



RICHTLIJNEN DIABETESBEHANDELING

2007

Dr.Th. F. Veneman

1e druk April 2007

De volgende richtlijnen zijn gebruikt:

NHG-standaard Diabetes Mellitus type 2 M01 (2006)

Richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement M084

NHG-standaard Hypertensie

NHG-standaard Cholesterol

CBO richtlijn Behandeling Diabetes

IDF richtlijn Diabetes

NDF richtlijn Behandeling Diabetes

Richtlijn Goede Voeding

Auteur:

Dr. Th. F. Veneman, internist-intensivist-vasculair geneeskundige
Twenteborg Ziekenhuis Almelo

Co-auteurs;

Professor Dr H. Sauerwein AMC te Amsterdam

Dr P. Bouter Jeroen Bosch Ziekenhuis te 's-Hertogenbosch

© Dr Th.F.Veneman, Nijverdal, Nederland

All rights reserved. No parts of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronical, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior permission of the publisher.

*Concept 1
2 april 2007*

Inhoud:

1.	Inleiding	5
2.	Diagnose en streefwaarden	7
3.	Behandeling van Diabetes	11
4.	Lifestylemanagement	13
5.	Medikamenteuze bloedglucoseregulatie	19
6.	Insulinetherapie	25
7.	Hypertensiebehandeling	29
8.	Dyslipidemie	35
9.	De Diabetische Voet	39
10.	Medikatietabellen	41

1. Inleiding

De prevalentie van diabetes mellitus type 2 neemt wereldwijd epidemische vormen aan. In Nederland lijden ongeveer 800.000 mensen aan diabetes, en per jaar wordt bij ongeveer 60.000-70.000 mensen diabetes ontdekt, zo'n 150-200 per dag.

Tegenwoordig komt type 2 diabetes in toenemende mate voor bij jonge(re) mensen en zelfs bij kinderen.

Type 2 diabetes ontstaat primair als gevolg van insulineresistentie, waardoor insuline haar metabole effecten onvoldoende kan uitoefenen. Mede daardoor ontstaan de problemen die het insulineresistentie syndroom kenmerken: overgewicht, hypertensie, dyslipidemie en glucose-intolerantie of diabetes. In 1988 is deze combinatie van problemen voor het eerst beschreven door Dr. Gerald Reaven. Toen al bestond het inzicht dat insulineresistentie met name een cardiovasculaire ziekte is, vanwege de ernstige cardiovasculaire morbiditeit en zelfs mortaliteit die ermee gepaard gaat. Reaven noemde de onderdelen van het insulineresistentiesyndroom daarom "the deadly quartet", het dodelijke viertal.

Inmiddels is het insulineresistentiesyndroom of ook het metabool syndroom genoemd een officiële ziekte-entiteit, die volgens de ATP-III criteria nauwkeurig kan worden gediagnostiseerd (Tabel 1).

In de afgelopen jaren is veel onderzoek verricht naar de onderliggende mechanismen, en met name naar de manier waarop we deze aandoeningen optimaal kunnen en moeten behandelen. We weten inmiddels dat diabetes een ziekte is die tot ernstige hart-, en vaatziekten kan leiden, en daarmee tot een vroege dood; patiënten met diabetes overlijden gemiddeld 10 jaar eerder dan gezonde mensen.

Op het moment dat de diagnose gesteld wordt heeft 40-60% van de patiënten al hypertensie, 20-40% dyslipidemie, en heeft een groot deel zelfs al overte cardiovasculaire aandoeningen. Ook is gebleken dat de overleving van patiënten met diabetes vergelijkbaar is met patiënten die een hartinfarct hebben doorgemaakt.

De andere, microvasculaire, complicaties zoals retinopathie, met blindheid als gevolg, neuropathie met de diabetische voet en eventuele amputaties als gevolg, en nefropathie met nierfalen als gevolg, nemen sterk af als de patient volgens strikte criteria en multifactorieel wordt behandeld. Het blijkt dat de behandeling van diabetes en van het metabool syndroom de laatste

jaren aan sterke veranderingen onderhevig is.

Alleen al de streefwaarden voor glucoseregulatie, hypertensie en dyslipidemie worden keer op keer aangescherpt.

Ook worden constant nieuwe medicamenten ontwikkeld die hun sporen blijken te verdienen.

De behandelingen van de diverse onderdelen van het metabool syndroom problemen zijn in standaarden geprotocolleerd weergegeven, onder andere voor huisartsen, in de zogenaamde NHG-standaarden. Door de snelle ontwikkelingen zijn deze standaarden niet altijd voorzien van de nieuwste informatie. Bovendien blijken de diverse standaarden niet altijd uniform in hun adviezen. Daarom hebben wij besloten deze adviezen, die zijn gebaseerd op de modernste NHG-, CBO-, IDF-, en NDF-standaarden uit te geven, met als doelstelling eenduidigheid te verschaffen, zodat volgens de meest recente inzichten behandeld kan worden. Daarbij zullen wij incidenteel afwijken van de bestaande standaarden, soms op basis van nieuwe inzichten, maar ook op basis van inzichten van de medicus practicus.

Het moge duidelijk zijn dat strikte toepassing van de standaarden, tot betere diabeteszorg zal leiden, met minder micro-, en macro-vasculaire complicaties. Met deze uitgave willen wij een bijdrage leveren aan verbetering van de diabeteszorg.

Tabel 1. ATP-III criteria voor het metabool syndroom. Bij 3 positieve parameters wordt de diagnose metabool syndroom gesteld

Buikomvang	Mannen > 102 cm Vrouwen > 88 cm
Triglyceriden	> 1.7 mmol/l
HDL-cholesterol	Mannen < 1.3 mmol/l Vrouwen < 1.0 mmol/l
Bloeddruk	130/85 mmHg
Nuchtere glucose (veneus)	6.1 mmol

2. Diagnose en streefwaarden

De diagnose **type 2 diabetes** wordt op geheel andere wijze gesteld dan die van **type 1 diabetes** omdat het een andere ziekte is die zich anders presenteert.

Type 2 diabetes ontwikkelt zich over een periode van vele jaren; op het moment dat de diagnose wordt gesteld is de patient gemiddeld al 12 jaren " bezig " de ziekte te ontwikkelen. Het verloopt dus sluipend en de symptomen worden daarom vaak moeilijk herkend. Natuurlijk bestaan de "klassieke" symptomen als dorst, poly- en pollakisurie, jeuk met name in de genitaalregio, en gewichtsverlies. Maar ook klachten als vermoeidheid, "niet lekker in het vel zitten", mono-neuropathie en sensibele stoornissen kunnen eerste uitingen zijn van type 2 diabetes, die dan ook minder snel worden herkend.

Dat laatste is de oorzaak van het feit dat veel mensen diabetes hebben, maar het zich (nog) niet bewust zijn. Geschat wordt dat de groep die wel diabetes heeft maar het (nog) niet weet bijna even groot is als de groep die wel weet diabetes te hebben. Verder is van belang zich te realiseren dat tegenwoordig in toenemende mate ook jonge mensen en zelfs kinderen type 2 diabetes ontwikkelen.

Bepaalde groepen mensen hebben een verhoogde kans op type 2 diabetes: in de eerste plaats die mensen die een 1e-graadsfamilie lid hebben met diabetes. Ook bepaalde bevolkings-groepen zoals Hindoestanen, maar ook Marokkanen, Turken en Mexicanen hebben een verhoogde kans op diabetes. Vanzelfsprekend hebben mensen met overgewicht en die een zittend bestaan leiden ook een verhoogde kans.

Het is logisch om bij klachten de bloedglucoseconcentratie te bepalen, maar de vraag is wat er moet gebeuren als er een verhoogde kans is op diabetes zonder dat er klachten zijn. De NHG-standaard adviseert om bij personen ouder dan 45 jaar met risicofactoren als overgewicht, hypertensie, vetstofwisselingsstoornissen, manifeste hart- en vaatziekten, bijdoorgemaakte zwangerschapsdiabetes en bij mensen met 1e graadsfamilieleden met diabetes, driejaarlijks het bloedglucosegehalte te bepalen. Dit geldt ook voor mensen van Hindoestaanse afkomst ouder dan 35 jaar.

De diagnose wordt gesteld op basis van de nuchtere plasmagluucose spiegel, dus niet op het HbA1c. Bij een nuchtere plasmagluucose spiegel van > 6.9 mmol/l wordt de diagnose diabetes gesteld. Het is daarbij wel van belang zich te

realiseren dat bepaalde omstandigheden, zoals infecties, stress of medicatie kunnen bijdragen tot tijdelijke verhogingen van de glucoseconcentratie. Daarom wordt geadviseerd de meting na enkele dagen te herhalen. Ook als een niet-nuchtere plasmaglucoconcentratie > 11.0 mmol/l gemeten wordt is de kans groot dat diabetes aanwezig is. Ook dan wordt geadviseerd om de meting in nuchtere toestand te herhalen. Niet-nuchtere waarden tussen 7.8 en 11.0 zijn niet conclusief, ofschoon wel suggestief. Herhaling van de bepaling is dan aangeraden.

In de praktijk wordt de glucoseconcentratie vaak gemeten met de draagbare glucosemeters. Met de "vingerprik" wordt dan capillair bloed verkregen. De referentiewaarden voor capillair bloed zijn anders dan die voor veneus gemeten waarden in het lab (Tabel 2). Bovendien is het belangrijk te weten dat de draagbare meters een meetfout kunnen hebben van 10-20%. Daarom moet bij een capillair gemeten waarde van > 5 mmol/l al rekening worden gehouden met de kans op de aanwezigheid van diabetes. Ons advies is om bij twijfel de patient naar het laboratorium te verwijzen voor een nuchtere bloedglucose bepaling uit veneus bloed. Het HbA1c speelt geen rol in de diagnosestelling.

Zo nu en dan laait de discussie weer op of de diagnose diabetes niet na een orale belasting (orale glucozetolerantietest) moet worden gesteld. Dat standpunt is te verdedigen: vooropgesteld dient te worden dat de diagnose diabetes zo vroeg mogelijk moet worden gesteld, mede omdat een patient gemiddeld al 12 jaar "bezig" is met "pre-diabetes" voordat de diagnose bekend wordt. Het glucose-insuline evenwicht wordt gedurende de vele jaren van "pre-diabetes" in stand gehouden door verhoogde uitscheiding van insuline waardoor de glucoseconcentratie nog normaal kan worden gehouden.

Met andere woorden: ten koste van hyperinsulinemie wordt de glucozetolerantie normaal gehouden. Dat evenwicht zal het eerst falen na orale belasting omdat er een moment is dat de alvleesklier een maximum uitscheiding van insuline heeft bereikt en derhalve niet nog meer insuline kan uitscheiden. Daarom kan men ervan uitgaan dat de bloedglucoseconcentratie in eerste instantie na een maaltijd gestoord zal raken. Desalniettemin stelt de NHG-standaard dat de diagnose diabetes wordt gesteld op basis van de nuchtere bloedglucoseconcentratie.

Voor de dagelijkse praktijk is dat vele malen praktischer dan een glucose tolerantie test uit te voeren.

Tabel 2. De referentiewaarden voor het stellen van de diagnose diabetes

volgens de NHG-standaard

		Capillair volbloed	Veneus plasma
Normaal	Nuchter glucose	< 5.6	< 6.1
	Niet nuchter	< 7.8	< 7.8
Gestoord	Nuchter glucose	> 5.6 en < 6.0	> 6.1 en < 6.9
Diabetes	Nuchter glucose	> 6.0	> 6.9
	Niet nuchter	> 11.0	> 11.0

Risico-inventarisatie.

Nadat de diagnose type 2 diabetes is gesteld moet een inschatting worden gemaakt van het risico op cardiovasculaire problemen, het risicoprofiel moet worden vastgesteld.

Anamnestisch moet worden achterhaald of hart- en vaatziekten in de familie voorkomen, met name voor de leeftijd van 60 jaar. Ook inmiddels doorgemaakte cardiovasculaire incidenten zijn van belang, zoals hartinfarct, TIA/CVA, evenals decompensatio cordis en claudicatio intermittens. Roken verhoogt de kans op cardiovasculaire problemen zeer sterk, evenals lichamelijke inactiviteit en het gebruik van > 2 E alcohol per dag. Een frequent gemeden onderwerp, zowel door patient als door behandelaar, is erectiele dysfunctie. Erectiele dysfunctie is een vroege marker voor vaatlijden en mag in de anamnese niet ontbreken.

Het lichamenlijk onderzoek is nodig om overgewicht (BMI >27) vast te stellen en de bloeddruk te meten. De buikomvang moet worden gemeten als maat voor centrale obesitas. Een buikomvang van meer dan 102 cm bij mannen en meer dan 88 cm bij vrouwen gaat gepaard met een sterk verhoogde kans op hart en vaatziekten. Ook andere afwijkingen als xanthomen bijvoorbeeld op het ooglid zijn van belang als uiting van dyslipidemie.

Aanvullend onderzoek is eveneens van belang. Het vetspectrum moet worden gemeten in nuchtere toestand en ook moet worden vastgesteld of sprake is van micro-albuminurie. Micro-albuminurie is een uiting van endotheelschade en gaat gepaard met een verhoogde kans op hart en vaatziekten en zelfs op mortaliteit. Meting van de nierfunctie (creatinine- en ureumgehalte) en de electrolyten is eveneens van belang indien antihypertensieve therapie noodzakelijk is. Ook het HbA1c wordt bepaald als uitgangswaarde.

Naast de cardiovasculaire risicostatus is het tevens van belang geïnformeerd

te raken over de conditie van de voeten (neuropathie) en over de retina binnen 3 maanden na het stellen van de diagnose(retinopathie).

De nieuwe standaard besteedt meer aandacht aan de nierfunctie. De creatineklaring dient te worden berekend, en jaarlijks moet de albumineuitscheiding worden gemeten. Als de klaring < 60 ml/min is kan verwezen worden naar de 2e lijn, en bij een klaring < 30 ml/min moet naar de 2e lijn worden verwezen.

Als de inventarisatie compleet is kan op indicatie gestart worden met behandeling die vanzelfsprekend behoort te beginnen met uitgebreide en met name herhaalde educatie over de omvang en ernst van het probleem en de behandelingsmogelijkheden. Om tot een optimaal behandelresultaat te kunnen komen is investering in educatie van het grootste belang. De mythe dat “ik maar een beetje suiker heb” moet worden bestreden, omdat die houding een van de grootste belemmeringen vormt voor adequate therapie.

3. Behandeling van type 2 diabetes

In het algemeen kan gesteld worden dat de behandeling van diabetes op een stapsgewijze, cumulatieve manier plaatsvindt, waarbij de overgang naar een volgende stap wordt bepaald door het al dan niet behalen van de gestelde streefwaarden, voor glucoseregulatie, bloeddrukregulatie en correctie van vetspectrumstoornissen.

De eerste stap in de behandeling van diabetes is aanpassing van de leefstijl. Dat wil zeggen dat patiënten met overgewicht (BMI>27) moeten afvallen. Daardoor zal niet alleen de bloedglucoseconcentratie verbeteren, maar ook de dyslipidemie en hypertensie kunnen daardoor gunstig worden beïnvloedt. In 10-20% van de gevallen van nieuw ontdekte type 2 diabetes kan alleen door dieetmaatregelen (tijdelijk) normalisering van de bloedglucose regulatie ontstaan. Afvallen is moeilijk en daarom is tenminste begeleiding van een diëtiste noodzakelijk. In de dagelijkse praktijk blijkt dat begeleiding in aanpassing van de levensstijl onvoldoende plaats te vinden. Door behandelaars zou meer inspanning geleverd moeten worden om een programma op te zetten voor gecontroleerde blijvende gewichtsreductie. Ook toename van lichamelijke beweging is belangrijk om tweerlei redenen; enerzijds draagt het bij tot gewichtsreductie door verbranding van calorieën, anderzijds neemt door lichamelijke inspanning de insulineresistentie af. Daardoor zal ook verbetering optreden van de andere onderdelen van het metabool syndroom: de bloeddruk daalt, het vetspectrum verbetert en de bloedglucoseconcentratie daalt. In het volgende hoofdstuk wordt dieper ingegaan op leefstijlaanpassing. Bovenal is stoppen met roken de belangrijkste maatregel. De winst die behaald wordt met het stoppen van roken is groter dan van alle andere interventies.

Als de eerste stap, aanpassing van leefstijl, niet tot de gewenste streefwaarden leidt zal worden gestart met de tweede stap: medicatie om de bloedglucose te verlagen, de hypertensie te bestrijden en het vetspectrum te corrigeren. De volgende stappen vinden in principe plaats in aanvulling op, en niet in plaats van, stap 1. Uiteindelijk zal overgegaan moeten worden op insuliner therapie indien de glucosestreefwaarden niet worden gehaald. Daarbij kan gekozen worden voor 1-maal daags insuline in combinatie met maximale orale therapie, of voor behandeling met alleen insuline in combinatie met metformine. Verderop in dit boek zult u in detail kunnen lezen hoe deze stappen verlopen.

Ook de behandeling van de bloeddruk verloopt in stappen, waarbij het belangrijk is zich te realiseren dat zo'n 40-60% van de patienten met diabetes 3 of meer klassen bloeddrukverlagende medicijnen nodig zal hebben om de streefwaarden te bereiken. Opnieuw geldt dat leefstijlmaatregelen, mits adequaat uitgevoerd, ook zullen kunnen leiden tot een daling van de bloeddruk. Regelmatige controle blijft noodzakelijk om de medicatie zo nodig aan te passen.

Behandeling van dyslipidemie is in de meeste gevallen eenvoudiger; opnieuw geldt dat leefstijlaanpassingen de kern vormen van de behandeling. Als bovendien door behandeling de insulineresistentie verbetert zal automatisch ook het vetspectrum ten gunste veranderen. In principe moet onafhankelijk van het vetspectrum, zodra de diagnose diabetes type 2 is gesteld, worden gestart met statine-therapie. Op basis van nieuwe inzichten is immers gebleken dat de pleiotrope effecten van statines het risico op hart- en vaatziekten doen afnemen. Ook hierover leest u verder in dit boek meer. Er bestaat echter een kleine groep diabetespatienten die een uitzondering vormt: de niet rokende vrouw tot 60 en de niet rokende man tot 50 met een ziekte duur < 10 jaar, een HbA1c < 7% en geen hypertensie en micro-albuminurie.

Wij wijken om pragmatische redenen af van de standaard en zijn van mening iedere type 2 diabetespatient een statine krijgt. Alleen al op basis van de ziekte duur komt op termijn immers ook die patient voor statine-therapie in aanmerking.

4. Lifestyle-management

De kern van het probleem van insulineresistentie is gelegen in overgewicht en obesitas, hetgeen weer het gevolg is van onze Westerse leefstijl met verkeerde voedingsgewoonten en gebrek aan lichamelijke activiteit. De eerste stap in de behandeling van type 2 diabetes is daarom aanpassing van die ongezonde leefstijl. Uit de Diabetes Prevention Program hebben we geleerd dat behandeling van patiënten met een verminderde glucosetolerantie met lifestyle-maatregelen een sterke afname geeft van de ontwikkeling naar diabetes toe. Ook behandeling in deze fase van de ziekte met metformine leidt tot een verminderde incidentie van diabetes. Een andere landmark-studie, de DREAM-studie, heeft getoond dat behandeling met rosiglitazone bij patiënten met pre-diabetes een afname geeft van het ontstaan van diabetes.

Ondanks het feit dat overgewicht zeer frequent voorkomt, ruim 40% van de volwassenen lijdt aan overgewicht en ruim 10% aan obesitas, bestaat er in Nederland geen richtlijn voor behandeling van dit ernstige probleem. De zorgverleners erkennen dat het om een zeer moeilijk te behandelen probleem gaat, en het is niet ondenkbaar dat juist daarom er in het verleden te weinig aandacht voor is geweest. Gelukkig lijkt er enige beweging te komen in deze passieve houding. Recent hebben Zelissen en Mathus-Vliegen een voorstel gedaan voor behandeling van overgewicht en obesitas bij volwassenen.

Voeding

De algemene richtlijn voor de voeding van patiënten met type 2 diabetes is vergelijkbaar met de Richtlijn Goede Voeding voor de algemene bevolking. Overgewicht is het gevolg van een disbalans tussen energie-intake en energie-output. Energiebeperking in de voeding is derhalve een effectieve manier om gewicht te verliezen. Er bestaan in principe 2 mogelijkheden dit te bereiken.

1. met "normale" voeding maar met een individueel berekende energiebeperking of
2. met maaltijdvervangende producten.

In het algemeen levert de tweede methode groter gewichtsverlies op. Bovendien is het regime eenvoudig omdat er geen keuzemogelijkheden zijn. Doordat het gewichtsverlies sneller gaat is de motivatie om door te gaan groter. Nadelen zijn natuurlijk de saaiheid en vaak ook de kosten.

Ook kunnen klachten zoals obstipatie en kouwelijkheid, ontstaan als de energiebeperking te groot is. Vanzelfsprekend moeten patienten geleidelijk aan weer overstappen op “normale” voedingsmiddelen. Dat is een kritiek moment waar het een en ander fout kan gaan; bij te snelle overgang kan weer gewichtstoename ontstaan.

Daarom bestaat er ook een tussenoplossing waarbij gedeeltelijke maaltijdvervanging wordt toegepast. Bij die methode wordt meer gewicht verloren, en is het percentage uitvallers minder dan bij conventionele energiebeperking. Er is een continu komen en gaan van het zogenaamde “ultieme dieet”. Al met al kunnen geen werkelijke verschillen in resultaat worden aangetoond, meestal door te veel uitvallers.

Koolhydraten

Gezonde voeding houdt in dat koolhydraatpieken na een maaltijd worden vermeden. Dat kan door de 3 hoofdmaaltijden op te splitsen in 3 kleinere maaltijden met 3 tussendoormaaltijden, dus door frequentere kleinere belastingen. Een belangrijke parameter is de zogenaamde glykemische index van voeding; de glykemische index is een maat voor de stijging van de plasmaglucoconcentratie na een maaltijd.

Voedingsmiddelen met een hoge glykemische index, zoals rijst, aardappelen, witbrood, geven een snelle stijging van de plasmaglucoconcentratie na een maaltijd. Middelen met een lage waarde, zoals melkproducten en volkorenbrood, geven een trage stijging, bovendien zorgen ze eerder voor gevoel van verzadiging.

Vetten

De hoeveelheid vet in de voeding mag idealiter niet hoger zijn dan 40 energieprocent bij normaal gewicht en 30-35 energie% bij overgewicht. Ook de hoeveelheid verzadigde vetzuren dienen beperkt te zijn tot maximaal 10-energie%. Daarboven stijgt het cholesterolgehalte.

De hoeveelheid enkelvoudig onverzadigde vetzuren, die in olijfolie en pinda's zitten, mag maximaal 10-15% bedragen. De laatste tijd wordt veel aandacht geschonken aan de omega-3-, en omega-6 vetzuren. Dat zijn meervoudig onverzadigde vetzuren die een beschermende werking hebben tegen hart,- en vaatziekten.

De Inuit uit Groenland hebben een omega-3 vetzuurrijk dieet, en tegelijk opvallende lage incidentie van hartinfarcten. In grote studies is inmiddels aangetoond dat omega-3-vetzuren tot een afname mortaliteit van 45% leiden na een doorgemaakt myocardinfarct. Zij verlagen met name het

triglyceriden gehalte. Meervoudig onverzadigde vetzuren mogen maximaal 12% bedragen. Met name vette vis bevat veel omega-3 vetzuren, 1-2 porties vette vis per week worden daarom sterk aanbevolen.

Eiwitten

De eiwitbehoefte voor patienten met diabetes is gelijk aan die van gezonde mensen. De aanbevolen hoeveelheid bedraagt maximaal 0.85 gram/kg lichaamsgewicht. Over het algemeen wordt meer dan de aanbevolen hoeveelheid geconsumeerd, met name door zuivelprodukten en vlees. Bij microalbuminurie geldt wel een beperking van maximaal 0.75 g/kg.

Beweging

Beweging in aanvulling op energiebeperkende maatregelen is van belangrijke toegevoegde waarde. Beweging alleen draagt relatief weinig bij aan gewichtsverlies: gemiddeld slechts 100 gram per week. Programma's waarbij beide onderdelen zijn geïntegreerd leveren na 3 jaar gemiddeld 3-5 kg gewichtsverlies op.

De belangrijkste vraag is hoeveel beweging noodzakelijk is. Tot voor kort werd gedacht dat 3 dagen per week gedurende 30 minuten al voldoende was, maar inmiddels weten we dat tenminste 5 dagen (maar liever 7 dagen) per week tenminste 1 uur (maar liever 2 uren) actief bewegen met een matige intensiteit nodig is om gewichtsverlies te bevorderen en te handhaven. Overigens betekent matige intensiteit dat tijdens de inspanning nog normaal gesproken kan worden. Eigenlijk geldt dat hoe meer beweging behaald kan worden hoe beter het is.

Naast de (beperkte) invloed van beweging op gewichtsverlies heeft het een reeks aan andere gunstige invloeden: het verlaagt de insulineresistentie, en daarmee geeft het verbetering van het vetspectrum, bloeddruk, bloedglucoseconcentratie en dus van het cardiovasculaire risicoprofiel. Een belangrijke en onderschatte invloed is het gevoel van fysieke fitheid en met name van psychisch welbevinden, waardoor een positieve vicieuze cirkel in gang gezet kan worden. Aangetoond is dat extra beweging gepaard gaat met een afname van de sterfte bij diabetespatienten met overgewicht.

Vanzelfsprekend geldt dat de toename van lichamelijke beweging moet worden afgestemd op de beperkingen van de individuele patient. Langzaam opbouwen is van essentieel belang om teleurstelling te voorkomen. Zonder te sporten kan vaak al een substantiele toename van beweging worden

bereikt door simpele alledaagse maatregelen zoals boodschappen per fiets doen, de hond (vaker) uitlaten, de trap nemen in plaats van de lift, even naar de collega toelopen in plaats van een e-mailtje te sturen etcetera.

Bij sporten genieten zwemmen, fietsen en duurzame krachttraining de voorkeur boven risicovolle (blessuregevoelige) sporten als hardlopen en aerobics.

Medikamenteuze therapie

In Nederland bestaan 2 medicamenten die een bijdrage kunnen leveren aan gewichtsreductie, nl sibutramine en orlistat. Binnenkort zal rimonabant worden geregistreerd, een endocannaboidreceptor-antagonist die onder andere tot gewichtsreductie leidt. De 2 beschikbare middelen kunnen slechts gedurende een bepaalde tijd worden ingenomen, en zodra de medicatie wordt gestaakt ontstaat meestal weer een gewichtstoename. Toch kunnen ze een bijdrage leveren, met name door een gunstige invloed uit te oefenen op de motivatie van patiënten die zien dat de gecombineerde maatregelen werkelijk tot afname van het gewicht leidt.

Sibutramine remt het hongergevoel en stimuleert het verzadigingsgevoel. Daarnaast heeft het een licht stimulerend effect op het basaalmetabolisme. Orlistat remt maag- en darmlipasen waardoor de opname van vet in het maagdarmkanaal afneemt en verloren wordt met de ontlasting.

De bijdrage aan gewichtsverlies blijkt 3-5% te zijn, waarbij het deel van de proefpersonen dat de middelen gebruikt en meer dan 10% gewicht verliest meer dan 2x zo groot is t.o.v. niet-gebruikers. Na 6 maanden is het maximale effect bereikt, maar met de middelen is het makkelijker het lagere gewicht te handhaven. Bij patiënten met type 2 diabetes met overgewicht leidt gebruik van de middelen tot betere metabole controle, met minder antihyperglykemische middelen, en verbetering van het vetspectrum. Daarnaast geeft orlistat ook nog een afname van de bloeddruk.

Orlistat geeft relatief weinig bijwerkingen tenzij te veel vet wordt ingenomen waardoor een diarree ontstaat. Sibutramine geeft meer bijwerkingen zoals obstipatie, slapeloosheid en een droge mond. Verder kunnen hartfrequentie en bloeddruk toenemen.

Een belangrijk praktisch nadeel van deze middelen is dat ze niet worden vergoed door de ziektekostenverzekeraar.

Diverse methoden

Er bestaan invasieve methoden om gewichtsreduktie te bewerkstelligen: de maagballon en bariatrische chirurgie. Beiden beïnvloeden de voedselinname omdat ze al dan niet tijdelijk maagverkleining geven. De indicaties moeten vanwege het (relatief) invasieve karakter nauwkeurig worden vastgesteld. De resultaten van beide methoden zijn in het algemeen zeer gunstig, waarbij het effect van de maagballon meestal tijdelijk is zolang de ballon in situ is. Bariatrische chirurgie wordt alleen uitgevoerd bij zeer ernstige obesitas. De BMI moet > 40 kg/m² bedragen.

5. Medicamenteuze glucoseregulatie

Het belang van glucoseregulatie is onomstotelijk bewezen onder andere in de grote UKPDS-studie. Een daling van 1% van het HbA1c geeft een afname van 15 % microvasculaire complicaties: retinopathie, nefropathie en neuropathie.

Adequate glucoseregulatie geeft vooral een afname van de microvasculaire complicaties, maar beïnvloedt ook het ontstaan van macrovasculaire complicaties. Instelling van de patient op medicatie vindt vooral plaats aan de hand van gemeten glucosewaarden en het HbA1c, waarbij de laatste een indruk geeft over de glykemische controle van de afgelopen 6-8 weken. Het is van groot belang zich te realiseren dat HbA1c zonder glucosewaarden een sterk vertekend beeld kan geven van de dagelijkse realiteit, met eventueel grote risico's.

Een fraai HbA1c met een schommelende dagcurve kan bijvoorbeeld het gevolg zijn van nachtelijke hypoglykemische reacties. Een laag HbA1c met hoge nuchtere waarden kan op hetzelfde probleem wijzen. Een hoog HbA1c met fraaie dagcurvewaarden kan duiden op langdurige nachtelijke hyperglykemie

Kortom er zijn diverse scenario's mogelijk in de relatie tussen HbA1c en glucosewaarden, waarbij het juist de combinatie is die inzicht geeft in mogelijke problemen.

De streefwaarden voor metabole regulatie staan in de tabel 3, waarbij in de huidige standaard enige nuancering wordt aangegeven: "genoemde waarden gelden in principe ook bij ouderen, maar kunnen afhankelijk van de levensverwachting van de patient, de comorbiditeit en het psychosociaal functioneren met enige souplesse worden gehanteerd".

Tabel 3. Streefwaarden glucoseregulatie volgens de NHG-standaard

	Capillair volbloed	Veneus plasma
Nuchter glucose (mmol/l)	4 -7	4.5 - 8
Glucose 2 uur post prandiaal (mmol/l)	< 9	< 9
HbA1c (%)	< 7	

De huidige NHG-standaard geeft een duidelijk advies over de medicamenteuze behandeling;

Patienten bij wie de diagnose type 2 diabetes is gesteld en die de eerste fase van behandeling (lifestylemodificatie) hebben geïmplementeerd komen in aanmerking voor behandeling met orale antihyperglykemische middelen.

De eerste stap is in de huidige NHG-standaard onafhankelijk van de Body Mass Index (BMI) en bestaat uit behandeling met metformine. Van metformine is bij diabetespatiënten met overgewicht grote voordelen aangetoond met betrekking tot afname van macrovasculaire complicaties. Bovendien is metformine in monotherapie even effectief in het verlagen van de plasmaglucozeconcentratie als andere orale middelen, ook bij patiënten zonder overgewicht. Tot slot grijpt metformine aan op het onderliggende lijden van type 2 diabetes mellitus, namelijk op insulineresistentie (zie boven).

Derhalve steunen wij het advies om als eerste keus te **starten met metformine**, aanvankelijk in een lage dosering, 1x daags 500 mg, en de dosering geleidelijk op te hogen naar 2x 1000 mg.

Dit advies is overeenkomstig met dat van de IDF-standaard. Dat is tevens de optimale dosering voor reductie van cardiovasculaire complicaties.

De maximale dosering voor metformine is 3000 mg per dag (3 dd 1000 mg). De reden om metformine geleidelijk aan op te hogen is dat bij hogere doseringen de kans op (met name gastro-intestinale) bijwerkingen groot is, maar bij opbouwende dosering geringer.

De orale middelen worden gestart met een lage dosering en op geleide van de nuchtere bloedglucose (<7 mmol/l in capillair bloed) elke 2-4 weken (thiazolidinedionen 4-6 weken) opgehoogd. Als ondanks een maximale dosis de streef- HbA1c niet wordt gehaald, of als bijwerkingen ontstaan wordt de volgende stap gezet.

De tweede stap volgens de NHG-standaard is wel afhankelijk van de BMI. Bij patiënten zonder overgewicht (BMI < 27) moet een sulfonylureum-preparaat (SU) worden toegevoegd, terwijl bij patiënten met overgewicht (BMI > 27) ook een SU moet worden toegevoegd tenzij sprake is van aanwezige harten vaatziekte. In dat geval moet pioglitazone worden toegevoegd, mits er geen aanwijzingen zijn voor hartfalen.

De doseringen worden op geleide van de streefwaarden gemaximaliseerd (mits verdragen), maar indien de streefwaarden niet worden bereikt dan dienen beide middelen te worden gecombineerd.

Ons advies wijkt enigszins af van de NHG-standaard. Standaarden dienen eenvoudig in gebruik te zijn.

De beschrijving van stap 2 bevat daarnaast potentiële onduidelijkheden. Bovendien is de aanwezigheid van de diagnose diabetes voldoende bedreiging voor het cardiovasculaire systeem en hoeft in onze ogen niet perse een hartinfarct en/of CVA in aanvulling aanwezig te zijn om het gebruik van TZD te rechtvaardigen.

Bovendien is het antihyperglykemische effect van TZD vergelijkbaar met dat van SU. Verder hebben TZD het voordeel ook aan te grijpen op het basisprobleem van diabetes nl. insulineresistentie, terwijl SU derivaten de beta-cellen stimuleren tot nog meer afgifte van insuline, hetgeen in dit stadium van de ziekte minder logisch is.

Derhalve zijn wij van mening dat stap 2 dient te bestaan uit toevoeging van een TZD in aanvulling op metformine. Vanzelfsprekend dient wel gelet te worden op de aanwezigheid van hartfalen, hetgeen een contra-indicatie blijft. In dat geval is een SU-preparaat het middel van keus.

Onze inzichten verschillen van die van de NHG-standaard, en komen het meest overeen met die in de IDF-richtlijn, waarbij overigens geadviseerd wordt dat ook SU kan worden toegevoegd aan metformine.

De belangrijkste reden voor toevoeging van TZD aan metformine is dat ook de TZD's het onderliggende probleem van type 2 diabetes diabetes aangrijpen, namelijk insulineresistentie (zie boven).

Terwijl metformine insulineresistentie met name op leverniveau verbetert, geven TZD's afname van insulineresistentie van alle effectorganen van insuline namelijk van lever-, spier-, en met name van vet-weefsel. Inmiddels weten we van TZD's dat ze ook de beta-cel beschermen, met andere woorden de eigen insulineproductie van de alveesklier blijft langere tijd behouden.

Van TZD's is verder aangetoond dat ze het HbA1c voor langere tijd verlagen, in tegenstelling tot de andere orale middelen die na korte tijd allen tot secundair falen leiden. Bovendien, en dat is misschien wel het allerbelangrijkste, is er steeds meer bewijs dat TZD's ook het cardiovasculaire risicoprofiel verbeteren.

Het is bekend dat TZD's een geringe afname geven van de bloeddruk en een verbetering van het vetspectrum. Ook semi-harde eindpunten tonen gunstige effecten van TZD's: restenose na stenting van de coronairvaten neemt af onder behandeling met TZD, en ook de intima-media-dikte van de carotiden neemt af.

Recent werden de resultaten van de PRO-ACTIVE studie gepresenteerd

waarbij werd aangetoond dat pioglitazone een significante afname geeft van harde cardiovasculaire eindpunten bij patiënten met type 2 diabetes die een sterk verhoogd cardiovasculair risico hebben en daarvoor al werden behandeld.

Een andere landmark-studie die recent werd gepubliceerd, de ADOPT-studie, liet zien dat behandeling met rosiglitazone tot belangrijk minder (60%) therapiefalen leidde ten opzichte van metformine en glyburide. Met andere woorden: meer patiënten bereiken en behouden gedurende langere tijd een lager HbA1c.

Dat is belangrijk omdat type 2 diabetes een progressieve ziekte is hetgeen met toename van de ziekteduur tot falen van de bestaande therapieën leidt, zoals werd aangetoond in de grote UKPDS-studie. Onder behandeling met rosiglitazone nam evenals met metformine de insulinegevoeligheid van het lichaam toe.

Andere studies betreffende harde eindpunten bij diverse groepen diabetespatiënten zullen in de komende jaren volgen.

Diabetespatiënten slikken in veel gevallen veel tabletten slikken (polyfarmacie). Combinatiepreparaten kunnen de hoeveelheid tabletten reduceren. Ook van rosiglitazone en metformine is een combinatiepreparaat beschikbaar, Avandamet genaamd.

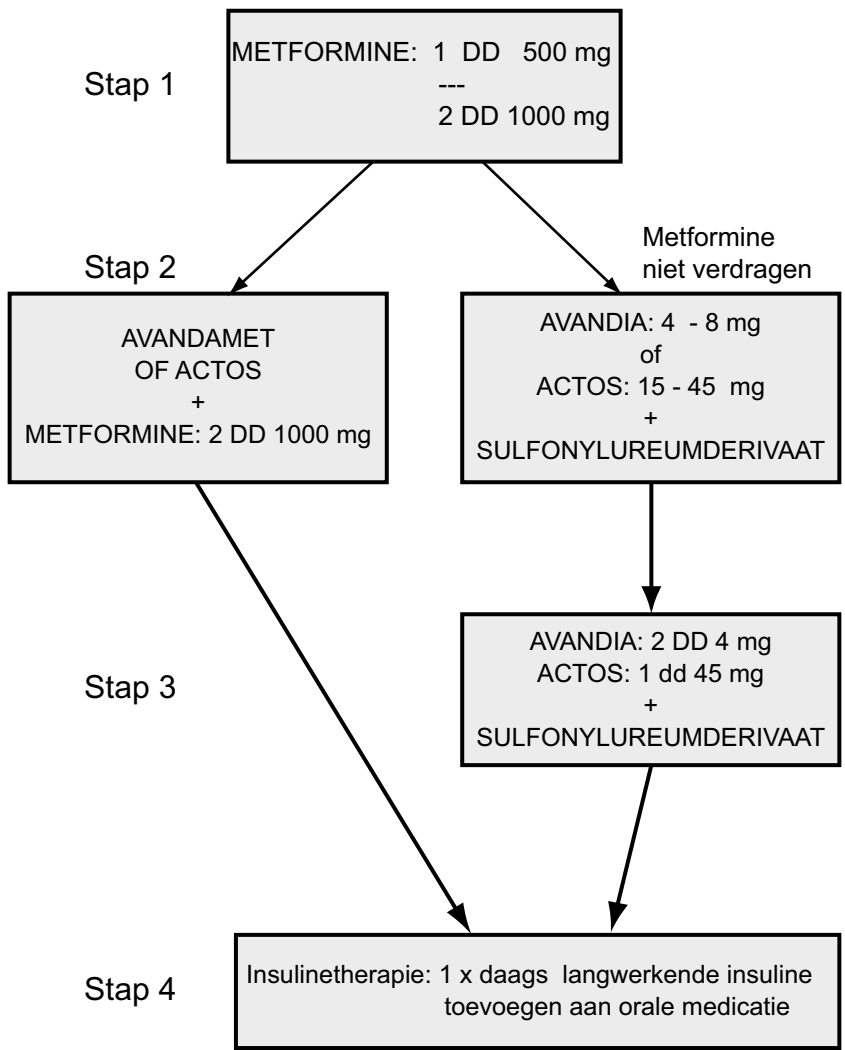
Als metformine niet wordt verdragen (hetgeen bij ongeveer 20% van de patiënten voorkomt) of als metformine of TZD's zijn gecontraïndiceerd (zie boven) dan kunnen ook andere combinaties worden gebruikt bijvoorbeeld TZD met SU of metformine met SU.

In de IDF richtlijn wordt als volgende stap een combinatie van metformine , SU en TZD aangeraden. Inmiddels hebben diverse studies aangetoond dat combinatie van de drie klassen tot verdere verbetering van de metabole controle leidt, en TZD's zijn dan ook geregistreerd voor gebruik in tripletherapie. Combinatie van 3 soorten middelen leidt wel tot een toename van de kans op bijwerkingen, en derhalve raden wij deze combinatie vooralsnog niet aan.

Ook de meglitiniden zijn in principe effectieve middelen, maar worden vooralsnog niet vergoed.

Samenvattend (zie stroomdiagram) adviseren wij orale therapie bij type 2 diabetes te starten met metformine, en als de streefwaarden niet worden gehaald over te stappen op een combinatie van metformine met TZD. Als metformine niet wordt verdragen kan TZD als monotherapie worden

toegepast en bij onvoldoende resultaat worden gecombineerd met SU. Indien contraïndicaties voor TZD bestaan dan is de combinatie van metformine met SU de beste optie. Toevoeging van het derde orale medicament kan bijdragen tot verbetering van de metabole controle, maar verhoogt de kans op bijwerkingen.



Stroomdiagram Stappenplan

6. Medikamenteuze glucoseregulatie met insuline

Dit onderwerp wordt bewust in een apart hoofdstuk besproken.

De NHG-standaard stelt dat starten met insulinetherapie facultatief is in de huisartsenpraktijk. De huisarts kan ook verwijzen naar een collega of naar de 2e lijn. De reden hiervoor is dat er in de praktijk een aantal randvoorwaarden moeten worden geschapen die toepassing van insuline veilig maken. Zo moet er een diabetesverpleegkundige of diabetes-deskundige wijkverpleegkundige beschikbaar zijn.

Tegenwoordig zijn er vaak praktijkverpleegkundigen die diabetesdeskundig zijn. Verder dient er een goede samenwerking te zijn met de tweede lijn die op de hoogte is van de handelwijze van de huisarts. Er moet tijd en kennis zijn voor uitgebreide voorlichting over zelfcontrole, zelfregulatie, insulinegebruik en hypoglykemieën. Kortom de organisatie rondom toepassing van insuline vergt veel, maar als de randvoorwaarden zijn ingevuld kan insuline veilig worden toegepast in de huisartspraktijk.

Sinds kort hebben we de beschikking over nieuwe langwerkende insulines Lantus en Levemir, die insulinetherapie in de huisartsenpraktijk nog veiliger en gemakkelijker maken.

De derde stap is toevoeging van eenmaal daags insuline aan maximale orale therapie. instelling vindt plaats op geleide van de nuchtere glucoseconcentratie. Dagcurves zijn voor deze stap nog niet nodig. Ook in deze stap wijken wij enigszins af van de standaard die adviseert om NPH-insuline te gebruiken. Wij zijn van mening dat insuline glargine (LANTUS) voordelen biedt.

Alvorens met insuline te starten moeten de TZD's worden gestaakt omdat de combinatie niet is geregistreerd. Gestart wordt met 10E Lantus dat op een willekeurig moment van de dag kan worden toegediend. Aan de hand van bijgaand schema kan de dosering per 2-3 dagen worden aangepast.

Titratieschema voor behandeling met Lantus.

Nuchtere glucose	Insulinedosering
> 10	4E toevoegen
7-10	2-4E toevoegen
4-7	Onveranderd laten
<4 of nachtelijke hypo	2-4E verminderen

De vierde en laatste stap biedt een keuzemogelijkheid tussen een tweemaaldaags insuline schema met NPH / mix-insuline (bijvoorbeeld Novomix/ Humamix) of behandeling met een viermaaldaags basaal-bolusschema (bijvoorbeeld NovoRapid, Apidra, Humalog en Lantus).

De keuze tussen deze twee opties hangt voornamelijk af van de mogelijkheden en wensen van de patient. Als de overstap wordt gemaakt naar een tweemaaldaags schema wordt de orale medicatie in principe gestopt, op metformine na. Vervolgens moet 80% van de totale dagdosis van de eenmaaldaagse insulinstap worden verdeeld in twee delen: 2/3 wordt voor het ontbijt toegediend en 1/3 voor de avondmaaltijd.

Voor het viermaaldaagse schema wordt eveneens 80% van de totale dagdosis verdeeld. 3 delen van 20% worden voor de maaltijd toegediend en de resterende 40% als langwerkende insuline voor de nacht.

Mede doordat in toenemende mate jonge mensen type 2 diabetes ontwikkelen, maar ook omdat intensieve insulinetherapie andere voordelen kent, zal intensieve insulinetherapie (4x daags of pomptherapie) in toenemende mate worden toegepast. Of intensieve therapie ook in de huisartsenpraktijk thuishoort is onderwerp van discussie. Feit is dat diverse huisartsen het graag willen en in sommige gevallen met succes toepassen.

Tot slot is het in dit kader nogmaals belangrijk te noemen dat insuline niet mag worden gecombineerd met TZD's, vanwege de kans op interacties, met name vochtretentie

Zoals eerder gesteld wijken wij af van de standaard door te kiezen voor Lantus in plaats van insuline-NPH. Lantus is een langwerkende insuline (24 uur) die vanwege geringe variatie nauwkeurig kan worden getireerd. De kans op hypoglykemische reacties, met name van nachtelijke reacties is lager, omdat het in tegenstelling tot NPH-insuline piekloos werkt. Daar waar NPH-na 4-6 uur (dus om 3.00-5.00 uur) een piek geeft, ontbreekt die bij Lantus.

Lantus kan op elk moment van de dag toegediend worden hetgeen praktische voordelen kan bieden voor die patiënten die voor toediening afhankelijk zijn van derden. Als Lantus om enige reden geen goede keus blijkt bij een individuele patient is Levemir of NPH-insuline een goed alternatief.

Samenvattend

1. combinatie van maximaal oraal met eenmaaldaags langwerkende insuline

De NHG-standaard stelt dat de orale medicatie dient te worden gecontinueerd (behalve de TZD) en dat gestart worden toevoeging van 1x daags langwerkende insuline. Gestart wordt met 10 E Lantus op een willekeurig moment van de dag. De doseringen worden per 2-3 dagen aangepast op geleide van de nuchtere bloedglucose, tot de streefwaarden bereikt zijn.

2. Overstap naar tweemaaldaags mixinsuline of viermaaldaags basaalbolusschema.

Metformine wordt gehandhaafd, juist vanwege de eerder beschreven cardioprotectieve effecten. Afhankelijk van ziekte-inzicht en mogelijkheden van de patient wordt gekozen tussen een van deze twee schema's.

Verder vinden wij het raadzaam om als huisarts ervaring op te doen met 1 soort mix-insuline. De reden voor deze "beperking" is dat de huisarts een beperkte hoeveelheid patienten op insuline zal overzetten en voldoende ervaring met een bepaalde insuline op te doen. Bovendien verschillen de toedieningssystemen (pennen) per insuline hetgeen kennis en vaardigheden vergt om die materialen te leren kennen.

Binnen afzienbare tijd komt een nieuwe vorm van insulinebehandeling binnen ons bereik, namelijk toediening via inhalatie. Daardoor zal toepassing van insuline waarschijnlijk nog laagdrempeliger worden.

Het gaat om een kortwerkende insuline die 3x daags voor de maaltijd moet worden geïnhaald. Daarnaast dient dan nog 1x daags langwerkende insuline te worden toegediend op de "ouderwetse" manier. Diverse studies bij zowel patiënten met type 1 als met type 2 diabetes hebben fraaie resultaten getoond.

7. Hypertensie behandeling

Terwijl strikte glucoseregulatie vooral een afname van microvasculaire complicaties geeft, leidt stoppen met roken, behandeling van hypertensie en van dyslipidemie tot afname van met name macrovasculaire complicaties. De behandeling van hypertensie verloopt net als de behandeling van hyperglykemie stapsgewijs, met als eerste stap weer de beschreven leefstijlmaatregelen. Toevoeging van zout aan het voedsel moet worden beperkt vanwege het bloeddrukverhogende effect van zout doordat het tot vochtretentie leidt. Ook alcoholgebruik moet worden beperkt tot max 2 E per dag.

De laatstgenoemde maatregel beïnvloedt ook de glucoseregulatie en het vetspectrum op een gunstige wijze. Dieetmaatregelen zijn niet anders dan bovenbeschreven, volgens de regels van gezonde voeding. Vanzelfsprekend dragen gewichtsreductie en toename van lichamelijke beweging eveneens bij aan een afname van de bloeddruk.

Tot slot is het belangrijk na te gaan of medicamenten zijn voorgeschreven die bloeddrukverhogend werken zoals NSAID's, oestrogenen, corticosteroiden, en sibutramine.

Medikamenteuze behandeling.

Hypertensie is een zeer belangrijke risicofactor voor hart-en vaatziekten. Ongeveer 50 % van alle patiënten met type 2 diabetes heeft hypertensie. De huidige NHG-standaard diabetes adviseert om te streven naar een systolische bloeddruk van < 140mmHg. Ook de NHG-standaard hypertensie hanteert grenswaarden van 140/90 mmHg voor patiënten met diabetes, terwijl de European Society of Cardiology 130/85 mmHg nastreeft.

De NHG-standaard hypertensie nuanceert wie wel en niet behandeld moeten worden: primair dienen die patiënten behandeld te worden die een absoluut risico van 20% in de komende 10 jaar lopen op een cardiovasculair incident.

Bij patiënten met diabetes mellitus, een bekende hart-of vaatziekte, of familiale hypercholesterolemie is het risico zodanig dat te allen tijde medikamenteuze therapie noodzakelijk is. Ook als er geen risicofactoren zijn, maar de bloeddruk is systolisch > 180 of diastolisch > 100 moet behandeld worden.

De beschikbaarheid van meerdere standaarden met tegenstrijdige adviezen maakt behandeling voor de medicus practicus niet eenvoudig.

Ofschoon wij overtuigd zijn van de stelling dat voor hypertensie "the lower, the better" geldt, confirmeren wij ons aan de NHG-standaard. Voor patiënten met micro-albuminurie dient wel te worden gestreefd naar een bloeddruk < 125/75 mmHg. Als sprake is van micro-albuminurie maar zonder hypertensie moet volgens de standaard worden gestart met een RAS-remmer, bij voorkeur met een ACE-remmer, mits de levensverwachting groter is dan 10 jaar.

Een praktisch probleem met de behandeling van hypertensie is dat veelal meerdere klassen noodzakelijk zijn om de streefwaarden te bereiken of te benaderen. In 40-60% van de gevallen zijn zelfs 3 of meer soorten nodig. Ook dit draagt bij tot polyfarmacie, en dus tot therapie-ontrouw en interacties. Met name bij de behandeling van hypertensie is therapie-ontrouw een groot probleem, immers patiënten hebben in het dagelijkse leven amper klachten van hypertensie. Daarom bestaat al gauw de neiging de medikamenten maar niet te slikken; "ik voel toch geen verschil". Net als bij de orale bloedglucoseverlagende middelen zijn ook bij de anti-hypertensiva diverse combinatiepreparaten beschikbaar.

Er bestaan 6 klassen medicamenten die hypertensie bestrijden. Allen met een verschillend aangrijpingspunt. Voor de dagelijkse zorg zijn de diuretica, betablokkers, calciumantagonisten en de remmers van het renine-angiotensin-systeem, de ACE-remmers en de angiotensine-2-blokkers (All-antagonisten) de belangrijkste middelen. De diverse middelen verlagen de bloeddruk allemaal ongeveer in dezelfde mate. Alleen van diuretica en beta-blokkers is aangetoond dat ze de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit doen afnemen bij patiënten met hypertensie.

Van bepaalde RAS-remmers weten we dat ze de kans op ontwikkelen van type 2 diabetes, bij patiënten die nog geen diabetes hebben, doen afnemen met enige tientallen procenten. Bovendien neemt met deze middelen de micro-albuminurie af, hetgeen eveneens is geassocieerd met een afname van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Thiazidediuretica hebben een gunstig bijwerkingenprofiel en zijn goedkoop. Bovendien geven ze ten opzichte van andere middelen minder problemen bij comorbiditeit en polyfarmacie. Vaak wordt vergeten dat thiazidediuretica, ook in lage doseringen wel een hyperglykemische ontregeling kunnen geven van de plasmaglucoconcentratie. Alvorens te starten met diuretica moeten de electrolyten en de nierfunctie (met name het kaliumgehalte) worden gecontroleerd. Diuretica hebben bij ouderen een gunstiger effect op de klinische eindpunten voor cardiovasculaire morbiditeit dan beta-blokkers.

Ook beta-blokkers hebben gunstige invloed op de cardiovasculaire

morbiditeit en mortaliteit, maar geven meer bijwerkingen, met name bij oudere mensen. Een belangrijk probleem is dat betablokkers de waarschuwingssymptomen van hypoglykemie doen afnemen, waardoor unawariness kan ontstaan, en patiënten grotere kans hebben op ernstiger en langduriger hypo's. Daarnaast geven ze klachten van koude extremiteiten. Verder zijn beta-blokkers gecontraïndiceerd bij patiënten met COPD.

De diverse effecten van ACE-remmers,

All antagonisten en calciumantagonisten zijn in placebo gecontroleerde studies duidelijker geworden. Recent is aangetoond dat een aantal **All antagonist**en een afname van de kans op het ontstaan van diabetes mellitus type 2 geven. Verder is uit grote meta-analyses aannemelijk geworden dat de effecten van de genoemde middelen op klinische eindpunten voor cardiovasculaire ziekten vergelijkbaar zijn met die van diuretica en beta-blokkers. **ACE-remmers** hebben een belangrijke bijwerking: ongeveer 20-25% van de mensen krijgt last van kriebelhoest, All antagonisten kennen die bijwerking in mindere mate.

De RAS-remmers kunnen tot verslechtering van de nierfunctie leiden. Daarom moet voordat met deze middelen wordt gestart eerst de nierfunctie worden gemeten. Ook na 2-4 weken moet die meting worden herhaald. **Calciumantagonisten** kunnen tot oedeemvorming en flushing leiden. Gebruik van kortwerkende calciumantagonisten wordt afgeraden daar ze mogelijk gepaard gaan met een hogere sterfte.

De huidige NHG-standaard Diabetes adviseert te starten met een thiazidediureticum, bij voorkeur hydrochloorthiazide (in een dosering van 12.5 mg hetgeen voor diabetespatiënten de maximale dosering is), mits geen sprake is van micro-albuminurie. Het middel is goedkoop en effectief.

Als wel micro-albuminurie is vastgesteld wordt hebben RAS-remmers de voorkeur vanwege het nefroprotectieve effect. De standaard spreekt de voorkeur uit voor ACE-remmers. Wij wijken op dit punt enigszins af van de standaard en adviseren te starten met All-antagonisten, vanwege het feit dat een deel van de patiënten op ACE-remmers alsnog overgezet moet worden naar All-antagonisten vanwege de bijwerkingen.

Daarnaast kan het bloeddrukverlagende effect van ACE-remmers na verloop van tijd weer afnemen. Dit "escape" effect bestaat niet bij All-antagonisten. Als tweede stap wordt bij de groep zonder microalbuminurie naast het een RAS remmer toe te voegen.

Bij patiënten met micro-albuminurie wordt in aanvulling op de All-antagonist hydrochloorthiazide toegevoegd.

De derde stap, en voor de huisarts de laatste stap, is afhankelijk van de

individuele aspecten, met name van de comorbiditeit van de patient waarbij bètablokkers of calciumantagonisten kunnen worden toegevoegd. Voor patienten met micro-albuminurie die jonger dan 50 jaar zijn wordt geadviseerd te starten met een ACE-remmer, ongeacht hun bloeddruk. De dosering dient zo opgevoerd te worden tot een systolische bloeddruk van 125/75 is bereikt of tot de maximale dosering is bereikt.

Aangeraden wordt niet meer dan 3 klassen antihypertensieve middelen tegelijk te voor te schrijven. Als de streefwaarden dan niet bereikt wordt, of als de bloeddruk met minder dan 10 mmHg daalt, dient na te worden gegaan of er sprake is van andere oorzaken, zoals therapieontrouw of onderliggende pathologie (secundaire hypertensie)

Onze inzichten wijken enigszins af van de NHG-standaard.

Wij adviseren te starten met een All-antagonist. Gezien het onderbelichte probleem van de unawareness voor hypoglykemie en de ernstige frequentie van bijwerkingen van betablokkers adviseren wij om als 2e stap thiazidediuretica in een lage dosering te starten. Diverse combinatiepreparaten van thiazidediuretica met All antagonist en ACE-remmers zijn beschikbaar.

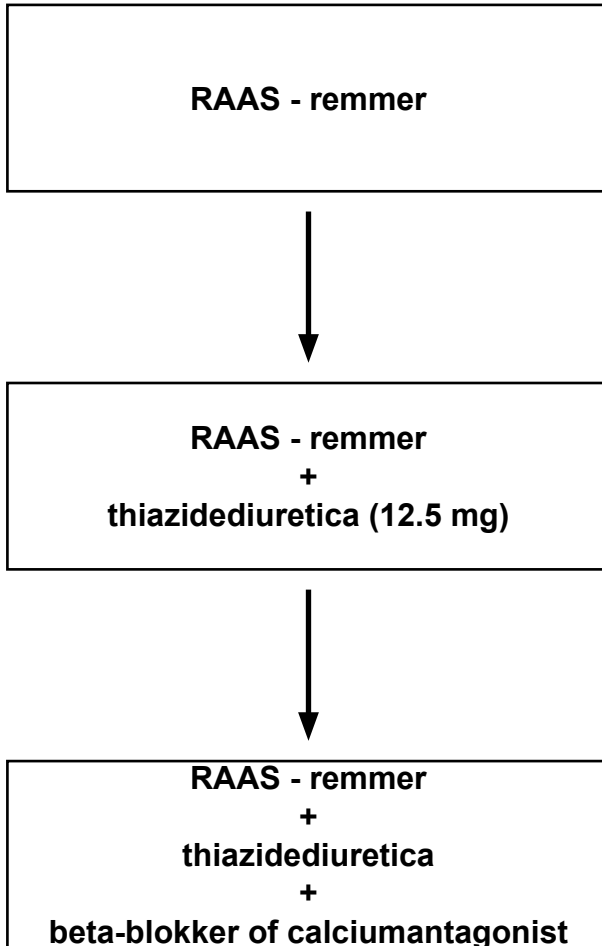
In tegenstelling tot hetgeen in de standaard wordt beschreven zijn wij van mening dat een combinatie van ACE-remmers en All-antagonisten nuttig kan zijn bij persisterende micro- of macro-albuminurie.

Vanzelfsprekend hebben de diverse antihypertensieve bijwerkingen, waaronder stoornissen in de elektrolyten huishouding en nierfunctiestoornissen. In de bijgevoegde tabel ziet u de belangrijkste bijwerkingen weergegeven van de diverse groepen. Nauwkeurige bewaking van de genoemde parameters dient dan ook plaats te vinden.

Samenvattend ziet ons medikamenteuze stappenplan er als volgt uit (stroomdiagram):

- Stap 1. RAAS-remmers (All antagonist of ACE-remmer)
- Stap 2. toevoeging van thiazidediuretica (eventueel combinatiepreparaat)
- Stap 3. toevoeging bètablokkers of een langwerkende calciumantagonist afhankelijk van de comorbiditeit

Hypertensie bij diabetes



8. DYSLIPIDEMIE

Diabetes mellitus type 2 gaat gepaard met karakteristieke stoornissen in het vetspectrum: verhoging van totaal cholesterol, verlaging van het beschermende HDL-cholesterol en verhoging van het schadelijke LDL-cholesterol.

Bovendien is het LDL-cholesterol niet alleen verhoogd maar heeft daarnaast ook een andere vorm; de LDL partikels zijn kleiner en dichter van structuur, het zogenaamde small-dense LDL-cholesterol, dat atherogener is.

Net als hypertensie geeft dyslipidemie geen klachten, maar het is wel een belangrijke risicofactor voor hart-en-vaatziekten. Belangrijke grootschalige studies hebben aangetoond dat krachtige bestrijding van dyslipidemie tot een afname leidt van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Vanzelfsprekend geldt ook voor dyslipidemie dat lifestylemaatregelen zoals eerder beschreven de eerste stap vormen in de behandeling ervan, waarbij minder inname van verzadigde vetten de kern vormt. Roken verlaagt het HDL-gehalte en alcohol verhoogt de TG. Alcohol verhoogt echter ook het HDL-cholesterol gehalte. Zowel dieetmaatregelen als lichamelijke activiteit kunnen de vetspectrumstoornissen drastisch verbeteren. Ook nu geldt dat medicamenteuze behandeling noodzakelijk zal zijn als de conservatieve maatregelen onvoldoende resultaat tonen.

Belangrijk is zich te realiseren dat dyslipidemie niet alleen voorkomt als onderdeel van het metabool syndroom maar dat ook diverse andere ziektes tot ernstige stoornissen in vetspectrum kunnen leiden. Daarom wordt geadviseerd om bij een triglycerdengehalte hoger dan 4.0 mmol/l de patient door te verwijzen naar de 2e lijn. Ook als met adequate doseringen cholesterol synthese-remmers (statines) het vetspectrum niet genormaliseerd kan worden is consultatie van de 2e lijn aangewezen.

Statines zijn het middel van eerste keus in de behandeling van dyslipidemie. Wij zijn van mening dat statines standaard dienen te worden voorgeschreven bij diabetespatienten. Dit is overeenkomstig de NHG-standaard die nog wel een uitzondering maakt een de geringe groep patienten met de volgende kenmerken: niet rokende mannen < 50 en niet-rokende vrouwen tot 60 met diabetes korter dan 10 jaar bestaanden een HbA1c < 7%. Statines verbeteren namelijk niet alleen het vetspectrum, maar hebben een reeks aan andere gunstige (pleiotrope) effecten, waardoor het cardiovasculaire risicoprofiel afneemt. Daarom adviseren wij iedere patient met diabetes type 2 een statine

in de laagste dosering voor te schrijven, onafhankelijk van het vetspectrum. Vervolgens kan afhankelijk van het LDL-cholesterol de dosering opgehoogd worden.

Binnen 3 maanden na het starten wordt het nuchtere vetspectrum gecontroleerd. Gestreefd wordt naar een LDL-cholesterol < 2.5 mmol/l. Bij een HbA1c $> 8.5\%$ is de LDL-meting onbetrouwbaar en wordt gestreefd naar een Totaal cholesterol $< 4.5\%$.

Net als bij hypertensie bestaat er een tendens tot "the lower, the better" voor totaal-, en LDL-cholesterol en triglyceriden en omgekeerd voor het HDL-cholesterol. Ook met betrekking tot dyslipidemie zien we dus de streefwaarden verschuiven naar strengere waarden. De European Society of Cardiologie stelt dat de streefwaarde van het TC op 4.5 mmol/l moet worden gesteld.

Naast de statines staan diverse andere middelen tot onze beschikking om het vetspectrum gunstig te beïnvloeden, zoals fibraten, en galzuurbindende harsen. Sinds kort hebben we ook een aantal nieuwere middelen waaronder cholesterolopnameremmers en omega-3-vetzuren. Door medikamenteuze beïnvloeding van het metabolisme zal het LDL-cholesterol tot 60% en de triglyceriden tot wel 50% kunnen dalen. In de dagelijkse praktijk blijkt dat bij het grootste deel van de diabetespatiënten met statines de streefwaarden worden behaald. Logischerwijs beginnen we met de laagste dosering van een statine, zodat die geleidelijk kan worden opgehoogd aan de hand van het de bloedwaarden. Belangrijk is dat de patient het middel voor de nacht inneemt, daar dan het grootste effect verwacht kan worden. Al na 1 week kan het effect worden gemeten, maar het maximale effect wordt pas bereikt na ongeveer 4-8 weken.

De belangrijkste contra-indicatie voor statinegebruik is de aanwezigheid van leverproefstoornissen. Na opname in de darm worden statines in de lever "bewerkt" zodat de actieve stof beschikbaar komt. Daarvoor is een adequate leverfunctie nodig. Ook de uitscheiding vindt plaats via de lever.

Over deze klassen middelen is veel te doen geweest in de (medische) media, met name met betrekking tot bijwerkingen. In de dagelijkse praktijk vallen de bijwerkingen erg mee, maar het is wel zaak de patient tevoren te attenderen op de mogelijke problemen. Met name bij ouderen en bij kleine en magere mensen moet hiervoor opgepast worden. Ook bij nierfunctiestoornissen (klaring < 30) is de kans op interacties met andere middelen toegenomen.

- De belangrijkste bijwerking bestaat uit spierpijn en gewrichtsklachten

Uiteindelijk kan zelfs rhabdomyolyse plaatsvinden hetgeen zeer ernstig kan zijn. Derhalve dient de patient bij dergelijke klachten onverwijld gebruik te staken en direct contact op te nemen met de voorschrijver of behandelende arts. In het algemeen zijn dergelijke bijwerkingen snel reversibel als het middel wordt gestaakt.

Andere bijwerkingen van statines zijn:

- gastro-intestinale bijwerkingen: misselijkheid en buikpijn, flatulentie en obstipatie.
- hoofdpijn
- leverfunctiestoornissen

Indien statines tot onvoldoende verbetering leiden kan toevoeging van een cholesterolopnameremmer en/of fibraten toegevoegde waarde hebben. Deze middelen worden volgens de NHG-standaard niet in de huisartsenpraktijk aanbevolen. Toch bespreken we ze hier in het kort, met name vanwege een aantal nieuwe ontwikkelingen. Fibraten, zoals bezafibraat of clofibraat, geven vooral afname van de triglyceriden. Belangrijk is te weten dat de kans op bijwerkingen zoals hierboven beschreven sterk toeneemt met de combinatie van deze middelen.

Ezetrol is een nieuw produkt dat niet de aanmaak van cholesterol in de lever remt zoals statines, maar met name de opname vanuit het maagdarmkanaal remt. Sinds kort is een combinatiepreparaat beschikbaar van een statine met ezetrol, Inegy genaamd

Ook een nieuwe loot op de markt is Omacor, een capsule met een hoge concentratie omega-3-vetzuren. Grote studies hebben laten zien dat de triglyceriden afnemen onder omega-3-vetzuren. De mortaliteit na een myocardinfarct neemt met ruim 40% af onder gebruik van Omacor.

Samenvattend kan gesteld worden dat de kenmerkende dyslipidemie in de meerderheid van de gevallen afdoende kan worden behandeld met statines, maar dat de dosering voldoende hoog moet zijn. De dosering wordt getitreerd aan de hand van het LDL-cholesterol. Bij onvoldoende resultaat kunnen andere middelen worden toegevoegd, maar moet ook gedacht worden aan andere vetstofwisselingsstoornissen dan die passen bij het metabool syndroom. Toevoeging van cholesterolopnameremmers dragen eveneens bij tot verbetering van het vetspectrum. Omacor is van aangetoonde waarde na een doorgemaakt myocardinfarct.

9. DE DIABETISCHE VOET

Als gevolg van neuropathie al dan niet in combinatie met vaatlijden kunnen voetproblemen ontstaan. Vaak worden voetproblemen te laat onder de aandacht gebracht: 50% van de patiënten meldt zich als al een open wond bestaat, en 25% als zich al een diep geïnfecteerde wond heeft ontwikkeld. De standaard beschrijft 5 hoekstenen bijdragend aan preventie.

1. Jaarlijks onderzoek

Patiënten met DM moeten jaarlijks een voetonderzoek ondergaan, bestaande uit anamnese en lichamelijk onderzoek. Anamnestic zijn symptomen als pijn, tintelingen, of wattengevoel van belang, naast klachten van claudicatio intermittens. Bij het lichamelijk onderzoek moet aandacht worden besteed aan huid, nagels, kleur en vorm van de voet, stand van de tenen, arteriële pulsaties en de protectieve sensibiliteit. Dat laatste wordt 3 x onderzocht middels het 10- grams Semmes-Weinstein monofilament. Afwijkingen worden geclassificeerd volgens de Simm's classificatie 0-3 (zie tabel 1). Als geen afwijkingen worden gevonden volstaat controle na 1 jaar.

2. Gericht onderzoek bij verhoogd risico

Als bij de jaarlijkse controle afwijkingen worden gevonden (Simm's >1) dient het onderzoek te worden uitgebreid, middels evaluatie van reflexen, vibratiezin en spierkracht. Daarnaast dient ook het schoeisel te worden bekeken, en is het van belang om na te gaan of educatie toereikend is en of er noodzaak is tot psychosociale ondersteuning.

3. Speciaal schoeisel en andere hulpmiddelen bij abnormale belasting

Vaak is een gebrekkige pasvorm van de schoen de oorzaak van, of de onderhoudende factor voor een ulcus, en dient daarom tenminste jaarlijks te worden onderzocht. Bij aanwijzingen daarvoor en/of een doorgemaakt ulcus wordt de patient verwezen naar orthopeed of revalidatie-arts.

4. follow-up en educatie.

Jaarlijks wordt een voetonderzoek verricht, en ingedeeld volgens de Simm's classificatie. 13 % van de patienten met Simm's 2 en 3 ontwikkelt een ulcus. Jaarlijkse educatie met aandacht voor zelfzorg en vermijding van risikogedrag.

leidt tot een afname van ulcera en amputaties.

5. Regelmatige voetzorg bij verhoogd risico.

Goede organisatie van de voetzorg is een vereiste voor zowel de eerste lijn als de tweede lijn, en leidt tot een afname van ulcera en amputaties. Bij Simm's 1 of hoger moet tenminste 1 x per 6 maanden voetcontrole plaatsvinden. Bij Simm's 2 kan worden verwezen naar een podotherapeut, en bij Simm's 3 bij voorkeur naar een multidisciplinair voetenteam.

Een ulcus moet systematisch worden geclassificeerd, omdat die als leidraad dient voor behandeling. Volgens de Nederlandse classificatie worden basislijden, grootte en diepte, luxerende moment, lokalisatie en mate van infectie beschreven. De nieuwe standaard "De Diabetische Voet" beschrijft de classificatie in detail.

ORALE ANTIHYPERGLYKEMISCHE MIDDELEN

SU-DERIVATEN

Naam	Startdosering	Titratie
Amaryl (1,2,3,4 mg) glimepiride	1 dd 1 mg bij ontbijt	Wekelijks met 1mg Max 1 dd 8 mg bij ontbijt
Diamicron (80 mg) gliclazide	1 dd 80 mg bij ontbijt	Maandelijks met 80 mg Max 3 dd 80 mg met maaltijd
Diamicron (MR (30 mg)) glibenclamide	1 dd 30 mg bij ontbijt	Maandelijks met 30 mg Max 1 dd 120 mg bij ontbijt
Daonil (5 mg) glibenclamide	1 dd 5 mg bij ontbijt	Maandelijks met 2.5 mg Maandelijks met 2.5 mg
Tolbutamide (500, 1000 mg)	1 dd 500 mg bij ontbijt	Maandelijks met 500 mg Max 2 dd 1000 mg bij maaltijd
Glibenese (5 mg) glipizide	1 dd 2.5 mg bij ontbijt	Maandelijks met 5 mg Max 2 dd 15 mg half uur voor maaltijd

BIGUANIDEN

Naam	Startdosering	Titratie
Glucophage (500, 850, 1000) Metformine	1 dd 500 mg	Wekelijks met 500 mg Max 3 dd 1000 bij maaltijd

ALFA-GLUCOSIDASE-REMMERS

Naam	Startdosering	Titratie
Glucobay (50, 100 mg) Acarbose	1e dag 1dd 50mg 2e dag 2 dd 50mg 3e dag 3 dd 50mg:	Iedere 2 weken 3 dd 100mg 3 dd 150mg 3 dd 200mg bij maaltijd

THIAZOLIDINEDIONEN

Naam	Startdosering	Titratie
Avandia (4 mg) Rosiglitazone	1 dd 4 mg	Na 2 maanden 1 dd 8 mg
Actos (30 mg) Pioglitazone	1 dd 30 mg	Na 2 maanden

COMBINATIEPREPARATEN

Naam	Startdosering	Titratie
Avandamet	1 dd 1	

- Na starten met een Su-derivaat moet binnen 2 maanden gecontroleerd worden op leucocyten, thrombocyten en ALAT
- Na starten met TZD moet per 2-3 maanden gecontroleerd worden op ALAT
- Na starten met Glucophage bij 75 +-er of bij creatinine > 100 moet gecontroleerd worden op creatinine en klaring

CHOLESTEROLVERLAGENDE MIDDELEN

Crestor (10,20,40 mg) Simvastatine	1 dd 10 mg	Maandelijks ophogen Max 1 dd 40 mg
Lipitor (10,20,40 mg) Atorvastatine	1 dd 10 mg	Maandelijks ophogen Max 1 dd 80 mg
Zocor (5,10,20,40 mg) Simvastatine	1 dd 10 mg	Maandelijks ophogen Max 1 dd 80 mg
Selektine (10,20,40 mg) Pravastatine	1 dd 20 mg	Maandelijks ophogen 1 dd 80 mg
Lescol (20,40 mg) Lescol XL (80 mg) Fluvastatine	1 dd 20 mg 1 dd 80 mg	Maandelijks ophogen 1 dd 80 mg XL

Binnen 2 maanden na starten met een statine en halfjaarlijks na de laatste ophoging moet gecontroleerd worden op ALAT en CK

Diverse ander middelen ter be_nvloeding van het vetspectrum staan tot onze beschikking, waaronder fibraten, harsen, cholesterolopnameremmers, omega-3-vetzuren. Combinatie van deze middelen met statines dient vooralsnog in de tweede lijn plaats te vinden.

BLOEDDRUKVERLAGENDE MIDDELEN

THIAZIDEDIURETICA

Esidrex (25mg) Hydrochloorthiazide	1 dd 12.5 mg	
Chloorthiazide (500 mg)	1 dd 250 mg	
Hygroton (25 mg) (Chloortalidon)	1 dd 12.5 mg	
Fludex (2.5 mg) Indapamine	1 dd 2.5 mg	

ACE-REMMERS

Capoten (12.5, 25 mg) Captopril	2 dd 25 mg	Tweewekelijks naar 2 dd 50, naar max 2 dd 75 mg
Renitec (5,10,20,40 mg) Enalapril	1 dd 5 mg	Tweewekelijks naar 1 dd 10, 2 dd 10, 20+10, naar maximaal 2 dd 20mg
Coversyl (2,4 mg) Perindopril	1 dd 2 mg	Tweewekelijks naar 1 dd 4, en naar maximaal 1 dd 8 mg
Zestril (5,10,20 mg) Lisinopril	1 dd 5 mg	Tweewekelijks naar 10,20,30 en naar maximaal 1 dd 40 mg
Newace (10,20 mg) Fosinopril	1 dd 5 mg	Tweewekelijks naar 10,20,30 en naar maximaal 1 dd 40 mg
Tritace (1,25, 2,5, 5,10 mg) Ramipril	1 dd 2.5 mg	Tweewekelijks naar 5,7.5, naar maximaal 1 dd 10 mg
Gopten (0.5, 2 mg) Trandolapril	1 dd 1 mg	Tweewekelijks naar 2,3,en maximaal 1 dd 4mg.
Vascase 0.5,2.5,5 mg) Cilazapril	1 dd 0.5 mg	Tweewekelijks naar 1.25, 2.5, 3.75, en maximaal 1dd 5 mg
Cibacen (5,10,20 mg) Benazepril	1 dd 10 mg	Tweewekelijks naar 20, 20+10, naar max 2 dd 40 mg
Acupril (5,10,20,40 mg) Quinapril	1 dd 5 mg	Tweewekelijks 2dd5, 2dd10, 2dd15 naar max 2dd 20 mg

ANGIOTENSINE-II-ANTAGONISTEN

Diovan (80,160 mg) Valsartan	1 dd 80 mg	Maandelijks naar 1 dd 160 mg
Cozaar (50,100 mg) Losartan	1 dd 50 mg	Maandelijks naar 1 dd 100 mg
Aprovel (150,300 mg) Irbesartan	1 dd 150 mg	Maandelijks naar 150 en maximaal 1 dd 300 mg
Atacand (4,8,16 mg) Candesartan	1 dd 4 mg	Maandelijks naar 8 mg, 12 mg en max naar 1 dd 16 mg
Micardis (20,40,80 mg) Telmisartan	1 dd 20 mg	Maandelijks naar 40 en maximaal 1 dd 80 mg
Teveten (300,400,600 mg) Eprosartan	1 dd 600	Maandelijks naar maximaal 1 dd 800 mg

Beta-blokkers (selektief)

Selokeen (50,100 mg) Lopressor (50) Metoprolol	1 dd 50 mg	Maandelijks naar 100, 150 en max 1 dd 200 mg
Selokeen ZOC (47.5, 95, 190) Lopressor OROS (95,190) Metoprolol Retard	1 dd 47.5 mg	Maandelijks naar 95, 142.5 en maximaal 190 mg
Tenormin (25,50,100 mg) Atenolol	1 dd 25 mg	Maandelijks naar 50, 75, en max naar 1 dd 100 mg
Emcor (2.5,5,7.5,10 mg) Bisobloc (5,10 mg) Bisoprolol	1 dd 5 mg	Maandelijks naar 10,15 en maximaal naar 1 dd 20 mg
Dilanorm (200, 400 mg) Celiprolol	1 dd 200 mg	Na 1 maand naar 1 dd 400mg maximaal
Nebilet (5 mg) Nebivolol	1 dd 2.5 mg	Na 1 maand naar 1 dd 5 mg

Niet selektieve beta-blokkers dienen niet te worden voorgeschreven aan patiënten met diabetes in verband met afname van waarschuwingssymptomen bij hypoglykemie

CALCIUMANTAGONISTEN

Adalat OROS (30, 60 mg) Nifedipine OROS	1 dd 30 mg	Maandelijks naar 60,90,en maximaal 120 mg
Norvasc (5, 10 mg) Amlodipine	1 dd 5 mg	Na 1 maand naar 1 dd 10 mg
Cyress (10,20 mg) Barnidipine	1 dd 10 mg	Na 1 maand naar 1 dd 20 mg
Plendil (2.5, 5,10 mg) Felodipine	1 dd 5 mg	Maandelijks naar 10,15 en max naar 1 dd 20 mg
Lomir SRO (5 mg) Isradipine		Na 4 weken naar 2 dd 5 mg

Bij angina pectoris dient direkt ges???????

EN HOE NU VERDER!!!!!!

