worden gebruikt om de dosering van de voorgeschreven medicatie aan te passen.
- Het HbA_{1c} geeft informatie over de instelling van de patiënt in de voorafgaande acht tot twaalf weken.
- Bepaal aan de hand van het HbA_{1c} of de beoogde glykemische instelling is behaald en of moet worden overgegaan tot een nieuwe stap in het stappenplan (zie *Bloedglucoseverlagende middelen*).

Een kortdurende hoge glucosewaarde met een snelle correctie heeft minder impact op het HbA_{1c} dan een chronisch verhoogd bloedglucose met minder hoge pieken. Een hoge nuchtere glucosewaarde bij een goed HbA_{1c} kan worden beschouwd als een momentane uitschieter of als beginnende ontregeling, maar sommige patiënten hebben consistent een relatief hoge nuchtere glucosewaarde, terwijl het HbA_{1c} goed is. Ondanks het feit dat bij patiënten die geen insuline gebruiken er doorgaans een redelijke correlatie bestaat tussen het HbA_{1c} en de nuchtere glucosewaarde, hoeft een hoge nuchtere glucosewaarde niet altijd direct tot intensivering van de behandeling te leiden. Blijkt bij de volgende nuchtere glucosemeting deze waarde opnieuw te hoog, dan wordt het HbA_{1c} bepaald. Bij een HbA_{1c} beneden de streefwaarde is intensivering van de behandeling niet nodig en is in het vervolg het HbA_{1c} leidend voor aanpassing van de medicatie.

Tabel 3

Streefwaarden glykemische parameters

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

Tabel 4

Bloedglucoseverlagende middelen

Medicament	Werkning	Bijwerkingen	Contra-indicaties
Metformine ^{64,65}	<ul style="list-style-type: none"> remt gluconeogenese in de lever en verbetert insulinegevoeligheid lichte daling van LDL-cholesterol en totale cholesterol verlaagt mogelijk de mortaliteit en macrovasculaire en diabetesgerelateerde morbiditeit 	<ul style="list-style-type: none"> gastro-intestinale bijwerkingen, hoofdpijn, vermoeidheid, smaakstoornis melkzuuracidose [geen verhoogd risico bij rekening houden met contra-indicaties; staken bij braken, diarree en/of dreigende dehydratie] 	<ul style="list-style-type: none"> ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 10 ml/min/1,73 m²) ernstige leverfunctiestoornis hypoxie bij hart- en vaatziekten [bijv. gedecompenseerd ernstig hartfalen, respiratoir falen en recent myocardinfarct] slechte voedingstoestand fors alcoholgebruik
Sulfonylureum-derivaten [voorkeur gliclazide] ^{66,67,68}	<ul style="list-style-type: none"> bevordert afgifte van insuline uit de bètacellen mogelijk vermindering van microvasculaire complicaties 	<ul style="list-style-type: none"> gewichtstoename [ca. 2 kg] hypoglykemie [ernstige hypoglykemie 0-2%, kans gering bij gliclazide en tolbutamide] zelden: gastro-intestinale bijwerkingen, huiduitslag, leverfunctiestoornis, pancytopenie 	<ul style="list-style-type: none"> ernstige nierfunctiestoornis [gliclazide: eGFR < 10 ml/min/1,73 m²] ernstige leverfunctiestoornis
Insuline ⁶⁸⁻⁹⁸	<ul style="list-style-type: none"> stimuleert opname van glucose door de cellen en verlaagt de afgifte van glucose door de lever bevordert de glycogeenvorming en vermindert de gluconeogenese bevordert eiwitsynthese, remt lipolyse 	<ul style="list-style-type: none"> gewichtstoename [ca. 0,5-3 kg, afhankelijk van schema en dosering] hypoglykemie [ernstige hypoglykemie bij 1 dd NPH-insuline 0-4,4%] huidreacties bij de injectieplaats lipodystrofie initiële toename retinopathie 	
Dipeptidyl-peptidase-4-remmers [DPP-4-remmers, bijv. sitagliptine, linagliptine] ^{69,71-74}	<ul style="list-style-type: none"> stimuleert insulinesecretie en remt glucagonafgifte op glucose-afhankelijke basis 	<ul style="list-style-type: none"> gewichtstoename [ca 0,5-1,0 kg] mogelijk: [fatale] pancreatitis, [acute] nierfunctiestoornis, interstitiële longziekten, gastro-intestinale bijwerkingen 	<ul style="list-style-type: none"> ernstige nierfunctiestoornis [eGFR < 10 ml/min/1,73 m²] ernstige leverfunctiestoornis ernstig hartfalen [saxagliptine] pancreatitis in voorgeschiedenis combinatie met ACE-remmer bij angio-oedeem in voorgeschiedenis
Glucagon-lijke peptide-1-receptoragonisten [GLP-1-receptoragonisten, bijv. liraglutide, exenatide] ^{69,75-78}	<ul style="list-style-type: none"> stimuleert insulinesecretie en remt glucagonafgifte op glucose-afhankelijke basis 	<ul style="list-style-type: none"> misselijkheid, braken, diarree en andere gastro-intestinale bijwerkingen huidreacties bij de injectieplaats mogelijk: toename galstenen, retinopathie, smaakstoornissen, bovensteluchtweginfecties, slapeloosheid zelden: darmobstructie, anafylaxie onbekend: schildkliercarcinoom, pancreascarcinoom 	<ul style="list-style-type: none"> pancreascarcinoom terughoudendheid bij pancreatitis in voorgeschiedenis schilddkliercarcinoom [diabetische] gastroparese ernstige nierfunctiestoornis [eGFR < 10 ml/min/1,73 m²: liraglutide, dulaglutide; eGFR < 30 ml/min/1,73 m²: lixisenatide, exenatide] ernstige leverfunctiestoornis ernstig hartfalen
Natrium-glucose-cotransporter-2-remmers [SGLT-2-remmers, bijv. empagliflozine, canagliflozine] ^{69,79-82}	<ul style="list-style-type: none"> blokkeert terugresorptie van glucose uit de voorurine naar het bloed, waardoor meer glucose-excretie met de urine 	<ul style="list-style-type: none"> genitale schimmelinfecties mogelijk: volumedepletie, verhoogd fractuurrisico, urineweginfecties, [euglykemische] ketoacidose, nierfalen zelden: noodzaak tot amputatie van de onderste ledematen [vooral tenen], anafylaxie 	<ul style="list-style-type: none"> nierfunctiestoornis [eGFR < 60 ml/min/1,73 m²] ernstige leverfunctiestoornis perifeer arterieel vaatlijden amputatie in de voorgeschiedenis
Pioglitazon ^{69,83-85}	<ul style="list-style-type: none"> verbetert insulinegevoeligheid door activatie van de kernreceptor peroxisomal proliferator activated gamma [PPAR-gamma] verlaagt triglyceriden- en vetzuurplasmawaarden 	<ul style="list-style-type: none"> gewichtstoename [ca. 1-2 kg] oedeem mogelijk: verhoogd fractuurrisico, blaaskanker, hartfalen, pneumonie, bovensteluchtweginfecties overgevoelighedsreacties en anafylaxie, macula-oedeem, slapeloosheid 	<ul style="list-style-type: none"> [verhoogd risico op] hartfalen [vermoeden van] leveraandoeningen terughoudendheid in combinatie met insuline [vooral bij ouderen]
Acarbose ⁸⁶	<ul style="list-style-type: none"> vertraagt afbraak in de darm van di-, oligo- en polysacchariden tot monosacchariden. 	<ul style="list-style-type: none"> gastro-intestinale klachten, m.n. flatulentie en diarree [minder bij titreren] stijging leverenzymen en leverfunctiestoornissen 	<ul style="list-style-type: none"> ernstige nierfunctiestoornis [eGFR < 10 ml/min/1,73 m²] ernstige leverfunctiestoornis [verhoogd risico op] darmobstructie terughoudendheid bij darmziekten
Repaglinide ⁸⁷	<ul style="list-style-type: none"> stimuleert afgifte van insuline door de bètacellen werkingsduur gedurende de maaltijd 	<ul style="list-style-type: none"> buikpijn, diarree, gewichtstoename [ca. 1-2 kg] hypoglykemie overgevoelighedsreacties 	<ul style="list-style-type: none"> ernstige nierfunctiestoornis [eGFR < 10 ml/min/1,73 m²] ernstige leverfunctiestoornis

Een goede nuchtere glucosewaarde bij een hoog HbA_{1c} duidt erop dat de patiënt mogelijk minder goed is gereguleerd dan de nuchtere waarde suggereert.

De streefwaarden voor het bloedglucosegehalte zijn vermeld in [tabel 3].

De streefwaarde van het HbA_{1c} is afhankelijk van de leeftijd, behandeling en ziekteduur.^{60,61,62} Op basis hiervan zijn er vier categorieën te onderscheiden.

Factoren zoals aanwezigheid van micro- en/of macrovasculaire complicaties, comorbiditeit, kwetsbaarheid, risico's van eventuele hypoglykemie, levensverwachting, haalbaarheid en motivatie van de patiënt kunnen redenen zijn om, in overleg met de patiënt, van deze indeling af te wijken.

1. HbA_{1c}-streefwaarde ≤ 53 mmol/mol: alle patiënten jonger dan 70 jaar, evenals patiënten van 70 jaar en ouder mits alleen behandeld met leefstijladviesing of metformine monotherapie (onafhankelijk van ziekteduur).
2. HbA_{1c}-streefwaarde 54-58 mmol/mol: patiënten van 70 jaar en ouder met een ziekteduur korter dan 10 jaar vanaf behandelstap 2 [tabel 5].
3. HbA_{1c}-streefwaarde 54-64 mmol/mol: patiënten van 70 jaar en ouder met een ziekteduur van 10 jaar of langer, vanaf behandelstap 2 [tabel 5].
4. Een hogere streefwaarde geldt voor kwetsbare ouderen en mensen met een korte levensverwachting (arbitrair: korter dan 5 jaar). Er is bij deze patiënten geen bewijs dat een laag HbA_{1c} zinvol is.^{61,63} Het behandeldoel is vooral het voorkomen van symptomatische hypo- of hyperglykemie. Glucosewaarden van 6-15 mmol/l en HbA_{1c}-waarden van 53-69 mmol/mol zijn bij deze patiënten acceptabel.

Overweeg bij patiënten van 70 jaar en ouder bij wie de HbA_{1c}-waarde op metformine monotherapie oploopt tot boven 53 mmol/mol, direct een sulfonylureumderivaat toe te voegen. Wacht daarmee niet tot het HbA_{1c} de bovengrens van de nieuwe streefwaarde (bij stap 2) heeft bereikt. Bespreek deze afweging met de patiënt en betrek daarbij de eerdergenoemde factoren. Het direct toevoegen

Tabel 5

Stappenplan bloedglucoseverlagende middelen

Stap 1	Metformine
Stap 2	Voeg een sulfonylureumderivaat toe (bij voorkeur gliclazide)
Stap 3	Voeg (middel)langwerkende insuline eenmaal daags toe (bij voorkeur NPH-insuline) Alternatief: DPP-4-remmer of GLP-1-receptoragonist*
Stap 4	Intensiveer insulinebehandeling Alternatief: DPP-4-remmer of GLP-1-receptoragonist*

* Op indicatie bij een HbA_{1c} < 15 mmol/mol boven de streefwaarde, zie [tabel 7].

van een sulfonylureumderivaat bij het oplopen van het HbA_{1c} boven 53 mmol/mol is eerder van toepassing naarmate de patiënt vitaler is en gemotiveerd.

Bloedglucoseverlagende middelen

De kenmerken van de beschikbare (groepen) bloedglucoseverlagende middelen zijn samengevat in [tabel 4]. Start met bloedglucoseverlagende medicatie indien het niet lukt om met niet-medicamenteuze behandeling de streefwaarden voor het HbA_{1c} te bereiken. Volg hierbij het stappenplan [tabel 5].

In [tabel 6] staan de doseringen van (voorbeelden van) de middelen die in het stappenplan zijn opgenomen.⁶⁴⁻⁹⁸

Algemene uitgangspunten bij de medicamenteuze behandeling

De medicamenteuze behandeling is samengevat in [tabel 5]. Hanteer de volgende algemene principes bij de medicamenteuze behandeling:

- Start de orale bloedglucoseverlagende middelen in de startdosering [tabel 6].
- Verhoog de dosering elke twee tot vier 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 dat de diagnose gesteld wordt bij glucosewaarden > 20 mmol/l in combinatie met klachten als gevolg van hyperglykemie (dorst, polydipsie, polyurie, vermagering). Overweeg in dit geval ook metformine te starten. 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 glucose > 15 mmol/l):
 - probeer de oorzaak te achterhalen (zoals comedatie, 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 twee weken op en start zo nodig met insuline;
 - voor het beleid bij een ernstige acute hyperglykemische ontregeling, zie de beslisboom hyperglykemie (als bijlage opgenomen bij deze standaard op www.nhg.org).
- Besteed bij elk consult, en ook voorafgaand aan de overgang naar een volgende stap, aandacht aan het belang van een gezonde leefstijl (en bespreek eventuele belemmeringen om de geïndiceerde interventies toe te passen) en juist gebruik van de medicatie.
- Ga over naar de volgende stap als ophoging van de dosis door bijwerkingen of door het bereiken van de maximale dagdosis niet meer mogelijk is én het HbA_{1c} boven de streefwaarde ligt.
- Ga ook over naar de volgende stap indien behandeling met een van de middelen uit het stappenplan op bezwaren (bijwerkingen, contra-indicaties, interacties) stuit. Continueer de metformine en overweeg dit ook voor het sulfonylureumderivaat.

Tabel 6

Doserings van (voorbeelden van) bloedglucoseverlagende middelen uit het stappenplan

Stofnaam	Preparaat	Min./max. dagdosering	Startdosering	Dosering bij verminderde nierfunctie	Gebruiksadvies
Stap 1					
Metformine	Tablet 500/850/1000 mg	500-3000 mg	500 of 850 mg 1 dd	eGFR 10-30 ml/min/1,73 m ² : max. 500 mg 1 dd; eGFR 30-50 ml/min/1,73 m ² : 500 mg 2 dd* eGFR 50-60 ml/min/1,73 m ² : 500 mg 2-3 dd*	Tijdens of na maaltijd Instrueer de patiënt om contact op te nemen bij braken, bij koorts, en/of bij ernstige diarree.
Stap 2					
Gliclazide [sulfonyl- ureumderivaat]	Tablet [mga]* 80 mg [middellangwerkend]	80-240 mg	80 mg 1 dd	eGFR > 10 ml/min/1,73 m ² : dosisaan- passing niet nodig	1-3 dd bij maaltijd
	Tablet [mga]* 30/60 mg [langwerkend]	30-120 mg	30 mg 1 dd	eGFR > 10 ml/min/1,73 m ² : dosisaan- passing niet nodig	1 dd bij ontbijt
Stap 3					
NPH-insuline [insuline isofaan]	100 E/ml	geen maximum [onderhoudsdosis meestal 0,3-1,0 E/kg lichaamsgewicht per dag]	10 E 1 dd	dosisaanpassing niet nodig [bij stabiel verminderde nierfunctie]	1 dd tussen avondeten en bedtijd
Sitagliptine [DPP-4-remmer]	Tablet 25/50/100 mg	100 mg	100 mg 1 dd	eGFR 10-30 ml/min/1,73 m ² : 25 mg 1 dd; eGFR 30-50 ml/min/1,73 m ² : 50 mg 1 dd	1 dd
Liraglutide [GLP-1-receptoragonist]	Injectievloeistof 6 mg/ml	0,6 -1,8 mg	0,6 mg 1 dd, na minimaal 1 week 1,2 mg 1 dd	eGFR > 10 ml/min/1,73 m ² : dosisaan- passing niet nodig	1 dd subcutaan in buik, dij of bovenarm, op vast tijdstip

* Gliclazide heeft twee verschillende tabletpreparaten met verschillende farmacokinetische eigenschappen; 1 tablet 80 mg gliclazide mga [middellangwerkend] komt ongeveer overeen met 1 tablet 30 mg gliclazide mga [langwerkend]. In verband met de farmacokinetische verschillen kunnen de preparaten niet gecombineerd worden. Wissel ook niet tussen de preparaten.

* Eventueel in individuele gevallen op te hogen in overleg met de nefroloog.

- Overweeg de medicatie af te bouwen bij kwetsbare ouderen en mensen met een beperkte levensverwachting (ar-

bitrair: korter dan vijf jaar). Richt de behandeling bij deze patiënten vooral op het voorkomen van symptomati-

sche hypo- of hyperglykemie (globale streefwaarden glucose 6-15 mmol/l; daarboven ontstaan vaak klachten. Een HbA_{1c} tot 69 mmol/mol is acceptabel).⁶¹

- Het [kader Diabetes mellitus type 2 en ramadan] bevat adviezen over de begeleiding van moslims met diabetes mellitus type 2 rondom de ramadan.

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 onregelings 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, moet de medicatie worden aangepast om de kans op hypoglykemieën zo laag mogelijk te houden.⁹⁹ Zie voor adviezen over medicatie en zelfcontrole de brochure 'Diabetes en ramadan' van de Nederlandse Diabetes Federatie op <https://www.diabetesfederatie.nl/diabetes-en-ramadan>.

TOELICHTING BIJ HET STAPPENPLAN 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.⁶⁴

Aandachtspunten bij de behandeling:

- Staak de metformine tijdelijk bij (dreigende) dehydratie, bijv. bij intercurrente ernstige diarree, braken of koorts; vooral bij een verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) 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 m² in een dosering van maximaal 500 mg 1 dd voor.

Stap 2 Sulfonylureumderivaten

Sulfonylureumderivaten verminderen mogelijk het optreden van microvasculaire complicaties. De middelen hebben een gunstig bijwerkingenprofiel en de veiligheid op de lange termijn wordt aangenomen.⁶⁶

Aandachtspunten bij de behandeling:

- 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 m²) 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.⁶⁷
- 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). Omdat het twee verschillende tabletpreparaten zijn met verschillende farmacokinetische eigenschappen, bestaat bij uitwisseling de kans op hypoglykemieën. Wissel daarom niet tussen de twee verschillende preparaten gliclazide en combineer ze niet; leg dit ook aan de patiënt uit.⁶⁸
- Glibenclamide wordt ontraden in

Tabel 7

Keuzemogelijkheden stap 3 en 4, indien behandeling met insuline [of intensiveren van de insulinebehandeling] niet gewenst is

BMI < 30 kg/m ²	DPP-4-remmer
BMI 30-35 kg/m ² ^Δ	1. DPP-4-remmer 2. GLP-1-receptoragonist*
BMI ≥ 35 kg/m ² ^Δ	1. GLP-1-receptoragonist 2. DPP-4-remmer*

* Betrek bij de keuze naast het BMI ook andere factoren, zoals mate van gewenste HbA_{1c}-daling, leefstijl, therapietrouw, contra-indicatie, veiligheid op langere termijn en vergoeding [tabel 4 en 8].

^Δ DPP-4-remmers hebben de voorkeur op basis van toedieningsvorm, vergoedingsvoorwaarden en kosten.

* GLP-1-receptoragonisten hebben de voorkeur in verband met het gunstige effect op het gewicht.

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 m²) 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 de Behandelrichtlijn Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties en de beslisboom hypoglykemie (als bijlage opgenomen bij deze standaard op www.nhg.org).
- Bij hypoglykemieën tijdens de behandeling met tolbutamide of gliclazide is het raadzaam de dosis te verlagen. Vervang glimepiride door gliclazide. Staak het sulfonylureumderivaat bij recidiverende, bij voorkeur gedocumenteerde hypoglykemieën, en ga over naar de volgende stap in het stappenplan.

Stap 3 (Middel)langwerkende insuline (eenmaal daags)

Weeg vanaf deze stap het belang van het strikt halen van de HbA_{1c}-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 dipeptidyl-peptidase-4-remmer (DPP-4-remmer) of glucagon-lijke peptide-1-receptoragonist (GLP-1-receptoragonist) [tabel 7].^{73,77}

(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.^{88,89}

Aandachtspunten bij de behandeling:

- In de aanloopfase is educatie (onder andere leefstijl, therapietrouw, leren meten van de bloedglucosewaarde, spuitinstructie) belangrijk.
- Continueer de metformine en bij voorkeur ook het sulfonylureumderivaat.^{90,91}
- 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.^{89,92,93}
- Insuline degludec en insuline glargine 300 E/ml worden niet aanbevolen.^{94,95} Er zijn geen 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 de bijlage Behandeling met insuline.

DPP-4-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 DPP-4-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) of als het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is (bijvoorbeeld bij beroepsmatige verkeersdeelnemers). Betrek bij de afweging ook factoren zoals mate van gewenste HbA_{1c}-daling, BMI, leefstijl, therapietrouw, noodzaak tot zelfcontrole, contra-indicaties en veiligheid op langere termijn.^{71,73} Zie [tabel 4 en 8] en keuzetabel (www.thuisarts.nl) voor de voor- en nadelen van DPP-4-remmers in vergelijking tot NPH-insuline en GLP-1-receptoragonisten.

Aandachtspunten bij de behandeling:

- Continueer de metformine en het sulfonylureumderivaat. Overweeg de dosering van het sulfonylureumderivaat te verlagen om hypoglykemie te voorkomen.
- Start geen DPP-4-remmers bij een HbA_{1c} ≥ 15 mmol/mol boven de streefwaarde; het glucoseverlagende effect van DPP-4-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 er (nog) geen gegevens bekend uit cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken.⁷¹
- Evalueer de effectiviteit van de behandeling na zes maanden:
 - Behandeling onvoldoende effectief (daling HbA_{1c} < 5 mmol/mol): staak de DPP-4-remmer en start eenmaal daags insuline (eventueel GLP-1-receptoragonist bij een BMI ≥ 30 kg/m², zie GLP-1-receptoragonisten).
 - Idealiter wordt ook de HbA_{1c}-streefwaarde behaald. Indien de behandeling wel effectief is (daling HbA_{1c} ≥ 5 mmol/mol), maar de streefwaarde niet wordt behaald, bespreek dan met de patiënt of overstap 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_{1c} na verloop van tijd oploopt tot boven de streefwaarde: staak de DPP-4-remmer en start eenmaal daags insuline (evt. GLP-1-receptoragonist bij een BMI ≥ 30 kg/m²).
- Het combineren van DPP-4-remmers en GLP-1-receptoragonisten is niet zinvol.

GLP-1-receptoragonisten (alleen op indicatie)

GLP-1-receptoragonisten moeten subcutaan worden toegediend, zelfcontrole is niet nodig. De middelen leiden tot een geringe gewichtsafname (0,5 tot 5,5 kg). De cardiovasculaire veiligheid voor een deel van de GLP-1-receptoragonisten 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 GLP-1-receptoragonisten als alternatief voor eenmaal daags insuline als het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is bij patiënten met een BMI ≥ 35 kg/m². Om voor vergoeding in aanmerking te komen is anno 2018 verwijzing naar een internist nodig voor een eerste voorschrift. Bij een BMI ≥ 30 kg/m² kan het middel ook overwogen worden 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: <http://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/Bijlage2>). Betrek bij de afweging de aanzienlijk hogere kosten van GLP-1-receptoragonisten in vergelijking tot (middel)langwerkende insuline. Andere factoren die een rol spelen bij het maken van een keuze zijn: mate van gewenste HbA_{1c}-daling, toedieningsvorm, noodzaak tot zelfcontrole, contra-indicaties en veiligheid op

Tabel 8

Kenmerken van de bloedglucoseverlagende middelen uit stap 3

	Beknopte weergave kenmerken					
	Toedieningsroute	HbA _{1c} -daling	Kans op hypoglykemieën	Effect op gewicht	Langetermijnveiligheid	Kosten*
(Middel)langwerkende insuline [bij voorkeur NPH-insuline]	Subcutaan	> 18 mmol/mol	Matig	Toename	Goed	Matig [incl. aanvullende kosten zoals bloedglucosemeting]
DPP-4-remmers	Oraal	7-9 mmol/mol	Geen	Toename [gering]	Waarschijnlijk goed	Matig
GLP-1-receptoragonisten	Subcutaan	11-18 mmol/mol	Geen	Afname	Waarschijnlijk goed	Zeer hoog

* Prijscategorieën [kosten per maand, bij gebruik van een gemiddelde dosering]: Laag < € 20 euro; Matig € 20-50; Hoog € 50-100; Zeer hoog > € 100 euro

Tabel 9

Kenmerken van de overige bloedglucoseverlagende middelen

	Toedieningsroute	HbA _{1c} -daling	Beknopte weergave kenmerken			Kosten*
			Kans op hypoglykemieën	Effect op gewicht	Langetermijn-veiligheid	
Acarbose	Oraal	8-9 mmol/mol	Geen	Geen	Goed	Matig
SGLT-2-remmers	Oraal	7-9 mmol/mol	Geen	Afname [gering]	Onbekend	Matig/hoog
Pioglitazon	Oraal	9-11 mmol/mol	Geen	Toename	Slecht	Laag
Repaglinide	Oraal	11 mmol/mol	Klein	Toename	Goed	Laag

* Prijscategorieën [kosten per maand, bij gebruik van een gemiddelde dosering]: Laag < € 20 euro; Matig € 20-50; Hoog € 50-100; Zeer hoog > € 100 euro

langere termijn.^{75,77} Zie [tabel 4 en 8] en keuzetabel (www.thuisarts.nl) voor de voor- en nadelen van GLP-1-receptoragonisten in vergelijking tot de andere middelen.

Aandachtspunten bij de behandeling:

- Continueer de metformine en het sulfonylureumderivaat. Overweeg de dosering van het sulfonylureumderivaat te verlagen om hypoglykemie te voorkomen.
- Start geen GLP-1-receptoragonisten bij een HbA_{1c} ≥ 15 mmol/mol boven de streefwaarde; het glucoseverlagende effect van GLP-1-receptoragonisten is dan te beperkt. Start bij deze patiënten met (middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline).
- Cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken tonen dat exenatide (wekelijkse toediening), lisixenatide 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 geregistreerd in Nederland.⁷⁵
- Evalueer de effectiviteit van de behandeling na zes maanden:
 - Behandeling onvoldoende effectief (daling HbA_{1c} < 5 mmol/mol): staak de GLP-1-receptoragonist en start eenmaal daags insuline.
 - Idealiter wordt ook de HbA_{1c}-streefwaarde behaald. Indien de behandeling wel effectief is (daling HbA_{1c} ≥ 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 GLP-1-receptoragonist en start eenmaal daags insuline.

Stap 4 Intensiveren insulinebehandeling

Schakel over op een tweemaal daags schema 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 DPP-4-remmer of GLP-1-receptoragonist). Continueer de metformine en staak het sulfonylureumderivaat. Zie voor de praktische toepassing de [bijlage Behandeling met insuline].

Overweeg bij een HbA_{1c} < 15 mmol/mol boven de streefwaarde als alternatief voor het intensiveren van de insulinebehandeling een DPP-4-remmer of GLP-1-receptoragonist (als toevoeging aan de eenmaal daags (middel)langwerkende insuline) [tabel 7]. 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.

Ook indien het van groot belang is om hypoglykemieën te vermijden (bijvoorbeeld bij beroepsmatige verkeersdeelnemers), kan behandeling met een van deze middelen overwogen worden. DPP-4-remmers worden anno 2018 in combinatie met insuline niet vergoed. GLP-1-receptoragonisten worden vergoed als toevoeging aan eenmaal daags insuline (optimaal getitreerd) bij een BMI ≥ 30 kg/m². Om voor vergoeding in aanmerking te komen, is anno 2018 verwijzing naar een internist nodig voor een eerste voorschrift (zie voor actuele vergoedingsvoorwaarden: <http://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/Bijlage2>).^{74,78} Overweeg de patiënt naar de internist te verwijzen bij onvoldoende ervaring met het intensiveren van de insulinebehandeling of het toevoegen van een GLP-1-receptoragonist 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 GLP-1-receptoragonist of natrium-glucose-co-transporter-2-remmer (SGLT-2-remmer) zinvol is.

Overige middelen: acarbose, SGLT-2-remmers, pioglitazon, repaglinide

Bij de meeste patiënten wordt met de middelen uit het stappenplan een goede glykemische regulatie bereikt. Indien dit

niet het geval is, kan er voor acarbose, SGLT-2-remmers, pioglitazon of repaglinide worden gekozen. Maak bij de keuze gebruik van onderstaande toelichting en de gegevens in [tabel 4 en 9].

- Acarbose: de toepassing 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 SGLT-2-remmers.⁸⁶
- SGLT-2-remmers: zijn sinds 2013 geregistreerd. Er is nog onvoldoende duidelijkheid over de veiligheid van SGLT-2-remmers op de lange termijn (bijvoorbeeld ketoacidose, noodzaak tot amputaties aan de onderste ledematen (vooral tenen), fracturen). 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. SGLT-2-remmers worden anno 2018 alleen onder voorwaarden vergoed (alleen indien de patiënt niet met de combinatie metformine en een sulfonyleureumderivaat kan worden behandeld en geen insuline gebruikt; zie voor actuele vergoedingsvoorwaarden: <http://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/Bijlage2>).⁷⁹⁻⁸²
- Pioglitazon: gaat mogelijk gepaard met een verhoogd risico op fracturen en er is onduidelijkheid over het optreden van ernstige bijwerkingen, zoals blaaskanker, hartfalen en pneumonie.⁸³⁻⁸⁵
- Repaglinide: is qua werkingsmechanisme te vergelijken met de sulfonyleureumderivaten. 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 eerste lijn en de mogelijkheid tot een eenmaal daagse dosering en de lagere kosten hebben sulfonyleureumderivaten de voorkeur boven repaglinide.⁸⁷

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

De behandeling van andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij patiënten met diabetes mellitus type 2 sluit aan bij de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomangement.

Bloeddrukverlaging

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

- Bij type-2-diabetespatiënten met hypertensie én micro- of macroalbuminurie wordt gestart met een ACE-remmer of angiotensinereceptorblokkeerder (ARB).¹⁰⁰ Deze middelen hebben een gunstig effect op zowel de bloeddruk als het nierfunctieverlies en de progressie naar nierschade. De voorkeur gaat uit naar een ACE-remmer. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ARB's wordt afgeraden.¹⁰¹
- Controleer voordat de patiënt met een ACE-remmer of ARB begint het serumcreatinine en het kalium. Door deze middelen kan de nierfunctie bij mensen bij wie die functie al vermindert is, snel verslechteren. Controleer een week na de start van de behandeling de nierfunctie opnieuw (zie de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomangement).
- Behandel type-2-diabetespatiënten zonder hypertensie maar met micro- of macroalbuminurie en met een levensverwachting van minimaal tien jaar ook met een ACE-remmer.¹⁰² 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.

Lipidenverlaging

De indicatie voor een statine en controle van de lipiden worden gesteld en

uitgevoerd volgens de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomangement.

Overig

- 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 antistolling (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-B₁₂-spiegel bij metforminegebruik. Ook zijn er onvoldoende bewijzen over de medicamenteuze aanpak van een bij metforminegebruik vastgesteld vitamine-B₁₂-tekort bij een normaal Hb en MCV.¹⁰³

Aanvullend beleid gericht op voorkomen en behandelen van 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.¹⁰⁴ Daarnaast vermindert intensieve glykemische controle het risico op micro- en macroalbuminurie vergeleken met conventionele behandeling.¹⁰⁵

Voetproblemen

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

- Ga bij patiënten met drukplekken en overmatige eeltvorming na of het schoeisel het belangrijkste probleem is. Geef in dat geval het advies goed passend schoeisel te kopen; verwijs eventueel naar een podotherapeut. Verwijs bij standsafwijkingen of een abnormaal brede voet naar een podotherapeut, revalidatiearts of orthopedisch chirurg met expertise op het terrein van voetproblemen bij diabetespatiënten.
- Bij alle diabetespatiënten moet minstens eenmaal per jaar de voeten worden onderzocht door een daartoe geschoolde zorgverlener. Voor de follow-up wordt gebruikgemaakt van de gemodificeerde Sims' classificatie. Iedere (voet)professional die bekwaam is in het uitvoeren van onderzoek naar risicofactoren voor de diabetische voet kan de classificatie uitvoeren.
 - Sims 0: geef voorlichting en educatie over voetzorg en goede schoenen.
 - Sims 1: overweeg, als daar aanleiding toe is, de patiënt te verwijzen naar een pedicure met diabetesaantekening.
 - Sims 2 of 3: de podotherapeut is de hoofdbehandelaar van de risicofactoren op een ulcus; de pedicure met diabetesaantekening kan ingezet worden voor de voetzorg.
- Verwijs patiënten met een ulcus met spoed naar een 'voetenteam' indien er sprake is van ≥ 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 gelegd kan worden, kan door de huisarts worden behandeld, bij voorkeur in samenwerking met een podotherapeut:
 - bij een beperkte cellulitis zonder systemische tekenen van infectie: schrijf een oraal antibioticum voor

(zie de NHG-Standaard Bacteriële huidinfecties).¹⁰⁶ 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 twee weken met dit beleid geen genezing of genezingstendens of verslechtert het ulcus in deze periode, verwijs de patiënt dan alsnog.

- Zorg bij pijn door neuropathie voor pijnbestrijding (zie de NHG-Standaard Pijn).

Bariatrische chirurgie

Een patiënt kan in aanmerking komen voor bariatrische chirurgie indien de BMI ≥ 35 kg/m² is én de gangbare niet-chirurgische behandelingen niet hebben geresulteerd in blijvend gewichtsverlies of -behoud.

- Bariatrische chirurgie leidt tot een aanzienlijk gewichtsverlies, verbetering van cardiovasculaire risicofactoren en vermindering van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (zie de NHG-Standaard Obesitas).
- Ook leidt het tot verbetering van de glykemische regulatie, waarbij de gewichtsafname niet de enige determinant lijkt. Verbetering van de insulinerespons na bariatrische chirurgie werd niet in dezelfde mate gezien na gewichtsvermindering na dieettherapie.
- Na bariatrische chirurgie herstelt de glucosespiegel vaak tot normale waarden.¹⁰⁷
- Deze voordelen moeten worden afgewogen tegen de kans op postoperatieve complicaties en mortaliteit.¹⁰⁸

Er zijn verschillende operatieve behandelingen, elk met specifieke voor- en nadelen.¹⁰⁹ De patiënt wordt gescreend door een multidisciplinair team (internist, chirurg, anesthesist, psycholoog, diëtist, fysiotherapeut). Hij moet voldoende gezond zijn om anesthesie en chirurgie te ondergaan en moet de noodzaak van langdurige follow-up begrijpen en bereid zijn hieraan mee te werken. Ook moet de patiënt beseffen dat hij na bariatrische chirurgie levenslang een streng dieet en voedingssupplementen moet gebruiken. Verwijdering van overtollige buikhuid kan naderhand nodig zijn.

loog, diëtist, fysiotherapeut). Hij moet voldoende gezond zijn om anesthesie en chirurgie te ondergaan en moet de noodzaak van langdurige follow-up begrijpen en bereid zijn hieraan mee te werken. Ook moet de patiënt beseffen dat hij na bariatrische chirurgie levenslang een streng dieet en voedingssupplementen moet gebruiken. Verwijdering van overtollige buikhuid kan naderhand nodig zijn.

Controles

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

Driemaandelijke controles

De praktijkondersteuner kan de driemaandelijke controles zelfstandig uitvoeren. Op indicatie controleren de praktijkondersteuner en huisarts de patiënt gezamenlijk. Bij patiënten die zowel een goed(e) of acceptabel(e) nuchtere bloedglucosewaarde/HbA_{1c}, lipidspectrum als bloeddruk hebben, volstaat in principe een zesmaandelijke controle.¹¹⁰

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, kan ervoor worden gekozen de postprandiale waarde, bijvoorbeeld twee uur na de lunch, als parameter voor de behandeling te nemen. Dit beleid moet dan bij de betreffende patiënt wel worden gecontinueerd.

Bij patiënten die met meermaals daags insuline worden behandeld, is in plaats

van de nuchtere waarde de 4-punts-glucosedagcurve maatgevend voor eventuele aanpassing van de insulinedosering; daarnaast wordt drie- of zes-maandelijks het HbA_{1c} bepaald.

Jaarlijkse controles

- Evalueer de individuele streefwaarden.
- Informeer naar het algemeen welbevinden, eventuele visusproblemen, angina pectoris, claudicatio intermitens, 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 de NHG-Standaard Depressie).
- Wees alert op cognitieve problemen die mogelijk van invloed zijn op het medicatiegebruik.

Verricht ook als de patiënt geen klachten heeft bij de jaarlijkse controle lichamelijk onderzoek gericht op het ontdekken van chronische complicaties. Bepaal het lichaamsgewicht, meet de bloeddruk en beoordeel de conditie van de voeten en inspecteer bij insulinegebruikers de spuitplaatsen. Inspecteer ook de mond (let op tekenen van parodontitis) en adviseer tweemaal per jaar bezoek aan de tandarts en/of mondhygiënist.¹¹¹

Bij de jaarlijkse controle wordt uitvoeriger laboratoriumonderzoek verricht: nuchtere glucose, HbA_{1c}, serumcreatinine, eGFR en serumkalium.

Bepaal bij alle patiënten jaarlijks de albumine-creatinineratio of de albumineconcentratie in de urine.

Na de eerste controle wordt de funduscontrole tweejaarlijks herhaald.¹¹² Als er geringe tekenen van retinopathie zijn (enkele aneurysmata) is jaarlijkse

funduscontrole aangewezen. Indien substantiële diabetische retinopathie aanwezig is, wordt de patiënt voor diagnostiek verwezen naar de oogarts. De oogarts bepaalt daarna de controlefrequentie; de huisarts bewaakt of de controles daadwerkelijk plaatsvinden.

Beleid bij intercurrente ziekten

Aandoeningen die gepaard gaan met koorts, braken of diarree interfereren met het glucosemetabolisme en kunnen vooral bij patiënten die insuline gebruiken een hypo- of hyperglykemie veroorzaken. Daarnaast kan bestaande nierfunctievermindering verergeren, met potentieel ernstige gevolgen. Ter preventie van dehydratie wordt extra vochtinname in de vorm van bouillon aanbevolen en tijdelijke aanpassing van de bloedglucoseverlagende behandeling op geleide van de bloedglucosewaarden. Het insulinegebruik mag niet worden gestaakt, ook niet als minder voedsel wordt ingenomen. Wel moet worden bezien of en zo ja, op welke wijze de insulinedosering moet worden aangepast. Bewaak de bloedglucosewaarden en de vochtinname van een diabetespatiënt met koorts, braken of diarree zorgvuldig.¹¹³ Staak bij dreigende dehydratie de metformine.

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 gestaakt. Frequente (zelf)controle van de bloedglucose is noodzakelijk.

Bij patiënten die behandeld worden met insuline en bij wie dehydratie dreigt, kan het volgende schema worden gehanteerd:

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

Beleid bij hypo- en hyperglykemie in de acute fase

- 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.¹¹⁴
- 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 op www.nhg.org).

Consultatie en verwijzing

In verschillende situaties is verwijzing naar een andere hulpverlener wenselijk.

- Voor uitgebreid voedingsadvies na diagnose en voor overschakeling op insuline: naar de diëtist.

- Bij afwijkingen bij funduscontrole: naar de oogarts:¹¹⁵
 - binnen drie tot zes maanden bij harde exsudaten buiten één papildiameter van de fovea, bij snelle sterke verbetering van de metabole controle en bij nierproblematiek;
 - binnen een maand bij proliferatieve retinopathie, bij macula-oedeem of harde exsudaten binnen één papildiameter van de fovea en bij onverklaarbare visusdaling of onverklaarbare bevindingen;
 - binnen een week bij vaatnieuwvormingen, preretinale of glasvochtbloeding en bij rubeosis iridis.
- Bij (verdenking op) een mononeuropathie (van met name de hersenzenuwen): naar de neuroloog.
- Voor het aanleren van zelfcontroles of bij overzetting op insuline: naar de diabetesverpleegkundige of praktijkondersteuner.
- Voor instelling op insuline bij afwezigheid van randvoorwaarden of voldoende deskundigheid van de huisarts: naar de internist.
- Bij onvoldoende glykemische regulatie ondanks optimale titratie intensieve insulinebehandeling: naar de internist.
- Bij 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 perifere 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 genezings-tendens binnen twee weken: naar een voetenteam.
- Bij chronische nierschade:

- Consultatie nefroloog:
 - patiënten < 65 jaar en een eGFR van 45 tot 60 ml/min/1,73 m² en patiënten > 65 jaar en een eGFR van 30 tot 45 ml/min/1,73 m².
- Verwijzing nefroloog:
 - patiënten met macroalbuminurie (proteïnurie) ongeacht de hoogte van de eGFR;
 - patiënten < 65 jaar en een eGFR < 45 ml/min/1,73 m²;
 - patiënten > 65 jaar en een eGFR < 30 ml/min/1,73 m²;
 - vermoeden van een onderliggende nierziekte.¹¹⁶
- Vrouwen met diabetes mellitus type 2 en zwangerschapswens of zwangerschap: naar de internist.
- Bij verdenking op MODY of LADA: consultatie of verwijzing naar de internist.
- Bij klachten van gebit of mond: naar tandarts en/of mondhygiënist.

Praktijkvoeringsaspecten

In veel huisartsenpraktijken wordt de zorg voor type-2-diabetespatiënten geleverd binnen de kaders van een zorggroep.¹¹⁷ 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.¹¹⁸ De NDF Zorgstandaard biedt indicatoren om inzicht te verkrijgen in de geleverde zorg door het meten van prestaties en het vergelijken van uitkomsten.¹¹⁹

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

- protocollaire opzet;¹²⁰
- sluitend afspraak- en oproepsysteem;
- adequate registratie in het Huisarts Informatie Systeem respectievelijk Ketenzorg Informatie Systeem van de gegevens die worden verzameld

bij periodieke controles. Op basis van deze kernset van gegevens (de e-diabetes kernset) kunnen ook berekeningen worden gemaakt die tot indicatoren leiden;

- structurele samenwerking met praktijkondersteuner, diabetesverpleegkundige, diëtist en internist/kaderhuisarts;
- afstemming van de zorg met andere hulpverleners, zoals internist-nefroloog, podotherapeut en apotheker;
- periodieke evaluatie van bovengenoemde aspecten.

De complexiteit van deze NHG-Standaard bemoeilijkt de implementatie van de aanbevelingen. Om de uitvoerbaarheid van de richtlijnen te bevorderen, wordt verwezen naar de NHG-PraktijkWijzer Diabetes mellitus type 2. Hierin wordt praktische ondersteuning geboden aan alle betrokken disciplines. De minimaal vast te leggen gegevens over de diabeteszorg zijn samengevat in de diabetes kernset (NAD/NDF 2012), die ook het NHG heeft goedgekeurd (zie www.diabetesfederatie.nl/zorg/data-en-indicatoren.html). Deze gegevens sluiten aan bij de zorg zoals die in de NHG-Standaard beschreven staat. Deze gegevens zijn weer te gebruiken als basis voor de indicatoren over de diabeteszorg. Raadpleeg voor de beschrijving van de diabetesindicatoren de website van het NHG: Overzicht en definitie van diabetesindicatoren huisartsenzorg [2012] en Overzicht van de NHG/LHV indicatoren diabeteszorg, de subset van indicatoren vastgesteld door Bureau ZiZo huisartsenzorg en Chronische Zorg' [2011].

TOTSTANDKOMING EN METHODEN

Zie voor het deel Totstandkoming en methoden de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

Bijlage Behandeling met insuline

ACHTERGROND

Insuline is de meest effectieve manier om de glucosespiegel te verlagen. Overweeg behandeling met insuline als met educatie en een maximaal haalbare of maximaal toegestane dosis van combinatietherapie van metformine en een sulfonyleureumderivaat de individuele streefwaarden voor de glykemische instelling niet worden gehaald.^{89,90} Soms kan tijdelijk gebruik van insuline noodzakelijk zijn, bijvoorbeeld bij gebruik van corticosteroiden (zie het document *Beleid bij (tijdelijk) gebruik van corticosteroiden* (als bijlage opgenomen bij deze standaard op www.nhg.org)) of tijdens een koortsende ziekte. Weeg zowel de start als intensivering van de insulinebehandeling zorgvuldig af. Houd rekening met gewichtstoename (circa 2 tot 4 kg, afhankelijk van de insulinedosering en het voedings- en beweegpatroon van de patiënt) en 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_{1c} daalt bij intensivering van de insulinebehandeling. Ook wordt niet altijd een goede diabetesregulering bereikt met hoge doseringen. In dat geval is het niet zinvol om de dosering steeds verder op te hogen, maar kan beter gekozen worden voor een ander insulinerégime (of eventueel het toevoegen van een DPP-4-remmer of GLP-1-receptoragonist, indien niet eerder gebruikt).

INSULINETHERAPIE: RANDVOORWAARDEN EN TAKEN

Insulinetherapie kan in de eerste lijn verantwoord worden toegepast, 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), instructie zelfmeting bloedglucose (maken dagcurven), 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: medicatiebewaking, instructies, bijvoorbeeld over bewaarcondities en houdbaarheid insuline.

In de aanloopfase naar insulinegebruik blijft educatie belangrijk.⁹⁶ 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, als bijlage opgenomen bij deze standaard op www.nhg.org), spuitinstructie;
- het bespreken van belemmeringen om met insuline te starten;⁹⁷
- belang van jaarlijkse controle van de bloedglucosemeters en regelmatige

instructie over het gebruik ervan;

- beoordeling fundus: 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 korter dan een jaar geleden gedaan is en er toen geen afwijkingen waren). Overleg bij afwijkingen met de oogarts;
 - overleg bij patiënten met een reeds bekende (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 (achtergrond)retinopathie) moet uiterlijk binnen drie maanden na start van de insulinebehandeling beoordeling van de fundus plaatsvinden (indien dit langer dan een jaar geleden voor het laatst gedaan is).

EENMAAL DAAGS INSULINE [TOEGEVOEGD AAN ORALE BLOED- GLUCOSEVERLAGENDE MIDDELEN]

Handel als volgt:

- Continueer metformine en bij voorkeur ook het sulfonyleureumderivaat.^{90,91} Staak het gebruik van een eventuele DPP-4-remmer of GLP-1-receptoragonist.
- Streefwaarde van het nuchtere bloedglucose is 4,5-8 mmol/l.
- Start met 10 E (middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline) tussen avondeten en voor het slapengaan.

- Bepaal dagelijks het nuchtere glucose en pas elke twee tot drie 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*).

Overige aandachtspunten zijn:

- 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 bijsluiters van de betreffende insuline. Als de bijsluiters 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 twee plaatsen te injecteren.⁹⁸
- Als een stabiele nuchtere glucosewaarde is bereikt, bepaal dan na drie maanden het HbA_{1c}, en vervolgens, afhankelijk van de stabiliteit van de nuchtere waarden, om de drie maanden de nuchtere glucosewaarde en om de drie tot zes maanden het HbA_{1c}.
- Dagcurven zijn alleen nodig bij een discrepantie tussen de nuchtere waarde en het HbA_{1c} (zie *Streefwaarden bloedglucose en HbA_{1c}*).
- In geval van hypoglykemie: zie *Beleid bij hypoglykemie*.
- Overweeg in geval van erg wisselende glucosewaarden (ondanks een correcte injectietechniek) de NPH-insuline te vervangen door een langwerkend insuline-analoog om te zien of daarmee een voorspelbaarder glucosebeheer 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, kan men overschakelen 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) (alternatief DPP-4-remmer, GLP-1-receptoragonist, zie *hoofdstekst*).

Bij het maken van een keuze tussen deze twee insulinerregimes, spelen onder andere de volgende factoren een rol: patiëntkenmerken (leefpatroon, vaste werktijden, fysieke activiteit, gezondheidsvaardigheden), de mogelijkheid tot zelfcontrole en zelfaanpassing van de insulinedosering en 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 simpler schema dan een basaal bolusregime kan het een goede keuze zijn.

Indien wordt overgeschakeld 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 twee delen: geef twee derde van het aantal E vóór het ontbijt en een derde 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 een, twee of drie 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 sulfonylureumderivaat;
- bij overschakeling van eenmaal daags insuline naar een basaal bolusregime: start met 4 E snelwerkend insuline-analoog bij de betreffende maaltijd en verhoog zo nodig stapsgewijs met 2 E. Continueer de (middel)langwerkende insuline in ongewijzigde dosering;
- bij overschakeling van een tweemaal daags schema naar een basaal bolusregime: neem 80% van de totale dagdosis insuline en verdeel deze hoeveelheid in vier 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 (MEERMAAL DAAGS INSULINE)

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 ten minste eenmaal per maand een glucosedagcurve en bepaal het HbA_{1c} om de drie of zes maanden. Als de glykemische regulatie onvoldoende blijft, is consultatie van 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 de paragraaf *Beleid bij hypo- en hyperglykemie in de acute fase*, de Behandelrichtlijn Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties en de beslisboom hypoglykemie (als bijlage opgenomen bij deze standaard op www.nhg.org).
- 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 sulfonylureumderivaat: verlaag de dosering van het sulfonylureumderivaat. Vervang glibenclamide en glimepiride door gliclazide.

Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk het beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

- Staak het sulfonylureumderivaat bij onvoldoende effect van deze maatregelen.
- Pas zo nodig de insulinedosering aan. Bij geobjectiveerde 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

Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistent, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke afspraken waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd, en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen. Evenmin bevatten standaarden gedetailleerde aanwijzingen over de beoordeling van het spoedeisende karakter van een hulpvraag als de patiënt zich telefonisch meldt bij de triagist tijdens avond-, nacht- en weekenddiensten of bij de praktijkassistent tijdens praktijkuren. Meer gedetailleerde informatie hierover is te vinden in de NHG-TriageWijzer. Ook bij telefonische spoedbeoordeling geldt dat de huisarts verantwoordelijk blijft en moet toezien op de kwaliteit.

- effect hebben, de NPH-insuline te vervangen door een langwerkend insulineanaloog (insuline glargine 100 E/ml, insuline detemir. Insuline degludec en insuline glargine 300 E/ml worden niet aanbevolen).^{92,94,95}
- Overweeg om bij recidiverende, ernstige hypoglykemieën én aanwezigheid van adequate mantelzorg glucagon voor te schrijven.

NOTEN

1 Diabetes mellitus type 2

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

2 Genetische factoren

Het belang van genetische factoren blijkt vooral uit het feit dat als de ene helft van een eenziige tweeling diabetes mellitus type 2 ontwikkelt, in 60 tot 90% van de gevallen ook de ander de ziekte krijgt [Cohen 2006a]. Verder bleek uit onderzoek dat het absolute risico om diabetes te krijgen vóór het 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% [Kobberling 1990]. Tegelijkertijd is de individuele bijdrage van de diverse genpolymorfismen aan het risico bescheiden (relatief risico 1,1 tot 1,2 voor de meest bijdragende genen). De genen die van invloed zijn op het ontstaan van type-2-diabetes, spelen veelal een rol bij de vorming en het functioneren van bètacellen in de alveesklier, maar ook bij nuchtere glucosewaarden en overgewicht. Schattingen van het aantal betrokken genen lopen sterk uiteen van circa 18 tot 50 [Frazer 2009, Kaput 2007].

3 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 [Baan 2011b]. Het aantal volwassen Nederlanders met overgewicht (BMI ≥ 25 kg/m²) is de afgelopen 30 jaar gestegen van 1 op de 3 naar bijna de helft. Het percentage mensen met ernstig overgewicht (BMI ≥ 30 kg/m²) is de laatste 30 jaar meer dan verdubbeld (van 5% tot bijna 12%) [Van Bakel 2010]. Ook het percentage mensen met abdominaal overgewicht (gemeten door

buikomvang) is de laatste jaren toegenomen [Visscher 2004]. 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) [Van Bakel 2010].

De incidentie van diabetes neemt toe bij een toename van de middelomtrek [De Vegt 2001]. De vetverdeling blijkt een betere voorspeller van diabetes dan overgewicht vastgesteld met de BMI [Dalton 2003, Folsom 2000]. Bij vrouwen met een buikomvang > 88 cm en mannen met een buikomvang > 102 cm bleek het risico op diabetes 4 keer hoger dan in de controlegroep [Lean 1998]. Gegevens uit 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 [Van 't Riet 2008].

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

4 Insulinegevoeligheid en bèta-celfunctie

De verhouding tussen insulinegevoeligheid en bèta-celfunctie bepaalt de glucosetolerantie [Polonsky 1996]. Zodra een grotere insulinebehoefte niet meer door een hogere insulineproductie kan worden opgevangen zoals bij beginnende bèta-celdisfunctie, ontstaat hyperglykemie [Kahn 2003, Stumvoll 2000]. Bij personen met gestoorde glucosetolerantie

bleek een verminderde bèta-celfunctie de belangrijkste voorspeller van het ontstaan van diabetes [Nijpels 1996].

5 Glucolipotoxiciteit

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

6 Metabool syndroom

De clustering van belangrijke risicofactoren voor hart- en vaatziekten, diabetes en nierziekten wordt wel gedefinieerd als het metabool syndroom. De meest gebruikte definitie volgt de zogenaamde NCEP-ATP-III-criteria. Van een metabool syndroom is sprake indien ten minste 3 van de volgende 5 componenten aanwezig zijn: middelomtrek > 102 cm bij mannen en 88 cm bij vrouwen; triglyceride $\geq 1,7$ mmol/l; HDL-cholesterol $< 1,0$ mmol/l bij mannen en $< 1,3$ mmol/l bij vrouwen; systolische bloeddruk ≥ 130 mmHg of diastolische bloeddruk ≥ 85 mmHg; nuchtere serumglucosewaarde $\geq 6,1$ mmol/l. In een Nederlands crosssectieel 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 [Den Engelsens 2010].

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

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

In een review werd geconcludeerd dat het metabool syndroom is geassocieerd met een tweemaal en anderhalf keer verhoogde kans op respectievelijk cardiovasculaire gebeurtenissen en sterfte door alle oorzaken. Onduidelijk is of dit het risico overschrijdt dat geassocieerd is met de som van de afzonderlijke elementen van het metabool syndroom [Mottillo 2010]. Op basis van deze overwegingen adviseren de Europese en Amerikaanse Diabetesorganisaties het begrip metabool syndroom niet in de klinische praktijk toe te passen [Kahn 2005]. Als screeningsinstrument onder mensen met een vergrote buikomvang valt het echter te overwegen. In 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 [Den Engelsens 2012a].

7 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.

8 Micro- en macrovasculaire complicaties

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

Een meta-analyse van Boussageon komt tot een vergelijkbare conclusie (13 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 myo-

cardinfarct (RR 0,85; 99%-BI 0,74-0,96; $p < 0,001$) [Boussageon 2011].

Het effect van scherpe instelling bij type-2-diabetespatiënten werd onderzocht in de United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [UK prospective diabetes study group 1998a]. In dit grootschalige gerandomiseerde lange-termijnonderzoek 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/m²) 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_{1c} 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 hypo- of hyperglykemie, fataal of niet-fataal myocardinfarct, angina pectoris, hartfalen, nierfalen, enz.) van 46 naar 40,9 per 1000 patiënten/jaar (absolute risicoreductie (ARR) 5,1; 95%-BI 0,8-9,4). Het aantal sterfgevallen als direct gevolg van diabetes was 10,4 per 1000 patiënten/jaar in de intensief behandelde groep versus 11,5 in de conventioneel behandelde groep (niet-significante ARR 1,1; 95%-BI -1,6-3,8). De totale mortaliteit per 1000 patiënten/jaar bedroeg 17,9 respectievelijk 18,9 (niet-significante ARR 1,0; 95%-BI -2,4-4,4). De grootstewinst – 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 [Holman 2008].

9 Type-2-diabetes en prevalentie van verminderde nierfunctie

In een cross-sectioneel onderzoek in een aantal Nederlandse huisartsenpraktijken met 873 patiënten met diabetes mellitus type 2 had 10% (95%-BI 7-15%) van hen een Cockcroft-Gault < 50 ml/min; 23% had een Cockcroft-Gault < 60 ml/min. In deze groep waren vrouwen, ouderen en patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit oververtegenwoordigd. Een licht verminderde nierfunctie bij diagnose, cardiovasculaire morbiditeit bij diagnose en de duur van de diabetes waren voorspellend voor een verminderde nierfunctie [Naushahi 2004]. De huisarts kan de medicatiebewaking ondersteunen door bij een verminderde klaring (< 60 ml/min/1,73 m²) de ICPC-code voor nierfunctiestoornis in te voeren en de daaraan gekoppelde contra-indicaties te activeren.

10 Cardiovasculair risico en risico op eindstadium nierfalen

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

11 Micro- en macroalbuminurie

Albuminurie kan worden onderverdeeld in micro-albuminurie 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 observatieonderzoek (5097 nieuw ontdekte type-2-diabetespatiënten, leeftijd 25 tot 65 jaar, 82% blank, follow-up 10 jaar) [Adler 2003]. Bij het stellen van de diagnose diabetes mellitus type 2 had 6,5% van de patiënten microalbuminurie (albumineconcentratie 50 tot 299 mg/l in ochtendurine bij 2 opeenvolgende jaarcontroles) en 0,7% macroalbuminurie (albumineconcentratie 300 mg/l in ochtendurine bij 2 opeenvolgende jaarcontroles). De jaarlijkse progressie van normoalbuminurie naar microalbuminurie bedroeg 2,0%, van microalbuminurie naar macroalbuminurie 2,8% en van macroalbuminurie naar nierinsufficiëntie (serumcreatinine > 175 micromol/l bij 2 opeenvolgende jaarcontroles of bij het starten van dialyse) 2,3%. Dit betekent dat grofweg jaarlijks 2 tot 3% van de onderzochte populatie naar een volgende categorie in de richting van nierinsufficiëntie opschuift. Van de patiënten met nierinsufficiëntie stierf jaarlijks 19,2% (95%-BI 14,0-24,4%). Het risico op 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) [Sandbaek 2014].

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 toeegenomen. Het aantal diabetespatiënten als percentage van het totaal aantal nieuwe patiënten met nierfunctievervangende therapie (dialyse of transplantatie) is gestegen van 10% in 1985 naar 18% in 2005 [De Grauw 2009]. Is er eenmaal micro- of macroalbuminurie, dan kan door optimale glykemische instelling en vooral door bloeddrukregulatie verdere achteruitgang van de nierfunctie worden voorkómen of vertraagd [UK Prospective Diabetes Study Group 1998b].

12 Microalbuminurie, risicofactor voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit

Microalbuminurie is een marker voor nierschade in een vroege en soms nog reversibele fase van deze aandoening [Mogens 2000]. Daarnaast blijkt microal-

buminurie ook na correctie voor andere bekende cardiovasculaire risicofactoren een onafhankelijke voorspellende factor voor het optreden van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit: oddsratio (OR) respectievelijk 1,8 (95%-BI 1,2-2,8) en 3,1 (95%-BI 1,5-2,6) [Dinneen 1997, Bo 2005, Go 2004]. De mortaliteit hangt bovendien samen met de mate van albumineverlies [Adler 2003].

13 (Preventie van de) diabetische voet

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

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

14 Diabetische autonome neuropathie

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

- cardiovasculaire autonome neuropathie (orthostatische hypotensie, gestoorde inspanningstolerantie, verhoogde hartfrequentie in rust, atypische myocardiale ischemie);

- gastro-intestinale autonome neuropathie (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 (anhydrosis, warmte-intolerantie, droge huid, *gustatory sweating* (transpireren na het nuttigen van eten));
- metabole autonome neuropathie (hypoglykemie-*unawareness*).

15 Prevalentie en incidentie van diabetes in Nederland

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

16 Prevalentie en etniciteit

De prevalentie van diabetes onder Turken en Marokkanen in Nederland is hoger dan onder autochtone Nederlanders. In 2004 werd in een Amsterdamse populatie (375 Turken, 314 Marokkanen, 417 Nederlanders, leeftijd 18 tot 70 jaar) een significant hogere prevalentie gevonden onder Turken en Marokkanen (respectievelijk 5,6% en 8,0%) vergeleken met Nederlanders (3,1%). Deze verschillen waren groter na correctie voor leeftijd en konden slechts gedeeltelijk worden verklaard door lagere

sociaal-economische 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) [Ujic-Voortman 2009a, Ujic-Voortman 2009b].

Ook in het voorkomen van cardiovasculaire complicaties zijn er verschillen tussen type-2-diabetespatiënten uit etnische minderheidsgroepen en uit de autochtone bevolking [Dijkshoorn 2003, Bos 2004, Uitewaal 2004b]. 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 [Dijkshoorn 2003]. Deze verschillen kunnen voor een groot deel worden toegeschreven aan verschillen in voorkomen van risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Anderzijds werd in Engels onderzoek (follow-up 16 tot 18 jaar) bij mensen van Aziatische afkomst (met en zonder diabetes) (n = 1420) vergeleken met Europeanen (n = 1787) een verhoogde sterfte als gevolg van ischemische hartziekte gevonden die niet verklaard kon worden door conventionele risicofactoren (HR 2,14; 95%-BI 1,56-2,94; p < 0,001; gecorrigeerd voor leeftijd, roken, cholesterol) [Forouhi 2006].

17 Prevalentie en sociaal-economische status

Het verband tussen het voorkomen van type-2-diabetes en sociaal-economische 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 [Agardh 2011]. De uitkomsten van een case-cohortonderzoek in 8 Europese landen (n = 340.234; 3,99 miljoen persoonsjaren follow-up) zijn hiermee consistent [Sacerdote 2012]. Personen met een laag opleidingsniveau hadden een groter risico op type-2-diabetes (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).

18 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 [Admiraal 2011]. Echter, de associatie was alleen in de Kaukasische groep significant (OR 3,17; 95%-BI 1,37-7,30). Ook het effect van bariatrische chirurgie lijkt te verschillen tussen etnische

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

19 Mortaliteit als gevolg van coronaire hartziekten

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

In een andere meta-analyse (37 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 [Huxley 2006].

20 Nierfunctieervangende therapie

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

21 Prevalentie neuropathie

Tot ongeveer 50% van de diabetespatiënten kampt met perifere neuropathie. Slechte glykemische regulering, diabetesduur, hyperlipidemie, (micro)albuminurie en obesitas zijn geassocieerd met het ontwikkelen van neuropathie. De risicofactoren voor het ontstaan van pijnlijke diabetische neuropathie zijn niet goed bekend [Tsfaye 2012]. Ongeveer 40% van de patiënten die het ziekenhuis bezoeken met de klinische verschijnselen van polyneuropathie heeft diabetes mellitus. De incidentie en prevalentie van polyneuropathie in de Nederlandse populatie zijn niet onderzocht. De meest nauwkeurige gegevens zijn bekend voor diabetes, HMSN/CMT, guillain-barrésyndroom en CIDP. Op basis hiervan is berekend dat in Nederland tussen 100.000 en 400.000 patiënten klinische verschijnselen van een polyneuropathie hebben [Nederlandse Vereniging voor Neurologie 2005]. In 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 [Charles 2011]. 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 0,68-1,34) [Van den Donk 2011]. In een steekproef van 1401 diabetespatiënten werd een prevalentie van diabetische neuropathie gevonden van ongeveer 20% waarvan 6% mild, 8% matig en 5% ernstig. Toenemende leeftijd was een significante risicofactor voor het optreden van neuropathie. Voor ernstige neuropathie waren diabetesduur, macroalbuminurie en de aanwezigheid van diabetische retinopathie significante risicofactoren [Rani 2010, Nederlandse Vereniging voor Neurologie 2005].

22 Mononeuropathie

Mononeuropathie van de hersenzenuwen kan zich manifesteren als disfunctie

van de oogspierzenuwen (vierde en zesde hersenzenuw) met oogbewegingsstoornissen en dubbelzien. Beschadiging van de n. oculomotorius (derde hersenzenuw) leidt tot ptosis, oogbewegingsstoornissen, dubbelzien en een verwijde pupil. Indien de 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.

23 Voetulcera

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

In 2005 hadden minimaal 19.500 patiënten (3% van de totale diabetespopulatie) een voetulcus. Bij ongeveer 15% van deze patiënten werd een amputatie van (een deel van) het been verricht [Statius Muller 2003b, Van Houtum 2004, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2006a]. Deze ulcera gaan dikwijls gepaard met ziekenhuisopnames, hebben vaak een slechte genezingstendens en behoeven intensieve behandeling. Behandeling van de diabetische voet dient niet slechts gericht te zijn op genezing van het ulcus. Een doorgemaakte diabetische voet betekent voor de patiënt een verhoogd risico op recidief, amputatie en sterfte. Gecoördineerde, multidisciplinaire zorg is essentieel om het aantal amputaties te verminderen [Schaper 2012].

24 Amputaties

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

25 Retinopathie

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

De incidentie van diabetische retinopathie werd in 2003 (gebaseerd op cijfers uit huisartsenregistraties) geschat op 3500 mannen en 3000 vrouwen [Poos 2006]. Bij 6,8% van door screening ontdekte diabetespatiënten (n = 670) bleek er sprake van (voornamelijk minimale) retinopathie. Patiënten met retinopathie hadden een significant hogere HbA_{1c} en bloeddruk dan gescreende diabetespatiënten zonder retinopathie [Bek 2009]. 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 [Van den Donk 2011]. Analyse van databases in Engelse huisartsenpraktijken wees uit dat diabetische retinopathie werd gediagnosticeerd bij 1 op de 5 diabetespatiënten in het eerste jaar na de diagnose. Leeftijd, mannelijk geslacht, hyperglykemie en hypertensie waren risicofactoren voor het vroeg ontstaan van retinopathie bij type-2-diabetespatiënten [Kostev 2013].

26 Opsporing van diabetische retinopathie

In het Hoorn-onderzoek was de prevalentie van diabetische retinopathie, die bij nieuw ontdekte type-2-diabetespati-

ënten 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 [Spijkerman 2003]. Dit verschil was niet significant. Tijdige detectie van diabetische retinopathie gevolgd door laserbehandeling kan blindheid en slechtaziendheid voorkómen.

27 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' [Luijks 2012]. Op het moment van diagnose had 84,6% van de patiënten 1 of meer chronische comorbiditeiten; 70,6% had 1 of meer 'niet-overeenkomende' comorbiditeit. Voor 3 of meer chronische comorbiditeiten bedroegen deze cijfers respectievelijk 48,6% en 27,2%. Een kwart van de personen zonder comorbiditeit op het 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 [Wermeling 2012a].

28 Depressie

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

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

29 Type-2-diabetes en cognitieve stoornissen

Diabetes is geassocieerd met cognitieve disfunctie waarbij een toename in corticale atrofie en wittestofafwijkingen wordt gevonden [Biessels 2008, McCrimmon 2012]. In onderzoek onder 183 Nederlandse type-2-diabetespatiënten bij wie diabetes door screening in een vroeg stadium was vastgesteld bleek dat zij in dit vroege stadium van diabetes reeds lichte cognitieve stoornissen hadden in vergelijking met leeftijdsgelijken

noten zonder diabetes, met name in het kortetermijngeheugen. Een voorgeschiedenis van macrovasculaire ziekten en roken bleken de belangrijkste voorspelers voor een vertraagde informatieverwerking [Ruis 2009]. Drie jaar later bleek de cognitieve achteruitgang niet te verschillen tussen mensen zonder diabetes, diabetespatiënten die volgens de NHG-Standaard werden behandeld en patiënten die intensiever werden behandeld [Koekkoek 2012]. Lichte tekenen van een depressie hebben overigens geen invloed op het cognitief functioneren van Nederlandse type-2-diabetespatiënten [Koekkoek 2013]. Type-2-diabetes is ook geassocieerd met een tweemaal hoger risico op de ziekte van Alzheimer. Recidiverende ernstige hypoglykemieën verhogen het risico op dementie. Meer onderzoek is nodig voor identificatie van personen met verhoogd risico. Het is niet duidelijk of intensivering van de glykemische regulatie cognitieve achteruitgang kan voorkomen [Exalto 2012].

30 Schizofrenie en prevalentie van diabetes mellitus type 2

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

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

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

31 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 [Rutte 2015].

In cross-sectioneel Nederlands onderzoek (n = 1823) was de prevalentie van erectiele disfunctie bij type-2-diabetespatiënten 41,3%. Na correctie voor het gebruik van medicatie die van invloed kan zijn op erectiele disfunctie (behalve bètablokkers zijn dat ook ACE-remmers en statines) hing erectiele disfunctie niet meer samen met een doorgemaakte cardiovasculaire gebeurtenis (OR 1,2; 95%-BI 0,9-1,5) en ook niet met een verhoogd risico op coronaire hartziekte (10-jaars UKPDS CHD

risk difference 0,6%; 95%-BI -1,5-2,7) maar alleen nog met leeftijd. Vaststellen van erectiele disfunctie door middel van één vraag die door de praktijkondersteuner werd gesteld ('Heeft u erectieproblemen?') was even betrouwbaar als gebruik van een vragenlijst [Cleveringa 2009].

In Canadees 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) [Grover 2006]. Bij vrouwen met diabetes is er verminderde lubricatie en het lijkt aannemelijk dat neuropathie en vasculaire complicaties bijdragen aan seksuele disfunctie. Psychologische factoren, met name depressie, lijken meer van belang bij de incidentie van seksuele disfunctie bij vrouwelijke diabetespatiënten [Giral-di 2010, Wallner 2010, Rutherford 2005]. De oorzaak van eventuele seksuele problemen is multifactorieel bepaald [Phe 2012]. Stijgende leeftijd, diabetesduur, slechte glykemische controle, hypertensie, weinig lichaamsbeweging, roken en aanwezigheid van complicaties van diabetes zijn geassocieerd met erectiele disfunctie [Malavige 2009]. Optimaliseren van de glykemische regulatie, behandeling van comorbiditeit en leefstijlaanpassingen zijn van belang. Patiënten met een erectiele disfunctie kunnen worden behandeld met PDE-5-remmers (tadalafil, sildenafil of vardenafil) [Vardi 2007]. Voorts is diabetes bij mannelijke patiënten geassocieerd met retrograde ejaculatie en verminderde fertiliteit [Arafa 2008, Lotti 2013].

32 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 lagere-luchtweginfecties (OR 1,32; 95%-BI 1,13-1,53), urineweginfecties (OR 1,24; 95%-BI 1,10-1,39), bacteriële huid- en

slijmvliesinfecties (OR 1,33; 95%-BI 1,15-1,54) en schimmelinfecties (OR 1,44; 95%-BI 1,27-1,63). Bij veelvoorkomende infecties waren de risico's op recidieven nog hoger dan het al verhoogde effect op één ziekteperiode [Muller 2005].

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

In de *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation (ADVANCE)* trial (n = 11.140, follow-up 5 jaar) werden de incidentie en mortaliteit van kanker vergeleken tussen de intensief behandelde groep en controlegroep waarin respectievelijk 363 en 337 gevallen van kanker werden gerapporteerd (respectievelijke incidenties 1,39 per 100 persoonsjaren en 1,28 per 100 persoonsjaren; HR 1,08; 95%-BI 0,93-1,26). De incidenties van kankers en sterfte door kanker waren respectievelijk 1,25 per 100 persoonsjaren en 0,15 per 100 persoonsjaren in de intensieve groep en 1,15 per 100 persoonsjaren en 0,13 per 100 persoonsjaren in de controlegroep (HR 1,09;

95%-BI 0,93-1,27) voor kankers en HR 1,17; 95%-BI 0,75-1,84 voor sterfte door kanker) [Stefansdottir 2011]. De auteurs concluderen dat intensieve glucoseverlagende therapie de incidentie van en sterfte door kanker bij diabetespatiënten niet vermindert. Een meta-analyse op data van 4 grote trials (*UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)*, *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)*, *Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)* en *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation (ADVANCE)*) leidde tot dezelfde conclusie [Johnson 2011].

34 Opsporing van diabetes

In Nederland was de opbrengst van een populatiescreeningprogramma in 79 huisartsenpraktijken in 2002 tot 2004 op diabetes laag en de uitval juist in de hoogrisicogroep groot [Van den Donk 2011, Janssen 2007]. Populatiescreening op diabetes wordt in Nederland niet aanbevolen [Gezondheidsraad 2004]. Opsporing van ongediagnosticeerde diabetes door middel van case-finding is doeltreffender dan populatiescreening. Case-finding (opportunistische screening) is een vorm van screening waarbij tijdens spreekuurbezoek mensen met een verhoogd risico op diabetes worden uitgenodigd voor een meting van de bloedglucose. In 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 [Klein Woolthuis 2009]. Het advies om diabetes pas op te sporen vanaf 45 jaar en niet vaker dan driejaarlijks wordt ondersteund door een recent kosteneffectiviteitsonderzoek [Kahn 2010]. De zeer hoge prevalentie bij Hindoestanen rechtvaardigt screening op diabetes in deze groep vanaf 35 jaar. Twee recente systematische reviews laten zien dat screening vooral zinvol is bij hypertensie vanwege de striktere behandelnorm bij diabetes [Waugh 2007, Norris 2008]. Definitief bewijs ontbreekt dat vroege

diagnostiek en behandeling gezondheidswinst op langere termijn opleveren [Simmons 2012, Klein Woolthuis 2013].

35 Zwangerschapsdiabetes

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

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

De huisarts is verantwoordelijk voor de follow-up. Het doel van de controle van bloedglucosewaarden is tweeledig: (1) vroegtijdige diagnostiek van diabetes mellitus type 2 bij een hoogrisicogroep

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

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

aantal controles aanzienlijk toenemen: van 33,4% naar 52,7% [Stasenko 2011].

36 Afkappunten glucosewaarden

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

37 HbA_{1c} 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 plasma-glucosewaarde 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 plasmaglucosec concentratie en een normale nuchtere glucosewaarde [Van 't Riet 2010]. Deze patiënten hebben wel een hoger risico op hart- en vaatziekten dan patiënten die alleen op basis van verhoogd nuchter glucose gediagnosticeerd worden. Meer dan de helft van de patiënten die opgenomen worden met een myocardinfarct heeft abnormale glucosewaarden tijdens een OGTT en deze groep heeft een slechtere prognose. Daarom wordt de test door de WHO aanbevolen voor de genoemde groep patiënten. Verder wordt een OGTT toegepast in wetenschappelijk onderzoek.

In 1997 werd de grenswaarde van de nuchtere plasmaglucosec verlaagd naar 7,0 mmol/l [Anonymus 1997]. Momenteel beveelt de American Diabetes Association (ADA) het HbA_{1c} evenzeer aan als diagnostisch criterium voor diabetes [Boulton 2005]. De WHO heeft in 2011 in haar richtlijnen het HbA_{1c} als diagnostisch criterium toegevoegd, maar alleen in aanvulling op glucosetesten en onder strikte kwaliteitseisen [WHO 2011]. Indien een HbA_{1c} van 48 mmol/mol (6,5%) of hoger wordt gevonden

den, spreekt men ook van diabetes. In afwezigheid van klachten en/of abnormale glucosewaarden moet een tweede, bevestigende meting worden uitgevoerd. De HbA_{1c}-bepaling is minder onderhevig aan kortdurende schommelingen dan de glucosespiegel en het HbA_{1c} is evenals de glucoseconcentratie een goede voorspeller van het optreden van complicaties, zelfs bij bevolkingsonderzoek onder mensen zonder diabetes [Van 't Riet 2012]. Bij mensen bij wie de HbA_{1c}-test niet betrouwbaar is, bijvoorbeeld vanwege hemoglobinopathie of anemie, moet de diagnose op basis van glucosewaarden gesteld worden. Omdat het HbA_{1c} 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 glucocorticoiden, diabetes mellitus type 1 bij kinderen en zwangerschapsdiabetes [Rahbar 1969, Anonymus 2009]. Er zijn verschillende factoren die van invloed zijn op de hoogte van het HbA_{1c}, 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_{1c} en anemie. HbA_{1c} 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 B₁₂. In de eerste dagen zullen er dan veel jonge cellen bijkomen waardoor het HbA_{1c} daalt [Tarim 1999, El-Agouza 2002, Tack 1995]. IJzergebreksanemie op zichzelf leidt echter niet tot een toegenomen aanmaak cq. verkorte levensduur van erythrocyten, dus heeft geen invloed op het HbA_{1c}. Ditzelfde geldt voor de anemie bij chronische ziekte. De mate van glycering bepaalt eveneens de hoogte van het HbA_{1c}. 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_{1c} [Camargo 2006, Gulliford 2001]. Over de mate waarin dit gebeurt en de klinische relevantie bestaat nog geen consensus. Daarnaast zijn er aanwijzingen voor het bestaan van een zogenaamde 'glycation gap': mensen hebben een verschillende intrinsieke neiging tot het glyceren van eiwitten [Cohen 2003]. Leeftijd en etniciteit hebben een effect op de hoogte van het HbA_{1c} [Pani 2008]. Bijvoorbeeld mensen met een donkere huidskleur hebben iets hogere HbA_{1c}-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_{1c}-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_{1c} > 6,5% een sensitiviteit van 24% en een specificiteit van 99% gevonden voor de diagnose diabetes [Van 't Riet 2010]. Met andere woorden, van alle mensen die op basis van de OGTT diabetes hebben, heeft 24% een HbA_{1c}-waarde > 6,5% (> 48 mmol/mol). Andere onderzoeken bevestigden deze bevinding [Cavagnoli 2011, Kramer 2010]. Er is een duidelijke overlap tussen de groepen die met beide methoden worden gediagnosticeerd, maar bij de keuze voor HbA_{1c} > 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_{1c}-test als diagnosticum

Het voordeel van de HbA_{1c}-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_{1c} is relatief goed [Little 2007]. Echter, de standaardisatie van de bepaling van het HbA_{1c} staat een variatie toe van 7% (www.ngsp.org/news.asp). Zo kan bijvoorbeeld een waarde van 6,5% liggen tussen de 6,0 tot 7,0%.

Nadelen van de HbA_{1c}-test als diagnosticum

De bepaling van HbA_{1c} kan verstoord worden in de aanwezigheid van Hb-varianten zoals thalassemieën [Little 2009]. Hoewel de prevalentie van hemoglobinopathieën 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_{1c}, het stellen van de diagnose diabetes kan daardoor enigszins vertraging op lopen. De kosten van een HbA_{1c}-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_{1c}-bepaling € 4,50.

38 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 [RIVM 2013, De Vegt 2001]. Het is in beginsel mogelijk om die kans met preventieve maatregelen, zoals leefstijlinterventies, te verlagen en het ontstaan op diabetes uit te stellen of te voorkomen. Gecombineerde leefstijlinterventies gericht op gewichtsverlies, meer lichamelijke activiteit, minder (verzadigd)

vet en meer vezels, verminderden bij mensen met een gestoorde glucosetolerantie het risico op de ontwikkeling van type-2-diabetes [Johnson 2013, Tuomilehto 2001, Diabetes prevention program research group 2002].

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

39 Draagbare glucosemeters

Laboratoriumbepalingen zijn nauwkeuriger dan bepalingen met een draagbare glucosemeter [Houweling 2005]. 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 [Nijpels 2003].

40 Typen diabetes

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

Naast de klassieke auto-immuunmediëerde type 1 diabetes bestaat er een aantal varianten van diabetes die kunnen lijken op diabetes type 2 maar die een specifieke, eigen benadering behoeven: Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY), latent auto-immune diabetes in adults (LADA) en ketosis-prone diabetes (KPD). Enige alertheid is nodig om deze ziekten te onderscheiden van 'klassieke' diabetes type 2; indien de verdenking op MODY, LADA of KPD ontstaat kan, in overleg met een internist, eventueel aanvullende diagnostiek (antistoffen, genetica) worden verricht. Naar schatting heeft van alle personen met type-2-diabetes 5% eigenlijk MODY en 15% eigenlijk LADA.

MODY is een groep van autosomaal dominant overervende ziekten waarbij een monogenetisch bètaceldefect in de loop van het leven aanleiding geeft tot stoornissen in de insulineproductie en/of -afgifte en daarmee het ontstaan van diabetes [Maassen 2001]. Geschat wordt dat 1 à 2 % van de diabetespopulatie een MODY heeft. De meest frequent voorkomende vormen zijn MODY 2 (ten gevolge van een mutatie in het glucokinasegen) en MODY 3 (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-immunproces 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-immun 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) [Pozzilli 2001]. De behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen is doorgaans minder lang effectief dan bij patiënten met type-2-diabetes en insulinetoediening is dan noodzakelijk.

KPD is een vorm van type-2-diabetes waarbij de patiënt zich kan presenteren met een diabetische ketoacidose, om daarna toch vele jaren insuline-onafhankelijk te blijven. Ketoacidose sluit type-2-diabetes dus niet uit. De precieze pathofysiologie is niet duidelijk. KPD komt vooral voor bij patiënten van Afrikaanse origine maar is ook beschreven bij 'Hispanics' (Amerikanen van Spaanse afkomst). Hoewel de kans op ketoacidose bij type-2-diabetes gering is, is de kans dat een nieuwe patiënt die zich met ketoacidose presenteert toch type-2-diabetes heeft vrij hoog. Dit komt door het veel frequenter voorko-

men 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 10].

41 Creatinineklaring/nierfunctie/eGFR

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

De cockcroft-gaultformule is als volgt: $1,23 \times [140 - \text{leeftijd (in jaren)}] \times \text{gewicht (in kg)} / \text{serumcreatinine (in micromol/l; bij vrouwen} \times 0,85)$. De cockcroft-gaultformule is vooral betrouwbaar bij redelijk normale klaringen. Voor een betrouwbare uitslag moet men de creatinineklaring niet bepalen bij intercurrente aandoeningen of ontregelde diabetes. Creatinine wordt zowel via de glomeruli als via de tubuli geklaard. Voor het bepalen van met name de glomerulusfunctie zijn specifieke technieken ontwikkeld, gebruikmakend van het toedienen van externe stoffen zoals I131-iothalamaat of inuline. Dit leidt tot het goed kunnen bepalen van de *glomerular filtration rate* (GFR). Uit de resultaten van de Modification of Diet in Renal Disease Study is daar weer een andere formule afgeleid, dit keer niet om de creatinineklaring te schatten, maar om de GFR te schatten (eGFR): de MDRD-formule.

Bij gebruikmaking van een Jaffe-metho-

Tabel 10

Belangrijkste typen diabetes mellitus en klinische kenmerken

	DM type 1	LADA	MODY	DM type 2
Leeftijd van manifestatie	< 25 jaar	> 40 jaar	< 25 jaar	> 25 jaar [meestal 40-60 jr]
Gewicht	BMI < 27	BMI < 27	BMI < 27	BMI > 27
Erfelijkheid	Zelden	Zelden	Monogenetisch autosomaal dominant	Polygenetisch
Voorkeursbehandeling	Insuline	Insuline	Sulfonylureumderivaten	Metformine

de voor bepaling van het serumcreatinine is de formule dan:

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

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

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

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

De daarbij gevonden uitkomst is een waarde, die wordt weergegeven per $1,73 \text{ m}^2$ lichaamsoppervlakte, terwijl de gemiddelde volwassene een groter lichaamsoppervlak heeft.

De eGFR geeft dus vrijwel altijd een lagere uitkomst dan de cockcroft-gaultformule en de klassieke creatinineklaring. Daarnaast is de MDRD met name betrouwbaar bij waarden $\leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Zie voor meer gedetailleerde informatie de LTA Chronische nierschade. Binnen deze LTA worden leeftijdsgebonden afkappunten voor normaal en abnormaal beschreven, en wordt eveneens het belang van het meten en de voorspel-

lende waarde van afwijkende albuminewaarden in de urine beschreven.

Verwijzing naar de tweede lijn is volgens de LTA aangewezen bij patiënten < 65 jaar en een eGFR < $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en patiënten > 65 jaar en een eGFR < $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (en bij patiënten met macroalbuminurie ongeacht de hoogte van de eGFR). Deze benadering maakt een veel gericht in-schakelen van de tweede lijn mogelijk [Drion 2011a, Drion 2011b, Drion 2012]. Bij een klaring < $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ is er sprake van nierfalen en bestaat er eventueel een indicatie voor nierfunctievervangende behandeling.

42 Albumine-creatinineratio

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

43 Sims' classificatie

Het onderzoek met het Semmes-Weinstein-monofilament beschouwt men momenteel als de beste methode voor het identificeren van patiënten met een sensibiliteitsstoornis die kan leiden

Tabel 11

De indeling in mate van risico is gebaseerd op de gemodificeerde Sims' classificatie

Classificatie	Risicoprofiel	Controlefrequentie
0	Geen SPS of PAV	1 x 12 maanden
1	SPS of PAV	1 x 6 maanden
2	Combinatie van SPS en/of PAV en/of tekenen van lokaal verhoogde druk	1 x 3 maanden
3	Ulcus of amputatie in VG	1 x 1-3 maanden

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

tot een diabetische voet [Nederlandse Vereniging voor Neurologie 2005] [tabel 11].

44 Neuropathie

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

45 Educatie

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

Interventies gericht op betrokkenheid van de patiënt zijn effectiever dan interventies alleen gericht op kennisoverdracht. Bij patiënten met een niet-westerse migratieachtergrond is ook kennisoverdracht zinvol [Uitewaal 2004a]. Aandacht voor bekrachtiging (*reinforcement*) van de educatie door herhaling of continue educatie is noodzakelijk om het effect te laten beklijven [Norris 2001].

Educatie kan worden gegeven aan individuele personen of in groepsverband. Een systematische review toonde aan dat groepseducatie gericht op zelfmanagement bij mensen met type-2-diabetes het glucosegehalte, de bloeddruk, de BMI en de behoefte aan bloedglucoseverlagende middelen in gunstige zin kunnen beïnvloeden; de effecten zijn

echter sterk wisselend [Deakin 2005].

Weinig onderzoeken hebben de langetermijneffecten onderzocht. In Italië werden 800 type-2-diabetepatiënten die langer dan een jaar bekend waren met type-2-diabetes en geen insuline gebruikten op de polikliniek van het ziekenhuis gerandomiseerd naar groepseducatie of individuele educatie. Na 4 jaar waren de klinische, cognitieve en psychologische uitkomsten beter in de groep die groepseducatie had gekregen [Trento 2010].

De in Groot-Brittannië uitgevoerde DESMOND-trial (het programma loopt in Nederland onder het naam PRISMA) liet na een jaar gunstige effecten zien op gewichtsdaling en stoppen met roken, maar na 3 jaar was dit gunstige effect verdwenen [Davies 2008, Khunti 2012]. De in Nederland ontwikkelde cursus voor mensen met een pas ontdekte diabetes Geen woorden maar daden (*Beyond Good Intentions*) is een combinatie van individuele en groepsbijeenkomsten over een periode van 14 weken. De cursus leidde op korte termijn tot verlaging van de BMI en systolische bloeddruk, ongeacht de intensiteit van de medicamenteuze behandeling. Het effect was 9 maanden later nog aantoonbaar en bleek kosteneffectief [Thoolen 2007, Jacobs-Van der Bruggen 2009]. Een interventie waarbij 'ervaren en getrainde patiënten' recent gediagnosticeerde Nederlandse type-2-diabetepatiënten thuis een aantal keren bezochten om hen te coachen bleek niet effectief, behalve bij de mensen die er weinig vertrouwen in hadden dat ze goed met hun ziekte zouden kunnen omgaan [Van der Wulp 2012].

In een clustergerandomiseerde trial met een follow-up van 24 maanden onder 584 patiënten in Limburg (leeftijd 40 tot 70 jaar, = 5 jaar bekend met type-2-diabetes) werden 18 praktijkondersteuners zeer intensief getraind in *motivational interviewing*, terwijl 15 praktijkondersteuners 'gewone zorg' leverden. De praktijkondersteuners kregen tijdens de interventie ook regelmatig en intensief (totaal > 20 uur) feedback op de wijze van *motivational interviewing*. De resultaten op 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 [Heinrich 2010].

In een meta-analyse (34 gerandomiseerde onderzoeken, 5993 patiënten, gemiddeld 52,8 jaar, gemiddeld HbA_{1c} 8,5% (69 mmol/mol)) werd het effect bestudeerd van door diabetesverpleegkundigen geleide zelfmanagement educatie op de glykemische controle. De gemiddelde HbA_{1c}-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 [Tshiananga 2012].

In een Cochranereview (9 onderzoeken, n = 1359) werd de effectiviteit nagaan 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_{1c} 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_{1c} 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_{1c} (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 [Duke 2009].

46 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 [Looijmans-Van den Akker 2006].

47 Diabetes, beroep en verkeer

In beginsel is er voor patiënten met diabetes geen beletsel voor het uitvoeren 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 werkge-

ver over aanpassingen aan de arbeidsomstandigheden [Burda 2012a]. 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 [Burda 2012b]. Ter voorkoming van ongelukken in bedrijf of verkeer is het essentieel dat de diabetespatiënt zijn hypoglykemieën voelt aankomen. Bij optreden van een ernstige hypoglykemie in wakkere toestand dient de rijvaardigheid opnieuw beoordeeld te worden. Hypoglykemie-*unawareness* is een reden voor directe beperking van rijbevoegdheid.

Voor verlenging/afgeven van een 'groot rijbewijs' mag de patiënt het laatste jaar geen ernstige hypoglykemie gehad hebben, moet 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 Arbeid- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB) (https://www.nvab-online.nl/sites/default/files/bestanden-webpaginas/Richtlijnmodule_Diabetes_en__Arbeid.pdf).

48 Kwaliteit van leven

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

In clustergerandomiseerd onderzoek in 44 huisartsenpraktijken in Groot-Brittannië werd de effectiviteit van een interventie om zelfmanagement te versterken onderzocht. Van de 5599 patiënten hadden er 2546 diabetes, 1634 COPD en 1419 prikkelbaredarmsyndroom. Praktijken werden gerandomiseerd naar wel of niet aanbieden van

diverse hulpmiddelen (onder andere schriftelijke informatie, aanwezige lokale voorzieningen). Primaire uitkomstmaat was shared decision-making (*Short Form Healthcare Climate Questionnaire*), zelfredzaamheid (*confidence to undertake the management of chronic disease*) en met de gezondheid samenhangende kwaliteit van leven (EQ-5D). Na 12 maanden follow-up werden op geen van de eindpunten statistisch significante verschillen gevonden tussen patiënten in de interventiepraktijken en die in de controlepraktijken. Controlepraktijken versus interventiepraktijken: shared decision-making 69,1 versus 67,7, verschil -0,47 (95%-BI -2,55-1,61); zelfredzaamheid 71,2 versus 70,4, verschil -0,35 (95%-BI -1,42-0,71); met de gezondheid samenhangende kwaliteit van leven 0,6 versus 0,6, verschil 0,00 (95%-BI -0,02-0,01) [Kennedy 2013].

49 Mortaliteit en kwaliteit van leven

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

50 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 ≤ 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 [Wermeling 2012a].

51 Intensieve zorg en kwaliteit van leven

Slechts een beperkt aantal grote diabetestrials heeft het effect van intensieve zorg op het functioneren van patiënten en hun kwaliteit van leven onderzocht [Gandhi 2008]. Intensivering van de behandeling door het aanscherpen van de doelstellingen en het voorschrijven van meer medicatie leidde onder Amerikaanse patiënten die al lang bekend waren met type-2-diabetes niet tot negatieve effecten op de kwaliteit van leven, maar wel tot een iets grotere tevredenheid over de verleende zorg [Anderson 2011]. Hetzelfde werd gevonden in het ADDITION-onderzoek in 343 huisartsenpraktijken in Denemarken, Engeland en Nederland onder 3057 door screening ontdekte type-2-diabetepatiënten (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 $HbA_{1c} < 53$ mmol/mol en een bloeddruk $< 135/80$. In het ADDITION-protocol kreeg iedereen met een cholesterolgehalte $> 3,5$ mmol/l een statine, iedereen met een bloeddruk $> 120/80$ mmHg acetylsalicylzuur. Na afloop van de trial waren er geen verschillen tussen de intensief en de minder intensief behandelde groep ten aanzien van algemeen welbevinden, diabetesspecifieke kwaliteit van leven en algemeen functioneren. De intensief behandelde groep was iets meer tevreden over de verleende zorg: een DTSQ-verschil van 0,7 op een schaal van 0 tot 36 [Van den Donk 2013]. Het absolute risico op hart- en vaatziekten nam af bij de 1699 Nederlandse diabetepatiënten uit de eerste lijn bij wie de behandeling werd geïntensiveerd door middel van het Diabetes Zorg Protocol (VitalHealth) ten opzichte van de 1692 die behandeld werden volgens de NHG-Standaard. Op termijn kunnen we daarom een betere kwaliteit van leven verwachten. Op korte termijn kregen zij door de intensivering van de zorg geen slechtere kwaliteit van leven, al waren er wel aanwijzingen dat hun sociaal functioneren enigszins negatief werd beïnvloed [Cleveringa 2010].

52 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_{1c} , bloeddruk en lipiden zijn behaald; 44,2% zei medicatie te willen gebruiken totdat bijwerkingen optreden [Gorter 2011]. In hetzelfde onderzoek bleken patiënten sterk verschillende voorkeuren te hebben voor het volgen van een dieet of meer lichamelijke activiteit. Leeftijd speelde daarbij geen rol [Gorter 2010].

53 Roken

Roken is de belangrijkste risicofactor voor hart- en vaatziekten. Methoden om te stoppen met roken staan beschreven in de multidisciplinaire richtlijn Behandeling van tabaksverslaving en stoppen met roken ondersteuning en de NHG-Behandelrichtlijn Stoppen met roken [Stichting Partnership Stoppen met Roken 2016]. 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 (≥ 20 sigaretten per dag: RR 1,61; 95%-BI 1,43-1,80) dan voor minder zware rokers (RR 1,29; 95%-BI 1,13-1,48) [Willi 2007]. Roken is onafhankelijk van BMI en lichaamsbeweging een risicofactor voor type-2-diabetes. In prospectief onderzoek (41.372 personen, leeftijd 25 tot 64 jaar, zonder diabetes of hart- en vaatziekten, follow-up 21 jaar) werden 2770 personen met diabetes gediagnosticeerd [Patja 2005, Orth 2008]. De multifactorieel gecorrigeerde 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 [Patja 2005].

54 Fysieke activiteit

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

Individuele programmatische beweegprogramma's (> 12 weken) vergeleken met geen interventie verlaagden het HbA_{1c} . Training gericht op het uithoudingsvermogen (aerobe activiteit) verlaagde HbA_{1c} met 0,73% (8 mmol/mol) (95%-BI 0,40-1,06 (4-12 mmol/mol)). Weerstandstraining (krachttraining) verlaagde het HbA_{1c} met 0,57% (6 mmol/mol) (95%-BI 0,01-1,14 (0-12 mmol/mol)) en combinaties daarvan 0,51% (6 mmol/mol) (95%-BI 0,23-0,79 (3-9 mmol/mol)). Uit subgroepanalyse bleek dat patiënten die meer dan 2,5 uur per week trainden aanzienlijk meer baat hadden dan zijn die minder trainden (0,89% (10 mmol/mol) versus 0,36% (4 mmol/mol) verlaging in HbA_{1c}). Het geven van een bewegingsadvies alléén, dus zonder daadwerkelijke begeleiding, had geen effect op het HbA_{1c} . Een combinatie van advies en dieetadvies wel: daling 0,58% (6 mmol/mol) (95%-BI 0,43-0,74 (5-8 mmol/mol)) [Umpierre 2011]. Naast het effect op de glykemische instelling is fysieke activiteit geassocieerd met een lager risico op hart- en vaatziekten en mortaliteit. Vergeleken met inactieve personen werd de laagste mortaliteit gezien bij personen met matig intensieve lichaamsbeweging: hazardratio's 0,62 (95%-BI 0,49-0,78) voor sterfte door alle oorzaken en 0,51 (95%-BI 0,32-0,81) voor sterfte door hart- en vaatziekten [Sluik 2012]. Bewegen kan dus zeer gunstige effecten hebben, zeker als het gericht is op het vergroten van het uithoudingsvermogen is en minstens 2,5 uur per week wordt uitgeoefend. Kenmerk van dergelijke

matig-intensieve inspanning die even wordt volgehouden, is dat men er licht van gaat hijgen. Voorbeelden van goed doseerbare 'duursport'-activiteiten zijn: wandelen, fietsen en rustig zwemmen. De patiënt zal wellicht moeten starten met slechts 5 tot 10 minuten bewegen per dag. Waarschijnlijk zijn meerdere korte sessies van 10 minuten of meer even nuttig als evenveel tijd/intensiteit in één langere sessie [Nederlandse Diabetes Federatie 2000].

55 Adviezen over bewegen

Alvorens een bewegingsprogramma te starten dat meer inhoudt dan wandelen, moet de huisarts nagaan of er geen (relatieve) contra-indicaties zijn voor bepaalde soorten inspanning, bijvoorbeeld cardiovasculaire aandoeningen of artrose van heup of knieën. Omdat tijdens elke inspanning de bloedglucose zal dalen, moet de patiënt altijd voorzorgsmaatregelen nemen voor opvang van hypoglykemische verschijnselen. De huisarts inventariseert hoeveel de patiënt beweegt en of hij gemotiveerd is meer te gaan bewegen. De huisarts en de patiënt gaan eventuele medische, psychische en praktische belemmeringen na. Op basis hiervan zoeken zij naar vormen van inspanning die voor de patiënt verantwoord en op lange termijn vol te houden zijn. Een interventie die op deze op motivatie en belemmeringen gebaseerde aanpak aansluit is de *Physician-based Assessment and Counseling for Exercise* (PACE). Hoewel deze interventie in een Nederlands onderzoek even effectief bleek als een bewegingsadvies van de huisarts, leent een gestandaardiseerde aanpak zoals die van PACE zich goed voor taakdelegatie en effectevaluatie [Van Sluijs 2004a, Van Sluijs 2004b]. Om adviezen over lichaamsbeweging op termijn op te volgen is langdurige begeleiding nodig. Gunstige effecten van kortdurende intensieve bewegingsinterventies bij patiënten met type-2-diabetes ebben zonder vervolg snel weg [Little 2004, Dunstan 2005]. De huisarts kan de patiënt attenderen op de landelijke campagne 30minutenbewegen, die sporten en bewegen stimuleert.

56 Gewichtsdeling en diabetes mellitus type 2

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

57 Dieetinterventie

In de UK-Prospective Diabetes Study werden 4209 patiënten na een initiële dieetinterventie gerandomiseerd naar een intensief en een conventioneel behandelde groep en meer dan 9 jaar gevolgd [Turner 1996]. In een inlooperperiode van 3 maanden werden 5102 patiënten maandelijks intensief begeleid door een diëtist. Deelnemers kregen een matig vezelrijk dieet met een laag verzadigd vetgehalte en 50% van de calorieën kwam uit koolhydraten. Mensen met overgewicht kregen het advies af te vallen door een energiebeperkt dieet. Het lichaamsgewicht daalde gemiddeld 5 kg. Daarmee behaalde 17% een glucosegehalte < 6 mmol/l. Na 9 jaar was de nuchtere bloedglucosewaarde bij 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 lijkten nadat de diagnose is gesteld minder goed in staat te zijn om hun eetpatroon te veranderen na dieetadviezen [Van de Laar 2006].

58 Gezonde voeding

Voor actuele inzichten in gezonde

voeding, zie www.voedingscentrum.nl en 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 [Gezondheidsraad 2015]. Er is geen consensus in de literatuur over de wenselijkheid van ofwel een dieet met relatief meer koolhydraten en minder vet (High Carb, Low Fat), of juist minder koolhydraten en relatief meer vet (Low Carb, High Fat) [Franz 2010, Kirk 2008, Kodama 2009].

59 Voedingssupplementen

Het gebruik van verschillende voedings-supplementen 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 [Hartweg 2008]. Een systematische review van zeer matige kwaliteit (geen analyse van kwaliteit en heterogeniteit) vond te weinig kwalitatief goede data voor betrouwbare conclusies [Thomas 2012].

In de ORIGIN-trial werden 12.536 personen met IFG, IGT of diabetes gerandomiseerd naar dagelijks 1 gram omega-3-vetzuren of placebo (follow-up 6,2 jaar). Primaire uitkomstmaat was cardiovasculaire mortaliteit. De incidentie was niet significant verlaagd onder de patiënten die omega-3-vetzuren kregen vergeleken met de controlegroep: 574 patiënten (9,1%) versus 581 patiënten (9,3%); 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 [Bosch 2012].

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 [Suksomboon 2011]. Een Cochranereview naar de effecten van zinksupplementatie bij type-2-diabetes vond slechts 1 onderzoek en geen effecten van zink [Beletate 2007]. Ook voor het sporenelement vanadium bestaan theorieën dat het een rol speelt in het glucosemetabolisme, maar een systematische review naar de effectiviteit van vanadium bij type-2-diabetes vond geen betrouwbare onderzoeken [Smith 2008]. 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_{1c} 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 [Balk 2007]. In Nederlands onderzoek bij type-2-diabetespatiënten werd geen verschil gevonden tussen chroomsuppletie en placebo wat betreft verlaging van het HbA_{1c} [Kleefstra 2006, Kleefstra 2007]. 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 [Davis 2011].

60 Streefwaarden HbA_{1c} 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 [UK Prospective Diabetes Study Group 1998a]. 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_{1c} < 53 mmol/mol, blijft over een periode van (minstens) 20 tot 25 jaar behouden [Holman 2008].

61 Streefwaarden HbA_{1c}

In het Action in diabetes and vascular disease (ADVANCE)-onderzoek werd een intensieve glucoseregulatie met een HbA_{1c}-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_{1c} 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_{1c}-waarde van 6,5% (48 mmol/mol), de controlegroep een HbA_{1c} van 7,3% (56 mmol/mol). De intensieve behandelgroep had 24% minder microvasculaire complicaties, vooral microalbuminurie kwam minder vaak voor. Er werd geen verschil in macrovasculaire complicaties en sterfte gevonden tussen de groepen [Patel 2008].

In het Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD)-onderzoek (n = 10.251; gemiddelde diabetesduur

10 jaar; gemiddelde leeftijd 62,2 jaar; baseline HbA_{1c} 8,1% (65 mmol/mol)) werd een intensieve glucoseregulatie met een HbA_{1c}-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_{1c}-waarde van 6,4% (46 mmol/mol), de controlegroep een HbA_{1c} van 7,5% (56 mmol/mol) [Gerstein 2008]. 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 onderzoekarmen niet te verklaren [Bonds 2010].

In het Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)-onderzoek (n = 1791) werd een intensieve glucoseregulatie vergeleken met een minder intensieve behandeling (streefwaarde HbA_{1c} -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_{1c} in de intensieve groep 6,9% (52 mmol/mol) en in de controlegroep 8,4% (66 mmol/mol). Na 5,6 jaar was er geen verschil tussen de groepen wat betreft sterfte, hart- en vaatziekten en microvasculaire complicaties [Duckworth 2009]. Een 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_{1c} en naar macrovasculaire complicaties en sterfte. Hieruit blijkt dat patiënten behandeld met een combinatie van sulfonylureum-

derivaten en metformine het laagste risico op sterfte hebben bij een HbA_{1c} van 7,5% (59 mmol/mol) en in ieder geval geen verhoogd risico hebben bij een HbA_{1c} van 6,9 tot 9,5% (52 tot 81 mmol/mol). Bij insulinegebruik ligt het gebied met het minste sterfterisico bij een hoger HbA_{1c} van 7,5 tot 8,0% (58 tot 64 mmol/mol) [Currie 2010].

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

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

Er is consensus dat een HbA_{1c} > 8,5% (69 mmol/mol) vermeden moet worden. Boven deze waarde treden er klachten op, zoals polyurie, dehydratie, vermoeidheid, verhoogd infectierisico en cognitieve achteruitgang [Verenso 2011b, Lipska 2016].

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_{1c}.

62 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_{1c}, 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 [Gorter 2011]. 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>.

63 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 meerdere 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 [Verenso 2011a, Verenso 2011b].

64 Metformine

Eigenschappen: metformine remt de gluconeogenese in de lever en verbetert, mogelijk secundair aan het glucoseverlagende effect, de insulinegevoeligheid. Metformine geeft een lichte daling van 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_{1c} (95%-BI -1,25--0,69). SMD van metformine versus dieet was -1,06% HbA_{1c} (-1,89--0,22) [Saenz 2005].

Bijwerkingen: gastro-intestinale klachten: ongeveer 5% van de gebruikers verdraagt niet 1 tablet metformine.

Ongeveer 15 tot 20% verdraagt niet de maximale dosering.

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

Effect op optreden van kanker: er zijn aanwijzingen dat metformine het risico op (sterfte door) kanker verlaagt. In een systematische review en meta-analyse (210.892 patiënten in 10 onderzoeken (2 RCT's, 6 cohortonderzoeken, 2 patiëntcontroleonderzoeken) werden 11.117 (5,3%) gevallen van incidente kanker gevonden. Het risico op kanker onder

metforminegebruikers was significant lager dan onder niet-metforminegebruikers: gepoolde RR 0,66 (95%-BI 0,49-0,88) voor sterfte door kanker, 0,67 (0,53-0,85) voor incidentie alle kankers, 0,68 (0,53-0,88) voor colorectale kanker, 0,20 (0,07-0,59) voor hepatocellulaire kanker en 0,67 (0,45-0,99) voor longkanker [Noto 2012].

Een andere meta-analyse over de relatie tussen metformine en kanker (11 onderzoeken; 4042 gevallen van kanker en 529 sterfgevallen als gevolg van kanker) liet een relatief risico (RR) zien van 0,69 (95%-BI 0,61-0,79) voor metformine vergeleken met andere bloedglucoseverlagende medicatie. De omgekeerde associatie was significant voor pancreascarcinoom en hepatocellulair carcinoom en niet-significant voor colon-, mamma- en prostaatcarcinoom [Decensi 2010]. In Nederlands prospectief cohortonderzoek (n = 1353, mediane follow-up 9,6 jaar, gemiddelde leeftijd 68 jaar) werd een associatie gevonden tussen metforminegebruik en lagere sterfte door kanker [Landman 2010a]. Voor patiënten die metformine gebruikten was de 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 [Stevens 2012].

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

Ook een creatinineklaring van < 10 ml/min/1,73 m² is een contra-indicatie voor behandeling met metformine. Bij een klaring < 60 ml/min/1,73 m² 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 ml/min/1,73 m² 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 ml/min/1,73 m² 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 ml/min/1,73 m² als contra-indicatie voor metformine. De KNMP is van mening dat de kans op melkzuuracidose bij een eGFR 10-30 ml/min/1,73 m² 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 15-30 ml/min/1,73 m² metformine 500 mg per dag [Wensveen 2017].

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 [Saenz 2005]. In de UKPDS-34 (mediane follow-up 10,7 jaar) werd metformine vergeleken met chloorpropamide, glibenclamide en insuline. 342 patiënten met overgewicht behandeld in de intensieve arm van 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 sulfonyleureumderivaat) 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 blinding, 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) [Selvin 2008].

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.

65 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 bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

Conclusie

- Langwerkend metformine (metformine XR) lijkt voor wat betreft HbA_{1c}-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_{1c}-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 (vooral nog) niet aanbevolen.

66 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 alvleesklier, en dus niet op de kanalen in myocardweefsel en glad spierweefsel [Abdelmoneim 2012, Seino 2012].

Effectiviteit: een meta-analyse (11 onderzoeken) vergeleek sulfonylureumderivaten met placebo en/of dieet. De weighted mean difference (WMD) van HbA_{1c} was 1,52% (17 mmol/mol) (95%-BI 1,28-1,75% (14-19 mmol/mol)) in het voordeel van sulfonylureumderivaten [Bolen 2007]. 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) [Saenz 2005].

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 [Schopman 2014]; 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 [Van Dalem 2016].

In gerandomiseerd onderzoek onder 248 personen met diabetes mellitus type 2 die gedurende 5 jaar werden behandeld met gliclazide, glibenclamide of glipizide bedroeg de incidentie respectievelijk 2,3, 8,3 en 4,6% [Harrower 1994]. In de UK-Prospective Diabetes Study, waarin 2520 nieuwe patiënten met diabetes 3 jaar werden gerandomiseerd naar behandeling met dieet, chlorpropamide, glibenclamide of insuline was de incidentie van ernstige hypoglykemieën respectievelijk 0,2, 0,4, 1,3 en 1,4% [UK Prospective Diabetes Study Group 1995]. In 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) [Gangji 2007].

In het GUIDE-onderzoek (n = 845, follow-up 27 weken), waarin men het HbA_{1c} 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) [Scherthaner 2004]. 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 [Bolen 2007]. Met betrekking tot een gecombineerd microvasculair eindpunt (retinopathie en nefropathie) werd een risicoreductie gevonden van 0,66 (95%-BI 0,47-0,93) in het voordeel van glibenclamide vergeleken met de controlegroep (dieet).

In de UKPDS hadden type-2-diabetespatiënten die intensieve behandeling kregen met glibenclamide of insuline een lager risico op microvasculaire complicaties dan patiënten die conventionele therapie (dieet) kregen. Gedurende 10 jaar post-trial follow-up van de UKPDS, waarin geen pogingen werden ondernomen de oorspronkelijk toegewezen behandeling te handhaven, werd een aanhoudende reductie voor alle diabetesgerelateerde eindpunten in de sulfonylureumgroep gevonden (9%; p = 0,04) en voor microvasculaire aandoeningen (24%; p = 0,001). Maar ook werd een risicoreductie geobserveerd in het optreden van myocardinfarct (15%; p = 0,01) en sterfte door alle oorzaken (13%; p = 0,007) [Holman

2008]. Voordelen van de aanvankelijke intensieve behandeling bleven kennelijk bestaan ondanks het verdwijnen van het verschil in HbA_{1c} tussen de intensieve en conventionele therapiegroep, het zogenaamde *legacy effect*. Methodologische beperkingen van de UKPDS zijn onder andere het ontbreken van blinding.

In Deens onderzoek werden 107.806 personen (waarvan 9607 met een doorgemaakt myocardinfarct) gevolgd die tussen 1997 en 2006 een sulfonylureumderivaat of metformine kregen (mediane follow-up 3,3 jaar) [Schramm 2011].

Sterfte door alle oorzaken, cardiovasculaire mortaliteit en samengesteld eindpunt (myocardinfarct, beroerte, cardiovasculaire sterfte) werden onderzocht bij diabetespatiënten met of zonder eerder doorgemaakt myocardinfarct. Vergelijken met metformine waren sulfonylureumderivaten 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 [Johnsen 2006, Monami 2007].

Conclusie

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

67 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 bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

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_{1c} 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_{1c}.

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 noot 66. De dosering van gliclazide en tolbutamide hoeft bij een eGFR \geq 10 ml/min/1,73 m² niet te worden aangepast. Voor glimepiride wordt geadviseerd bij een eGFR 10-50 ml/min/1,73 m² met 50% van de standaarddosering te starten, waarna de dosis geleidelijk opgehoogd kan worden tot de standaardonderhoudsdosering [KNMP 2017].

- **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 noot 68). 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 hypo-

glykemieën, 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 m²) en/of hypoglykemie de glimepiride door gliclazide. Wees hier met name bij ouderen (vanaf circa 70 jaar) alert op.

Aanbeveling

Indien met leefstijladvisering en metformine monotherapie de glykemische instelling, vastgesteld met het HbA_{1c}, onvoldoende is, wordt aanbevolen te starten met een sulfonylureumderivaat. Gliclazide heeft de voorkeur boven de andere sulfonylureumderivaten. Glibenclamide wordt ontraden.

68 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_{1c}-daling) en veiligheid (optreden van hypoglykemie) [Drouin 2000, Lu 2006]. Ook de kosten van de twee producten zijn vergelijkbaar (30 mg, 30 stuks € 1,26; 80 mg, 30 stuks € 1,14 (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.

69 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 webversie van deze standaard op www.nhg.org.

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).

70 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_{1c}-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_{1c} 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 car-

diovasculaire 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 [Green 2015, Scirica 2013, White 2013]. Van de GLP-1-receptoragonisten die in Nederland geregistreerd zijn, werden lixisenatide (ELIXA), liraglutide (LEADER) en exenatide (EXSCEL) onderzocht [Pfeffer 2015, Marso 2016a, Holman 2017]. Van de SGLT-2-remmers zijn de resultaten van de veiligheidsonderzoeken naar empagliflozine (EMPA-REG OUTCOME) en canagliflozine (CANVAS en CANVAS-R) gepubliceerd [Neal 2013, Zinman 2015]. De resultaten van deze onderzoeken worden besproken in de noten over bijwerkingen van DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten en SGLT-2-remmers (zie noot 71,75,79).

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 perifeer 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_{1c}-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 [Wermeling 2012a].

Een onderzoek uitgevoerd in de eerstelijns in Engeland becijferde dat ongeveer 16% van de diabetespatiënten zou hebben voldaan aan de inclusiecriteria van de EMPA-REG OUTCOME study [McGovern 2017]. 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 diabetes populatie, 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 onzeker-

heid 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 op www.nhg.org). 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) [UK Prospective Diabetes Study Group 1998a]. 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.

71 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 onder-

zoeksresultaten het deel Totstandkoming en methoden bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

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.

72 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_{1c}-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 bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

Conclusie

Op basis van directe vergelijkingen:

- Er lijken geen klinisch relevante verschillen te zijn in effectiviteit (cardiovasculaire sterfte en morbiditeit, HbA_{1c}-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_{1c} even effectief als sulfonylureumderivaten, maar is de kans op hypoglykemie lager. De sulfonylureumderivaten waarmee vergeleken werd waren gliclazide 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 noot 66 en 67). 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 popula-

tie waarin dit onderzocht is) verhoogd is (zie noot 71).

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 m² gehalveerd worden; aanpassing van de dosering van linagliptine is bij een eGFR > 10 ml/min/1,73 m² niet nodig [KNMP 2017].

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 (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 leefstijladviesing en metformine

monotherapie de glykemische instelling, vastgesteld met het HbA_{1c}, onvoldoende is.

Aanbeveling

Sulfonylureumderivaten hebben de voorkeur boven DPP-4-remmers als tweede stap in de behandeling, indien met leefstijladviesing en metformine monotherapie niet de gewenste HbA_{1c}-daling wordt bereikt.

73 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_{1c}-streefwaarde niet 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 bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

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_{1c} meer te verlagen in vergelijking tot sitagliptine, beide in aanvulling op metformine (kwaliteit van bewijs laag).
- Sitagliptine lijkt met een geringe gewichtafname 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 noot 71.

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_{1c} met circa 7-9 mmol/mol [Richter 2008]. De dosis kan niet opgehoogd worden. NPH-insuline kan echter worden opgetitreerd, waardoor een sterkere HbA_{1c}-daling bewerkstelligd kan worden.

De dosering van sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine moet bij een eGFR < 50 ml/min/1,73 m² gehalveerd worden; aanpassing van de dosering van linagliptine is bij een eGFR > 10 ml/min/1,73 m² niet nodig. De dosering van insuline hoeft niet te worden aangepast bij een ver-

minderde nierfunctie [KNMP 2017]. 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 (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_{1c}-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_{1c}, BMI, toedieningsvorm, het risico op hypoglykemie, noodzaak tot zelfcontrole, contra-indicaties en veiligheid op langere termijn, zie [tabel 4 en 8, hoofdstuk] en keuzetabel (www.thuisarts.nl).

Omdat het glucoseverlagende effect van DPP-4-remmers beperkt is, heeft in geval van een slechte glucoseregulatie (HbA_{1c} ≥ 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_{1c} na zes maanden < 5 mmol/mol gedaald is. Idealiter wordt ook de HbA_{1c}-streefwaarde behaald. Indien de behandeling wel effectief is (daling HbA_{1c} ≥ 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_{1c}-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 leefstijladviesing, metformine en een sulfonylureumderivaat niet de gewenste HbA_{1c}-daling wordt bereikt.

Behandeling met een DPP-4-remmer (bij een HbA_{1c} < 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).

74 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 bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

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 sulfonylureum-derivaat, 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_{1c} met circa 7-9 mmol/mol [Richter 2008]. De dosis kan in tegenstelling tot bij insuline niet opgehoogd worden. Insuline kan worden opgetitreerd, waardoor een sterkere HbA_{1c}-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 [Palmer 2016]. 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 ($I^2 = 85\%$) [Lasserson 2009]. 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 m² gehalveerd worden; aanpassing van de dosering van linagliptine is bij een eGFR > 10 ml/min/1,73 m² niet nodig.

Kortwerkend insuline is sinds 1994 op de markt, de langetermijnveiligheid wordt aangenomen. Van beide middelen is effectiviteit op de cardiovasculaire uitkomstmaten (vooral nog) onvoldoende aangetoond.

- **Beschikbare middelen:** de directe kosten van DPP-4-remmers zijn vergelijkbaar met de kosten die verbonden zijn aan behandeling met bolusinsuline (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 meermaals 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, behan-

deling 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} ≥ 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 sulfonyleureumderivaat) en eenmaal daags (middel) langwerkende insuline. Behandeling met een DPP-4-remmer

(bij een HbA_{1c} < 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.

75 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 bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

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, schildkliercarcinoom 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.

76 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_{1c}-streefwaarde niet bereiken: toevoeging van een sulfonyleureumderivaat of een GLP-1-receptoragonist?

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

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel Totstandkoming en methoden bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

Conclusie

Op basis van directe vergelijkingen:

- Het is onzeker hoe GLP-1-receptoragonisten zich verhouden tot sulfonyleureumderivaten 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_{1c}-daling tussen GLP-1-receptoragonisten en sulfonyleureumderivaten (kwaliteit van bewijs redelijk).
- GLP-1-receptoragonisten lijken tot een geringe afname van het gewicht te leiden, terwijl gebruik van een sulfonyleureumderivaat 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 sulfonyleureumderivaten glibenclamide en glibenclamide (kwaliteit van bewijs redelijk). Het is onzeker hoe GLP-1-receptoragonisten zich verhouden tot sulfonyleureumderivaten 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 sulfonyleureumderivaat (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_{1c} even effectief als sulfonyleureumderivaten. Lichte of matige hypoglykemie komt minder frequent voor bij gebruik van een GLP-1-receptoragonist dan bij een sulfonyleureumderivaat. Ernstige hypoglykemie kwam in beide behandelgroepen slechts sporadisch voor. De onderzochte sulfonyleureumderivaten waren glicempiride en glibenclamide (in één cohortonderzoek werden verschillende sulfonyleureumderivaten, waaronder gliclazide, onderzocht) [Mogensen 2014]. Op grond van voordelen ten opzichte van de andere sulfonyleureumderivaten ten aanzien van hypoglykemie heeft gliclazide de voorkeur; bij dit middel komen hypoglykemieën weinig voor (zie noot 66, 67). Het is niet bekend hoe GLP-1-receptoragonisten zich verhouden tot gliclazide. Een voordeel van GLP-1-receptoragonisten ten opzichte van sulfonyleureumderivaten is dat ze gepaard gaan met een geringe gewichtsafname, terwijl sulfonyleureumderivaten 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, schildklier- en pancreascarcinoom (zie noot 75). Er zijn slechts weinig directe vergelijkingen met sulfonyleureumderivaten voor wat betreft de sterfte, cardiovasculaire en microvasculaire uitkomstmaten. Drie cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken (ELIXA, LEADER en EXSCCEL) 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 noot 70). Liraglutide en dulaglutide kunnen in ongewijzigde dosering gebruikt worden bij een eGFR >10 ml/min/1,73 m². Exenatide en lixisenatide zijn gecontra-indiceerd bij een eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m² [KNMP 2017]. Sulfonyleureumderivaten 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 sulfonyleureumderivaten zijn veel lager dan die van GLP-1-receptoragonisten (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 alleen onder voorwaarden vergoed. Zo moet een eerste recept van een internist afkomstig zijn om in aanmerking te komen voor vergoeding. De middelen worden anno 2018 uitsluitend volledig vergoed bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met een BMI ≥ 35 kg/m² bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende kunnen worden gereguleerd met de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat in de maximaal verdraagbare doseringen en die geen insuline gebruiken. Ook komen patiënten met een BMI ≥ 30 kg/m² die metformine (al dan niet met een sulfonyleureumderivaat) en minstens drie maanden eenmaal daags (basaal) insuline (optimaal getitreerd) gebruiken in aanmerking voor vergoeding (<http://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/Bijlage2>, geraadpleegd 10-4-2018).
- **Aanvaardbaarheid/haalbaarheid:** een nadeel van GLP-1-receptoragonisten ten opzichte van sulfonyleureumderivaten 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 sulfonyleureumderivaten de voorkeur genieten boven GLP-1-receptoragonisten indien met leefstijladvie-

sering en metformine monotherapie de glykemische instelling, vastgesteld met het HbA_{1c}, 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_{1c}-daling wordt bereikt.

77 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_{1c}-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 bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

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 insulineanalogue zijn waarschijnlijk even effectief in het verlagen van het HbA_{1c} (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_{1c} 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_{1c}-daling. GLP-1-receptoragonisten leiden tot een gemiddelde reductie van 11-18 mol/mol van het HbA_{1c} [Marso 2016a, Pfeffer 2015]. Insuline kan worden opgetitreerd, waardoor een sterkere HbA_{1c}-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 noot 75). NPH-insuline is sinds 1950 op de markt, de langetermijnveiligheid wordt aangenomen. Van beide middelen is effectiviteit op de cardiovasculaire uitkomstmaten (vooral snog) 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 (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, glucosestrips 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 alleen onder voorwaarden vergoed. Zo moet een eerste recept van een internist afkomstig zijn om in aanmerking te komen voor vergoeding. De middelen worden anno 2018 uitsluitend volledig vergoed bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met een BMI ≥ 35 kg/m² 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 ≥ 30 kg/m² 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 10-4-2018).

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_{1c}-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 ≥ 35 kg/m². Om voor vergoeding in aanmerking te komen is anno 2018 verwijzing naar een internist nodig voor een eerste voorschrift. Bij een BMI ≥ 30 kg/m² 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_{1c}-daling, toedieningsvorm, noodzaak tot zelfcontrole, contra-indicaties en veiligheid op langere termijn. Zie [tabel 4 en 8, hoofdstekst] en keuzetabel (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 glucose-regulatie (HbA_{1c} ≥ 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/m² en worden daarom bij een BMI < 30 kg/m² 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_{1c} 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 geregistreerd 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 m²) of ernstig hartfalen.

Aanbeveling

Behandeling met (middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline) heeft de voorkeur boven GLP-1-receptoragonisten indien met leefstijladviezing, metformine en een sulfonylureumderivaat niet de gewenste HbA_{1c}-daling wordt bereikt.

Overweeg behandeling met GLP-1-receptoragonisten (bij een HbA_{1c} < 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/m².

78 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 bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

Conclusie

- GLP-1-receptoragonisten en bolusinsuline, beide toegevoegd aan eenmaal daags langwerkend insuline, zijn waarschijnlijk even effectief in het verlagen van het HbA_{1c} (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_{1c} even effectief als eenmaal daags insuline bij behandeling gedurende 26 weken.

GLP-1-receptoragonisten leiden tot een gemiddelde reductie van 11-18 mol/mol van het HbA_{1c} [Marso 2016a, Pfeffer 2015]. Insuline kan worden opgetitreerd, waardoor een sterkere HbA_{1c}-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 blinding 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 schildklier- en pancreas-carcinoom (zie noot 75).

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 (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. Zo moet een eerste recept van een internist afkomstig

zijn om in aanmerking te komen voor vergoeding. Ook komen patiënten met een BMI ≥ 30 kg/m² die metformine (al dan niet met een sulfonyleureumderivaat) en minstens drie maanden basaal insuline (optimaal getitreerd) gebruiken, en daarmee onvoldoende gereguleerd zijn, in aanmerking voor vergoeding (<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 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 sulfonyleureumderivaat) 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 ≥ 30 kg/m² en 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 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_{1c}-streefwaarde niet bereikt is. Om voor vergoeding in aanmerking te komen is anno 2018 verwijzing naar een internist nodig voor een eerste voorschrift.

Omdat het glucoseverlagende effect van GLP-1-receptoragonisten beperkt is, heeft in geval van een slechte glucoseregulatie (HbA_{1c} ≥ 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 geregistreerd in Nederland.

Start geen GLP-1-receptoragonist bij patiënten met een BMI < 30 kg/m², 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 m²) 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 sulfonyleureumderivaat) en eenmaal daags (middel)langwerkende insuline.

Behandeling met een GLP-1-receptoragonist (bij een HbA_{1c} < 15 mmol/mol boven de streefwaarde) kan een alternatief zijn bij een BMI ≥ 30 kg/m² 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.

79 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 bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

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.

80 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_{1c}-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 bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

Conclusie

Op basis van directe vergelijkingen:

- Het is onzeker hoe SGLT-2-remmers zich verhouden tot sulfonylureumderivaten wat betreft sterfte en micro- en macrovasculaire uitkomsten (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Er lijkt geen klinisch relevant verschil te zijn in HbA_{1c}-reductie tussen SGLT-2-remmers en sulfonylureumderivaten (kwaliteit van bewijs laag).
- SGLT-2 remmers leiden waarschijnlijk tot een klinisch relevante afname van het lichaamsgewicht, terwijl sulfonylureumderivaten 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 sulfonylureumderivaten glipizide en glibepride 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 sulfonylureumderivaten 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 sulfonylureumderivaten (kwaliteit van bewijs laag).
- Het effect van SGLT-2-remmers ten opzichte van sulfonylureumderivaten 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_{1c} even effectief als sulfonylureumderivaten, maar is de kans op hypoglykemie lager. De onderzochte sulfonylureumderivaten waren glipizide en glibepride. 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 noot 66 en 67). 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 OUT-COME) 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 ge-

zien 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 noot 70).

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 noot 79).

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 m² 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 (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. Vooralsnog hebben sulfonylureumderivaten dan ook de voorkeur boven SGLT-2-remmers, indien met leefstijladvisering en metformine monotherapie de glykemische instelling vastgesteld met het HbA_{1c} onvoldoende is.

Aanbeveling

Sulfonylureumderivaten hebben de voorkeur boven SGLT-2-remmers als tweede stap in de behandeling, indien met leefstijladvisering en metformi-

ne monotherapie niet de gewenste HbA_{1c}-daling wordt bereikt.

81 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 sulfonylureumderivaat de HbA_{1c}-streefwaarde niet bereiken: toevoeging van eenmaal daags (middel)langwerkende insuline of een SGLT-2-remmer?

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

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel Totstandkoming en methoden bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

Conclusie

Op basis van indirecte vergelijkingen (netwerkmeta-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 sulfonylureumderivaat (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 sulfonylureumderivaat) ten aanzien van de andere uitkomsten (sterfte, macro- en microvasculaire complicaties, HbA_{1c}, gewicht, kwaliteit van leven, ziekenhuisopnames en overige bijwerkingen) (kwaliteit van bewijs zeer laag).

Van bewijs naar aanbeveling

- *Kwaliteit van bewijs:* directe vergelij-

kingen tussen SGLT-2-remmers en eenmaal daags insuline, in aanvulling op de behandeling met metformine (al dan niet in combinatie met een sulfonylureumderivaat), 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_{1c} met circa 7-9 mmol/mol [Neal 2013, Zinman 2015]. De dosis kan niet opgehoogd worden. Insuline kan worden opgetitreerd, waardoor een sterkere HbA_{1c}-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 cardio-

vasculaire 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. Alvoers 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 noot 70).

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 noot 79).

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 m² in verband met een verminderde werkzaamheid en een vergrote kans op bijwerkingen [KNMP 2017]. 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 (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, glucosestrips 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_{1c}-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_{1c}-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 9] in de hoofdstuktekst 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_{1c}-daling wordt bereikt.

82 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 insulinerégime (basaal bolusinsuline). Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel Totstandkoming en methoden bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

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_{1c} met circa 7-9 mmol/mol [Neal 2013, Zinman 2015]. De dosis kan in tegenstelling tot bij insuline niet opgehoogd worden. Insuline kan worden opgetitreerd, waardoor een sterkere HbA_{1c}-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 [Palmer 2016]. 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 [Lasserson 2009] 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 ($I^2 = 85\%$).

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 noot 70).

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 noot 79). 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 m² 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 (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 sulfonyleureumderivaat) 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 sulfonyleureumderivaat) en eenmaal daags NPH-insuline.

83 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 bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

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 fractures 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 sulfonyleureumderivaat, maar leidt waarschijnlijk tot minder diarree en misselijkheid dan metformine. Vergelijkingen met andere bloedglucoseverlagende middelen zijn niet onderzocht.

84 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_{1c}-streef-

waarde niet bereiken: toevoeging van een sulfonyleureumderivaat of pioglitazon?

Vergelijking: metformine + pioglitazon versus metformine + sulfonyleureumderivaat.

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel Totstandkoming en methoden bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

Conclusie

Op basis van directe vergelijkingen:

- Het is onzeker of er klinisch relevante verschillen zijn in macro- en microvasculaire morbiditeit, verandering HbA_{1c}, gewicht, ziekenhuisopnames, hypoglykemieën, gastro-intestinale bijwerkingen en hartfalen tussen pioglitazon en een sulfonyleureumderivaat, beide toegevoegd aan metformine bij patiënten die met alleen metformine de HbA_{1c}-streefwaarde niet halen (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Het is niet onderzocht of er verschillen zijn tussen pioglitazon en sulfonyleureumderivaten 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_{1c} even effectief als sulfonyleureumderivaten. 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 sulfonyleureumderivaten dan bij pioglitazon. De sulfonyleureumderivaten waarmee vergeleken werd waren glipizide, glibenclamide en glimepiride. Op grond van voordelen ten opzichte van de andere sulfonyleureumderivaten, onder andere ten aanzien van hypoglyke-

mie, heeft gliclazide de voorkeur; bij dit middel komen hypoglykemieën weinig voor (zie noot 66 en 67). Het is niet bekend hoe pioglitazon zich verhoudt tot gliclazide.

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 noot 83).

Sulfonyleureumderivaten zijn sinds 1956 op de markt en worden sindsdien op grote schaal voorgeschreven. De langetermijnveiligheid wordt aangenomen. Daarnaast verminderen sulfonyleureumderivaten mogelijk de kans op microvasculaire complicaties. Van zowel sulfonyleureumderivaten als pioglitazon is effectiviteit op de cardiovasculaire uitkomstmaten niet aangetoond.

- *Beschikbare middelen:* de kosten van pioglitazon en sulfonyleureumderivaten zijn vergelijkbaar (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 sulfonyleureumderivaten kunnen eenmaal daags gedoseerd worden.

Op basis van vooral het mogelijk verhoogde risico op fractures en onzekerheid over het optreden van ernstige bijwerkingen als blaaskanker, hartfalen en pneumonie heeft behandeling met sulfonyleureumderivaten de voorkeur boven behandeling met pioglitazon indien met leefstijladviesing en metformine niet de gewenste HbA_{1c}-daling wordt bereikt.

Aanbeveling

Sulfonyleureumderivaten hebben de voorkeur boven pioglitazon als tweede stap in de behandeling, indien met leefstijladviesing en metformine mono-

therapie niet de gewenste HbA_{1c}-daling wordt bereikt.

85 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_{1c}-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 bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

Conclusie

Op basis van directe vergelijkingen:

- Insuline zou kunnen leiden tot een iets grotere, maar niet klinisch relevante HbA_{1c}-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 geïncludeerde 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 insulineanaaloo 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_{1c} 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 fracturen. Daarnaast is er onzekerheid over het voorkomen van blaaskanker, pneumonie en hartfalen bij gebruik van pioglitazon (zie noot 83).

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 (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_{1c}-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_{1c}-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 9] in de hoofdstuktekst kan als hulpmiddel dienen.

Aanbeveling

Behandeling met (middel)langwerkende insuline heeft de voorkeur boven pioglitazon indien met leefstijladvies, metformine en een sulfonylureumderivaat niet de gewenste HbA_{1c}-daling wordt bereikt.

86 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_{1c}-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 bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

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 voor- en 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_{1c} (9 RCT's, n = 468) [Palmer 2016]. 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) [Palmer 2016]. De onderzochte sulfonylureumderivaten waren glicempiride, 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 noot 66, 67). 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 (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_{1c}-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_{1c}-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 9] in de hoofdtekst kan als hulpmiddel dienen.

Aanbeveling

Sulfonylureumderivaten hebben de voorkeur boven acarbose als tweede stap in de behandeling, indien met leefstijladviesing en metformine monotherapie niet de gewenste HbA_{1c}-daling wordt bereikt.

87 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 bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

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 voor- en 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_{1c} (4 RCT's, n = 368), hypoglykemie (4 RCT's, n = 1432) en gewicht (5 RCT's, n = 949) [Palmer 2016]. 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 (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 leefstijladviesing en metformine monotherapie niet de gewenste HbA_{1c}-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_{1c}-daling, het risico op hypoglykemieën, eventuele gewichtstoename, veiligheid op langere termijn en het kostenaspect. Acarbose heeft hierbij, op grond van de lange-termijnveiligheid, de voorkeur boven repaglinide, pioglitazon en SGLT-2-remmers. [Tabel 9] 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_{1c}-daling wordt bereikt.

88 Proportie type-2-diabetespatiënten ingesteld op insuline

Als gevolg van progressieve bètacel-disfunctie is insuliner therapie 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) [Van Hateren 2012].

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 [InEen 2014].

89 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 bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

Conclusie

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

90 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 noot 91).

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 insuliner therapie bij type-2-diabetespatiënten die 'faalden' op alleen orale medicatie [Goudswaard 2004a]. 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 insuliner therapie een vergelijkbare HbA_{1c}-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 [Van Avendonk 2009b]. Het voorschrijven van tweemaal daags mixinsuline leidt tot een betere glykemische controle dan eenmaal daags basaal insuline (verschil in HbA_{1c} 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_{1c}, minder gewichtstoename en lagere insuliner dosis vergeleken met alleen insuline [Hemmingsen 2012]. In gerandomiseerd onderzoek (n = 390; follow-up 4,3 jaar) gaf toevoeging van metformine versus placebo aan insuliner therapie een duurzame beperking van de gewichtstoename onder insuliner therapie én een (niet door insuline bereikbare) verdere verbetering van de glucoseregulatie met een 30% lagere insulinebehoefte zonder toename van hypoglykemieën [Kooy 2009].

Conclusie

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

91 Continueren sulfonyleureumderivaat bij start met eenmaal daags (middel)langwerkende insuline

Uitgangsvraag

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

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel Totstandkoming en methoden bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

Conclusie

- De effectiviteit van het staken van het sulfonyleureumderivaat, 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 sulfonyleureumderivaat bij start van eenmaal daags insuline op het gebied van HbA_{1c} en gewicht (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is onzeker of er verschillen bestaan tussen het staken dan wel continueren van het sulfonyleureumderivaat 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 patiëntaantallen. 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 sulfonyleureumderivaat naast metformine wanneer er wordt gestart met eenmaal daags insuline. Op theoretische gronden is het waarschijnlijk dat indien het sulfonyleureumderivaat 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 sulfonyleureumderivaat mogelijk tot een grotere kans op hypoglykemie.

- *Beschikbare middelen:* behandeling met een sulfonyleureumderivaat is goedkoop (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 sulfonyleureumderivaat gestaakt wordt, een hogere dosering insuline nodig is. De kosteneffectiviteit van het al dan niet continueren van een sulfonyleureumderivaat is niet onderzocht.
- *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid:* indien het sulfonyleureumderivaat gestaakt wordt, is er waarschijnlijk een hogere dosering insuline nodig, wat mogelijk ook tot meer gewichtsstijging leidt. In geval van het continueren van het sulfonyleureumderivaat 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 sulfonyleureumderivaat naast metformine te continueren bij start van eenmaal daags insuline. Bij hypoglykemieën is het aan te bevelen de dosering van het sulfonyleureumderivaat te verlagen en glibepiride en glibenclamide om te zetten in gliclazide. Verlaag zo nodig de insulinedosering. Staak het sulfonyleureumderivaat bij onvoldoende effect van deze maatregelen.

Aanbeveling

Continueer bij voorkeur het sulfonyleureumderivaat bij start van eenmaal daags (middel)langwerkende insuline; verlaag in geval van hypoglykemie allereerst de dosering van het

sulfonyleureumderivaat. Overweeg in dit geval ook glibepiride en glibenclamide om te zetten in gliclazide.

92 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 bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

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_{1c} 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_{1c} 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 noot 94.
- **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_{1c} 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 noot 93).
- **Beschikbare middelen:** insulineanalogen zijn ongeveer twee keer zo duur als NPH-insuline (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 insulineanalogue (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 insulineanalogue om te zien of daarmee een meer voorspelbaar glucosebeloop optreedt.

Aanbeveling

NPH-insuline heeft de voorkeur boven langwerkende insulineanalogen.

93 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 bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

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).

94 Insuline degludec versus andere langwerkende insulineanalogen

Uitgangsvraag

Heeft insuline degludec de voorkeur boven de andere langwerkende insulineanalogen (insuline detemir, insuline glargine (100 E/ml en 300 E/ml)) bij diabetes mellitus type 2?

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel Totstandkoming en methoden bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

Conclusie

- Het is niet onderzocht hoe insuline degludec zich tot insuline glargine verhoudt ten aanzien van de uitkomstmaten sterfte, macro- en microvasculaire morbiditeit en ziekenhuisopnames.
- Er lijken geen verschillen te bestaan tussen insuline degludec en insuline glargine ten aanzien van het HbA_{1c}, gewicht en kwaliteit van leven (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is onzeker hoe insuline degludec zich verhoudt tot insuline glargine ten aanzien van (ernstige) hypoglykemieën en overige bijwerkingen op korte termijn (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Het is niet onderzocht hoe insuline degludec zich tot insuline detemir en NPH-insuline 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 of NPH-insuline 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_{1c} en gewicht tussen insuline degludec en insuline glargine. Het is belangrijk te realiseren dat de resultaten werden behaald bij een erg strenge streefwaarde (nuchter glucose < 5 mmol/l). Door deze fors lagere gehanteerde streefwaardes dan in Nederland gangbaar zijn, en doordat geen enkel

onderzoek was opgezet om het verschil in hypoglykemieën te toetsen, is het niet mogelijk om conclusies te trekken over hypoglykemieën. De langere werkzaamheid van insuline degludec vertaalde zich niet naar een lagere doseringsfrequentie (in alle onderzoeken werd insuline degludec eenmaal daags gedoseerd).

Insuline degludec is sinds 2014 op de markt; er is daardoor 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.

- **Beschikbare middelen:** de kosten van insuline degludec zijn hoger dan van insuline glargine, insuline detemir en NPH-insuline (Medicijnkosten.nl, geraadpleegd 7-3-2017: Insuline degludec 100E/ml, 3 ml: € 18,60; 200 E/ml, 3 ml € 37,21; insuline glargine 100E/ml, 3 ml: € 10,40 euro; insuline detemir 100 E/ml, 3 ml € 11,70; NPH-insuline 100 E/ml, 3 ml € 5,73).
- **Aanvaardbaarheid/haalbaarheid:** een theoretisch voordeel van insuline degludec ten opzichte van NPH-insuline en de andere 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 bovengenoemde overwegingen (met name het ontbreken van 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.

95 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 bij de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

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_{1c}, 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_{1c}, gewichtsverandering en hypoglykemie. De middelen zijn niet bio-equivalent; 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 [Medicijnbalans.nl 2017].

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.

96 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 [Goddijn 1998, Goudswaard 2004b].

97 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 [Van Avendonk 2009a]. Barrières bij zowel patiënt als arts kunnen leiden tot uitstel van een noodzakelijke behandeling met insuline. Het gevoel 'gefaald' te hebben, angst voor bijwerkingen (gewichtstoename, hypoglykemieën), tijdgebrek, onvoldoende kennis en de noodzaak te moeten verwijzen naar de tweede lijn spelen hierbij een rol [Greaves 2003, Van Avendonk 2009a]. 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 [Polonsky 2011]. 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 [De Grauw 2001, Goudswaard 2004c, UK Prospective Diabetes Study Group 1999, Van der Does 1998]. Een verbeterde HbA_{1c}-waarde was geassocieerd met beter welbevinden [Hajos 2012]. Het is van belang dat de patiënt goed geïnstrueerd wordt wat betreft (de uitvoering van) zelfcontrole [Bakker-Verschoor 2013].

98 Splitsen van dosering insuline

Deze aanbeveling berust op de richtlijn van de beroepsorganisatie voor diabetesverpleegkundigen en praktijkondersteuners (EADV) [EADV 2017]. 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.

99 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 [Salti 2004]. Data van 1070 (8,7%) patiënten met diabetes mellitus type 1 en 11.173 (91,3%) patiënten met diabetes mellitus type 2 werden geanalyseerd. Tijdens ramadan vastten 42,8% van de type-1-diabetespatiënten en 78,7% van de type-2-diabetespatiënten ten minste 15 dagen. Ernstige hypoglykemieën waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was kwamen significant vaker voor tijdens ramadan dan daarbuiten: 0,14 versus 0,03 hypoglykemieën per maand en per patiënt, $p = 0,0174$ (diabetes mellitus type 1) en 0,03 versus 0,004 hypoglykemieën per maand en per patiënt, $p < 0,0001$ (diabetes mellitus type 2). Ernstige hypoglykemieën traden vaker op bij personen die hun dosering van de

orale medicatie of insuline veranderden of lichamelijk actiever waren. Ook ernstige hyperglykemieën traden significant frequenter op tijdens ramadan dan daarbuiten: 0,16 versus 0,05 hyperglykemieën per maand, $p = 0,1635$ (type-1-diabetespatiënten) en 0,05 versus 0,01 hyperglykemieën per maand, $p < 0,0001$ (type-2-diabetespatiënten).

100 Diabetes met micro- of macroalbuminurie

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

101 Combinatie van ACE-remmers en ARB's

In dubbelblind gerandomiseerd onderzoek (patiënten met hart- en vaatziekten of diabetes) kregen 8576 participanten ramipril 10 mg, 8542 telmisartan 80 mg en 8502 beide medicamenten. Primaire uitkomstmaat was sterfte door cardiovasculaire oorzaken, myocardinfarct, beroerte of hospitalisatie wegens hartfalen. Na 56 maanden follow-up was de primaire uitkomstmaat opgetreden bij 1412 patiënten in de ramiprilgroep (16,5%), bij 1423 patiënten in de telmisartangroep (16,7%; RR 1,01; 95%-BI 0,94-1,09) en bij 1386 patiënten in de combinatietherapiegroep (16,3%; RR 0,99; 95%-BI 0,92-1,07). Vergeleken met de ramiprilgroep traden in de combinatietherapiegroep vaker hypotensieve symptomen op (4,8% versus 1,7%;

$p < 0,001$), syncope (0,3% versus 0,2%; $p = 0,03$) en nierfunctiestoornis (13,5% versus 10,2%; $p < 0,001$) [Yusuf 2008]. De conclusie was dat de combinatie van telmisartan en ramipril geassocieerd is met meer bijwerkingen zonder een toename van gunstige effecten.

102 Diabetespatiënten zonder hypertensie met microalbuminurie

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

103 Controle van de vitamine B₁₂-spiegel bij metforminegebruik

Behandeling met metformine is geassocieerd met een verhoogd risico op vitamine B₁₂-deficiëntie [De Jager 2010, Kos 2012]. Vitamine B₁₂-deficiëntie kan anemie veroorzaken en demyeliniserende neurologische ziekten. Veelal verloopt een vitamine B₁₂-deficiëntie asymptomatisch. Symptomen van vitamine B₁₂-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 B₁₂-deficiëntie. Er bestaan echter te veel onduidelijkheden en vragen over screening op vitamine B₁₂-deficiëntie bij metforminegebruikers. Het is niet duidelijk wat het juiste afkappunt voor vitamine B₁₂ is, waar beneden suppletie is aangewezen. Een lage serumspiegel van vitamine B₁₂ betekent niet altijd dat er ook een tekort in de weefsels is. Serumbepaling van methylmalonzuur is sensitief en specifiek voor de mate van vitamine B₁₂-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 B₁₂-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 B₁₂-spiegels. Het is onduidelijk hoe frequent de vitamine B₁₂-spiegel gemeten moet worden en hoelang eventuele suppletie voortgezet zou moeten worden. Er is geen bewijs dat screenen op vitamine B₁₂-deficiëntie bij metforminegebruikers leidt tot gezondheidswinst, noch dat het kosteneffectief is.

Op grond van bovenstaande overwegingen, concludeert de werkgroep dat screening op vitamine B₁₂-deficiëntie bij metforminegebruikers (vooralnog) niet kan worden aanbevolen.

104 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 [Vivante 2012].

105 Intensieve glykemische controle en renale uitkomstmaten

In een systematische review (7 onderzoeken, 28.065 type-2-diabetespatiën-

ten, 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) [Coca 2012]. Vergeleken met conventionele behandeling reduceerde intensieve therapie het risico op microalbuminurie (RR 0,86; 95%-BI 0,76-0,96) en macroalbuminurie (0,74; 95%-BI 0,65-0,85), maar niet het risico op verdubbeling van de 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.

106 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) [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2006a, Sluiter 2012].

107 Bariatrische chirurgie

In Zweeds prospectief cohortonderzoek (845 patiënten ondergingen bariatrische chirurgie, 845 conventionele behandeling; BMI 41 kg/m²; follow-up 2 jaar) werd bij geopereerde patiënten 28 kg gewichtsafname gevonden versus 0,5 kg in de controlegroep ($p < 0,0001$) [Sjostrom 1999]. Oddsratio voor de 2-jaarsincidentie van diabetes in de chirurgisch behandelde groep verge-

leken met de controlegroep was 0,02 (95%-BI 0,00-0,16). Ook de incidenties van hypertensie, hyperinsulinemie en hypertriglyceridemie waren lager in de chirurgisch behandelde groep.

In een meta-analyse (147 RCT's, observationele onderzoeken en case series, mediane follow-up 36 maanden) leidde chirurgie tot het verdwijnen of verbeteren van diabetes mellitus type 2 bij 64 tot 100% van de patiënten [Maggard 2005]. Een Cochrane-review (23 RCT's en 3 prospectieve cohortonderzoeken) vergeleek chirurgische met niet-chirurgische behandeling en diverse chirurgische technieken onderling. Het merendeel van de patiënten was vrouw (30 tot 48 jaar, BMI 39 tot 52 kg/m²). De prevalentie van diabetes en hypertensie nam af [Colquitt 2009].

In een systematische review (35 onderzoeken; aanzienlijke heterogeniteit in design, duur van follow-up en classificatie van diabetesstatus) werd 2 jaar na maagbandoperatie een gewichtsvermindering gevonden van 47% [Dixon 2012]. Remissieratio's van diabetes daalden van 62% (na 6 maanden) naar 55% (na 12 tot 24 maanden) tot 38% na 24 maanden (dalende trend is consistent met het progressieve beloop van de ziekte). In een andere meta-analyse van Buchwald (621 onderzoeken, 11.175 patiënten, BMI 47,9 kg/m², 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 [Buchwald 2009].

In gerandomiseerd onderzoek (n = 150 diabetespatiënten, 66% vrouwen, leeftijd 49 ± 8 jaar) werden intensieve medicamenteuze behandeling, medicatie in combinatie met Roux- en-Y gastric bypass of met sleeve-resectie vergeleken [Schauer 2012]. Initiële HbA_{1c}-waarde was 9,2 ± 1,5% (77 ± 16 mmol/mol). Primaire eindpunt was proportie patiënten met HbA_{1c} ≤ 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 the sleeve-resectiegroep (p = 0,008). De glykemische controle verbeterde in alle groepen: HbA_{1c} was 7,5 ± 0,8% (58 ± 9 mmol/mol) in de medicamenteuze-therapiegroep, 6,4 ± 0,9% (46 ± 10 mmol/mol) in de gastric-bypassgroep (p < 0,001) en 6,6 ± 1,0% (49 ± 11 mmol/mol) in de sleeve-resectiegroep (p = 0,003). Gewichtsverlies was groter in de gastricbypass-groep en sleeve-resectiegroep (respectievelijk -29,4 ± 9,0 kg en -25,1 ± 8,5 kg) dan in de medicamenteuze-therapiegroep (-5,4 ± 8,0 kg) (p < 0,001 voor beide vergelijkingen). Er deden zich geen sterfgevallen of levensbedreigende complicaties voor in de chirurgiegroepen. Vergelijkbare resultaten werden gevonden in ander onderzoek (n = 60, leeftijd 30 tot 60 jaar, BMI ≥ 35 kg/m², diabetesduur ≥ 5 jaar) waarbij patiënten werden gerandomiseerd naar conventionele behandeling of gastric bypass of biliopancreatiese omleiding [Mingrone 2012]. In de medicamenteus behandelde groep trad na 2 jaar geen remissie van diabetes op (nuchtere glucose < 5,6 mmol/l en HbA_{1c} < 6,5% (48 mmol/mol)). Proportie van remissie was 75% in de gastricbypassgroep en 95% in de biliopancreatiese-omleidinggroep (p < 0,001 voor beide vergelijkingen). Na 2 jaar was het HbA_{1c} in de medicamenteus behandelde groep 7,69 ± 0,57% (61 ± 6 mmol/mol), in de gastricbypassgroep 6,35 ± 1,42% (46 ± 16 mmol/mol) en in de biliopancreatiese-omleidinggroep 4,95 ± 0,49% (31 ± 5 mmol/mol). Er zijn aanwijzingen dat ook bij diabetespatiënten met BMI < 35 kg/m² bariatrische chirurgie een gunstig effect heeft op de glucose homeostase. Gewichtsvermindering lijkt niet de enige determinant voor verbetering van de glykemische controle na chirurgie [Ahn 2010]. Na bariatrische chirurgie stijgen de postprandiale plasmaconcentraties van 'glucagon-like' peptide-1 (GLP-1) en glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) 3- tot 5-voudig. De verbetering van de insulinerespons na bariatrische chirurgie werd niet in dezelfde mate gezien na gewichtsvermindering na diëttherapie [Laferrere 2011]. De conclusie is dat bariatrische chirurgie de glucosecontrole verbetert bij obese

diabetespatiënten. Meer onderzoek is nodig voor de effecten op lange termijn, met name het effect op harde eindpunten.

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

Er zijn voorts aanwijzingen dat bariatrische chirurgie ook gunstige effecten sorteert bij type-2-diabetespatiënten (en patiënten met IGT) met een BMI tussen 30 tot 35 kg/m². In een review werd gevonden dat bij deze patiënten chirurgische procedures zijn geassocieerd met grotere gewichtsafname en betere glykemische controle vergeleken met niet-chirurgische behandelingen [Maggard-Gibbons 2013].

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

108 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 B₁, vitamine B₁₂ en eiwit [Kral 2006], 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 [Maggard 2005, Colucci 2011].

109 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 [Sjostrom 2007, Sjostrom 2004]. In een meta-analyse (136 onderzoeken, n = 22.094) verdween diabetes bij ruim driekwart van de patiënten (biliopancreatiese omleiding meeste effect, maagband minste effect) [Buchwald 2004].

110 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 ≤ 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 [Wermeling 2010, Wermeling 2012b].

111 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- α . Hierdoor wordt de insulineresistentie bevorderd en daarmee de kans op verslechtering van de glykemische regulatie [Van Beekveld 2013]. In een Cochrane-review werd gevonden dat indien de parodontitis wordt behandeld, een HbA_{1c} -daling werd bereikt van 0,40% (4 mmol/mol) (95%-BI -0,78--0,01 (-9--0 mmol/mol)) [Simpson 2010].

Echter, lang niet alle diabetespatiënten gaan voor controle naar de tandarts of mondhygiënist. Tijdens de diabetescontroles kan besproken worden of de patiënt de tandarts en/of mondhygiënist regelmatig bezoekt en of er klachten zijn van pijn in de mond, een droge mond, veranderde smaak, slechte adem, bloedend en/of gezwollen tandvlees of losstaande 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.

112 Oogheelkundige controles

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.

Bij type-2-diabetespatiënten dient zo spoedig mogelijk, in ieder geval binnen 3 maanden na het stellen van de diagnose, de eerste screening plaats te vinden. In IJslands onderzoek (follow-up 10 jaar) werd de veiligheid van 2-jaarlijkse screening op retinopathie bij diabetespatiënten zonder retinopathie geëvalueerd [Olafsdottir 2007]. Van 296 patiënten ontwikkelden 172 geen retinopathie, 96 milde non-proliferatieve retinopathie, 6 klinische significant maculaoedeem, 23 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. Hoewel de NOG/CBO richtlijn Diabetische Retinopathie [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2006b] tweejaarlijkse - en in aanwezigheid van risicofactoren - jaarlijkse screening bij diabetespatiënten zonder diabetische retinopathie adviseert, concluderen de auteurs in een review (7 onderzoeken, waaronder 1 Nederlandse) dat minder frequent screenen (eenmaal per 2 tot 3 jaar) van alle type-2-diabetespatiënten zonder diabetische retinopathie niet tot visus verlies leidt, veilig is en kosteneffectief. Bovendien bespaart een lagere screeningsfrequentie moeite bij zowel zorgverleners als patiënten en is een vast screeningsinterval gemakkelijker te implementeren [Groeneveld 2013]. In het in deze review geïnccludeerde Nederlandse onderzoek, bestond er 6 jaar na het stellen van de diagnose diabetes mellitus type 2 bij 90% geen diabetische retinopathie, bij

4,0% was een trage en bij 1,4% een snelle progressie naar proliferatieve diabetische retinopathie. Bij 0,8% werd een persisterende proliferatieve diabetische retinopathie of status na lasercoagulatie gevonden. In dit onderzoek had 94% van diabetespatiënten in de loop van 6 jaar geen visusbedreigende retinopathie [Zavrelova 2011].

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

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

113 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 [Houweling 2002].

114 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 [Gerstein 2011], waarbij het niet duidelijk was of de hy-

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

In observationeel onderzoek bij 77.611 nieuw gediagnosticeerde type-2-diabetespatiënten werd gevonden dat zowel personen met milde als ernstige hypoglykemieën een hoger percentage comorbiditeiten hadden. In multivariate Cox-regressie met correctie voor diabetesbehandeling bleek dat patiënten met hypoglykemieën een significant hoger risico hadden op cardiovasculaire gebeurtenissen: 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) [Hsu 2012].

115 Verwijzing naar oogarts

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

116 Verwijzing naar nefroloog

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

117 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 zorg-

groep wordt geleverd door verschillende disciplines die structureel samenwerken met de deelnemende huisartsenpraktijken. Dit gebeurt op basis van een zorgprogramma dat door de zorggroep multidisciplinair op basis van vigerende richtlijnen wordt vastgesteld, toegepast op de lokale situatie. De betrokken disciplines zijn ten minste: de (kader-) huisarts, diabetes/praktijkverpleegkundige en/of praktijkondersteuner (poh). Afhankelijk van de regio kunnen er andere disciplines aan de zorggroep deelnemen. Consultatie- en verwijfspraken zijn een integraal onderdeel van het zorgprogramma dat de zorggroep hanteert. Regionaal zullen daarom per zorggroep consensusafspraken besproken en uitgewerkt moeten worden [Sluiter 2012, Baan 2012].

118 Lokale en regionale richtlijnen

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

119 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 [Nederlandse Diabetes Federatie 2012].

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

120 Protocolaire opzet van de zorg

Uit diverse onderzoeken in de 'gewone' Nederlandse huisartsenpraktijk, met sterk uiteenlopende opzet en uitwerking, blijkt dat een goede diabetesregulering voor een substantieel deel van de diabetespopulatie mogelijk is [Goudswaard 2003, De Grauw 2002]. In 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 [Lutgers 2009].

In 57 Nederlandse huisartsenpraktijken (n = 3391) werd een Diabetes Care Protocol geïmplementeerd dat taakdelegatie aan de poh combineerde met computerondersteunde decision making.

Vergeleken met de controlepraktijken werd in de interventiepraktijken geen significant verschil in HbA_{1c}-daling gevonden maar wel in verbetering van het totaal cholesterol, LDL-cholesterol en bloeddruk [Cleveringa 2008].

LITERATUUR

- 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.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-32.
- Admiraal WM, Celik F, Gerdes VE, Dallal RM, Hoekstra JB, Holleman F. Ethnic differences in weight loss and diabetes remission after bariatric surgery: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2012;35:1951-8.
- Admiraal WM, Van Valkengoed IG, Munter JS Ld, Stronks K, Hoekstra JB, Holleman F. The association of physical inactivity with Type 2 diabetes among different ethnic groups. *Diabet Med* 2011;28:668-72.
- Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2011;40:804-18.
- Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997;20:1576.
- Ahn SM, Pomp A, Rubino F. Metabolic surgery for type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1212:E37-E45.
- Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al. Harmony 3: 104-week randomized, double-blind, placebo and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care* 2014;37:2141-8.
- Aljabri K, Kozak SE, Thompson DM. Addition of pioglitazone or bedtime insulin to maximal doses of sulfonylurea and metformin in type 2 diabetes patients with poor glucose control: a prospective, randomized trial. *Am J Med* 2004;116:230-5.
- Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:1291-302.
- Anderson RT, Narayan KM, Feeney P, Goff D, Jr., Ali MK, Simmons DL, et al. Effect of intensive glycemic lowering on health-related quality of life in type 2 diabetes: ACCORD trial. *Diabetes Care* 2011;34:807-12.
- Anonymus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- Anonymus. Cardiovascular and other outcomes postintervention with insulin glargine and omega-3 fatty acids (originale). *Diabetes Care* 2016;39:709-16.
- Anyanwagu U, Mamza J, Mehta R, Donnelly R, Idris I. Cardiovascular events and all-cause mortality with insulin versus glucagon-like peptide-1 analogue in type 2 diabetes. *Heart* 2016;102:1581-7.
- 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.
- Aschner P, Chan J, Owens DR, Picard S, Wang E, Dain MP, et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (easie): a multicentre, randomised open-label trial. *Lancet* 2012;379:2262-9.
- Azoulay L, Filion KB, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al. Association between incretin-based drugs and the risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016a;176:1464-73.
- Azoulay L, Filion KB, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. *BMJ* 2016b;352:i581.
- Baan CA, Schoemaker CG. Diabetes tot 2025 preventie en zorg in samenhang (2009). Bilthoven: RIVM, 2009. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/260322004.pdf>.
- Baan CA, Poos MJJC. Hoe vaak komt diabetes mellitus voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid* (2011). Bilthoven: RIVM, 2011a.
- Baan CA, Van Kranen HJ. Welke factoren beïnvloeden de kans op diabetes mellitus? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. RIVM, Bilthoven: RIVM, 2011b.
- Bakker AJ, De Grauw WJ. Methoden van urineverzameling voor het bepalen van microalbuminurie: tijd voor consensus. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2012-5.
- Bakker-Verschoor BP, Dekker MCG, Hensbergen JF, La Croix NM, Vrijhoef HJM, Van El W, et al. EADV-richtlijn. De uitvoering van de zelfcontrole (2004). <http://www.venvndiabeteszorg.nl/kennisbank%20documenten/Kennisbank-open-zelfcontrole/EADV-richtlijn%20De%20uitvoering%20van%20de%20zelfcontrole.pdf>.
- Balk EM, Tatsioni A, Lichtenstein AH, Lau J, Pittas AG. Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2007;30:2154-63.
- Bek T, Lund-Andersen H, Hansen AB, Johnsen KB, Sandbaek A, Lauritzen T. The prevalence of diabetic retinopathy in patients with screen-detected type 2 diabetes in Denmark: the ADDITION study. *Acta Ophthalmol* 2009;87:270-4.
- Beletate V, El Dib RP, Atallah AN. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005525.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.
- Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011;47:1928-37.
- Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21:103-13.
- Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol* 2008;7:184-90.
- Blonde L, Dailey GE, Jabbar SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:565-72.
- Bo S, Ciccone G, Rosato R, Gancia R, Grassi G, Merletti F, et al. Renal damage in patients with Type 2 diabetes: a strong predictor of mortality. *Diabet Med* 2005;22:258-65.
- Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-99.
- Bolen S, Tseng E, Hutfless S, Segal JB, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. AHRQ comparative effectiveness reviews. Diabetes medications for adults with type 2 diabetes: an update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2016.
- Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, et al. New insulin glargine 300 u/ml compared with glargine 100 u/ml in insulin-naive people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (edition 3). *Diabetes Obes Metab* 2015;17:386-94.
- Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b4909.

- Bos V, Kunst AE, Keij-Deerenberg IM, Garssen J, Mackenbach JP. Ethnic inequalities in age- and cause-specific mortality in The Netherlands. *Int J Epidemiol* 2004;33:1112-9.
- Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, Jung H, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:309-18.
- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956-62.
- Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169.
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.
- Buchwald H, Estok R, Fahrback K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:248-56.
- 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.
- Burda MH, Van der Horst F, Van den Akker M, Stork AD, Crebolder H, Van Attekum T, et al. Identifying experiential expertise to support people with diabetes mellitus in applying for and participating effectively in paid work: a qualitative study. *J Occup Environ Med* 2012a;54:92-100.
- Burda MH, Van der Horst F, Van den Akker M, Stork AD, 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.
- Camargo JL, Stiff J, Gross JL. The effect of aspirin and vitamins C and E on HbA1c assays. *Clin Chim Acta* 2006;372:206-9.
- Campbell PT, Newton CC, Patel AV, Jacobs EJ, Gapstur SM. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults. *Diabetes Care* 2012;35:1835-44.
- Cavagnoli G, Comerlato J, Comerlato C, Renz PB, Gross JL, Camargo JL. HbA(1c) measurement for the diagnosis of diabetes: is it enough? *Diabet Med* 2011;28:31-5.
- CBG. Meldingen diabetische ketoacidose bij gebruik SGLT2-remmers (2015). <https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2015/07/13/meldingen-diabetische-ketoacidose-bij-gebruik-sgl2-remmers>.
- Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (cantata-su): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;382:941-50.
- Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;110:75-81.
- Charles M, Ejskjaer N, Witte DR, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbaek A. Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. *Diabetes Care* 2011;34:2244-9.
- Chen YC, Kok VC, Chien CH, Horng JT, Tsai JJ. Cancer risk in patients aged 30 years and above with type 2 diabetes receiving antidiabetic monotherapy: a cohort study using metformin as the comparator. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1315-23.
- Chirila C, Zheng Q, Davenport E, Kaschinski D, Pfarr E, Hach T, et al. Treatment satisfaction in type 2 diabetes patients taking empagliflozin compared with patients taking glimepiride. *Qual Life Res* 2016;25:1199-207.
- 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.
- Cleveringa FG, Gorter KJ, Van den Donk M, Rutten GE. Combined task delegation, computerized decision support, and feedback improve cardiovascular risk for type 2 diabetic patients: a cluster randomized trial in primary care. *Diabetes Care* 2008;31:2273-5.
- Cleveringa FG, 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.
- Cleveringa FG, Minkman MH, Gorter KJ, Van den Donk M, Rutten GE. Diabetes Care Protocol: effects on patient-important outcomes. A cluster randomized, non-inferiority trial in primary care. *Diabet Med* 2010;27:442-50.
- Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012;172:761-9.
- Cohen RM, Holmes YR, Chenier TC, Joiner CH. Discordance between HbA1c and fructosamine: evidence for a glycosylation gap and its relation to diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003;26:163-7.
- Cohen D, Dekker JJ, Peen J, Gispen-de Wied CC. Prevalence of diabetes mellitus in chronic schizophrenic inpatients in relation to long-term antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006a;16:187-94.
- Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE, Gispen-de Wied CC. Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care* 2006b;29:786-91.
- Colmers IN, Bowker SL, Tjosvold LA, Johnson JA. Insulin use and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab* 2012;38:485-506.
- Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003641.
- Colucci RA. Bariatric surgery in patients with type 2 diabetes: a viable option. *Postgrad Med* 2011;123:24-33.
- Comaschi M, Demicheli A, Di Pietro C, Bellatreccia A, Mariz S. Effects of pioglitazone in combination with metformin or a sulfonylurea compared to a fixed-dose combination of metformin and glibenclamide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:387-98.
- 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.
- Currie CJ, Poole CD, Evans M, Peters JR, Morgan CL. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:668-77.
- Dalton M, Cameron AJ, Zimmet PZ, Shaw JE, Jolley D, Dunstan DW, et al. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *J Intern Med* 2003;254:555-63.
- Darzi A. Quality and the NHS next stage review. *Lancet* 2008;371:1563-4.
- Davies MJ, Heller S, Skinner TC, Campbell MJ, Carey ME, Craddock S, et al. Effectiveness of the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) program-

- me for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:491-5.
- Davis PA, Yokoyama W. Cinnamon intake lowers fasting blood glucose: meta-analysis. *J Med Food* 2011;14:884-9.
- De Grauw WJ, Van de Lisdonk EH, Van Gerwen WH, Van den Hoogen HJ, Van Weel C. Insulin therapy in poorly controlled type 2 diabetic patients: does it affect quality of life? *Br J Gen Pract* 2001;51:527-32.
- De Grauw WJ, Van Gerwen WH, Van de Lisdonk EH, Van den Hoogen HJ, Van den Bosch WJ, Van Weel C. Outcomes of audit-enhanced monitoring of patients with type 2 diabetes. *J Fam Pract* 2002;51:459-64.
- De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Moller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009;24:412-24.
- De Jager J, Kooy A, 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.
- De las Souto-Gallardo M, Bacardi GM, Jimenez CA. Effect of weight loss on metabolic control in people with type 2 diabetes mellitus: systematic review. *Nutr Hosp* 2011;26:1242-9.
- De Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CD, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study. *JAMA* 2001;285:2109-13.
- Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003417.
- Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1451-61.
- Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005;112:666-73.
- Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:581-90.
- Den Engelsen C, Gorter KJ, Salome PL, Van den Donk M, Rutten GE. Remission of screen-detected metabolic syndrome and its determinants: an observational study. *BMC Public Health* 2012a;12:778.
- Den Engelsen C, Koekkoek PS, Gorter KJ, Van den Donk M, Salome PL, Rutten GE. High-sensitivity C-reactive protein to detect metabolic syndrome in a centrally obese population: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2012b;11:25.
- Den Engelsen C, Van den Donk M, Gorter KJ, Salome PL, Bobbink IW, Rutten GE. Opsporing van het metabool syndroom door mensen zelf hun middelomtrek te laten meten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1028.
- Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Gravina A, Mereu R, et al. Direct comparison among oral hypoglycemic agents and their association with insulin resistance evaluated by euglycemic hyperinsulinemic clamp: the 60's study. *Metabolism* 2009;58:1059-66.
- Derosa G, Putignano P, Bossi AC, Bonaventura A, Querci F, Franzetti IG, et al. Exenatide or glimepiride added to metformin on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Eur J Pharmacol* 2011;666:251-6.
- Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querci F, et al. Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:233-40.
- 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.
- Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, Malone JK, Cleall S, Reaney M, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2763-73.
- Dijkshoorn H, Uitenbroek DG, Middelkoop BJC. Prevalentie van diabetes mellitus en hart- en vaatziekten onder Turkse, Marokkaanse en autochtone Nederlanders. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1362-6.
- Ding S, Du YP, Lin N, Su YY, Yang F, Kong LC, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 on major cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016;222:957-62.
- Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997;157:1413.
- Dixon JB, Murphy DK, Segel JE, Finkelstein EA. Impact of laparoscopic adjustable gastric banding on type 2 diabetes. *Obes Rev* 2012;13:57-67.
- Donnelly LA, Morris AD, Pearson ER. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:338-42.
- Dorkhan M, Dencker M, Stagmo M, Groop L. Effect of pioglitazone versus insulin glargine on cardiac size, function, and measures of fluid retention in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:15.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
- Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, Valk GD. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001488.
- Drion I, Joosten H, Santing L, Logtenberg SJ, Groenier KH, Lievever AG, et al. The Cockcroft-Gault: a better predictor of renal function in an overweight and obese diabetic population. *Obes Facts* 2011a;4:393-9.
- Drion I, Joosten H, Van Hateren KJ, Kleefstra N, Krabbe JG, Wetzels JF, et al. Consequenties van leeftijdsgebonden afkappunten voor nierfunctie op de belasting van de eerste- en tweedelijnsgezondheidszorg. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011b;155:A3091.
- Drion I, Van Hateren KJ, Joosten H, Alkhalaf A, Groenier KH, Kleefstra N, et al. Chronic kidney disease and mortality risk among older patients with type 2 diabetes mellitus (ZODIAC-24). *Age Ageing* 2012;41:345-50.
- Drouin P. Diamicron MR once daily is effective and well tolerated in type 2 diabetes: a double-blind, randomized, multinational study. *J Diabetes Complications* 2000;14:185-91.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
- Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD005268.
- Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, Vulikh E, Shaw J, et al. Home-based resistance training is not sufficient to maintain improved glycemic control following supervised training in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:3-9.

- EADV. EADV-richtlijn: 'Het toedienen van insuline met de insulinenepen'. Utrecht: EADV, 2017. <http://www.venvndiabeteszorg.nl/kennisbank%20documenten/Kennisbank-open-insulinenepen/RLdef%20NW.pdf>.
- Ehrlich SF, Hedderon MM, Feng J, Davenport ER, Gunderson EP, Ferrara A. Change in body mass index between pregnancies and the risk of gestational diabetes in a second pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;117:1323-30.
- El-Agouza I, Abu SA, Sirdah M. The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. *Clin Lab Haematol* 2002;24:285-9.
- Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, et al. Therapy in type 2 diabetes: Insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res* 2006;37:495-501.
- Erdmann E, Harding S, Lam H, Perez A. Ten-year observational follow-up of proactive: a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:266-73.
- Erdmann E, Song E, Spanheimer R, Van Troostenburg De Bruyn AR, Perez A. Observational follow-up of the proactive study: a 6-year update. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:63-74.
- Erpeldinger S, Rehman MB, Berkhout C, Pigache C, Zerbib Y, Regnault F, et al. Efficacy and safety of insulin in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Endocr Disord* 2016;16:39.
- Exalto LG, Whitmer RA, Kappele LJ, Biessels GJ. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2012;47:858-64.
- Faillie JL, Yu OH, Yin H, Hillaire-Buys D, Barkun A, Azoulay L. Association of bile duct and gallbladder diseases with the use of incretin-based drugs in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2016;176:1474-81.
- 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.
- Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev* 2004;25:153-75.
- Forouhi NG, Sattar N, Tillin T, McKeigue PM, Chaturvedi N. Do known risk factors explain the higher coronary heart disease mortality in South Asian compared with European men? Prospective follow-up of the Southall and Brent studies, UK. *Diabetologia* 2006;49:2580-8.
- Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc* 2010;110:1852-89.
- Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet* 2009;10:241-51.
- Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:952-9.
- Fujioka K, Pans M, Joyal S. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus switched from twice-daily immediate-release metformin to a once-daily extended-release formulation. *Clin Ther* 2003;25:515-29.
- Funch D, Gydesen H, Tornoe K, Major-Pedersen A, Chan KA. A prospective, claims-based assessment of the risk of pancreatitis and pancreatic cancer with liraglutide compared to other antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:273-5.
- Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, Guerci B, Simo R, Basson BR, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (eurexa): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2270-8.
- Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A, Mullan RJ, Flynn DN, Elamin MB, et al. Patient-important outcomes in registered diabetes trials. *JAMA* 2008;299:2543-9.
- Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007;30:389-94.
- Gao H, Xiao W, Wang C, Zhang J, Yang Y, Yang J, et al. The metabolic effects of once daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes: a multicentre study. *Int J Clin Pract* 2008;62:695-700.
- Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT Jr, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-28.
- Gezondheidsraad. Screening op type 2 diabetes. 2004/16. 2004. <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/0416n.pdf>
- Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding 2015. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/24. https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201524_richtlijnen_goede_voeding_2015.pdf
- Giraldi A, Kristensen E. Sexual dysfunction in women with diabetes mellitus. *J Sex Res* 2010;47:199-211.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
- Goddijn PP, Meyboom-De Jong B, Feskens EJ, Van Ballegooye E, Bilo HJ. Verschillen tussen patiënten met diabetes mellitus type 2 bij wie wel en bij wie niet wordt overgeschakeld op insulinothérapie in de tweede lijn. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1023-6.
- 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.
- Gorter KJ, Tuytel GH, De Leeuw JR, Van der Bijl JJ, Bensing JM, Rutten GE. Preferences and opinions of patients with Type 2 diabetes on education and self-care: a cross-sectional survey. *Diabet Med* 2010;27:85-91.
- Gorter KJ, Tuytel GJ, De Leeuw RR, Bensing JM, Rutten GE. Opinions of patients with type 2 diabetes about responsibility, setting targets and willingness to take medication. A cross-sectional survey. *Patient Educ Couns* 2011;84:56-61.
- Gorter KJ, Van de Laar FA, Janssen PG, Houweling ST, Rutten GEHM. Diabetes: glycaemic control in type 2 (drug treatments). *BMJ Clin Evid* 2012;10.
- Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, Stolk RP, Valk GD. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004a:CD003418.
- Goudswaard AN, Stolk RP, De Valk HW, Rutten GE. Improving glycaemic control in patients with Type 2 diabetes mellitus without insulin therapy. *Diabet Med* 2003;20:540-4.
- Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff NP, De Valk HW, Rutten GE. Long-term effects of self-management education for patients with type 2 diabetes taking maximal oral hypoglycaemic

- mic therapy: a randomized trial in primary care. *Diabet Med* 2004b;21:491-6.
- 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.
- Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergental RM. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: The begin low volume trial. *Diabetes Care* 2013;36:2536-42.
- 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.
- 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.
- Groeneveld Y, Tavenier D, Van der Steen GJMM, Polak BCP. Frequentie van screening op diabetische retinopathie bij diabetes mellitus type 2. 2013 [Submitted].
- 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.
- Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2595-600.
- 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.
- Guo X, Yang Q, Dong J, Liao L, Zhang W, Liu F. Tumour risk with once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review. *Clin Drug Investig* 2016;36:433-41.
- Gupta S, Gupta K, Ravi R, Mehta V, Banerjee S, Joshi S, et al. Pioglitazone and the risk of bladder cancer: an indian retrospective cohort study. *Indian J Endocrinol Metab* 2015;19:639-43.
- Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to nph insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:56-64.
- Habel LA, Danforth KN, Quesenberry CP, Capra A, Van Den Eeden SK, Weiss NS, et al. Cohort study of insulin glargine and risk of breast, prostate, and colorectal cancer among patients with diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3953-60.
- Hajos TR, Pouwer F, De Grooth R, Holleman F, Twisk JW, Diamant M, et al. The longitudinal association between glycaemic control and health-related quality of life following insulin therapy optimisation in type 2 diabetes patients. A prospective observational study in secondary care. *Qual Life Res* 2012;21:1359-65.
- Harrower AD. Comparison of efficacy, secondary failure rate, and complications of sulfonylureas. *J Diabetes Complications* 1994;8:201-3.
- Hartemann-Heurtier A, Halbron M, Golmard JL, Jacqueminet S, Bastard JP, Rouault C, et al. Effects of bed-time insulin versus pioglitazone on abdominal fat accumulation, inflammation and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86:37-43.
- 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.
- Hassan MH, Abd-Allah GM. Effects of metformin plus gliclazide versus metformin plus glimepiride on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pak J Pharm Sci* 2015;28:1723-30.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253-9.
- Heinrich E, Candel MJ, Schaper NC, De Vries NK. Effect evaluation of a Motivational Interviewing based counselling strategy in diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90:270-8.
- Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Glud C, Lund SS, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ* 2012;344:e1771.
- Hemmingsen B, Lund SS, Glud 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.
- Hermanns N, Kulzer B, Kohlmann T, Jacob S, Landgraf W, Theobald K, et al. Treatment satisfaction and quality-of-life between type 2 diabetes patients initiating long- vs. intermediate-acting basal insulin therapy in combination with oral hypoglycemic agents: a randomized, prospective, crossover, open clinical trial. *Health Qual Life Outcomes* 2015;13:77.
- Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with nph insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1269-74.
- 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.
- 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.
- Home PD, Bolli GB, Mathieu C, Deerochanawong C, Landgraf W, Candelas C, et al. Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine hagedorn insulin in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:15-22.
- Hoogeveen EK, Kostense PJ, Eysink PE, Polak BC, Beks PJ, Jakobs C, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with the presence of retinopathy in type 2 diabetes mellitus: the Hoorn study. *Arch Intern Med* 2000;160:2984-90.
- Houweling ST, Timmerman GJ, Hoogstraten MF, Ubink-Veltmaat LJ, Verhoeven S, Bilo HJ. Aanbevelingen voor het instellen en aanpassen van insulinetherapie bij diabetes mellitus type 2. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1823-7.
- Houweling ST, Kleefstra N, Van Ballegooye E, Miedema K, Rischen R, Heeg JE. Diagnostiek van diabetes mellitus: beperkte plaats voor draagbare glucosemeters. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:694-7.
- Hsia SH. Insulin glargine compared to nph among insulin-naive, u.S. Inner city, ethnic minority type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;91:293-9.
- Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Liu WL, Chan WL, et al. Association of Clinical Symptomatic Hypoglycemia With Cardiovascular Events and Total Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus: A nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2012.
- Hu G, Lindstrom J, Valle TT, Eriksson JG, Jousilahti P, Silventoinen K, et al. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med* 2004;164:892-6.
- Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care* 2011;34:1329-36.

- Hunsberger M, Rosenberg KD, Donatelle RJ. Racial/ethnic disparities in gestational diabetes mellitus: findings from a population-based survey. *Womens Health Issues* 2010;20:323-8.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-8.
- InEen. Transparante ketenzorg diabetes mellitus, copd en vrm rapportage zorggroepen over 2013. Op weg naar genuanceerde rapportage van zorg (2014). <https://ineen.nl/assets/files/assets/uploads/Rapport-transparante-Ketenzorg-2013.pdf>.
- Jacobs-Van der Bruggen MA, Van Baal PH, Hoogenveen RT, Feenstra TL, Briggs AH, Lawson K, et al. Cost-effectiveness of lifestyle modification in diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:1453-8.
- Janssen PG, Gorter KJ, Stolk RP, Rutten GE. Low yield of population-based screening for Type 2 diabetes in the Netherlands: the ADDITION Netherlands study. *Fam Pract* 2007;24:555-61.
- Janssen PG, Gorter KJ, Stolk RP, Akarsubasi M, Rutten GE. Three years follow-up of screen-detected diabetic and non-diabetic subjects: who is better off? The ADDITION Netherlands study. *BMC Fam Pract* 2008;9:67.
- Jil M, Rajnikant M, Richard D, Iskandar I. The effects of dual-therapy intensification with insulin or dipeptidylpeptidase-4 inhibitor on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diab Vasc Dis Res* 2017;14:295-303.
- Jin SM, Song SO, Jung CH, Chang JS, Suh S, Kang SM, et al. Risk of bladder cancer among patients with diabetes treated with a 15 mg pioglitazone dose in Korea: a multi-center retrospective cohort study. *J Korean Med Sci* 2014;29:238-42.
- Johnsen SP, Monster TB, Olsen ML, Thisted H, McLaughlin JK, Sorensen HT, et al. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs. *Am J Ther* 2006;13:134-40.
- Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* 2011;54:25-31.
- Johnson M, Jones R, Freeman C, Woods HB, Gillett M, Goyder E, et al. Can diabetes prevention programmes be translated effectively into real-world settings and still deliver improved outcomes? A synthesis of evidence. *Diabet Med* 2013;30:3-15.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-304.
- Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:3-19.
- Kaput J, Dawson K. Complexity of type 2 diabetes mellitus data sets emerging from nutrigenomic research: a case for dimensionality reduction? *Mutat Res* 2007;622:19-32.
- Kemperman FA, Krediet RT, Arisz L. Formula-derived prediction of the glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration. *Nephron* 2002;91:547-58.
- Kennedy A, Bower P, Reeves D, Blakeman T, Bowen R, Chew-Graham C, et al. Implementation of self management support for long term conditions in routine primary care settings: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013;346:f2882.
- Khunti K, Gray LJ, Skinner T, Carey ME, Realf K, Dallosso H, et al. Effectiveness of a diabetes education and self management programme (DESMOND) for people with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: three year follow-up of a cluster randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2012;344:e2333.
- Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862-8.
- Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:576.
- Kirk JK, Graves DE, Craven TE, Lipkin EW, Austin M, Margolis KL. Restricted-carbohydrate diets in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Am Diet Assoc* 2008;108:91-100.
- Kleefstra N, Houweling ST, Jansman FG, Groenier KH, Gans RO, Meyboom-de Jong B, et al. Chromium treatment has no effect in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes in an obese Western population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2006;29:521-5.
- Kleefstra N, Houweling ST, Bakker SJ, Verhoeven S, Gans RO, Meyboom-de Jong B, et al. Chromium treatment has no effect in patients with type 2 diabetes in a Western population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2007;30:1092-6.
- Kleefstra N, Landman GW, Houweling ST, Ubink-Veltmaat LJ, Logtenberg SJ, Meyboom-de Jong B, et al. Prediction of mortality in type 2 diabetes from health-related quality of life (ZODIAC-4). *Diabetes Care* 2008;31:932-3.
- Klein Woolthuis EP, De Grauw WJ, Van Gerwen WH, Van den Hoogen HJ, Van de Lisdonk EH, Metsemakers JF, et al. Yield of opportunistic targeted screening for type 2 diabetes in primary care: the diabscreen study. *Ann Fam Med* 2009;7:422-30.
- Klein Woolthuis EP, De Grauw WJ, Van Keeken SM, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Metsemakers JF, et al. Vascular outcomes in patients with screen-detected or clinically diagnosed type 2 diabetes: Diabscreen study follow-up. *Ann Fam Med* 2013;11:20-7.
- Klungel OH, Grobbee DE, De Boer A. Het onderbouwd voorschrijven van antihypertensiva bij hypertensie. *GeBu* 2005;39:13-24.
- Knapen LM, Van Dalem J, Keulemans YC, Van Erp NP, Bazelier MT, De Bruin ML, et al. Use of incretin agents and risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:258-65.
- KNMP. Informatorium medicamentorum (2017). Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2017.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677-86.
- Kobberling J, Tillil H. Genetic and nutritional factors in the etiology and pathogenesis of diabetes mellitus. *World Rev Nutr Diet* 1990;63:102-15.
- Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Sato M, et al. Influence of fat and carbohydrate proportions on the metabolic profile in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:959-65.
- Koekkoek PS, Ruis C, Van den Donk M, Biessels GJ, Gorter KJ, Kappelle LJ, et al. Intensive multifactorial treatment and cognitive functioning in screen-detected type 2 diabetes--the ADDITION-Netherlands study: a cluster-randomized trial. *J Neurol Sci* 2012;314:71-7.
- Koekkoek PS, Rutten GE, Ruis C, Reijmer YD, Van den Berg E, Gorter KJ, et al. Mild depressive symptoms do not influence cognitive functioning in patients with type 2 diabetes. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:376-86.
- Kongwatharapong J, Dilokthornsakul P, Nathisuwan S, Phrommintikul A, Chaiyakunapruk N. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2016;211:88-95.

- 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.
- Korhonen P, Heintjes EM, Williams R, Hoti F, Christopher S, Majak M, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes: retrospective cohort study using datasets from four European countries. *BMJ* 2016;354:i3903.
- Kos E, Liszek MJ, Emanuele MA, Durazo-Arvizu R, Camacho P. Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B(1) (2) levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2012;18:179-84.
- Kostev K, Rathmann W. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in the UK: a database analysis. *Diabetologia* 2013;56:109-11.
- Kowall B, Rathmann W, Kostev K. Are sulfonylurea and insulin therapies associated with a larger risk of cancer than metformin therapy? A retrospective database analysis. *Diabetes Care* 2015;38:59-65.
- Kral JG. ABC of obesity. Management: Part III--surgery. *BMJ* 2006;333:900-3.
- Kramer CK, Araneta MR, Barrett-Connor E. A1C and diabetes diagnosis: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2010;33:101-3.
- Kuo HW, Tiao MM, Ho SC, Yang CY. Pioglitazone use and the risk of bladder cancer. *Kaohsiung J Med Sci* 2014;30:94-7.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, NDF, NIV. Richtlijn Diabetische voet (2006a). CBO. <https://www.diabetespodotherapeut.nl/wp-content/uploads/2013/07/Richtlijn-NIV.pdf>.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, NOG. Richtlijn Diabetische retinopathie, richtlijnen screening, diagnostiek en behandeling (2006b). <https://www.optometrie.nl/serverspecific/default/images/File/Richtlijnen/Richtlijn%20Diabetische%20retinopathie.pdf>.
- Laferrere B. Diabetes remission after bariatric surgery: is it just the incretins? *Int J Obes (Lond)* 2011;35 Suppl 3:S22-S25.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
- Landman GW, Kleefstra N, Van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010a;33:322-6.
- Landman GW, Van Hateren KJ, Kleefstra N, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Health-related quality of life and mortality in a general and elderly population of patients with type 2 diabetes (ZODIAC-18). *Diabetes Care* 2010b;33:2378-82.
- Landman GW, Van Hateren KJ, Kleefstra N, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. The relationship between glycaemic control and mortality in patients with type 2 diabetes in general practice (ZODIAC-11). *Br J Gen Pract* 2010c;60:172-5.
- 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.
- Lean ME, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet* 1998;351:853-6.
- Leiter LA, Langslet G, Vijapurkar U, Davies MJ, Canovatchel W. Simultaneous reduction in both hba1c and body weight with canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin. *Diabetes Ther* 2016;7:269-78.
- Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Langslet G, Xie J, Balis DA, et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care* 2015;38:355-64.
- Levy J, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:16.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
- Lewis JD, Habel L, Quesenberry C, Mamtani R, Peng T, Bilker WB, et al. Proteinuria testing among patients with diabetes mellitus is associated with bladder cancer diagnosis: potential for unmeasured confounding in studies of pioglitazone and bladder cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:636-45.
- Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *BMJ* 2014;348:g2366.
- Li L, Li S, Deng K, Liu J, Vandvik PO, Zhao P, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMJ* 2016a;352:i610.
- Li L, Li S, Liu J, Deng K, Busse JW, Vandvik PO, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2016b;16:91.
- Liao HW, Saver JL, Wu YL, Chen TH, Lee M, Ovbiagele B. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e013927.
- Lin EH, Rutter CM, Katon W, Heckbert SR, Ciechanowski P, Oliver MM, et al. Depression and advanced complications of diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2010;33:264-9.
- 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.
- Little P, Dorward M, Gralton S, Hammerton L, Pillinger J, White P, et al. A randomized controlled trial of three pragmatic approaches to initiate increased physical activity in sedentary patients with risk factors for cardiovascular disease. *Br J Gen Pract* 2004;54:189-95.
- Little RR, Roberts WL. A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:446-51.
- Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL, Connolly S, Hanson S. Effects of sample storage conditions on glycated hemoglobin measurement: evaluation of five different high performance liquid chromatography methods. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:36-42.
- 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.
- Lotti F, Corona G, Degli IS, Filimberti E, Scognamiglio V, Vignozzi L, et al. Seminal, ultrasound and psychological parameters correlate with metabolic syndrome in male members of infertile couples. *Andrology* 2013;1:229-39.
- Lozano-Ortega G, Goring S, Bennett HA, Bergenheim K, Sternhufvud C, Mukherjee J. Network meta-analysis of treatments for type 2 diabetes mellitus following failure with metformin plus sulfonylurea. *Curr Med Res Opin* 2016:1-10.
- 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.
- Luijckx H, Schermer T, Bor H, Van Weel C, Lagro-Janssen T, Biermans M, et al. Prevalence and incidence density rates of chronic comorbidity in type 2 diabetes patients: an exploratory cohort study. *BMC Med* 2012;10:128.

- Lutgers HL, Gerrits EG, Sluiter WJ, Ubink-Veltmaat LJ, Landman GW, Links TP, et al. Life expectancy in a large cohort of type 2 diabetes patients treated in primary care (ZODIAC-10). *PLoS One* 2009;4:e6817.
- Maassen JA, Lemkes HH, Losekoot M. Van gen naar ziekte; 'maturity-onset diabetes of the young' (MODY), monogenetisch overervende vormen van diabetes mellitus. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1352-3.
- Mabilleau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Diabetes* 2014;6:260-6.
- Mackenzie TA, Zaha R, Smith J, Karagas MR, Morden NE. Diabetes pharmacotherapies and bladder cancer: a medicare epidemiologic study. *Diabetes Ther* 2016;7:61-73.
- Maffioli P, Fogari E, D'Angelo A, Perrone T, Derosa G. Ultrasonography modifications of visceral and subcutaneous adipose tissue after pioglitazone or glibenclamide therapy combined with rosuvastatin in type 2 diabetic patients not well controlled by metformin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1113-22.
- Maggard MA, Shugarman LR, Suttrop M, Maglione M, Sugerman HJ, Livingston EH, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:547-59.
- Maggard-Gibbons M, Maglione M, Livhits M, Ewing B, Maher AR, Hu J, et al. Bariatric surgery for weight loss and glycemic control in nonmorbidly obese adults with diabetes: a systematic review. *JAMA* 2013;309:2250-61.
- Malavige LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med* 2009;6:1232-47.
- 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.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016b;375:1834-44.
- Maruthur NM, Tseng E, Hutffless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:740-51.
- Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemlin M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with nph insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2003;35:189-96.
- Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Ocampo Francisco AM, et al. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (begin: Victoza add-on). *Diabetes Obes Metab* 2014;16:636-44.
- McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet* 2012;379:2291-9.
- McDonagh M, Peterson K, Carson S, Fu R, Thakurta S. Drug Class Review: Atypical Antipsychotic Drugs. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50583/>.
- 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.
- Medicijnbalans.nl. Insuline glargine 300 e/ml (toujeo®) (2017). <https://medicijnbalans.nl/medicijngroepen/langwerkende-insulines/medicijnen/51112>.
- Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2004;291:1978-86.
- Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:858-64.
- Mingrone G, Panunzi S, De GA, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1577-85.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-4.
- 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.
- Monami M, Balzi D, Lamanna C, Barchielli A, Masotti G, Buiatti E, et al. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:479-84.
- Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of sgl-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2017a;54:19-36.
- Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: pancreatitis, pancreatic cancer, and cholelithiasis. Data from randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017b.
- 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.
- Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005;41:281-8.
- Nabuurs-Fransen MH, Houben AJ, Tooke JE, Schaper NC. The effect of polyneuropathy on foot microcirculation in Type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:1164-71.
- Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011;34:2015-22.
- Nauck MA, Del Prato S, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Langkilde AM, Sugg J, et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1111-20.
- 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.
- 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.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
- Nederlandse Diabetes Federatie. Sport en bewegen bij diabetes mellitus. Leusden: Nederlandse Diabetes Federatie, 2000.
- Nederlandse Diabetes Federatie. NDF Zorgstandaard. Transparantie en kwaliteit van diabeteszorg voor mensen met diabetes type 2

- (2007). Nederlandse Diabetes Federatie. <https://www.eerstelijnsprotocollen.nl/dynmedia/7a46b9441dd54ba265a71252cdf65863>.
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie. Richtlijn Polyneuropathie (2005). https://www.neurologie.nl/uploads/136/87/richtlijnen_-_polyneuropathie.pdf.
- Nefs G, Pouwer F, Denollet J, Pop V. The course of depressive symptoms in primary care patients with type 2 diabetes: results from the Diabetes, Depression, Type D Personality Zuidoost-Brabant (DiaDDZoB) Study. *Diabetologia* 2012;55:608-16.
- Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. October 7, 2003. *Circulation* 2003;108:2941-8.
- Nijpels G, Popp-Snijders C, Kostense PJ, Bouter LM, Heine RJ. Fasting proinsulin and 2-h post-load glucose levels predict the conversion to NIDDM in subjects with impaired glucose tolerance: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1996;39:113-8.
- Nijpels G, Serree MJ, Dekker JM, Heine RJ. Zelfcontrole door patiënten met diabetes mellitus type 2, een jaar na aanvang: gebruikersfouten bij een kwart. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1068-70.
- NIV. Diabetes mellitus type 2 in de tweede lijn (2018). https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetes_mellitus_type_2_in_de_tweede_lijn/startpagina_bij_dm2_in_de_tweede_lijn.html#verantwoording.
- Nogueira KC, Furtado M, Fukui RT, Correia MR, Dos Santos RF, Andrade JL, et al. Left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes treated with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a pilot study. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:103.
- Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2001;24:561-87.
- Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C, Fu R. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;148:855-68.
- Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e33411.
- NVOG. Richtlijn 'Diabetes mellitus en zwangerschap'. Utrecht: NVOG, 2010. <http://www.zorgstandaarddiabetes.nl/wp-content/uploads/2013/04/Richtlijns-Diabetes-mellitus-en-zwangerschap.pdf>.
- Nyström T, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Norhammar A, Eriksson JW. Second line initiation of insulin compared with dpp-4 inhibitors after metformin monotherapy is associated with increased risk of all-cause mortality, cardiovascular events, and severe hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;123:199-208.
- Olafsdottir E, Stefansson E. Biennial eye screening in patients with diabetes without retinopathy: 10-year experience. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1599-601.
- Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo SJ, Clauson P, Tamer SC, Park S. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, pan-asian, treat-to-target trial. *J Diabetes Investig* 2013;4:605-12.
- 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.
- 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.
- Pan C, Gross JL, Yang W, Lv X, Sun L, Hansen CT, et al. A multinational, randomized, open-label, treat-to-target trial comparing insulin degludec and insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs R D* 2016;16:239-49.
- Pan CY, Sinnassamy P, Chung KD, Kim KW. Insulin glargine versus nph insulin therapy in asian type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:111-8.
- 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.
- Park CY, Kang JG, Chon S, Noh J, Oh SJ, Lee CB, et al. Comparison between the therapeutic effect of metformin, glimepiride and their combination as an add-on treatment to insulin glargine in uncontrolled patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2014;9:e87799.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- Patel CA, Bailey RA, Vijapurkar U, Meininger G, Blonde L. A post-hoc analysis of the comparative efficacy of canagliflozin and glimepiride in the attainment of type 2 diabetes-related quality measures. *BMC Health Serv Res* 2016;16:356.
- 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.
- Paul SK, Klein K, Maggs D, Best JH. The association of the treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide or insulin with cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a retrospective observational study. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:10.
- Peeters PJ, Bazelier MT, Leufkens HG, Auvinen A, Van Staa TP, De Vries F, et al. Insulin glargine use and breast cancer risk: associations with cumulative exposure. *Acta Oncol* 2016;55:851-8.
- 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.
- Pfützner A, Schondorf T, Tschöpe D, Lobmann R, Merke J, Müller J, et al. Piofix-study: Effects of pioglitazone/metformin fixed combination in comparison with a combination of metformin with glimepiride on diabetic dyslipidemia. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:637-43.
- Phe V, Roupert M. Erectile dysfunction and diabetes: a review of the current evidence-based medicine and a synthesis of the main available therapies. *Diabetes Metab* 2012;38:1-13.
- Pladevall M, Riera-Guardia N, Margulis AV, Varas-Lorenzo C, Calingaert B, Perez-Gutthann S. Cardiovascular risk associated with the use of glitazones, metformin and sulfonylureas: meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:14.
- Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus - a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996;334:777-83.
- Polonsky WH, Hajos TR, Dain MP, Snoek FJ. Are patients with type 2 diabetes reluctant to start insulin therapy? An examination of the scope and underpinnings of psychological insulin resistance in a large, international population. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1169-74.
- Poos MJC, Gommer AM. Beschrijving gebruikte bronnen. In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. RIVM. <http://www.nationaalkompas.nl/>

- gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/zenuwstelsel-en-zintuigen/gezichtsstoornissen/bronnen/11-12-2006.
- Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001;24:1460-7.
- Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1969;36:838-43.
- Rani PK, Raman R, Rachapalli SR, Pal SS, Kulothungan V, Sharma T. Prevalence and risk factors for severity of diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Sci* 2010;64:51-7.
- Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156:286-9.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- Rehman MB, Tudrej BV, Soustre J, Buisson M, Archambault P, Pouchain D, et al. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Diabetes Metab* 2017;43:48-58.
- 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.
- Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomized, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:691-700.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human nph insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
- Riddle MC. Counterpoint: Intensive glucose control and mortality in ACCORD--still looking for clues. *Diabetes Care* 2010;33:2722-4.
- RIVM. Diabetes in Nederland. Omvang, risicofactoren en gevolgen, nu en in de toekomst (2007). Bilthoven:RIVM. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/260322001.pdf>.
- Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53 Suppl 1:S119-S124.
- Romero R, Salinas I, Lucas A, Abad E, Reverter JL, Johnston S, et al. Renal function changes in microalbuminuric normotensive type II diabetic patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Diabetes Care* 1993;16:597-600.
- Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Jr., Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:631-6.
- Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Halle JP, Hramiak I, et al. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia* 2009;52:1971-3.
- Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, Ratner RE, Ahren B, Chow FC, et al. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. *Diabetes Care* 2014;37:2317-25.
- Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, Gentile S, Aronson R, Tinahones FJ, et al. Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes: The getgoal duo-2 trial. *Diabetes Care* 2016;39:1318-28.
- Ruis C, Biessels GJ, Gorter KJ, Van den Donk M, Kappelle LJ, Rutten GE. Cognition in the early stage of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1261-5.
- Rutherford D, Collier A. Sexual dysfunction in women with diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:189-92.
- 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.
- Sacerdote C, Ricceri F, Rolandsson O, Baldi I, Chirlaque MD, Feskens E, et al. Lower educational level is a predictor of incident type 2 diabetes in European countries: The EPIC-InterAct study. *Int J Epidemiol* 2012.
- Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002966.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:2594-602.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002967.
- Salti I, Benard E, Detournay B, Bianchi-Biscay M, Le Brigand C, Voinet C, et al. A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. *Diabetes Care* 2004;27:2306-11.
- 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.
- Sano T, Hotta N, Kawamura T, Matsumae H, Chaya S, Sasaki H, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: results of a 4-year, prospective, randomized study. *Diabet Med* 1996;13:120-4.
- Schaper NC, Apelqvist J, Bakker K. Reducing lower leg amputations in diabetes: a challenge for patients, healthcare providers and the healthcare system. *Diabetologia* 2012;55:1869-72.
- Schaper NC, Nabuurs-Franssen MH. The diabetic foot: pathogenesis and clinical evaluation. *Semin Vasc Med* 2002;2:221-8.
- 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.
- Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004;34:535-42.
- Schoepf D, Potluri R, Uppal H, Natalwala A, Narendran P, Heun R. Type-2 diabetes mellitus in schizophrenia: increased prevalence and major risk factor of excess mortality in a naturalistic 7-year follow-up. *Eur Psychiatry* 2012;27:33-42.
- Schondorf T, Musholt PB, Hohberg C, Forst T, Lehmann U, Fuchs W, et al. The fixed combination of pioglitazone and metformin improves biomarkers of platelet function and chronic inflammation in type 2 diabetes patients: results from the piofix study. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:426-32.
- 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.
- 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.
- Schwartz S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang YK, Lewin A. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:759-64.
- 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.
- Seghieri G, De Bellis A, Anichini R, Alviggi L, Franconi F, Breschi MC. Does parity increase insulin resistance during pregnancy? *Diabet Med* 2005;22:1574-80.
- Seino S, Takahashi H, Takahashi T, Shibasaki T. Treating diabetes today: a matter of selectivity of sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab* 2012;14 Suppl 1:9-13.
- Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:2070-80.
- Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, Sargeant LA, Williams KM, Prevost AT, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2012.
- Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD004714.
- Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulphonylureas: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:43-51.
- Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and the associated risk of pneumonia or lower respiratory tract infection: Systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2011;66:383-8.
- Singh S, Wright EE, Jr., Kwan AY, Thompson JC, Syed IA, Korol EE, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:228-38.
- Sjostrom CD, Lissner L, Wedel H, Sjostrom L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res* 1999;7:477-84.
- Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, 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.
- Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-52.
- Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:1-11.
- Sluiter A, Van Wijland JJ, Arntzenius AB, Bots AFE, Dijkhorst-Oei LT, Van der Does FEE, et al. Landelijke Transmurale Afspraak Diabetes mellitus type 2. *Huisarts Wet* 2012;55:S1-S12.
- Smirnakis KV, Chasan-Taber L, Wolf M, Markenson G, Ecker JL, Thadhani R. Postpartum diabetes screening in women with a history of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2005;106:1297-303.
- Smith DM, Pickering RM, Lewith GT. A systematic review of vanadium oral supplements for glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *QJM* 2008;101:351-8.
- Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Adriaanse MC, Kostense PJ, Ruwaard D, et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. *Diabetes Care* 2003;26:2604-8.
- Stasenko M, Liddell J, Cheng YW, Sparks TN, Killion M, Caughey AB. Patient counseling increases postpartum follow-up in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:522-6.
- Stadius Muller IM, De Grauw WJC, Van Gerwen WHEM, Bartelink ML, Van den Hoogen HJM, Rutten GEHM. Incidentie van voetulcera en amputaties bij diabetes-mellitus-type-2-patienten in de huisartsenpraktijk, regio Nijmegen 1993-1998. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003a;147:607-11.
- Stefansdottir G, Zoungas S, Chalmers J, 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.
- 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.
- Stichting Partnership Stop met Roken. Richtlijn Behandeling van tabaksverslaving en stoppen met roken ondersteuning (2016). <https://assets.trimbos.nl/docs/7435d8f9-c8f4-4302-aec6-f4fddade81f2.pdf>.
- Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333-46.
- Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haeften T, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:295-301.
- Suksomboon N, Poolsup N, Sinprasert S. Effects of vitamin E supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes: systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:53-63.
- Sun F, Yu K, Yang Z, Wu S, Zhang Y, Shi L, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on major gastrointestinal disorders for type 2 diabetes mellitus: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:230624.
- 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.
- 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.
- Ter Wee PM, Jorna AT. Behandeling van patienten met chronische nierinsufficiëntie; richtlijn voor internisten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:719-24.
- Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, et al. New insulin glargine 300 u/ml versus glargine 100 u/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (edition jp 2). *Diabetes Obes Metab* 2016;18:366-74.
- 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.
- Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28 Suppl 1:8-14.
- Thomas GN, Scragg R, Jiang CQ, Chan W, Marz W, Pilz S, et al. Hyperglycaemia and vitamin D: a systematic overview. *Curr Diabetes Rev* 2012;8:18-31.
- Thoolen B, De Ridder D, Bensing J, Maas C, Griffin S, Gorter K, et al. Effectiveness of a self-management intervention in patients with screen-detected type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2832-7.

- Torloni MR, Betran AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* 2009;10:194-203.
- Trento M, Gamba S, Gentile L, Grassi G, Miselli V, Morone G, et al. Rethink Organization to iMprove Education and Outcomes (ROMEIO): a multicenter randomized trial of lifestyle intervention by group care to manage type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:745-7.
- Tricco AC, Antony J, Khan PA, Ghassemi M, Hamid JS, Ashoor H, et al. Safety and effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus intermediate-acting insulin or placebo for patients with type 2 diabetes failing two oral antihyperglycaemic agents: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2014;4:e005752.
- Tseng CH. Sitagliptin and pancreatic cancer risk in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2016a;46:70-9.
- Tseng CH. Factors associated with cancer- and non-cancer-related deaths among taiwanese patients with diabetes after 17 years of follow-up. *PLoS One* 2016b;11:e0147916.
- 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.
- Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ* 2016;352:i1541.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;124:136-45.
- Turner RM, Kwok CS, Chen-Turner C, Maduakor CA, Singh S, Loke YK. Thiazolidinediones and associated risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:258-73.
- 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.
- Uitewaal PJ, Manna DR, Bruijnzeels MA, Hoes AW, Thomas S. Prevalence of type 2 diabetes mellitus, other cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease in Turkish and Moroccan immigrants in North West Europe: a systematic review. *Prev Med* 2004b;39:1068-76.
- Ujic-Voortman JK. Diabetes. In: GGD Amsterdam, cluster Epidemiologie, Documentatie en Gezondheidsbevordering (EDG) (2009). Amsterdam: GGD, 2009a.
- Ujic-Voortman JK, Schram MT, Jacobs-van der Bruggen MA, Verhoeff AP, Baan CA. Diabetes prevalence and risk factors among ethnic minorities. *Eur J Public Health* 2009b;19:511-5.
- UK Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995;310:83-8.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998a;352:837-53.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998b;317:703-12.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998c;352:854-65.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:1125-36.
- Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:1790-9.
- Umpierrez G, Issa M, Vlahinic A. Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2006;22:751-9.
- Vallarino C, Perez A, Fusco G, Liang H, Bron M, Manne S, et al. Comparing pioglitazone to insulin with respect to cancer, cardiovascular and bone fracture endpoints, using propensity score weights. *Clin Drug Investig* 2013;33:621-31.
- Van 't Riet E, Alsema M, Nijpels G, Dekker JM. Schatting van het individuele risico op diabetes: niet op grond van overgewicht alleen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:2385-8.
- Van 't Riet E, Alsema M, Rijkelijkhuisen JM, Kostense PJ, Nijpels G, Dekker JM. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. *Diabetes Care* 2010;33:61-6.
- Van 't Riet E, Rijkelijkhuisen JM, Alsema M, Nijpels G, Stehouwer CD, Heine RJ, et al. HbA1c is an independent predictor of non-fatal cardiovascular disease in a Caucasian population without diabetes: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:23-31.
- Van Avendonk MJ, Gorter KJ, Van den Donk M, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes is no longer a secondary care activity in the Netherlands. *Prim Care Diabetes* 2009a;3:23-8.
- Van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Obes Metab* 2009b;11:415-32.
- Van Avendonk MJ, Gorter KJ, Van den Donk M, Van Haefen TW, Rutten GE. SU-derivaten bij starten insuline: toch maar stoppen? *Huisarts Wet* 2012;55:152-8.
- Van Bakel AM, Zantinga EM. Lichaamsgewicht: Neemt het aantal mensen met overgewicht of ondergewicht toe of af? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid (2010). Bilthoven: RIVM, 2010.
- Van Beekveld JL, Timmerman MM, Hart HE. Mondzorg bij diabetescontrole? *Huisarts Wet* 2013;56:179-81.
- Van Bruggen R, Gorter KJ, Stolk RP, Verhoeven RP, Rutten GE. Implementation of locally adapted guidelines on type 2 diabetes. *Fam Pract* 2008;25:430-7.
- 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.
- Van de Laar FA, Van de Lisdonk EH, Lucassen PL, Stafleu A, Mulder J, Van den Hoogen HJ, et al. Eating behaviour and adherence to diet in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2006;23:788-94.
- Van den Donk M, Sandbaek A, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Simmons RK, Wareham NJ, et al. Screening for type 2 diabetes. Lessons from the ADDITION-Europe study. *Diabet Med* 2011;28:1416-24.
- Van den Donk M, Griffin SJ, Stellato RK, Simmons RK, Sandbaek A, Lauritzen T, et al. Effect of early intensive multifactorial thera-

- py 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.
- 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 glycemic control within the acceptable range in type 2 diabetes. Effects on well-being at 1 year. *Diabetes Care* 1998;21:2085-93.
- Van der Heijden AA, Hoogenveen RT, Feenstra TL, Niessen LW, De Bruijne MC, Dekker JM, et al. Modelling integrated care for diabetes based on observational data: the MICADO model. *Diabetologia* 2011;Suppl 1,54:S134.
- Van der Wulp I, De Leeuw JR, Gorter KJ, Rutten GE. Effectiveness of peer-led self-management coaching for patients recently diagnosed with Type 2 diabetes mellitus in primary care: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2012;29:e390-e397.
- Van Eijk KN, Blom JW, Gussekloo J, Polak BC, Groeneveld Y. Diabetic retinopathy screening in patients with diabetes mellitus in primary care: Incentives and barriers to screening attendance. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96:10-6.
- Van Hateren KJ, Drion I, Kleefstra N, Groenier KH, Houweling ST, Van der Meer K, et al. A prospective observational study of quality of diabetes care in a shared care setting: trends and age differences (ZODIAC-19). *BMJ Open* 2012;2.
- Van Houtum WH, Rauwerda JA, Ruwaard D, Schaper NC, Bakker K. Reduction in diabetes-related lower-extremity amputations in The Netherlands: 1991-2000. *Diabetes Care* 2004;27:1042-6.
- Van Meeteren-Schram MT, Baan CA. Diabetes en depressie, een zorgelijk samenspel. Bilthoven: RIVM, 2007. <https://www.rivm.nl/dsresource?objectid=1948d936-3ee6-4046-abb1-f3a0f1fcdad3>.
- Van Sluijs EM, Van Poppel MN, Stalman WA, Van Mechelen W. Feasibility and acceptability of a physical activity promotion programme in general practice. *Fam Pract* 2004a;21:429-36.
- Van Sluijs EMF, Van Poppel MNM, Twisk JWR, Chin A, Paw JMM, Calfas KJ, et al. The (in)effectiveness of a tailored physical activity intervention in general practice: results of a randomized controlled trial. In: Van Sluijs E.M.F. Effectiveness of physical activity promotion: the case of general controlled trial [dissertatie]. Amsterdam: Vrije Universiteit Amsterdam, 2004b.
- Varas-Lorenzo C, Margulis AV, Pladevall M, Riera-Guardia N, Calingaert B, Hazell L, et al. The risk of heart failure associated with the use of noninsulin blood glucose-lowering drugs: systematic review and meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:129.
- Vardi M, Nini A. Phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002187.
- Verenso. Verenso. Multidisciplinaire Richtlijn Diabetes, Verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen thuis en in verzorgings- of verpleeghuizen. Deel 1 (2011). Utrecht: Verenso, 2011. https://www.verenso.nl/_asset/_public/Richtlijnen_kwaliteit/richtlijnen/VER_Richtlijn_Diabetes_Deel1_2011_web.pdf.
- Verenso. Verenso. Multidisciplinaire Richtlijn Diabetes. Verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen thuis en in verzorgings- of verpleeghuizen. Deel 2 (2011). Utrecht: Verenso, 2011. https://www.verenso.nl/_asset/_public/Richtlijnen_kwaliteit/richtlijnen/VER_Richtlijn_Diabetes_Deel2_2011_web.pdf.
- Visscher TL, Seidell JC. Time trends (1993-1997) and seasonal variation in body mass index and waist circumference in the Netherlands. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1309-16.
- Vivante A, Golan E, Tzur D, Leiba A, Tirosh A, Skorecki K, et al. Body Mass Index in 1.2 Million Adolescents and Risk for End-Stage Renal Disease. *Arch Intern Med* 2012;172:1-7.
- 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.
- Wan Seman WJ, Kori N, Rajoo S, Othman H, Mohd Noor N, Wahab NA, et al. Switching from sulphonylurea to a sodium-glucose cotransporter2 inhibitor in the fasting month of ramadan is associated with a reduction in hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:628-32.
- Wang JS, Lin SD, Lee WJ, Su SL, Lee IT, Tu ST, et al. Effects of acarbose versus glibenclamide on glycemic excursion and oxidative stress in type 2 diabetic patients inadequately controlled by metformin: a 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clin Ther* 2011;33:1932-42.
- 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.
- Wensveen B. Metformine ook bij ernstig verminderde nierfunctie. Doseeradvies per 1 januari beschikbaar in G-standaard. *Pharmaceutisch weekblad* 2017.
- Wermeling PR, Gorter KJ, Van Stel HF, Rutten GE. Both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidity are related to health status in well-controlled type 2 diabetes patients: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2012a;11:121.
- Wermeling PR, Van den Donk M, Gorter KJ, 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.
- 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.
- 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.
- WHO, IDF. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation (2006). http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf.
- WHO. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation (2011). http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf.
- Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:2654-64.
- Wilmot EG, Edwardson CL, Achana FA, Davies MJ, Gorely T, Gray LJ, et al. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2012;55:2895-905.
- Wu L, Zhu J, Prokop LJ, Murad MH. Pharmacologic therapy of diabetes and overall cancer risk and mortality: a meta-analysis of 265 studies. *Sci Rep* 2015;5:10147.
- Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundstrom J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:411-9.
- Wu JW, Azoulay L, Majdan A, Boivin JF, Pollak M, Suissa S. Long-term use of long-acting insulin analogs and breast cancer incidence in women with type 2 diabetes. *J Clin Oncol* 2017;35:3647-53.
- Xiao CC, Ren A, Yang J, Ye SD, Xing XN, Li SM, et al. Effects of pioglitazone and glipizide on platelet function in patients with type 2 diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:963-70.

- Yang J, Vallarino C, Bron M, Perez A, Liang H, Joseph G, et al. A comparison of all-cause mortality with pioglitazone and insulin in type 2 diabetes: an expanded analysis from a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin* 2014;30:2223-31.
- Yang W, Cai X, Han X, Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32:391-404.
- Yang W, Chen L, Ji Q, Liu X, Ma J, Tandon N, et al. Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood pressure in asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India: a 16-week, randomized, double-blind, active control trial(*). *Diabetes Obes Metab* 2011;13:81-8.
- Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, et al. New insulin glargine 300 units/ml versus glargine 100 units/ml in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014;37:3235-43.
- Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, Vahatalo M, Virtamo H, Nikkila K, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49:442-51.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
- 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.
- Zhang H, Zhang X, Hu C, Lu W. Exenatide reduces urinary transforming growth factor-beta1 and type iv collagen excretion in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Blood Press Res* 2012;35:483-8.
- Zhao Q, Hong D, Zheng D, Xiao Y, Wu B. Risk of diarrhea in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sitagliptin: a meta-analysis of 30 randomized clinical trials. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:2283-94.
- Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (begin once long). *Diabetes Care* 2012;35:2464-71.
- 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.