

NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2

G.E.H.M. Rutten, S. Verhoeven, R.J. Heine, W.J.C. de Grauw, P.V.M. Cromme, K. Reenders, E. van Ballegooie, Tj. Wiersma

De standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie (Huisarts Wet 1989;32:15-8). De richtlijnen zijn gewijzigd.

De belangrijkste wijzigingen zijn:

- *nog sterkere nadruk op de noodzaak van structurering van de diabeteszorg;*
- *andere afkappunten voor het stellen van de diagnose;*
- *richtlijnen voor de opsporing van personen met diabetes in hoog-risicogroepen;*
- *vervallen van onderscheid tussen eerste en tweede generatie sulfonylureumderivaten;*
- *voorkeur voor metformine bij mensen met een Quetelet index > 27;*
- *opname van facultatieve richtlijnen voor behandeling met insuline;*
- *opname van richtlijnen voor de behandeling van hypertensie en vetstofwisselingsstoornissen bij patiënten met diabetes.*

INLEIDING

De NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 geeft richtlijnen voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met deze ziekte door de huisarts.¹ Ter voorkoming van de meest voorkomende complicaties - cardiovasculaire pathologie, diabetische retinopathie, nefropathie, neuropathie en voetafwijkingen - is een goede regulering van de bloedglucosespiegel alléén onvoldoende. Meer dan in de eerste standaard over dit onderwerp, wordt aandacht geschonken aan andere maatregelen als bloeddrukverlaging, behandeling van vetstofwisselingsstoornissen en stoppen met roken. Deze maatregelen dragen bij aan het voorkomen of vertragen van cardiovasculaire complicaties, welke in belangrijke mate de kwaliteit en de duur van het leven van de patiënt met diabetes mellitus type 2 bepalen. Periodieke funduscopie en controles van de voeten blijven als vanouds aanbevolen. Daarnaast is deze standaard voorzien van richtlijnen voor de behandeling met insuline. Laatstgenoemde richtlijnen hebben voor de huisarts een facultatief karakter, hetgeen wil zeggen dat de uitvoering ervan ook aan een collega-huisarts of een internist kan worden overgelaten.

Epidemiologie

In Nederland is bij ongeveer 260.000 mensen diabetes mellitus vastgesteld, hetgeen neerkomt op een prevalentie van 17 per 1.000 personen.² Bij screening van de populatie op diabetes mellitus zouden deze getallen tweemaal zo hoog uitvallen.³ Het aandeel van diabetes mellitus type 2 bedraagt circa 85%. Het voorkomen is gelijkelijk over de geslachten verdeeld en stijgt met de leeftijd van 3% bij de 50- tot 54-jarigen tot 16% bij de 70- tot 74-jarigen. Voor bepaalde bevolkingsgroepen in Nederland, onder andere die van Hindoestaanse afkomst, geldt een hogere prevalentie.⁴

Ook de incidentie van diabetes mellitus type 2 is gelijk voor mannen en vrouwen en loopt op van 3 per

1000 per jaar voor de leeftijdscategorie van 45-65 jaar tot 5-10 per 1000 per jaar voor 75-plussers.⁵ Bij het stellen van de diagnose is er reeds sprake van een hoge prevalentie van aan diabetes mellitus gerelateerde aandoeningen als adipositas, hypertensie, cardiovasculaire aandoeningen⁶ en retinopathie.⁷ terwijl er ook al tekenen van neuropathie aanwezig kunnen zijn.⁸ Personen met diabetes mellitus type 2 hebben een anderhalf tot viermaal hogere mortaliteit dan de totale bevolking.⁹ De incidentie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is twee- tot viermaal hoger bij mannen en vier- tot zesmaal hoger bij vrouwen met diabetes mellitus type 2.¹⁰ Diabetische retinopathie is in de westerse wereld de belangrijkste oorzaak van slechtiendheid en blindheid tussen het 20e en 74e levensjaar.¹¹ Personen met diabetes mellitus type 2 ondergaan circa vijftien maal vaker een amputatie van een deel van een been dan de rest van de bevolking.¹²

Achtergronden

Bij het ontstaan van diabetes mellitus type 2 spelen zowel genetische als omgevingsfactoren een rol. Het belang van genetische factoren blijkt met name uit het feit dat als de ene helft van een ééneiige tweeling diabetes mellitus type 2 ontwikkelt, de ander in 60-90% van de gevallen de ziekte ook krijgt. Ook hebben eerstegraads familieleden van patiënten met diabetes mellitus type 2 een vergrote kans op het krijgen van deze ziekte.¹³ Andere factoren die het ontstaan van diabetes mellitus type 2 kunnen luxeren zijn overgewicht, geringe lichamelijke activiteit en het gebruik van bepaalde geneesmiddelen.¹⁴

Pathofysiologisch wordt de ontwikkeling van diabetes mellitus type 2 gekenmerkt door twee verschijnselen: onvoldoende insulinesecretie door een B-cel dysfunctie en resistentie voor insuline in lever-, spier- en vetweefsel.¹⁵ Laatstgenoemd verschijnsel vormt de kern van het cluster van metabole afwijkingen dat wel wordt aangeduid als insuline resistentie syndroom of syndroom X. Dit cluster bestaat behalve uit verhoogde bloedglucose- en insulinespiegels, uit verhoogde spiegels van vrije vetzuren en triglyceriden en een verlaagde HDL-cholesterolspiegel. Vaak is er tevens sprake van hypertensie en centrale adipositas.¹⁶ diabetes mellitus type 2 kan dus in epidemiologisch en pathofysiologisch opzicht niet meer beschouwd worden als een ziekte die uitsluitend gekenmerkt wordt door een verhoogd bloedglucosegehalte. Dit heeft implicaties voor de behandeling en controle. Behandeling van diabetes reduceert het risico op microvasculaire complicaties (nefropathie, retinopathie) en in mindere mate de kans op macrovasculaire complicaties (coronaire hartziekte, CVA). Behandeling van hypertensie en hypercholesterolemie bij patiënten met diabetes reduceert het risico op macrovasculaire complicaties. Bij patiënten met diabetes en andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten (hypertensie, hypercholesterolemie) wordt sterk aanbevolen om behalve de diabetes ook de andere risicofactoren te behandelen, hoewel dit soms problemen met de therapietrouw kan opleveren.

Praktijkvoeringsaspecten

De zorg voor chronische zieken in het algemeen en degenen met diabetes mellitus in het bijzonder stelt eisen aan de wijze waarop deze georganiseerd is. Diabeteszorg door de huisarts volgens de richtlijnen van deze standaard is alleen mogelijk als aan de volgende voorwaarden wordt voldaan:

- een protocollaire opzet van de zorg;¹⁷
- een sluitend registratie- en afspraaksysteem;
- structurele samenwerking met praktijkassistente, wijk- of diabetesverpleegkundige, diëtist en internist;¹⁸
- coördinatie met andere hulpverleners zoals podotherapeut en internist-nefroloog;
- periodieke evaluatie van bovengenoemde aspecten.

RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK

Opsporing

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

In vrijwel ieder bevolkingsonderzoek blijkt ongeveer de helft van de mensen met diabetes mellitus type 2 niet als zodanig bekend te zijn. Mensen met diabetes mellitus type 2 hebben een aanzienlijk verhoogde kans op hart- en vaatziekten en vetstofwisselingsstoornissen. Derhalve wordt tevens geadviseerd in het kader van een spreekuurbezoek driejaarlijks het bloedglucosegehalte te bepalen bij personen ouder dan 45 jaar:¹⁹

- met diabetes mellitus type 2 bij ouders, broers of zussen;
- met hypertensie;
- met manifeste hart- en vaatziekten;
- met vetstofwisselingsstoornissen;
- met etnische belasting zoals onder andere Hindoestanen;
- met obesitas (Quetelet index > 27);
- met zwangerschapsdiabetes in het verleden of die kinderen hebben gebaard met een geboortegewicht van meer dan 4000 gram.

Vaststelling van diabetes mellitus

De diagnostiek van diabetes mellitus berust op het aantreffen van verhoogde bloed- of plasmaglucozespiegels. Bepaling van de nuchtere glucosespiegel heeft in de dagelijkse praktijk de voorkeur, daar de uitslag gemakkelijker te interpreteren is. Van een nuchtere glucosespiegel wordt gesproken als ten minste 8 uur geen calorieën zijn ingenomen.²⁰

De diagnose diabetes mellitus mag pas worden gesteld nadat het vermoeden daarop ontstaan door het vinden van een verhoogde waarde is bevestigd door een nuchtere bepaling enkele dagen later. De huisarts zij erop bedacht dat factoren als stress en infectieziekten de bloedglucosespiegel tijdelijk kunnen doen stijgen.

Er zijn twee methoden om glucosespiegels te bepalen: capillair en veneus. De meeste, maar lang niet alle draagbare glucosemeters die gebruikt worden in de huisartspraktijk en waarbij bloed verkregen wordt

door middel van een vingerprik, zijn gekalibreerd op bepaling van de glucosewaarde in capillair volbloed. Geadviseerd wordt terzake te informeren bij de fabrikant. Draagbare meters hebben, zelfs indien zij regelmatig geijkt worden, een meetfout van 10 tot 15%, in verband waarmee wordt geadviseerd bij marginaal afwijkende waarden alsnog een bepaling in het laboratorium te laten verrichten.

Laboratoria bepalen vaak de glucosespiegel in veneus plasma; daarvoor gelden nuchter hogere referentiewaarden (zie [tabel 1](#)). Bij onzekerheid over de gebruikte methode is het raadzaam het laboratorium te raadplegen.

Normale nuchtere en niet-nuchtere *glucosewaarden* evenals *grenswaarden* voor het stellen van de diagnose *diabetes mellitus* in nuchtere en niet-nuchtere toestand zijn vermeld in [tabel 1](#).

Bij geringe verhoging van de nuchtere waarden wordt gesproken van een *gestoord nuchter glucose*. Een gestoord nuchter glucose duidt op een vergrote kans op de ontwikkeling van diabetes mellitus.

Aanbevolen wordt de glucosebepaling in voorkomende gevallen na 3 maanden te herhalen. Als ook dan de diagnose diabetes mellitus nog niet gesteld kan worden, wordt jaarlijks gecontroleerd.

Niet nuchtere waarden van 7,8 tot en met 11,0 mmol/l laten, daar zij sterk beïnvloed worden door tijdstip en samenstelling van de laatste voeding, geen duidelijke conclusie toe. Aanbevolen wordt in voorkomende gevallen de glucosebepaling enkele dagen later in nuchtere toestand te herhalen. Gebruik van de orale glucose tolerantietest wordt niet langer aanbevolen.²¹

Het is niet altijd goed mogelijk op grond van leeftijd van de patiënt, klachten en hoogte van de initiële glucosespiegels patiënten met diabetes mellitus type 2 van die met type I te onderscheiden. De kans dat het diabetes mellitus type I betreft, is groter naarmate de patiënt jonger is, de initiële bloedglucosespiegels hoger zijn en als het lichaamsgewicht normaal is. Bij dergelijke patiënten kan bij de behandeling de dieetfase worden overgeslagen en blijkt de diagnose uit het uitblijven van adequate respons op behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen. Bij (mogelijk) langdurig bestaande sterk verhoogde bloedglucoseconcentraties die gepaard gaan met een glyHb-percentages van meer dan 10%, dient vooraf aan eventuele instelling op insuline een funduscontrole te worden verricht, zulks om beginverslechtering van reeds aanwezige retinopathie door plotselinge verlaging van hoge bloedglucosewaarden te voorkomen.

Tabel 1

Referentiewaarden voor het stellen van de diagnose diabetes mellitus en gestoord nuchter glucose in mmol/l

		Capillair volbloed	Veneus plasma
Normaal:	nuchter glucose	< 5,6	< 6,1
	niet nuchter	< 7,8	< 7,8

Gestoord:	nuchter glucose	$\geq 5,6$ en $\leq 6,0$	$\geq 6,1$ en $\leq 6,9$
Diabetes mellitus:	nuchter glucose	$> 6,0$	$> 6,9$
	niet nuchter	$> 11,0$	$> 11,0$

Risico-inventarisatie

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

De vaststelling van het actuele risicoprofiel geschiedt als volgt:

- De huisarts informeert naar:
 - cardiovasculaire pathologie: hartinfarct, angina pectoris, decompensatie, CVA, TIA en claudicatio intermittens;
 - coronaire hartziekten bij ouders, broers of zussen voor het zestigste levensjaar;
 - leefstijl: voedingsgewoontes, roken, alcoholgebruik en lichaamsbeweging.
- De huisarts bepaalt:
 - de Quetelet index op basis van lengte en gewicht;
 - de bloeddruk. Een patiënt met een diastolische bloeddruk hoger dan 85 mmHg of een systolische bloeddruk hoger dan 150 mmHg komt in aanmerking voor vervolgmetingen (zie de NHG-Standaard Hypertensie).
- De huisarts vraagt de volgende laboratoriumbepalingen aan:
 - geglycosyleerd-Hb (glyHb);²²
 - totaal cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden;
 - kreatinine;
 - bij patiënten onder de 50 jaar: bepaling van de albumineconcentratie of de albumine/kreatinine ratio in de eerste ochtendurine.

Laatstgenoemde bepalingen dienen om vast te stellen of er sprake is van micro-albuminurie. Als grens voor micro-albuminurie geldt een albumineconcentratie ≥ 20 mgr/l of een albumine/kreatinine ratio van $\geq 2,5$ bij een man en $\geq 3,5$ bij een vrouw. Bij een eerste bepaling met een normale uitslag hoeft de bepaling niet herhaald te worden. Vanwege de grote intra-individuele biologische variatie dient een eerste positieve uitslag te worden bevestigd door een tweede bepaling en een tweede positieve uitslag door een derde bepaling enkele dagen tot weken later. Bij een normale uitslag van één van de drie bepalingen is het albumineverlies kennelijk in wisselende mate aanwezig en kan er niet gesproken worden van micro-albuminurie. Bovendien zijn de uitslagen alleen betrouwbaar indien de aanwezigheid van een urineweginfectie is uitgesloten en dient er geen sprake te zijn van ontregeling van de diabetes, koortsende ziekte of manifeste decompensatio cordis.

Bij patiënten ouder dan 50 jaar wordt bepaling van de albumineconcentratie of de albumine/kreatinine ratio niet aanbevolen. Om het risico op macrovasculaire én microvasculaire complicaties te verminderen wordt deze groep namelijk al optimaal behandeld doordat vetstofwisselingsstoornissen streng worden aangepakt en gestreefd wordt naar een bloeddruk van 150/85 of lager. Of bij 50-plussers zonder hypertensie het bepalen van micro-albuminurie zinvol is ter voorkoming van een eventuele nefropathie

staat niet vast.²³

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

Daar een slechte arteriële circulatie en diabetische neuropathie gepaard gaan met een grotere kans op een diabetische voet worden tevens de voetarteriën gepalpeerd of de enkel-armindex bepaald (zie voor het laatste de standaard Perifeer Arterieel Vaatlijden)²⁴ en wordt onderzoek verricht naar de aanwezigheid van neurologische stoornissen door het testen van de kop-punt discriminatie, de aanrakingszin met een watje en de achillespeesreflex. Sensibiliteitsonderzoek met behulp van de Semmes Weinstein monofilamenten vormt voor het opsporen van neuropathie een bruikbaar alternatief.²⁵ Tijdens het onderzoek van de voeten wijst de huisarts op het belang van nauwgezette voetinspectie door de patiënt.²⁶ Bij aanwezigheid van drukplekken, overmatige eeltvorming en/of ulcera zijn maatregelen als schoeiselaanpassing en toepassing van drukontlastende supplementen zinvol. Ook kan verwijzing naar de podotherapeut worden overwogen.

- Voor de beoordeling van aanwezigheid van diabetische retinopathie wordt zo spoedig mogelijk, doch in ieder geval zo dat de patiënt binnen 6 maanden na de ontdekking van de diabetes mellitus wordt gezien, verwezen naar de oogarts, tenzij de huisarts het fundusonderzoek beheerst. Als alternatief voor verwijzing naar de oogarts kan ook de funduscamera worden gebruikt.²⁷

RICHTLIJNEN BELEID

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

Educatie

Educatie vormt een essentieel onderdeel van de begeleiding van de patiënt met diabetes mellitus type 2.²⁸ De term educatie wordt hier gebruikt om te adstrueren dat deze meer behelst dan alleen voorlichting: het gaat met name om gedragsverandering.²⁹ Het doel van educatie is de patiënt en liefst ook een sleutelfiguur uit zijn sociale netwerk zoveel te leren over zijn ziekte dat hij mede verantwoordelijk kan zijn voor zijn glucoseregulatie en de preventie van complicaties.

Educatie kan in het reguliere spreekuur worden ingepast, maar ook buiten het spreekuur om worden geregeld, eventueel in kleine groepen.³⁰ Belangrijk is dat hetgeen geleerd is in een volgende sessie terugkomt, dat wil zeggen dat educatie niet een eenmalig gebeuren is. De huisarts hoeft de educatie van de diabetes patiënt niet alleen op zich te nemen: ook de diëtist, de wijkverpleegkundige of diabetesverpleegkundige en de praktijkassistente hebben hier een taak. De praktische uitvoering zal afhankelijk zijn van de lokale situatie. Een korte checklist van wat aan de orde behoort te komen, is

vermeld in [tabel 2](#).

Tabel 2

Doelstellingen educatie

De patiënt is op de hoogte van:

- de achtergronden van de ziekte, therapie en controlebeleid;
- factoren die de prognose bepalen;
- de richtlijnen voor gezonde voeding en het nut van lichaamsbeweging;
- de streefwaarden voor de glycemische parameters, lipiden en bloeddruk;
- waarop te letten bij inspectie van de voeten en de betekenis van goed passend schoeisel;
- het belang van regelmatige oogheelkundige controle;
- de signalen van een hyper- en een hypoglycaemie en hoe te reageren;
- het handelen bij ziekte, koorts, braken en verre reizen;
- de mogelijkheden tot zelfcontrole en zelfregulatie;
- de rol van de patiëntenvereniging.

Streefwaarden bloedglucoseregeling

Er is bewijs dat verlaging van het glyHb-percentagge gedurende langere tijd (10 jaar) leidt tot reductie van de microvasculaire complicaties (minder noodzaak tot fotocoagulatie van de retina, minder micro-albuminurie) en in mindere mate tot reductie van de macrovasculaire complicaties.^{31 32}

De glucoseregeling vindt plaats op basis van periodieke bepaling van de glucosespiegel en het glyHb-percentagge (voor frequentie zie de paragraaf Controles). Instelling van de patiënt op en bijstelling van medicatie vindt plaats op basis van de gemeten glucosewaarden. GlyHb-percentages zijn vooral informatief over de instelling van de patiënt in de voorafgaande 6 weken en hebben vooral een controlerende functie.

Een slecht nuchter glucose bij een goed glyHb-percentagge kan worden beschouwd als een momentane uitschieter, een goed nuchter glucose bij een slecht glyHb-percentagge duidt er op dat de patiënt mogelijk minder goed gereguleerd is dan aanvankelijk verondersteld. De streefwaarden welke gebruikt worden bij de regulering van de glucosespiegels en corresponderende glyHb-percentages zijn vermeld in [tabel 3](#).³³ Genoemde waarden gelden in principe ook bij ouderen, maar kunnen afhankelijk van de levensverwachting van de patiënt, de comorbiditeit en het psychosociaal functioneren met enige souplesse worden gehanteerd.³⁴

Voeding

Een evenwichtige samenstelling van de voeding draagt bij aan de metabole regulering van de patiënt met

diabetes mellitus type 2.

Bij patiënten met overgewicht (Quetelet index > 27) leidt gewichtsreductie door beperking van de voedselinname tot lagere glucosewaarden, een betere vetstofwisseling en een lagere bloeddruk. In 10-20% van de gevallen kan bij nieuw ontdekte diabetes patiënten met alléén energiereductie - althans voorlopig - een adequate glucoseregulering worden bereikt.³⁵ Patiënten met diabetes mellitus type 2 en overgewicht worden dan ook allereerst geadviseerd af te vallen.

Vanwege de gunstige invloed op de lipidenstofwisseling is daarnaast voor alle patiënten met diabetes mellitus type 2 beperking van de inname van verzadigd vet ten faveure van de inname van onverzadigd vet en vezelrijke koolhydraten (met name in groente en fruit) van belang.³⁶ Het gebruik van speciale voedingsproducten voor diabetici wordt afgeraden.

Voor advisering en de begeleiding van de patiënt in het aanbrengen van veranderingen in het voedingspatroon wordt verwezen naar een diëtist.³⁷

Tabel 3;

Streefwaarden glucoseregeling*

	goed	aanvaardbaar	slecht
nuchter glucose (mmol/l)	4-7	7 - 8	> 8
glucose 2 uur post prandiaal (mmol/l)	< 9	9 - 10	> 10
glyHb (%)	< 7	7 - 8.5	> 8.5

* Vermeld zijn glucosewaarden in caillair vol bloed

Vanzelfsprekend is de overgang van goed via aanvaardbaar naar slecht een geleidelijke. Het glucose 2 uur post prandiaal is alleen van belang voor patiënten die aan zelfcontrole doen.

Orale bloedglucose verlagende middelen

Indien het met dieetmaatregelen en stimulering van lichamelijke activiteiten na 3 maanden niet lukt de streefwaarden voor de bloedglucosespiegels te bereiken, wordt gestart met orale medicatie. De nadruk op afvallen komt dan te vervallen; wel is het zaak te waken voor gewichtstoename.³⁸

Er zijn drie groepen bloedglucose verlagende middelen in Nederland verkrijgbaar: sulfonylureumderivaten, biguaniden, alphaglucosidaseremmers.

Sulfonylureumderivaten bevorderen de afgifte van insuline door de bèta-cellen van de pancreas.

Gewoonlijk wordt onderscheid gemaakt tussen het eerste generatie middel tolbutamide en de tweede generatie middelen glibenclamide, glipizide, gliclazide, glimepiride en tolazamide. Bij maximale dosering werken eerste en tweede generatiemiddelen - anders dan voorheen gedacht werd - ongeveer even

sterk.³⁹

Bij gebruik van tweede generatie middelen bestaat, vermoedelijk door de langere werkingsduur, een grotere kans op ernstige hypoglycemie; dit geldt in het bijzonder voor glibenclamide.⁴⁰ Met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie verdient het voorschrijven van een kortwerkend middel als tolbutamide om die reden de voorkeur.

Het biguanide *metformine* remt de glucoseproductie in de lever. Naast een daling van de nuchtere glucosewaarde en het geglyceerde Hb-gehalte treedt er ook soms een daling op van de lipiden.⁴¹ Doordat er bij behandeling bij metformine geen verhoging van de insulinespiegel plaatsvindt, is er bij behandeling met metformine minder neiging tot gewichtstoename dan bij behandeling met sulfonylureumderivaten of insuline. Metformine is om die reden middel van eerste keus bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en overgewicht (Quetelet index > 27). Gastro-intestinale bijwerkingen komen frequent voor; melkzuuracidose zelden mits men zich houdt aan de contra-indicaties.⁴²

De alfa-glucosidaseremmer *acarbose* remt door selectieve blokkade van alfa-glucosidasen de splitsing van poly- en disachariden in de dunne darm. Daardoor wordt glucose vertraagd opgenomen in de dunne darm, stijgen de postprandiale glucosespiegels minder, waardoor in tweede instantie ook het nuchter glucose naar beneden gaat.⁴³ Het middel heeft veel gastro-intestinale bijwerkingen, in het bijzonder flatulentie en diarree.

Voor de behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2 wordt het volgende schema aanbevolen:

Stap 1:

bij Quetelet index ≤ 27 : een sulfonylureumderivaat;

bij Quetelet index > 27: metformine;

Stap 2:

combinatie van een sulfonylureumderivaat en metformine.

Contraindicaties of bijwerkingen kunnen reden zijn om een van beide middelen te vervangen door acarbose. Gecombineerd gebruik van alle drie soorten orale medicatie wordt niet aanbevolen.

Bij alle middelen wordt gestart met een lage dosering welke afhankelijk van de respons iedere 2 tot 4 weken wordt opgehoogd totdat de streefwaarden voor de glucoseregulering bereikt zijn. Voor meer details zie [tabel 4](#)

Tabel 4

Doseringen orale bloedglucose verlagende middelen

Generieke naam	Dagdosering	Hoe vaak
	minimum-maximum	

Tolbutamide	500-2000 mg	1-2 x daags
Tolazamide	125-1000 mg	1-2 x daags
Glibenclamide	2,5-15 mg	1-2 x daags
Gliclazide	80-240 mg	1-3 x daags
Glipizide	2,5-30 mg	1-2 x daags
Glimepiride	1-6 mg	1 x daags
Metformine 500 mg	500-3000 mg	1-3 x daags
Metformine 850 mg	850-2550 mg	1-3 x daags
Acarbose	150-600 mg	3 x daags

Behandeling met insuline (facultatief)

Indien het niet (meer) lukt de glucosespiegels van patiënten met diabetes mellitus type 2 met orale bloedglucose verlagende middelen afdoende te reguleren - te valideren met een bepaling van het glyHb-percentag - is toediening van exogeen insuline noodzakelijk.⁴⁴ De instelling van de patiënt met diabetes mellitus type 2 met insuline kan door de huisarts zelf worden verricht, doch hij kan daartoe ook verwijzen naar een collega huisarts of een internist.⁴⁵ Ter voorbereiding op het gebruik van insuline moet de patiënt eerst leren zijn eigen glucosespiegels te meten (zelfcontrole). Aanbevolen wordt hiermee reeds te beginnen op het moment dat de patiënt maximaal met tabletten moet worden behandeld.⁴⁶ Soms is gebruik van insuline slechts tijdelijk geïndiceerd, bijvoorbeeld bij een infectie.

Randvoorwaarden

Insulinetherapie kan veilig in de eerste lijn worden toegepast, indien aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- De huisarts werkt samen met een diabetesverpleegkundige of een op het gebied van diabetes deskundige wijkverpleegkundige.

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

- De huisarts heeft een goede samenwerkingsrelatie met een internist die op de hoogte is van de door de huisarts toegepaste insulineschema's.
- De patiënt wordt naar een diëtist verwezen. In overleg met de diëtist wordt bezien of aanpassing van de eetgewoonten nodig is in verband met de toediening van insuline.
- De patiënt heeft instructie over de verschijnselen en het beleid bij hypoglycemie gekregen. De kans op hypoglycemie is bij onderstaande therapieschema's beperkt, maar niet denkbeeldig. Daarom moet de patiënt weten wat de eerste verschijnselen zijn en hoe daarop moet worden gereageerd.

Het instellen

De instelling van een patiënt op insuline kan op twee wijzen geschieden. Insuline kan zowel aan een bestaande behandeling met tabletten worden toegevoegd als de tabletten vervangen. Er is geen duidelijke voorkeur voor één van beide methoden.⁴⁷ Wel verdient het aanbeveling dat de huisarts één schema kiest om daar ervaring mee op te doen.

De combinatietherapie

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

- begin vooraf aan het gebruik van insuline met het maken van een vierpuntsdagcurve (nuchter en 2 uur na de 3 hoofdmaaltijden);
- streef naar nuchtere bloedglucosewaarden van 4,0-7,0 mmol/l en postprandiale waarden < 10,0 mmol/l;
- start met toevoeging van 8-12E middellang werkend NPH-insuline voor het slapen gaan;⁴⁸
- pas de dosering per 2-3 dagen met 2-4E aan op grond van de nuchtere bloedglucosewaarde;
- indien blijkt dat meer dan 40E insuline nodig zijn om de nuchtere waarde onder de 7,0 mmol/l te krijgen of er een aanzienlijke postprandiale hyperglycemie blijft bestaan, worden de tabletten gestopt en wordt overgegaan op 2 dd NPH-insuline.⁴⁹ De avondinjectie wordt in onveranderde dosering vervoegd naar vóór het avondeten. De andere injectie is vóór het ontbijt. Ook daarbij wordt gestart met 8-12E middellang werkend NPH-insuline;
- verdere aanpassing van de ochtenddosering geschiedt op geleide van de postprandiale glucosewaarden;
- bij onvoldoende correctie van de postprandiale waarden komt een ander insulineregime in aanmerking. Daartoe wordt overlegd met een internist.

Behandeling met uitsluitend insuline

In deze variant wordt de inname van tabletten gestopt en meteen begonnen met twee maal daags insuline: ofwel middellang werkend NPH-insuline ofwel een mengsel van kort/middellangwerkend (30/70) insuline.

- begin vooraf aan het gebruik van insuline met het maken van een vierpuntsdagcurve (nuchter en 2 uur na de 3 hoofdmaaltijden);
- streef naar nuchtere bloedglucosewaarden van 4,0-7,0 mmol/l en postprandiale waarden < 10,0 mmol/l;
- begin met 12 E insuline vóór het ontbijt, 6 E insuline vóór het avondeten;
- pas beide doseringen per 2-3 dagen met 2-4 E aan op grond van het nuchtere bloedglucose en postprandiale waarden totdat de streefwaarden bereikt zijn.

Behandeling van andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten

- Patiënten die roken, wordt dringend geadviseerd daarmee te stoppen.⁵⁰ Ter motivatie van de patiënt kan gebruikgemaakt worden van de [risicotabel](#) voor personen zonder hart- en vaatziekten. Ook het NHG-cahier 'Stoppen met roken' kan nuttige diensten bewijzen.
- Er is bewijs dat bij patiënten met diabetes mellitus type 2 een diastolische bloeddruk onder de 90 mmHg en een systolische bloeddruk onder de 160 mmHg het risico op macrovasculaire en microvasculaire complicaties vermindert. Bij patiënten met diabetes wordt daarom aanbevolen te streven naar een bloeddruk 150/85 of lager.⁵¹ Verlaging van de bloeddruk met thiazidediuretica, ACE-remmers en bètablokkers geeft ongeveer dezelfde reductie van macro- en microvasculaire complicaties.⁵²
- Het volgende stappenplan wordt aanbevolen (zie voor meer details de NHG-Standaard Hypertensie):

Stap 1: een thiazidediureticum in een lage dosis bijvoorbeeld hydrochloorthiazide of chloortalidon 12,5 mg;

Stap 2: toevoegen van een ACE-remmer of een bètablokker;

Stap 3: combinatie van de 3 genoemde middelen.

Bij het voorschrijven van een ACE-remmer bij ouderen dient te worden gecontroleerd op beginverslechtering van de nierfunctie.

- Patiënten met diabetes mellitus type 2 zonder manifeste hart- en vaatziekten en een vetstofwisselingsstoornis, meestal blijkend uit een hoge triglyceridespiegel en een laag HDL-cholesterolgehalte (met als gevolg een hoge totaalcholesterol/HDL-cholesterolratio) worden, behalve met het reeds besproken voedingsadvies, medicamenteus behandeld met een cholesterolsyntheseremmer indien hun levensverwachting ten minste 5 jaar bedraagt en hun kans op het krijgen van een coronaire ziekte in 10 jaar meer dan 25% bedraagt.^{53 54} Uitgangswaarde is de gemiddelde waarde van twee bepalingen van de totaalcholesterol/HDL-cholesterol ratio. Bij globale vertaling van de [risicotabel](#) voor personen zonder hart-vaatziekten betekent dit dat bij de volgende groepen mannen jonger dan 70 jaar en vrouwen jonger dan 75 jaar met medicamenteuze behandeling van een vetstofwisselingsstoornis wordt gestart:
 - patiënten vanaf 50 jaar die roken en die een gemiddelde totaalcholesterol/HDL-cholesterol ratio > 5 hebben;
 - patiënten vanaf 50 jaar die niet roken en die een gemiddelde totaalcholesterol/HDL-cholesterol ratio > 6 hebben.

Daarnaast komen alle patiënten met een voorafgaand hartinfarct of anderszins manifest vaatlijden in aanmerking voor medicamenteuze behandeling met een cholesterolsyntheseremmer als het gemiddelde van twee bepalingen van het totaalcholesterol > 5 mmol/l is.

Begonnen wordt met de laagste dosering van een cholesterolsyntheseremmer naar keus. Gestreefd wordt naar een verlaging van het totaalcholesterolgehalte tot 5 mmol/l.⁵⁵ Als na drie maanden het totaalcholesterolgehalte nog boven de 5 mmol/l is, wordt de dosering opgehoogd totdat de streefwaarde of de maximum dosering van het medicament bereikt is. Een uitzondering geldt voor diabetes patiënten bij wie de triglyceridespiegel ondanks adequate bloedglucoseregulatie en na uitsluiting van overmatig alcoholgebruik hoger blijft dan 4,0 mmol/l. Er is dan vermoedelijk sprake van familiale gecombineerde dyslipidemie. In

voorkomende gevallen wordt verwezen.

- Patiënten jonger dan 50 jaar met micro-albuminurie worden ongeacht hun bloeddruk behandeld met een ACE-remmer en bij een totaalcholesterol > 5 mmol/l met een cholesterolsyntheseremmer. De dosering van de ACE-remmer wordt geleidelijk opgevoerd totdat een tensie van 140/80 of de maximale dosering bereikt is.⁵⁶ Voor de dosering van de cholesterolsyntheseremmer gelden dezelfde aanbevelingen als voor patiënten met een voorafgaand hartinfarct of anderszins manifest vaatlijden (zie eerder).⁵⁷

Controles

Bij de controles wordt periodiek aandacht besteed aan eventuele klachten, de glucoseregulering, het actuele cardiovasculaire risicoprofiel en het vroegtijdig onderkennen van complicaties.

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

Driemaandelijks controles

De huisarts informeert naar het welbevinden, het optreden van verschijnselen die duiden op hypoglycemie en problemen met de compliance ten aanzien van het voedingsadvies en de medicatie en bepaalt het lichaamsgewicht.⁵⁸

Bij patiënten die worden behandeld met een voedingsadvies of tabletten wordt tevens de nuchtere bloedglucosespiegel bepaald. Bij patiënten die met insuline worden behandeld is in plaats van de nuchtere waarde de vierpuntsglucosedagcurve maatgevend.⁵⁹ De streefwaarden voor de glucoseregulatie zijn vermeld in [tabel 3](#).

Bij een doorgemaakt ulcus, standsafwijkingen van de voet of ernstige neuropathie maakt ook het voetonderzoek deel uit van de driemaandelijks controles.

Jaarlijkse controles

Eenmaal per jaar is de controle uitgebreider. Behalve naar het welbevinden, het optreden van verschijnselen die duiden op hypoglycemie en problemen met de compliance ten aanzien van het voedingsadvies en de medicatie informeert de huisarts naar eventuele visusproblemen, angina pectoris, claudicatio intermittens, tekenen van decompensatio cordis, alsmede sensibiliteitsverlies, pijn of tintelingen in de benen en seksuele stoornissen.⁶⁰ Voorts stelt de huisarts aspecten van de leefstijl, zoals roken, alcoholgebruik en lichaamsbeweging aan de orde.⁶¹

Ook bij het ontbreken van klachten wordt de patiënt bij de jaarlijkse controle lichamelijk onderzocht waarbij gezocht wordt naar tekenen van chronische complicaties. Het onderzoek bestaat behalve uit bepaling van het lichaamsgewicht uit meting van de bloeddruk en beoordeling van de conditie van de voeten (zie eerder) en bij insulinegebruikers inspectie van de spuitplaatsen.

Bij de jaarlijkse controles wordt het laboratoriumonderzoek uitgebreid tot bepaling van het nuchter glucose, het glyHb-percentage en het kreatinine. Bij degenen die nog niet in aanmerking kwamen voor behandeling met een cholesterolsyntheseremmer worden eenmaal per jaar het totaal-cholesterol, het HDL-cholesterol en de triglyceriden bepaald, bij degenen onder de 50 jaar tevens de albumineconcentratie of de albumine/kreatinine ratio in de eerste ochtendurine. Bij een kreatinewaarde van meer dan 130 micromol/l bepaalt de huisarts de kreatinineklaring, waarbij gebruik gemaakt kan worden van een nomogram. Bij een klaring van minder dan 50 en 30 ml/min is consultatie van, respectievelijk verwijzing naar, een internist-nefroloog geïndiceerd.

Funduscopie gebeurt zo spoedig mogelijk na ontdekking van de diabetes mellitus type 2 en vervolgens jaarlijks. Alleen indien er sprake is van normotensie, een goede glucoseregulatie en er bij voorafgaande controle geen tekenen van retinopathie waren, kan met tweejaarlijkse controles worden volstaan.⁶²

Beleid bij intercurrente ziekten

In het bijzonder aandoeningen die gepaard gaan met koorts, braken of diarree interfereren met het glucosemetabolisme en kunnen met name bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die insuline gebruiken een hypo- of hyperglycemie veroorzaken met potentieel ernstige gevolgen.⁶³ Ter preventie van dehydratie wordt extra vochtinname in de vorm van bouillon en tijdelijke verhoging van de bloedglucose verlagende therapie op geleide van de bloedglucosespiegels aanbevolen. Het gebruik van insuline mag onder geen beding worden gestaakt, ook niet indien minder voedsel wordt ingenomen. De huisarts dient de bloedglucosespiegels en de vochthuishouding van de diabetes patiënt met koorts, braken of diarree zorgvuldig te bewaken.⁶⁴

Beleid bij hypo- en hyperglycemie

Men spreekt van *hypoglycemie* bij een bloedglucosespiegel beneden de 3,5 mmol/l. Indien mogelijk wordt een hypoglycemie behandeld door de patiënt een koolhydraatrijke drank met ten minste 30 gram suiker te laten innemen. Als de patiënt daar vanwege een verlaagd bewustzijn niet toe in staat is, injecteert de huisarts 20-40 ml van een 50% glucoseoplossing intraveneus of, indien zulks bijvoorbeeld door onrust van de patiënt moeilijkheden oplevert, 1 mg glucagon subcutaan of intramusculair. Nadat de patiënt het bewustzijn herkegen heeft (binnen 2-3 minuten na glucosetoediening, binnen 15 minuten na glucagoninjectie) wordt alsnog koolhydraatrijke voeding gegeven.

Ter preventie van een recidief gaat de huisarts na wat de oorzaak was van de hypoglycemie. In het bijzonder bij langwerkende sulfonylureumderivaten is de huisarts erop bedacht dat de hypoglycemie in enkele uren tijds kan recidiveren.

Over patiënten met *ernstige hyperglycemie* die gepaard gaat met sufheid, dehydratie of braken wordt overlegd met de tweede lijn. Bij een *hyperglycemisch coma* wordt verwezen voor opname in het

ziekenhuis voor insuline therapie en vochtinfuus.

Consultatie en verwijzen

Er zijn meerdere situaties die consultatie van of verwijzing naar een andere hulpverlener wenselijk maken. Hier een opsomming van de meest voorkomende indicaties vergezeld van het type hulpverlener dat het meest in aanmerking komt:

- ter instructie inzake het voedingsadvies: diëtist;
- voor periodieke controle oogfundus: oogarts;
- voor het aanleren van zelfcontroles of bij overzetting op insuline: diabetesverpleegkundige;
- voor instelling op insuline bij afwezigheid van genoemde randvoorwaarden of voldoende deskundigheid huisarts: internist;
- bij onvoldoende correctie van postprandiale waarden met tweemaal daags gebruik van insuline: internist;
- bij drukplekken, eeltvorming, standsafwijkingen van voeten en tenen: podotherapeut of pedicure met diabetesaantekening;
- bij een diabetisch ulcus dat niet binnen 2 weken geneest: voetenteam of, afhankelijk van de lokale situatie, een in de diabetische voet geïnteresseerde internist, chirurg, vaatchirurg, orthopedisch chirurg of dermatoloog;
- bij een serumkreatinine boven de 200 micromol/l of een klaring < 30 ml/min: verwijzing internist-nefroloog (overweeg bij klaring < 50 ml/min een eerste consultatie);
- ernstige hyperglycemie en hyperglycemisch coma: consultatie respectievelijk verwijzing internist.

noot 1

In deze standaard wordt consequent gesproken van diabetes mellitus type 2, te onderscheiden van diabetes mellitus type 1, waarmee wordt aangesloten bij recente afspraken omtrent de nomenclatuur.^{1 2} De aanduidingen insuline afhankelijke diabetes en niet-insuline afhankelijke diabetes (in de Angelsaksische literatuur veelal afgekort als IDDM en NIDDM) zijn te verwarrend gebleken; nogal eens bleek men niet te weten in welke categorie een insuline gebruikende patiënt met diabetes type 2 moest worden ondergebracht.

1. *Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diab Care 1997;20:1183-97.*
2. *Krans HMJ. Diabetes mellitus: nieuwe classificatie naar oorzaak en aangescherpte bloedglucosegrenzen voor diagnostiek. Ned Tijdschr Geneeskd 1998;142:225-9.*

noot 2

Op basis van 4 verschillende huisartsenstudies (Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen, het Transitieproject, het Registratienet Huisartspraktijken en de Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland van het NIVEL) werd de prevalentie van diabetes in Nederland geschat op 14,0 voor mannen en 20,8 voor vrouwen. In absolute aantallen komt dit overeen met 106.200 mannen en 162.100 vrouwen met diabetes.¹

1. Ruwaard D, Feskens EJM. Suikerziekte. In: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I De Gezondheidstoestand: een actualisering.* Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Bilthoven, 1997:269-80.

noot 3

In de Hoornstudie, een bevolkingsonderzoek naar het vóórkomen van stoornissen in de glucosetolerantie en cardiovasculaire risicofactoren onder 2484 inwoners van de gemeente Hoorn in de leeftijd van 50-74 jaar, werd met een glucosetolerantietest bij 4,8% van de mannen en 4,7% van de vrouwen diabetes ontdekt. Reeds bekend met diabetes waren respectievelijk 3,1 en 4,0%. De totale prevalentie bedroeg aldus 7,9 en 8,7% bij respectievelijk de mannen en vrouwen.¹ Ook uit andere studies blijkt dat circa de helft van de mensen met diabetes mellitus niet als zodanig bekend is. Door combinatie van de resultaten van vier epidemiologische onderzoeken in de algemene populatie blijkt de prevalentie van diabetes mellitus in Nederland geschat te moeten worden op 442.000.²

1. Mooy JM, Grootenhuis PA, Vries de H, Valkenburg HA, Bouter LM, Heine RJ. Prevalence of determinants of glucose intolerance in a Caucasian population. *The Hoorn Study. Diabetes Care* 1995;18:1270-3.
2. Ruwaard D, Feskens EJM. Suikerziekte. In: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I De Gezondheidstoestand: een actualisering.* Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Bilthoven, 1997:269-80.

noot 4

Over het voorkomen van diabetes mellitus onder de verschillende etnische groeperingen in Nederland is weinig bekend. Turken en Marokkanen behoren evenals Nederlanders tot het Kaukasische ras; er zijn geen aanwijzingen dat diabetes mellitus type 2 bij hen vaker of minder vaak voorkomt dan bij autochtonen. De prevalentie van de ziekte bij Indonesiërs die in Nederland wonen is niet onderzocht, doch er zijn wel gegevens omtrent het veelvuldiger voorkomen bij in Nederland wonende Surinamers van Hindoestaanse afkomst (prevalentie 1,5-3 maal de Nederlandse).¹⁻³ Ook over Surinamers van Creoolse origine bestaan aanwijzingen voor een verhoogde prevalentie.⁴

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

noot 5

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

noot 6

In de Hoornstudie, een bevolkingsonderzoek naar het vóórkomen van stoornissen in de glucosetolerantie en cardiovasculaire risicofactoren onder 2484 inwoners van de gemeente Hoorn in de leeftijd van 50-74 jaar, werd bij 118 personen voor het eerst diabetes mellitus type 2 vastgesteld, terwijl het aantal bekende patiënten met diabetes mellitus 90 bedroeg. De prevalentie van hypertensie, hypertriglyceridemie en een verlaagde HDL-cholesterolspiegel was bij degenen met diabetes mellitus type 2 ruim twee keer zo hoog als bij mensen met een normale glucosetolerantie (57, 36, 18 respectievelijk 24, 14, 9%).^{1 2}

In een ander Nederlands onderzoek onder 265 nieuw ontdekte patiënten met diabetes mellitus type 2 werden bij het stellen van de diagnose in vergelijking met een controle groep significant vaker hypertensie (40 versus 23%) en vetstofwisselingsstoornissen (10 versus 3%) vastgesteld. Het voorkomen van cardiovasculaire aandoeningen ten tijde van het stellen van de diagnose was in deze studie niet significant verhoogd (24 versus 19%).³ Elders werden bij 133 nieuw ontdekte patiënten met diabetes mellitus type 2 van 45-64 jaar in vergelijking met een voor leeftijd en geslacht gemaakte controlegroep significant hogere waarden voor wat betreft LDL-cholesterolspiegels, triglyceridenspiegels, prevalentie van hypertensie, myocardinfarct en coronairlijden gevonden.⁴ Ook blijkt de Framingham studie was het ontstaan van diabetes mellitus type 2 bij 50-plussers geassocieerd met het voorkomen van een verhoogd LDL-gehalte, een verlaagd-HDL gehalte, overgewicht, het gebruik van diuretica en cardiovasculaire aandoeningen.⁵

1. Beks PJ, Mackaay AJC, De Neeling JND, De Vries H, Bouter LM, Heine RJ. *Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. Diabetologia* 1995;38:86-9.
2. Mooy JM. *Non-insulin-dependent diabetes mellitus in a general caucasian population [dissertatie]. Amsterdam: Vrije Universiteit Amsterdam, 1995.*
3. De Grauw WJC, Van de Lisdonk EH, Van den Hoogen HJM, Van Weel C. *Cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetic patients: a 22-year historical cohort study in Dutch general practice. Diabetic Medicine* 1995;12:117-22.
4. Uusitupa M, Siitonen O, Pyöraälä K, et al. *The relationship of cardiovascular risk factors to the prevalence of coronary heart disease in newly diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia* 1985;28:653-9.
5. Wilson PWF, Keavan MA, Kannel WB. *Epidemiology of diabetes in the elderly. The Framingham Study. Am J Med* 1986;80:(suppl 5A) 3-9.

noot 7

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

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

noot 8

De prevalentie van diabetische neuropathie ten tijde van het stellen van de diagnose is niet exact bekend omdat steeds wisselende definities worden gebruikt. Lehtinen onderzocht bij 132 nieuwe patiënten met diabetes mellitus type 2 en 142 controles in de leeftijd van 45-64 jaar het voorkomen van neuropathie. Anderhalf procent van de patiënten en geen van de controles meldde de aanwezigheid van symptomen (bilaterale pijn en paresthesie in de benen) welke duiden op neuropathie. Verschijnselen bij lichamelijke onderzoek welke wijzen op neuropathie waren bij respectievelijk 2,3 en 1,4% aanwezig. Elektrofysiologische geleidingsafwijkingen konden bij respectievelijk 15 en 0% van de onderzochten worden vastgesteld.¹ Andere onderzoekers toonden aan dat subtiele neurologische stoornissen reeds beginnen in het pre-diabetische stadium en toenemen met de duur van de diabetes.^{2,3}

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

noot 9

In een uitgebreid review met betrekking tot de sterfte onder patiënten met diabetes mellitus type 2 komt Panzram tot 3 hoofdconclusies: de sterfte is ongeveer tweemaal zo groot, diabetes mellitus type 2 is voor vrouwen een grotere risicofactor ten aanzien van sterfte dan voor mannen en diabetes mellitus type 2 is geassocieerd met een toegenomen sterfte in alle leeftijdscategorieën, doch met het stijgen der leeftijd neemt het effect af. Cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen namen 50-75% van de sterfte voor hun rekening.¹ Ook Finch meldt na te zijn ingegaan op de problematiek van het interpreteren van sterftecijfers met betrekking tot diabetes mellitus type 2 een 1,5-4,0 maal verhoogde sterfte onder patiënten met deze ziekte.²

In Nederland is de situatie niet anders: in een prospectief cohort onderzoek bedroeg de sterfte onder patiënten met diabetes mellitus type 2 tien jaar na ontdekking 36% versus 20% in de controlegroep ($p < 0,001$; RR 1,54; 95% BI 1,07-2,23).³

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

noot 10

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

In een ander cohort onderzoek onder 144 nieuwe patiënten met diabetes mellitus type 2 en controles gematcht naar geslacht en leeftijd bedroeg de gestandaardiseerde cardiovasculaire sterfte bij mannen 15% en bij vrouwen 16,6% versus 5,2% en 2,2% in de controlegroepen. Indien voor andere risicofactoren werd gecorrigeerd, bedroeg het relatieve risico samenhangend met hyperglycemie 3,7.²

Cohort onderzoek in de VS onder 116177 vrouwelijke verpleegkundigen, welke bij aanvang van de studie 30-55 jaar en vrij van cardiovasculaire morbiditeit en kanker waren en 8 jaar gevolgd werden, gaf de volgende resultaten. Diabetes kwam bij 1483 vrouwen voor en ging samen met een sterk verhoogd risico op een myocard infarct (RR 6,7; 95% BI 5,3-8,4), CVA (RR 4,1; 95% BI 2,8-6,1), totale cardiovasculaire sterfte (RR 6,3; 95% BI 4,6-8,6), alsmede totale sterfte (RR 3,0; 95% BI 2,5 - 3,7).³

Onder 5163 mannen die te kennen gaven tabletten voor diabetes te gebruiken was in een periode van 12 jaar de oversterfte aan cardiovasculaire pathologie groot: 160 per 10.000 persoonsjaren tegenover 53 per 10.000 persoonsjaren voor niet-patiënten met diabetes, een relatief risico van 3.⁴

Samenvattend kan gesteld worden dat de kans op het krijgen van cardiovasculaire ziekte bij vrouwen met diabetes sterker toeneemt dan bij mannen met diabetes van vergelijkbare leeftijd, zodat het absolute risico op hartinfarcten bij vrouwen met diabetes vergelijkbaar is met het risico van mannen.^{5 6}

1. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannell WB. *Morbidity and Mortality in Diabetics in the Framingham Population. Sixteen Year Follow-up Study. Diabetes* 1974;23:105-11
2. Uusitupa MIJ, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyörälä K. *Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic subjects. Diabetologia* 1993;36:1175-84.
3. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. *A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. Arch Intern Med* 1991;151:1141-7.
4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. *Diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diab Care* 1993;16:434-43.
5. Reitsma JB. *Mortaliteit en morbiditeit van hart- en vaatziekten bij vrouwen. Hartbull* 1995;26:5-11.
6. Kastelein JJP. *Risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij vrouwen: onderlinge relaties en beïnvloeding. Hartbull* 1995;26:19-23.

noot 11

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

noot 12

De kans op een amputatie aan de onderbenen (inclusief partiële amputaties) voor een patiënt met type 2 diabetes mellitus loopt in diverse studies uiteen van 3/10.000 tot 95/10.000 patiëntjaren. De grote verschillen hangen ten dele samen met de uiteenlopende etnische achtergrond van de patiënt alsmede met verschillen in sociaal-economische status. In Engeland werd bij de blanke bevolking een kans van 14/10.000 patiëntjaren gevonden.¹ Recent bleek het aantal diabetes gerelateerde amputaties aan de

onderste extremiteiten in Nederland 36,1 per 10.000 patiëntjaren, hetgeen 19,7 maal zoveel is als voor personen zonder diabetes.² Overigens loopt ook in Nederland het aantal amputaties per regio sterk uiteen, vermoedelijk grotendeels door verschillen in medische cultuur.³

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

noot 13

Het gewicht van genetische factoren blijkt uit een concordantie van 60-90% in het voorkomen van diabetes mellitus type 2 bij eenige tweelingen.^{1 2} Köbberling onderzocht onder andere de kans op het krijgen van diabetes voor eerstegraads familieleden van patiënten met diabetes mellitus type 2 (n = 311) en vergeleek deze kans met die van familieleden van mensen zonder diabetes. Het absolute risico op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 voor het 80e levensjaar voor broers/zussen dan wel kinderen van patiënten met de ziekte werd berekend op 38% versus 11% bij de controles.³

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

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

noot 14

In een prospectief onderzoek van 7734 mannen in de leeftijd van 40-59 jaar en een gemiddelde follow-up van 12,8 jaar bleek de incidentie van diabetes 2,15 per 1000 personen per jaar. De kans op het ontwikkelen van diabetes nam toe met het stijgen van de Quetelet index. Bij een Quetelet index 27,9 was het RR 11,6 (95% BI 5,4-16,8) vergeleken met de groep met een Quetelet index £ 22,9.¹ Er zijn aanwijzingen dat niet alleen de mate van overgewicht maar ook de vetverdeling daarbij een rol speelt.² De relatie tussen overgewicht en de incidentie van diabetes mellitus type 2 is geen lineaire relatie, maar wordt tevens beïnvloed door de familiale belasting met de ziekte, de vetverdeling en de duur van het overgewicht.³⁻⁵

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

Verskillende onderzoeken tonen een associatie tussen het gebruik van antihypertensiva (met name hoog gedoseerde thiazidediuretica) en het ontwikkelen van diabetes. Onduidelijk is of het gebruik van de antihypertensiva dan wel het hebben van hypertensie de kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 verhoogt.^{7 8}

1. Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, Thomson AG, Whincup PH, Shaper AG. *Prospective study of risk factors for the development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. BMJ 1995;310:560-4.*
2. Ohlson LO, Larsson B, Svärdsudd K, et al. *The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes. Diabetes 1985;34:1055-8.*
3. Björntorp P. *Abdominal obesity and the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes/Metabolism Rev 1988;4:615-22.*
4. Tack CJJ, Smits P, Lutterman JA. *De rol van insulineresistentie bij diabetes mellitus en bij andere risicofactoren voor cardiovasculaire ziekten. Ned Tijdschr Geneeskd 1992;136:1697-1701.*
5. Fontbonne A. *Insulin resistance syndrome and cardiovascular complications of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diab Metab 1996;22:305-13.*
6. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS Jr. *Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1991;325:147-52.*
7. Bengtsson G, Blohmé G, Lapidus L, et al. *Do antihypertensive drugs precipitate diabetes? BMJ 1984;289:1495-7.*
8. Skarfors ET, Selinus KI, Lithell HO. *Risk factors for developing non-insulin dependent diabetes: a 10 year follow up of men in Uppsala. BMJ 1991;303:755-60.*

noot 15

Aangenomen wordt wel dat insulineresistentie een reeds aanwezige B-cel dysfunctie kan ontmaskeren; de toegenomen insulinebehoefte kan niet meer door verhoging van de productie worden opgevangen.¹⁻³

Opmerkelijk is dat bij patiënten met een milde hyperglycemie aanvankelijk normale of zelfs verhoogde insulinespiegels worden gevonden, terwijl een langer bestaande hyperglycemie gepaard gaat met vermindering van de insulinesecretie door de B-cellen en een toename van de insuline resistentie. Dit fenomeen wordt ook wel aangeduid als glucosetoxiciteit. Het biochemische mechanisme is nog onderwerp van studie.⁴ Omgekeerd gaat normalisatie van de bloedglucoseconcentratie gepaard met een verbetering van de B-celfunctie en een afname van de insulineresistentie.⁵

1. Groop LC, Widen E, Ferrannini E. *Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods? Diabetologia 1993;36:1326-31.*
2. Yki Järinen H. *Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. Lancet*

1994;343:91-4.

3. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Non-insulin dependent diabetes mellitus: a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996;334:777-84.
4. Rossetti L, Giaccari A, De Fronzo RA. Glucose Toxicity. *Diab Care* 1990;13:610-30.
5. Garvey WT, Olefsky JM, Griffing J, Hamman RF, Kolerman OG. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 1985;34:222-34.

noot 16

Insulineresistentie is niet alleen een karakteristiek verschijnsel bij patiënten met een gestoord nuchter glucose of diabetes mellitus type 2, maar is ook frequent aanwezig bij personen met hypertensie en komt ook voor bij mensen zonder deze afwijkingen. Aanvankelijk leidt insulineresistentie tot een toename van de insulineproductie. Zolang deze hyperinsulinemie gehandhaafd kan blijven, wordt een verdere ontregeling van de glucosetofwisseling voorkomen. Insulineresistentie gaat gepaard met een verhoogd aanbod van vrije vetzuren, hetgeen leidt tot een stijging van de triglyceride concentratie en een afname van de HDL-concentratie. Het lijkt waarschijnlijk dat dit cluster van veranderingen samenhangend met insulineresistentie een syndroom vormt dat een belangrijke rol speelt in de etiologie en het beloop van diabetes mellitus type 2, hypertensie en hart- en vaatziekten.¹⁻⁴ De rol van insulineresistentie in de etiologie van hypertensie is nog niet duidelijk.⁵

Ook hyperuricemie en verhoogde PAI-1 activiteit met als gevolg verstoring van de fibrinolyse worden beschouwd als gevolg van insuline resistentie.⁶ Later zijn factoren die beschouwd worden als uiting van vaatschade aan deze lijst toegevoegd: micro-albuminurie en geactiveerde stollingsfactoren.⁷

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

noot 17

Uit diverse qua opzet en uitwerking sterk uiteenlopende onderzoeken in de 'gewone' Nederlandse huisartspraktijk komt naar voren dat het bereiken van een goede diabetesregulering van een substantieel deel van de diabetes populatie mogelijk is, op voorwaarde dat het protocol strikt wordt gevolgd en niet alleen als richtsnoer wordt gebruikt.¹⁻³

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

noot 18

De huisarts kan de diabeteszorg structureren binnen de gewone consultvoering, met aparte diabetessprekuren of in een 'netwerk' met een of meer internisten, diëtisten en diabetesverpleegkundigen. De afgelopen jaren zijn verschillende projecten in Nederland uitgevoerd, onder andere met vormen van 'gebundelde zorg'. De rol van de internist kan daarbij sterk wisselen.¹⁻³ Talrijke Engelse onderzoeken hebben duidelijk gemaakt dat er niet één model van diabeteszorg bestaat dat superieur is aan de andere, maar dat motivatie van de arts, structuur in de zorg en multidisciplinaire samenwerking noodzakelijk zijn voor goede diabeteszorg.⁴

Van Dam et al. lieten zien dat de metabole regulatie van diabetes mede beïnvloed wordt door de steun die de patiënt zegt te ervaren van de huisarts.⁵ Huisartsen die de vorige NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 wilden invoeren, kwamen daarbij tal van problemen tegen. Van belang voor het al dan niet volgen van de standaard bleken de taakopvatting van de huisarts, het toekennen van een taak aan de praktijkassistente, het invoeren van een aparte jaarcontrole, het hebben van een oproepsysteem, het markeren van de diabetes patiënten in het registratiesysteem en het houden van een diabetessprekuren.⁶⁻⁸

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

noot 19

De genoemde groepen betreffen personen met een grote prior kans op diabetes mellitus type 2. Zo volgt uit het feit dat van de 45-plussers circa 7% hypertensie heeft en circa 3% diabetes waarvan 60% tevens

hypertensie dat ongeveer een kwart van de hypertensieven (0,6 maal 3/7) tevens diabetes zal blijken te hebben. Aangenomen wordt dat de opbrengst zowel in termen van aantallen 'gevonden' patiënten met diabetes als in termen van voorkomen van hart- en vaatziekten bij de in de tekst van standaard genoemde groeperingen het grootst is. Volledigheidshalve dient vermeld te worden dat het formele bewijs dat vroegdiagnostiek en -behandeling gezondheidswinst opleveren, ontbreekt.

De groepen komen grotendeels overeen met die in recentelijk geformuleerde richtlijnen voor selectieve opsporing van diabetes mellitus bij personen onder de 45 jaar van de American Diabetes Association.¹⁻³ In dat rapport wordt tevens driejaarlijkse bepaling van nuchtere glucosewaarden bij alle 45-plussers, dus onafhankelijk van spreekuurbezoek, aanbevolen. De Amerikaanse richtlijnen zijn hier enigszins afgezwakt om ze beter toegesneden te maken op de gebruikelijke gang van zaken in de Nederlandse huisartspraktijk. Het geboortegewicht van 4000 gr komt bij benadering overeen met de 9 lb in de Amerikaanse richtlijnen.

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

noot 20

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

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

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

noot 21

De orale glucose tolerantietest berust op bepaling van de glucosespiegel 2 uur na belasting met een gestandaardiseerde hoeveelheid glucose. De test leent zich slecht voor toepassing in de huisartspraktijk en in twijfelgevallen vormt bepaling van een nuchtere waarde enkele dagen later een goed alternatief.¹

De in de tekst en [tabel 1](#) vermelde waarden komen overeen met recente richtlijnen van de American Diabetes Association en zijn te beschouwen als een sterke vereenvoudiging van de criteria uit 1985 van de WHO.^{1 2} De verlaging van de nuchtere grenswaarden berust op het feit dat de nieuwe waarden beter correleren met een 2-uurs waarde van = 11,1 mmol/l in de orale glucose tolerantietest, terwijl van deze

2-uurs waarde een hoge correlatie bekend is met het optreden van retinopathie.¹ De verwachting is dat de WHO de criteria van de American Diabetes Association zal overnemen.³ De nieuwe classificatie leidt tot andere prevalentiecijfers en mogelijk ook tot een andere verdeling qua leeftijd en verhouding met/zonder overgewicht binnen de populatie van mensen met type 2 diabetes.^{4,6} De werkgroep heeft besloten de ADA-criteria alvast over te nemen vanwege de betrekkelijke eenvoud daarvan en omdat vaststaat dat de glucose tolerantietest in de praktijk nauwelijks of niet wordt uitgevoerd. De nuchtere waarden voor capillair volbloed worden berekend door van de veneuze waarden 12 tot 15% (hier 14%) af te trekken. Dat de nuchtere waarden verschillen, wordt veroorzaakt door het feit dat glucose in de waterfractie gemeten wordt, die in bloed lager is dan in plasma door de aanwezigheid van bloedcellen. Daarentegen is de waarde na belasting voor capillair bloed en veneus plasma nagenoeg gelijk. Opnieuw is de waterfractie in plasma groter, zodat de glucoseconcentratie 15% hoger uitvalt, doch dit verschil wordt teniet gedaan door een vergelijkbaar groot perifeer verbruik van glucose als gevolg van de insulinerespons op koolhydraattoediening.

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

noot 22

In de tekst van deze standaard wordt consequent gebruik gemaakt van de aanduiding glyHb (van glycohemoglobine, ook wel glyHb) en niet van de ook veel gebruikte aanduidingen HbA1 of HbA1c. Deze keus vereist enige toelichting. Tijdens het leven van een erythrocyt treedt er een reactie op tussen vrije aminogroepen van het hemoglobine en de hydroxylgroepen van het glucose en de glucosederivaten: de zogenaamde glycosylering. Het condensatieproduct tussen het N-eindstandig aminozuur Valine van de bèta-keten en glucose is het HbA1c. Omdat er echter op meerdere plaatsen van het hemoglobinemolecuul glycosylering plaats vindt en er nauwelijks bepalingmethoden voorhanden zijn die het echte HbA1c meten, is de voorkeur gegeven aan glyHb.

noot 23

Micro-albuminurie is een geringe verhoging van de albumine-excretie in de urine. Men definieert micro-albuminurie als een albumine-excretie in de urine van 30-300 mg/24 uur (hetgeen overeenkomt met een 20-200 µg/min). Het verschijnsel is voor het eerst beschreven bij patiënten met diabetes mellitus (prevalentie ongeveer 20-25%) maar komt ook voor bij patiënten met essentiële hypertensie (prevalentie 10-20%) en bij gezonde personen zonder hypertensie of diabetes mellitus (prevalentie 5,5%).^{1,2}

Gelet op de definitie zou de albumine uitscheiding in 24-uurs urine gemeten moeten worden. Het verzamelen daarvan is echter voor de patiënt niet eenvoudig en een mogelijke bron van fouten. Er bestaat evenwel een goede correlatie tussen de albumine concentratie in de ochtend urine en de uitscheiding in 24 uurs urine (correlatie coëfficiënt: 0,86-0,90). In een viertal studies werd aangetoond dat een albumine concentratie > 20mg/l in de eerste ochtend urine een sensitiviteit van 82-97% en een specificiteit van 74-97% heeft om een albumine excretie van > 30 mg/24 uur te voorspellen.³

Mogelijk geeft een berekening van de albumine concentratie naar de kreatinine uitscheiding in de urine een iets nauwkeuriger voorspelling van patiënten met een albumine uitscheiding van > 30 mg/24 uur, doch het verschil is niet groot: een albumine/kreatinine ratio > 3,5 mg/mmol kreatinine leverde een sensitiviteit van 88-100% en een specificiteit van 95-99%.³ In de Nederlandse laboratoria zijn beide bepalingen gangbaar, hetgeen een extra reden vormt om in de standaard geen voorkeur voor één van beide bepalingen uit te spreken. Gewoonlijk worden voor mannen en vrouwen vanwege de verschillende spiermassa's onderscheiden ratio's als grenswaarde voor micro-albuminurie gehanteerd: > 2,5 voor mannen en voor vrouwen > 3,5. De standaard sluit hierop aan.

Tot slot kan screening ook plaatsvinden met een semikwantitatieve bepaling van de albumine concentratie door middel van dip-stick onderzoek in de eerste ochtend urine (sensitiviteit 67%, specificiteit 93%). De kosten van de dip-sticks worden de huisarts echter niet vergoed.⁴

Hoewel slechts 3-8% van de patiënten met diabetes mellitus type 2 een terminale nierinsufficiëntie ontwikkelt, is de preventie van terminale nierinsufficiëntie toch belangrijk gezien de hoge kosten van dialyse en de belasting voor de patiënt. In Nederland heeft bijna 7% van alle nieuwe dialyse patiënten als primaire diagnose diabetes mellitus type 2.⁵ Dat het aandeel van de patiënten met diabetes mellitus type 2 niet groter is, ligt vrijwel zeker aan hun hoge cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit die voorkomt dat het stadium bereikt wordt waarin terminale nierinsufficiëntie optreedt.

Het natuurlijk beloop van micro-albuminurie tot nierinsufficiëntie is bij diabetes mellitus type 2 niet duidelijk. Weliswaar geeft het bestaan van micro-albuminurie een verhoogde kans op het ontwikkelen van een proteinurie (albumine verlies van > 300 mg/24 uur) maar de relatie met nierfunctieverlies (achteruitgang van de glomerulaire filtratie snelheid) is veel minder duidelijk. De sterk individueel bepaalde ontwikkeling van micro-albuminurie tot proteinurie en nierinsufficiëntie is onder andere afhankelijk van de bloeddruk, de glycemische instelling en de duur van de diabetes.⁶

Er is één studie onder patiënten met diabetes mellitus type 2 beschikbaar die aantoont dat behandeling met ACE-remmers achteruitgang van de nierfunctie voorkomt. Deze studie onderzocht het beloop van het serum kreatinine en het albumineverlies in de urine bij 108 personen met een leeftijd onder de 50 jaar, een diabetesduur van minder dan 10 jaar, zonder aanwijzingen voor nier-, hart- of leverziekten, een Quetelet index < 27, een systolische bloeddruk van = 140 mm Hg en diastolische bloeddruk van = 90 mm Hg, een serum kreatinine < 123 mmol/l, en met een tweemaal gemeten aanwezigheid van micro-albuminurie (30-300 mgr/24h). Na 7 jaar waren gegevens beschikbaar van 94 patiënten: 49 in de enalapril groep en 45 in de placebo-groep. De nierfunctie (in termen van serum kreatinine) bleef vrijwel onveranderd in de enalapril groep: totale daling 1%. In de placebo-groep trad een daling op van ongeveer 2% per jaar na 7 jaar resulterend in een verschil van 13% (p < 0,05) ten opzichte van de enalapril groep. Ook trad er een verschil op in albumine uitscheiding. In de enalapril groep veranderde deze van gemiddeld 143 mg/24h naar 140 mg/24h en in de placebo-groep van 123 mgr/24h naar 310 mg/24h.⁷ De studie werd vervolgens nog 2 jaar ongeblindeerd voortgezet, hetgeen leidde tot een verdere toename van de gevonden verschillen.⁸ Andere studies onder normotensieve patiënten met diabetes mellitus type 2 laten,

wat betreft het effect van ACE-remmers op het albumineverlies, vergelijkbare resultaten zien.^{9 10}

Is de relatie tussen micro-albuminurie en nierinsufficiëntie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 nog onduidelijk, vaststaat dat micro-albuminurie een zeer duidelijke relatie heeft met het optreden van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (odds ratio 1,8; 95% BI 1,2-2,8) alsmede totale mortaliteit (odds ratio 3,1; 95% BI 1,5 - 2,6). Ook na correctie voor andere bekende cardiovasculaire risicofactoren blijkt micro-albuminurie een onafhankelijke voorspellende factor voor het optreden van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.¹¹ Deze associatie kan verklaard worden vanuit de hypothese dat micro-albuminurie een indicator is van endotheel disfunctie en aldus een algemene indicator is voor vaatschade.¹²

Al met al is nog onduidelijk of screening op micro-albuminurie moet worden aanbevolen bij alle patiënten met diabetes mellitus type 2. Wel vormt het aantonen van micro-albuminurie bij de relatief jonge type 2 diabetes patiënt aanleiding extra aandacht te hebben voor het beloop van de nierfunctie, ook een ACE-remmers voor te schrijven bij normotensie en vroegtijdig over te gaan tot behandeling van andere cardiovasculaire risicofactoren zoals hypercholesterolemie.⁶

1. Mogensen CE, Poulsen PL. *Epidemiology of microalbuminuria in diabetes and in the background population. Current opinion in Nephrology and hypertension 1994;3:248-56.*
2. Stehouwer CDA, Jager A, Donker AJM. *Microalbuminurie bij essentiële hypertensie: van beperkte betekenis voor het aanwijzen van patiënten met een hoog risico voor complicaties. Ned Tijdschr Geneeskd 1997;141:1649-53.*
3. Marshall SM. *Screening for microalbuminuria: which measurement. Diabetic Med 1991;8:706-11.*
4. Grauw de WJC, Lisdonk van EH, Hoogen van den HJM, Gerwen van WHEM, Van den Bosch WJHM, Willems JL, et al. *Screening for microalbuminuria in type 2 diabetic patients: the evaluation of a dipstick test in general practice. Diab Med 1995;12:657-63.*
5. Anonymous. *Statistisch verslag 1998 Stichting Renine. Rotterdam: Renine, 1998.*
6. Alzaid AA. *Micro-albuminuria in patients with NIDDM: an overview. Diab Care 1996;19:79-89.*

Gilbert RE, Cooper ME, McNally PG, O'Brien RC, Taft J, Jerums G. Microalbuminuria: prognostic and therapeutic implications in diabetes mellitus. Diab Med 1994;11:636-45.

7. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Karz B, Lishner M. *Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type 2 diabetes patients. Ann Int Med 1993;118:577-81.*
8. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. *Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Arch Int Med 1996;156:286-9.*
9. Sano T, Hotta N, Kawamura T, et al. *Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: results of a 4-year, prospective, randomized study. Diab Med 1996;13:120-4.*
10. OAhmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. *Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. Diab Care 1997;20:1576-81.*
11. IDinneen SF, Gerstein HC. *The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Arch Int Med 1997;157:1413-8.*
12. 2Stehouwer CDA, Nauta JJP, Zeldenrust GC, Hackeng WHL, Donker AJM, Otolander den

GJH. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1992;340:319-23.

noot 24

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

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

noot 25

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

Valk onderzocht tevens de waarde van het onderzoek van de sensibiliteit met de zogenaamde Semmes Weinstein monofilamenten. Dit zijn nylonraden van verschillende dikte met navenant uiteenlopende stugheid die op de plantaire zijde van de voet worden gezet. Hierdoor is semikwantitatief sensibiliteitsonderzoek mogelijk. Onderzoek toont aan dat het voelen van het 10 grams filament klinisch relevant is. Vergeleken met de neurofysiologische 'gouden standaard' bedroegen de sensitiviteit en de specificiteit van het onderzoek van de sensibiliteit met het Semmes Weinstein monofilament (van 5,07 overeenkomend met een kracht van 10 gr) respectievelijk 88 en 61%. Bepaling van de intra- en interobserver reproduceerbaarheid leverde een correlatiecoëfficiënt van respectievelijk 0,80 en 0,77.

Bij nadere analyse van het klinisch neurologisch onderzoek bleek een neurologische stoornis eerder te worden aangetoond door het testen van de kop-punt-discriminatie, de aanrakingszin (watje) of de achillespeesreflex dan door het testen van vibratiezin of het positiegevoel van de grote teen.¹

Andere onderzoekers vonden wat betreft de Semmes Weinstein monofilamenten vergelijkbare resultaten: een sensitiviteit van 100%, een specificiteit van 78% en een overeenstemming van 85% tussen eerste en tweede bepaling.^{2,3} Het onderzoek van de sensibiliteit met monofilamenten lijkt, na enige training, een alternatief voor klinisch neurologisch onderzoek.

1. Valk G. *The diagnosing of diabetic poly neuropathy in daily clinical practice [dissertatie]. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1997.*
2. Klenerman I, McCabe C, Cogley D, Cerand S, Laing P, White M. *Screening for patients at risk of diabetic foot ulceration in a general diabetic outpatient clinic. Diab Med*

1996;13:561-3.

3. Kumar S, Fernando DJS, Veves A, Knowles E, Young MJ, Boulton AJM. Semmes Weinstein monofilaments: a simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;13:63-8.

noot 26

In Nederland werd in 1988 2% van de patiënten met diabetes mellitus type 2 in het ziekenhuis opgenomen vanwege voetproblemen. Van hen onderging eenderde een amputatie van een (deel van de) voet of het onderbeen.¹ Van 609 bij Amsterdamse huisartsen onder behandeling zijnde patiënten met diabetes mellitus type 2, had bij onderzoek 2% een ulcus en ruim 14% een 'diabetische voet'.²

Interventiestudies die de opbrengst van regelmatige voetinspecties aantonen, zijn zeer schaars en onvolledig. Een van de beste onderzoeken betreft een Amerikaanse randomized controlled trial onder 396 patiënten met diabetes mellitus type 2, waarin het resultaat van intensieve voetzorg (training van de arts en de patiënt, zorg volgens een zeer strak protocol) vergeleken werd met de 'gebruikelijke' zorg. De kans om in de loop van 2 jaar ernstige voetproblemen te krijgen was bij de intensieve zorg minder dan de helft (odds ratio 0,41; 95% BI 0,16-1,00).³

Aanwijzingen dat goede inspectie van en zorg voor de voeten zin heeft, kunnen ook worden ontleend aan onderzoek van een gespecialiseerde voetenpolikliniek. Geprotocolleerde zorg en nauwgezet onderzoek van de voeten volgens de Nederlandse consensus diabetische voet bleek in 4 jaar tijd te leiden tot een reductie van het aantal amputaties met 43% (in absolute zin een reductie tot 30 amputaties tegen 52 in de voorafgaande 4 jaar).^{4,5}

1. Bouter PK, Storm AJ, De Groot RRM, et al. The diabetic foot in Dutch hospitals: epidemiologic features and clinical outcome. *Eur J Med* 1993;2:215-8.
2. De Sonnaville JJJ, Colly LP, Wijkel D, et al. The prevalence and determinants of footulceration in type 2 diabetic patients in a primary care health setting. *Diab Res Clin Pract* 1997;35:149-56.
3. Litzelman DK, Slemenda CW, Langefeld CD, et al. Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *Ann Int Med* 1993;119:36-41.
4. Bakker K, Dooren J. Een gespecialiseerde voetenpolikliniek voor diabetespatiënten vermindert het aantal amputaties en is kostenbesparend. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1994;138:565-73.
5. Michels RPJ. Consensus diabetische voet. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1987;131:112-5.

noot 27

In meerdere onderzoeken blijkt fundusfotografie een betrouwbaar alternatief voor screening op diabetische retinopathie door middel van funduscopie door de oogarts, mits van beide ogen (kleuren)dia's of (kleuren)foto's gemaakt worden na pupilverwijding en de beoordeling geschiedt door een getrainde deskundige. Er blijken vrijwel geen gevallen van diabetische retinopathie te worden gemist, indien ook bij geringe afwijkingen op de foto de patiënt alsnog door de oogarts wordt gezien. In circa een derde deel van de gevallen blijkt dit noodzakelijk.¹⁻³

1. De Sonnaville JJJ, Van der Feltz, Van der Sloot D, Ernst L, Wijkel D, Heine RJ. Retinopathy screening in type 2 diabetes: reliability of wide angle fundus photography. *Diab Med*

1996;13:482-6.

2. Van de Kar WJAM. Een onderzoek naar de waarde van de fundusfotografie bij het opsporen van diabetische-retinopathie in de huisartspraktijk [dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1988.
3. Verhoeven S, Van Ballegooie E, Crijns H, Hylkema HA, Loeve AA, Casparie AF. Is fundusfotografie zinvol bij screening op diabetische retinopathie bij patiënten met diabetes mellitus type 2? *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:1713-7.

noot 28



Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat educatie uiteenlopend van mondelinge instructie tot intensieve training in kleine groepen, bijdraagt aan een betere metabole regulatie blijkend uit een daling van het glyHb-percentage of daling van het lichaamsgewicht.¹⁻⁴ Er is evenwel ook onderzoek waarin geen verband kon worden aangetoond.⁵

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

noot 29



In het algemeen is het effect van voorlichting beter wanneer deze gepaard gaat met strategieën gericht op gedragsverandering. Daarbij wordt ingegaan op de opvattingen van de patiënt over gezondheid en ziekte, de voor- en nadelen van bepaald gedrag en de uitvoerbaarheid van het veranderen daarvan.¹ D'Eramo-Melkus et al toonden aan dat deze regel ook geldt voor de diabetes patiënt: gedragsmatige aanpak leidde tot de grootste daling van het glyHb-percentage.²

1. Jager KJ, Radder JK, Van der Ploeg HM. Diabeteseducatie: streven naar gedragsverandering. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:2322-6.
2. D'Eramo-Melkus GA, Wylie-Rosett J, Hagan JA. Metabolic impact of education in NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:864-9.

noot 30



Het onderzoek van Beek en Rutten lijkt het best aan te sluiten bij de situatie van de type 2 patiënt in de Nederlandse huisartspraktijk. Mede aan de hand van een folder werd de educatie door de huisarts en de assistente geïncorporeerd in het normale huisartsenwerk. Er is sprake van gestructureerde individuele voorlichting. Het gevolg van deze interventie is een bescheiden doch significante verbeterde metabole regulatie (gemiddelde daling van het glyHb-percentage in de interventie groep (n = 56) met 0,43% tegenover een gemiddelde stijging in de controle groep (n = 73) met 0,59%).

Beek M, Rutten G. Naar optimale zorg bij hoesten en diabetes type 2. Een interdisciplinaire interventie-studie naar substitutie van zorg in acht huisartspraktijken [dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1989.

noot 31 □ □

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

In een Japans prospectief onderzoek waarin 110 patiënten met diabetes mellitus type 2 gerandomiseerd werden wat betreft de behandeling (intensieve controle versus 'gebruikelijk' beleid), bleek een verhoogde kans op de progressie van retinopathie te bestaan bij een nuchter bloedglucosegehalte > 6,7 mmol/l en een glyHb-percentage > 6,5%. Interventie met intensieve insuline therapie bleek in de primaire preventie groep (zonder retinopathie) in 7% van de gevallen progressie naar retinopathie te geven, terwijl dit in de conventioneel behandelde groep 33% was (in absolute getallen 4 vs. 17; p < 0,03). Dezelfde getallen golden in een even grote secundaire preventie groep.² Een andere Japanse trial komt tot soortgelijke resultaten.³ Betwijfeld kan worden of Japanners met een Quetelet index van 22 kg/m² wel representatief zijn voor westerse type 2 diabetes patiënten.

In een grootschalig lange termijn onderzoek (UKPDS) bij 3867 patiënten met diabetes mellitus type 2 (leeftijd bij inclusie 25-65 jaar, gemiddelde follow-up 10 jaar, gemiddelde Quetelet index circa 27) werd at random een intensief beleid met een sulfonylureumderivaat of met insuline vergeleken met een conventioneel beleid met dieet alleen. In de intensief behandelde groep was het HbA1c% gemiddeld over 10 jaar 7,0 vergeleken met 7,9 in de conventioneel behandelde groep. In vergelijking met de conventioneel behandelde groep daalde het absolute risico op enig met diabetes gerelateerde eindpunt (plotse dood, dood door hypo- of hyperglycemie, fataal of niet-fataal myocardinfarct, angina pectoris, hartfalen, nierfalen enz.) van 46 naar 40,9 per 1000 patiënten per jaar (absolute risico reductie (ARR) 5,1, number needed to treat (NNT) 196, p = 0,029). Het aantal sterfgevallen als direct gevolg van diabetes was 10,4 per 1000 patiënten per jaar in de streng behandeld groep tegenover 11,5 in de conventioneel behandelde groep (niet significant). De totale mortaliteit per 1000 patiënten per jaar bedroeg 17,9 respectievelijk 18,9 (eveneens niet significant). De grootste winst - een relatieve risicoreductie van bijna 25% - werd behaald bij de microvasculaire eindpunten (retinopathie waarvoor fotocoagulatie nodig is, glasvochtbloeding, fataal of niet-fataal nierfalen); het absolute risico daalde van 11,4 naar 8,6 per 1000 patiënten per jaar (ARR 2,8, p = 0,0099). Maar ook het aantal myocardinfarcten daalde van 17,4 naar 14,7 per 1000 patiënten per jaar (p = 0,052). Er was geen verschil in effect tussen de 3 verschillende sulfonylureumderivaten (chlorpropamide, glibenclamide, glipizide) onderling of vergeleken met insuline.⁴

Bij patiënten met diabetes type I was in de Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) al eerder aangetoond dat intensieve behandeling leidt tot een vergelijkbare verlaging van het glyHb-percentage en

vermindering van de microvasculaire complicaties.⁶

Conclusie: de resultaten van UKPDS bevestigen dat een betrekkelijk geringe daling van een slechts matig verhoogd glyHb-percentage (van 7,9 naar 7,0%) door behandeling met sulfonyleureumderivaten of insuline het risico op microvasculaire complicaties met bijna 25% vermindert.⁶

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

noot 32



De in [noot 31](#) besproken UKPDS-studie laat zien dat de effecten op het optreden van macrovasculaire complicaties van intensieve behandeling met sulfonyleureumderivaten of insuline in vergelijking met conventionele behandeling met uitsluitend dieet beperkt zijn: een daling in het optreden van fatale en niet-fatale myocardinfarcten per duizend (ARR 2,7, p = 0,052) en geen verschil in het optreden van CVA's, diabetes gerelateerde sterfte of totale sterfte.¹

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

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

noot 33



De verschillende technieken voor het bepalen van glyHb-percentage waren lange tijd alle anders gekalibreerd, hetgeen de klinische bruikbaarheid geen goed deed. In vrijwel alle Nederlandse laboratoria worden echter inmiddels speciaal ontwikkelde kalibratoren gebruikt, waardoor de resultaten direct vergelijkbaar zijn en blijven met het niveau van de Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). De

bovengrens van normaal is 6%, de streefwaarden bij diabetes staan in [tabel 3](#).

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

De streefwaarden voor bloedglucosespiegels en glyHb-percentages in [tabel 3](#) berusten op extrapolatie van de resultaten van de DCCT onder patiënten met diabetes type I naar patiënten met diabetes type 2 en internationale consensus afspraken.¹

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

noot 34

De vermindering van de levensverwachting door diabetes mellitus is groter naarmate de ziekte op jongere leeftijd een aanvang neemt. Wanneer diabetes mellitus na het zeventigste levensjaar wordt ontdekt, wordt de levensduur er niet meer door bekort.¹ Ook het frequent (bij meer van 20%) voorkomen van invaliderende comorbiditeit door hart- en vaatziekten, longziekten, artrose en/of cognitieve stoornissen relativeert het belang van scherpe instelling bij sommige oudere diabetes patiënten.^{2,3} Anderzijds kunnen oudere patiënten echter nog wel complicaties als blindheid ontwikkelen. Deze beïnvloeden de kwaliteit van leven in sterke mate, zodat aandacht voor glucoseregulering ook bij ouderen van belang blijft.

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

noot 35

Blonk geeft een overzicht van de resultaten van interventiestudies die gericht waren op verlaging van het lichaamsgewicht. De resultaten blijken zeer wisselend. In eigen onderzoek bij Nederlandse patiënten met diabetes mellitus type 2 bleek dat gewichtsreductie de meeste kans van slagen had bij mensen met een hoog glyHb-percentages, een lage koolhydraatopname en een klein aantal familieleden met overgewicht. De mate van overgewicht, de vetverdeling en psychologische factoren bleken voor het succes niet van belang.¹

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

Gedurende een drie maanden durende inloop-periode kregen allen een intensieve maandelijks

begeleiding van een diëtist. Gemiddeld daalde het lichaamsgewicht 5 kg. Daarmee bereikte 17% een glucosegehalte < 6mmol/l. Na 15 maanden van uitsluitend dieettherapie was dit percentage gedaald tot 14%. Uiteindelijk steeg bij tweederde van deze mensen het nuchter bloedglucosegehalte tot > 6 mmol/l, waardoor zij toch additionele therapie nodig hadden.²

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

noot 36

Geadviseerd wordt een beperking tot 10 energieprocent verzadigd vet. Als vervanging van het verzadigd vet kan worden gekozen uit koolhydraten met een ruime hoeveelheid oplosbare voedingsvezel en onverzadigd vet. Volgens deze richtlijnen dient de diabetes patiënt 50% van de energetische waarde van de voeding via koolhydraten te verwerven.¹

Katan noemt drie redenen voor deze aanbeveling:

- het dieet is volumineus zonder veel calorieën te bevatten;
- de vezels in een koolhydraatrijk dieet verlagen de postprandiale glucosepieken;
- de lage concentratie verzadigde vetten heeft theoretisch gezien een gunstig effect op de cardiovasculaire pathologie. In hoeverre hierbij onderscheid gemaakt dient te worden tussen enkelvoudig of meervoudig onverzadigde vetten is nog onduidelijk.²

De bijdrage van het dieet aan verlaging van de cholesterolspiegels is overigens niet geheel onomstreden.³
4

1. *Anoniem. Voedingsadvies bij Diabetes. Utrecht: CBO, 1993.*
2. *Katan M. Fats for diabetics. Lancet 1994;343:1518.*
3. *Boot CPM. Een cholesterolverlagend dieet is niet zinvol. Ned Tijdschr geneeskd 1997;52:2539-42.*
4. *Stalenhoef AFH. Cholesterolverlagende voeding is wel zinvol. Ned Tijdschr Geneeskd 1997;52:2543-5.*

noot 37

Hoewel het voedingsadvies voor mensen met diabetes mellitus type 2 niet hoeft af te wijken van de Richtlijnen Goede Voeding welke gelden voor de algemene bevolking, zullen de wijzigingen die naar aanleiding van de diabetes in de voeding aangebracht moeten worden vaak zoveel praktische vragen oproepen, dat de hulp van een diëtist nodig is. Beantwoording van deze vragen kost meer tijd dan de huisarts in de regel beschikbaar heeft en gedetailleerde kennis inzake voeding kan van de huisarts niet worden verwacht.

Anoniem. Voedingsadvies bij Diabetes. Utrecht: CBO, 1993.

noot 38

In het algemeen wordt bij toepassing van een energiebeperkt dieet na meer dan 3 maanden geen verdere afname van lichaamsgewicht gevonden. De in de vorige versie van deze Standaard geadviseerde periode van zes maanden bleek dan ook te lang.^{1 2}

1. *Van Doormaal JJ. Wat mag worden verwacht van het voedingsadvies bij diabetespatiënten? In: CBO-rapport Voeding bij diabetes. Utrecht: CBO, 1993.*
2. *Konings GPJM, Rutten GEHM, Wijkel D. Waarom werken huisartsen niet volgens de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2? Huisarts Wet 1995;38:602-7.*

noot 39

In onderzoek onder 55 patiënten die secundair faalden op eerste generatie sulfonylureumderivaten (tolazamide of het in Nederland niet verkrijgbare chloorpropamide) en 20 mg glyburide of 40 mg glipizide kregen voorgeschreven, daalde de glycosespiegel niet en bereikte niemand normoglycemie.¹ In ander onderzoek werd aan 24 patiënten die ondanks maximale therapie met tolbutamide of chloorpropamide slecht gereguleerd bleven, het tweede generatie middel glyburide gegeven. Slechts bij 4 van deze 24 patiënten lukte het daarmee normoglycemie te bereiken.² Vervanging van een eerste generatiemiddel door een tweede generatiemiddel lijkt dan ook in het algemeen weinig zinvol.

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

noot 40

De cijfers over het voorkomen van hypoglycemieën lopen uiteen. In een onderzoek werd bij 248 personen met diabetes mellitus type 2 die at random werden behandeld met gliclazide, glibenclamide of glipizide gedurende vijf jaar het optreden van hypoglycemieën bestudeerd: de incidentie was respectievelijk 2,3, 8,3 en 4,6%.¹ In het kader van de UK-Prospective Diabetes Study zijn 2520 nieuwe patiënten met diabetes 3 jaar lang at random behandeld met dieet, metformine, glibenclamide of insuline. Jaarlijks was het percentage patiënten waarbij in de verschillende groepen een ernstige hypoglycemie optrad respectievelijk: 0,2, 0,4, 1,3 en 1,4%.² Een later verslag van hetzelfde onderzoek waarbij nog meer patiënten zijn ingesloten geeft vergelijkbare cijfers.³ Berger heeft literatuuronderzoek naar het optreden van hypoglycemieën bij sulfonyleureumderivaten verricht en komt tot de conclusie dat de incidentie van ernstige hypoglycemie op 2 per 10.000 patiëntjaren kan worden gesteld, dus een factor 10 lager. De mortaliteit zou 10% bedragen. Hypoglycemieën blijken vooral voor te komen bij oudere patiënten, bij een verminderde nierfunctie, bij verminderde voedselinname en gelijktijdig gebruik van interacterende middelen als salicylaten, sulfonamiden en clofibrat.⁴

1. *Harrower ADB. Comparison of efficacy, secondary failure rate and complications of sulfonyleureas. J Diab Compl 1994;8:201-3.*
2. *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.*
3. *Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: A 9-year update of a randomized controlled trial on the effect of improved control on complications*

in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Int Med 1996;124:136-45.

4. Berger W. *Incidence of severe side effects during therapy with sulfonylureas and biguanides. Horm Metab Res 1985;suppl 15:11-5.*

noot 41

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

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

noot 42

In UK Prospective Diabetes Study (gemiddelde follow-up 10 jaar, gemiddelde leeftijd 53 jaar) werden 1704 patiënten met overgewicht (gemiddelde Quetelet index > 30) at random verdeeld over 3 groepen: 342 patiënten intensieve controle met metformine (metformine groep), 411 patiënten conventionele behandeling met primair alleen dieet (conventionele groep) en de overige 951 patiënten intensieve controle met chloorpropamide, glibenclamide of insuline (intensieve groep). Van de conventionele groep kreeg uiteindelijk 44% (volgens protocol) ook orale antidiabetica.¹ Een of meer ernstige hypoglycemiën (per jaar) traden op bij respectievelijk 0,7%, 0,6%, 2,5%, 0,3% en 0% van de dieet, chloorpropamide, glibenclamide, insuline en metformine groep. Er was geen sterfte door melkzuuracidose bij de metforminegroep. In de metformine groep in vergelijking met de intensieve groep daalde het absolute risico op enig met diabetes samenhangend eindpunt van 40,1 naar 29,8 per 1000 patiënten per jaar (ARR 10,3, p = 0,0034, NNT 97); er was ook een significant verschil met betrekking tot de totale sterfte (ARR 5,4, p = 0,021, NNT 185) en CVA's (ARR 2,9, p = 0,032, NNT 344) maar niet wat betreft de met diabetes gerelateerde sterfte of myocardinfarcten. Ook in vergelijking met de conventionele groep deed metformine het beter op de meeste eindpunten (enig met diabetes samenhangend eindpunt, aan diabetes gerelateerde sterfte, totale sterfte, myocardinfarct). Een tweede analyse bij patiënten (n = 536, gemiddelde follow-up 4 jaar) met normaal gewicht en overgewicht die primair met sulfonylureumderivaten behandeld werden en at random metformine erbij kregen of doorgingen met sulfonylureumderivaten liet een toename van de totale sterfte (ARR 11,2 p = 0,041, NNT 89) en diabetesgerelateerde sterfte (ARR 8,2 p = 0,039, NNT 122) zien ten nadele van de metformine/sulfonylureumgroep.

De vanwege haar hoge mortaliteit zo gevreesde melkzuuracidose komt indien rekening gehouden wordt met de voor metformine geldende contra-indicaties (nier- of leverinsufficiëntie, hypoxie bij hart- en vaatziekten en fors alcoholgebruik) vrijwel niet voor, namelijk ongeveer 3 keer op 100.000 patiëntjaren.²

3

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

1. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-65.*
2. *Bailey CJ, Turner RC. Metformin. N Engl J Med 1996;334:574-9.*
3. *Van der Kuy A. Metformine: kind met badwater weggegooid. Pharmaceutisch Weekblad 1985;120:66-78.*

noot 43



In de Essenstudie werden 96 patiënten met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende reageerden op dieet, at random verdeeld in 3 groepen: acarbose (3 dd 100 mg), glibenclamide (3,5-7 mg) of placebo. Vergeleken met de placebo-groep gaven acarbose en glibenclamide een even sterke daling van het HbA1c-percentages en de nuchtere en postprandiale glucosewaarden.¹

In een multicenter controlled clinical trial werden 316 patiënten met diabetes mellitus type 2 een jaar vervolgd, waarbij acarbose of placebo werd toegevoegd aan de bestaande therapie met dieet, metformine, een sulfonyleureumderivaat of insuline. Vergeleken met de placebo-groep deed acarbose het HbA1c dalen met 0,4 tot 0,9%.² Optimale tijd voor inname van acarbose bleek te zijn vlak voor de maaltijd bij vergelijking met 30 minuten er voor en 15 minuten na het begin.³

1. *Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24 weeks monotherapy with acarbose, glibenclamide or placebo in NIDDM patients. The Essen study. Diab Care 1994;17:561-6.*
2. *Chiasson J-L, Josse RG, Hunt JA, et al. The Efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Intern Med 1994;121:928-35.*
3. *Rosak C, Nitzche G, König P, et al. The effect of timing and the administration of acarbose on postprandial hyperglycaemia. Diab Med 1995;12:979-84.*

noot 44



Afhankelijk van de criteria voor instelling op insuline en de populatie wordt geschat dat uiteindelijk 30 tot 40% van de patiënten met diabetes mellitus type 2 insuline nodig zal hebben.^{1 2}

Het toegediende insuline compenseert het tekort aan endogeen insuline, stimuleert de opname van glucose in de cel en remt de excessieve glucoseproductie in de lever. Toediening van insuline heeft bovendien een gunstige invloed op het lipidspectrum. Potentiële nadelen zijn gewichtstoename, hyperinsulinemie, hypoglycemie en zout- en vochtretentie.³⁻⁵ Er is discussie over de vraag of insuliner therapie niet onbedoeld leidt tot een verhoging van de cardiovasculaire sterfte. In deze discussie kunnen twee studies worden genoemd.

In een trial onder 153 mannen van 40 tot 69 jaar met diabetes mellitus type 2 leidde intensieve behandeling met insuline echter tot verschil van het HbA1c-percentages van 2,07% ten opzichte van de controlegroep ($p < 0,001$).⁶ In de intensief behandelde groep (75 mannen, gemiddeld 60 \forall 6 jaar, Quetelet index 31 \forall 4 van wie uiteindelijk 25 multipale injecties daags kregen) ontwikkelden 18 een cardiovasculaire aandoening in de follow-up periode van 27 maanden, tegenover 9 van de 78 in de controlegroep ($p = 0,04$). Uiteindelijk concluderen de auteurs 'that a long term prospective trial is needed to assess the risk-benefit ratio of intensive insulin therapy for type 2 diabetes in patients who require it.'⁷

In een andere trial onder 620 patiënten met diabetes mellitus (ongeveer 80% type 2, 63% mannen) en een acuut myocard infarct werd het effect van standaardbehandeling in combinatie met een infuus van

insuline en glucose gedurende ten minste 24 uur gevolg door insuline behandeling onderzocht door deze te vergelijken met een controlegroep die enkel standaard behandeling ontving. De belangrijkste uitkomstmaat was de totale mortaliteit gedurende een gemiddelde follow-up van 3,4 jaar. In de behandelgroep van 306 patiënten overleden 102 mensen (33%), tegen 138 in de controlegroep van 314 personen (44%) (relatief risico 0,72; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,55 - 0,92; $p = 0,011$). Het effect was het grootst in een tevoren omschreven groep van 272 mensen die vooraf geen insuline kreeg en met een laag cardiocasculair risico.⁸

Aan deze twee studies kunnen geen definitieve conclusies worden verbonden. 'We hope that the United Kingdom Prospective Diabetes Study will resolve this major issue.'⁹

1. *De Sonnaville JJ. Structured care for patients with type 2 diabetes mellitus in general practice. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1998.*
2. *Reenders K, Van den Hoogen HJM, Van Weel C. Mortaliteit en morbiditeit bij een cohort NIDDM-patiënten. Huisarts Wet 1992;35:391-5.*
3. *Veltmaat LJ, Miedema K, Reenders K. Overschakeling op insuline bij NIADM-patiënten. Huisarts Wet 1995;38:608-13.*
4. *Koivisto VA. Insulin therapy in type-II diabetes. Diab Care 1993;16 (suppl):29-39.*
5. *Wolffenbuttel BHR, Sels JPJE, Rondas-Colbers GJWN, Menheere EPCA, Nieuwehuijzen Kruseman AC. Comparison of different insulin regimens in elderly patients with NIDDM. Diab Care 1996;19:1326-32.*
6. *Abraira C, Colwell JA, Nuttall FQ, et al. Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type 2 diabetes. Diab Care 1995;18:1113-23.*
7. *Abraira C, Colwell J, Nuttall F, et al. Cardiovascular events and correlates in the Veteran Affairs Diabetes Feasibility Trial. Arch Int Med 1997;157:181-8.*
8. *Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. BMJ 1997;314:1512-5.*
9. *Genuth S. Exogenous insulin administration and cardiovascular risk in non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Intern Med 1996;124:104-9.*

noot 45

Van Ballegooie et al beschreven hoe 51 van de 57 type 2 diabetes patiënten die insuline gingen spuiten met behulp van een diabetes verpleegkundige poliklinisch konden worden ingesteld. Klinische instelling was nodig bij onvermogen tot zelfcontrole of angst voor het zelf injecteren. Ernstige ontregelingen traden niet op. Na zes maanden was bijna 75% van de patiënten voor behandeling terugverwezen naar de huisarts.¹

Vanuit het Diabetes Centrum Rotterdam werden patiënten in de thuissituatie ingesteld op insuline. Retrospectief onderzoek bij 52 patiënten (gemiddelde leeftijd 63,5 jr, HbA1c percentage bij start gemiddeld 8,6 ∇ 1,6) toonde aan, dat na één jaar het HbA1c percentage gedaald was tot 7,7 ∇ 1,2. De auteurs berekenen dat thuisinstelling ongeveer f400,- per patiënt goedkoper is dan een poliklinische instelling.²

1. *Van Ballegooie E, Offerman JJG, Casparie AF. Poliklinische instelling op insuline bij patiënten met diabetes mellitus. Ned Tijdschr Geneesk 1990;134:68-70.*

2. *Van der Riet AAPM, Harteloh PPM, Rutten FFH. Instelling op insuline van patiënten met diabetes mellitus type 2 in de eerste lijn; goede resultaten bij geringe kosten. Ned Tijdschr Geneeskd 1995;139:508-12.*

noot 46



Door op meerdere momenten van de dag de bloedglucosespiegel te bepalen kan de basale en preprandiale insulinebehoefte door de patiënt zelf worden vastgesteld en de dosering eventueel worden aangepast. Voorwaarde is dat de patiënt eerst gedegen uitleg krijgt omtrent het gebruik van de meter en de strips, de streefwaarden en instructies over het eventueel aanpassen van de insulinedosering.^{1 2}

De te gebruiken bloedglucosemeter dient TNO-goedgekeurd te zijn. Voorts is het zaak de meter tenminste eenmaal per jaar te ijken.

De glucosewaarden verkregen door middel van zelfcontrole dienen in een diabetesdagboek genoteerd te worden en besproken te worden bij de controle op het spreekuur.¹

In theorie zou zelfcontrole kunnen leiden tot een beter compliance ten aanzien van dieet, lichaamsbeweging en medicatie; zelfcontrole zou met andere woorden de lifestyle veranderingen kunnen ondersteunen. In Nederland is een dergelijk effect aangetoond in een gerandomiseerd onderzoek waarbij zelfcontrole echter een onderdeel was van een uitgebreider programma.³ In 3 andere gerandomiseerde onderzoeken kon echter geen positief effect worden aangetoond.⁴⁻⁶ Cohen beschreef een programma van intensieve begeleiding en zelfcontrole waarin een aanzienlijk deel van de patiënten kon stoppen met medicatie. Er was evenwel geen controlegroep die geen zelfcontroles deed.⁷ Beschreven is dat zelfcontrole ook een negatieve invloed op het welbevinden van patiënten kan hebben.⁸ Voor de stelling dat zelfcontrole leidt tot een betere metabole regulatie van patiënten met diabetes mellitus type 2 bestaat al met al onvoldoende bewijs. Mogelijk dat geselecteerde groepen wel baat hebben bij zelfcontrole. Hierbij valt te denken aan patiënten met een slechte instelling en (sub)maximale behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen welke mogelijk toch op insuline moeten worden ingesteld.

Zelfcontrole materiaal gebruikt door patiënten die nog met orale middelen worden behandeld, wordt op dit moment nog niet zonder meer door alle ziektekostenverzekeraars vergoed. Bij een aantal is het noodzakelijk vooraf om toestemming te vragen.

1. *American Diabetes Association. Consensus statement. Self monitoring of blood glucose. Diabetes Care 1997;17:81-6.*
2. *Patrick AW, Gill GV, MacFarlane IA, Cullen A, Power E, Wallyahmed M. Home glucose monitoring in type 2 diabetes: is it a waste of time? Diabetic Med 1994;11:62-65*
3. *Rutten G, Van Eijk J, De Nobel E, Beek M, Van der Velden H. Feasibility and effects of a diabetes 2 protocol with blood glucose self-monitoring in general practice. Fam Pract 1990;7:273-8.*
4. *Fontbonne A, Billault B, Acosta M, et al. Is glucose self-monitoring beneficial in non-insulin-treated patients? Results of a randomized comparative trial. Diabetes and Metabolism 1989;15:255-60.*
5. *Allen BT, DeLong ER, Feussner JR. Impact of glucose self-monitoring on non-insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. Randomised controlled trial comparing blood and urine testing. Diabetes Care 1990;13:1044-50.*
6. *Wing RR, Epstein LH, Nowalk MP, Scott N, Koeske R, Hagg S. Does self-monitoring of blood glucose levels improve dietary compliance for obese patients with type 2 diabetes*

mellitus? Am J Med 1986;81:830-6.

7. *Cohen M, Zimmet P. Self-monitoring of blood glucose levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Med J Aust 1983;2:377-80.*

8. *Gallichan M. Self monitoring of glucose by people with diabetes: evidence based practice. BMJ 1997;314:964-7.*

noot 47

Tegenover het voordeel dat er bij voortgezet gebruik van tabletten minder insuline nodig is, staat het nadeel dat de patiënt ook nog tabletten moet slikken. De bijwerkingen daarvan worden soms pas duidelijk als de patiënt met de tabletten stopt. Yki-Järvinen et al. behandelden 153 patiënten met diabetes mellitus type 2 (gemiddelde leeftijd 60 jaar, gemiddelde Quetelet index 28) welke slecht gereguleerd waren at random met vijf verschillende behandelingen: bloedglucoseverlagende tabletten plus NPH-insuline 's morgens voor het ontbijt (1) of voor het slapen (2), tweemaal daags een 30/70 mengsel kortwerkend/NPH-insuline (3), een viermaal daagse injectie kortwerkend insuline (4) en als controlegroep alleen tabletten (5). Gestreefd werd naar nuchtere bloedglucosespiegels van minder dan 7 mmol/l en postprandiale waarden van minder dan 10 mmol/l. Na drie maanden was het glyHb-percentage in de groepen 1-4 in gelijke mate gedaald. In groep 2 was de gewichtsstijging (1,2 v 0,5 kg) significant minder dan bij de andere insulinetherapieën (2,2 v 0,5 kg). Vergeleken met de controlegroep verbeterde het subjectieve welbevinden in alle insulinegroepen.¹

Ook uit een meta-analyse van 16 gecontroleerde studies blijkt dat met de combinatie van insuline met een sulfonylureumderivaat een vergelijkbare regulering als met insuline alleen bereikt kan worden, terwijl gemiddeld 12 E insuline per dag minder nodig zijn en het lichaamsgewicht niet toeneemt.² In een Nederlandse studie werden 95 patiënten met diabetes type 2 (gemiddelde leeftijd 68 jaar, 58 vrouwen) met een slecht gereguleerde diabetes ondanks maximale therapie met tabletten gerandomiseerd naar ofwel een tweemaal daagse insuline injectie, ofwel de combinatie van glibenclamide met een injectie NPH-insuline voor het slapen, ofwel een injectie voor het ontbijt. Na 6 maanden werden in alle drie de groepen vergelijkbaar goede resultaten behaald. Eenderde van de patiënten die startten met één injectie bleken een tweede injectie nodig te hebben voor een adequate metabole regulering. De combinatietherapie was 20% duurder.³ Lange-termijneffecten van de gecombineerde behandeling zijn onbekend.⁴

1. *Yki-Järvinen H, Kaupliia M, Kajunsuu M, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1992;327:1426-33.*

2. *Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonyleurea combination therapy in type 2 diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. Arch Intern Med 1996;156:259-64.*

3. *Wolffenbuttel BHR, Sels JP, Rondas Colbers GJWM, Menheere PCA, Nieuwenhuysen Krusemans AC. Comparison of different insulin regimens in elderly patients with NIDDM. Diab Care 1996;19:1326-32.*

4. *Scheen AJ. Insulin-sulfonyleurea combination therapy: the pros and cons. Int Diab Monit 1996;8:6-7.*

noot 48

De meest gebruikte insulinepreparaten in Nederland zijn:

- snel werkend insuline-analoog Lispro. Dit werkt 4 tot 6 uur. Tot dusver wordt het vooral gebruikt

- bij patiënten met diabetes mellitus type I in een basaal-bolusschema of insulinepomp;
- gewoon humaan kortwerkend insuline. Werkt 6-8 uur;
 - middellang werkend, humaan NPH-insuline. Werkt 12-18 uur. Hierbij is de resorptie vanuit het subcutane weefsel vertraagd door binding aan protamine;
 - langwerkend humaan zink-insuline. Werkt 18-24 uur. Hierbij is de resorptie vanuit het subcutane weefsel vertraagd door binding aan zink;
 - mengsels van kortwerkend en NPH-insuline in verhoudingen van 10:90 tot 50:50.

In het algemeen geldt hoe langer de opgegeven werkzaamheid, des te variabelere de werkingsduur en onvoorspelbaarder het effect. Insuline wordt in Nederland vrijwel uitsluitend met behulp van een gebruiksvriendelijke pen geïnjecteerd. Alleen bij zinkinsuline is dit niet mogelijk; dit preparaat wordt om die reden weinig meer gebruikt. Snel of kortwerkend insuline wordt meestal gebruikt om hoge bloedglucosewaarden na de maaltijden of tijdens intercurrente infecties te voorkomen of te bestrijden.

noot 49

De ervaring leert dat verhoging van de hoeveelheid NPH-insuline boven de 40E zelden leidt tot een verdere daling van de nuchtere en/of postprandiale bloedglucosewaarden. Deze grens voor de overgang naar twee maal daagse injecties is overigens arbitrair.

noot 50

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

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

noot 51

In een grootschalig lange termijn onderzoek bij patiënten met diabetes (United Kingdom Prospective Diabetes study, UKPDS) werden 1148 patiënten met hypertensie en diabetes mellitus type 2 ingesloten (gem. leeftijd 58 jaar, gemiddelde bloeddruk bij randomisatie in de groepen 160/96). De patiënten werden at random verdeeld over 3 groepen: een streng behandelde groep (n = 400) die primair behandeld werd met captopril, een streng behandelde groep (n = 358) die primair behandeld werd met atenolol, en een minder streng behandelde groep bij wie captopril en atenolol zoveel mogelijk vermeden werden. In de minder streng behandelde groep diende de bloeddruk onder de 180/105 te blijven; na een gemiddelde follow-up duur van ruim 7 jaar was de bloeddruk gemiddeld 154/87. De resultaten van dit onderzoek worden beschreven in 2 afzonderlijke publicaties.^{1 2} Geconcludeerd wordt dat strenge bloeddrukbehandeling leidt tot een lagere gemiddeld bloeddruk dan de minder strenge aanpak (144/82 vs 154/87 mmHg).¹ Hiervoor waren in de strenger behandelde groep bij bijna 30% van de patiënten 3 of meer soorten antihypertensiva nodig. De absolute risicoreductie (ARR, het verschil tussen beide groepen in aantal gebeurtenissen per 1000 patiënt-jaren) in de streng behandelde groep verschilde significant ten opzichte van de andere groep ten aanzien van een willekeurig aan diabetes gerelateerd eindpunt (ARR

16,5, $p = 0,0046$, NNT 60), diabetes gerelateerde sterfte (ARR 6,6, $p = 0,019$, NNT 151), CVA's (ARR 5,1, $p = 0,013$, NNT 196), microvasculaire complicaties (ARR 7,2, $p = 0,0092$, NNT 138). Wat betreft myocardinfarcten en andere enkelvoudige eindpunten werd geen significant verschil bereikt met uitzondering van hartfalen (ARR 4,5, $p = 0,0043$, NNT 222) en fotocoagulatie van de retina (ARR 6,4, $p = 0,023$, NNT 156).¹ Het risico op verslechtering van de nierfunctie (micro-albuminurie, proteinurie, serumkreatinine) verschilde in het algemeen niet.

Als onderdeel van de HOT studie werden ruim 1500 patiënten met diabetes mellitus en hypertensie gemiddeld 3,8 jaar behandeld met de langwerkende calciumantagonist felodipine (78% gebruikte dit aan het einde van de studie) plus een ACE-remmer (41%), een bètablokker (28%) of een thiazidediureticum (circa 24%).³ Doel was onder andere het vaststellen van een verband tussen het optreden van HVZ en de hoogte van de DBD. In de subgroep patiënten met hypertensie en diabetes nam het absolute risico op een cardiovasculaire gebeurtenis af van 24,4 per 1000 patiëntjaren in de = 90 mm Hg groep, via 18,6 in de £ 85 mm Hg groep naar 11,9 in de = 80 mm Hg groep.

Een subgroepanalyse van de SHEP-studie, die expliciet betrekking heeft op patiënten met diabetes, beschrijft de effecten van verlaging van een verhoogde systolische druk (> 160 mmHg) bij 60-plussers ($n = 583$, gemiddelde leeftijd 70 jaar) met een normale diastolische druk (< 90 mmHg) en zonder veel bijkomende morbiditeit. Gestreefd wordt naar bloeddrukverlaging van ten minste 20 mmHg met 12,5 of 25 mg chloortalidon daags, indien noodzakelijk aangevuld met atenolol of reserpine. Het aantal majeure accidenten op vasculair gebied bedroeg na 5 jaar voor de patiënten met diabetes 31,5% in de placebo en 21,4% in de behandelgroep. Deze subgroepanalyse maakt niet duidelijk welk deel van de groep daadwerkelijk een bloeddrukverlaging naar om en nabij de 140 mm Hg onderging.⁴

Conclusie: verscheidene grote goed uitgevoerde studies tonen bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en hypertensie aan dat strenge bloeddrukcontrole (streefwaarden SBD = 150/145 en DBD = 85/80) het risico op macro- én microvasculaire complicaties reduceert en bovendien kosteneffectief is.⁵

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.
3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. For the HOT study group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
4. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al for the Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996;276:1886-92.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. *BMJ* 1998;317:720-6.

noot 52

Een van de discussiepunten in de werkgroep was of een groep antihypertensiva de voorkeur moet hebben bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en hypertensie. Het is aangetoond dat behandeling met

thiazidediuretica bij hypertensie de morbiditeit en mortaliteit aan HVZ verlagen.^{1 2} Uit subgroepanalyses blijkt dat dit ook geldt voor diabetes type 2 patiënten met hypertensie.³ In 1976 was al duidelijk dat antihypertensieve therapie de verslechtering van de nierfunctie vertraagde bij patiënten met insuline afhankelijke diabetes, hypertensie en proteinurie.⁴ Het lijkt waarschijnlijk dat behandeling met een thiazide diureticum bij patiënten met type 2 diabetes en hypertensie ook een nierbeschermend effect heeft.

Daarnaast is aangetoond dat behandeling met ACE-remmers de progressie van micro-albuminurie vertraagt, ook als de bloeddruk normaal is, en het ontstaan van nefropathie uitstelt (zie [noot 23](#)).

In de United Kingdom Prospective Diabetes Study (beschrijving zie noot 51) was een van de vraagstellingen of strenge bloeddrukbehandeling met captopril of atenolol voor- of nadelen had met betrekking tot de preventie van macrovasculaire of microvasculaire complicaties van diabetes mellitus type 2.^{5 6} Beide middelen bleken even werkzaam bij de vermindering van de bloeddruk en bij de reductie van macrovasculaire complicaties. Er was geen verschil tussen de captoprilgroep en de atenololgroep na negen jaar met betrekking tot nierfunctieverlies of progressie van retinopathie. In de atenololgroep was de therapie-ontrouw op de lange duur groter dan in de captoprilgroep (26% vs. 20%) door het optreden van klachten als claudicatio, bronchospasmen of impotentie.

In een commentaar over de plaats van calciumantagonisten onder andere bij patiënten met hypertensie en diabetes worden drie studies besproken die verschillende calciumantagonisten vergelijken met hydrochloorthiazide,⁷ fosinopril,⁸ en enalapril.⁹ Beide studies met ACE-remmers en in mindere mate de studie met hydrochloorthiazide rapporteren minder cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit in vergelijking met de groepen die behandeld werden met calciumantagonisten. In een commentaar wordt besproken dat er op deze studies en de analyse van de resultaten het een en ander aangemerkt kan worden (kleine aantallen, geen vergelijking met placebo, secundaire analyses/geen primaire eindpunten).¹⁰ In de in noot 51 besproken HOT studie werd reductie van macrovasculaire complicaties aangetoond bij patiënten met hypertensie en diabetes mellitus II die een langwerkend calciumantagonist gebruikten vaak in combinatie met een ACE-remmer, een bètablokker en/of een thiazidediureticum. De bijdrage van de afzonderlijke middelen is niet geanalyseerd.

Conclusie: van diuretica, ACE-remmers en bètablokkers en combinaties daarvan bestaan goed uitgevoerde studies die de reductie van macro- en microvasculaire complicaties bij patiënten met diabetes type 2 en hypertensie aantonen. Een duidelijke voorkeur kan op grond van het bewijs niet uitgesproken worden. Dat de bloeddruk voldoende verlaagd wordt, lijkt belangrijker dan met welk middel voorzover het de genoemde 3 groepen antihypertensiva betreft.¹¹ Op pragmatische gronden zoals de lagere prijs van thiazidediuretica in vergelijking met bètablokkers en ACE-remmers heeft de werkgroep een stappenplan geformuleerd.

1. Mulrow CD, Cornell JA, Herrera CR, Kadri A, Farnett L, Aguilar C. Hypertension in the elderly. Implications and generalizability of randomized trials. *JAMA* 1994;272:1932-8.
2. Macmahon S, Rodgers A. The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *Clin Exper Hypertension* 1993;15:967-78.
3. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1998;158:741-51.
4. Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetes with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 1976;36:383-8.

5. *UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-13.*
6. *UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998;317:713-20.*
7. *Byington RP, Craven T, Furberg CD, Pahor M. Isradipine, raised glycosylated haemoglobin, and risk of cardiovascular events. Lancet 1997;350:1075-6.*
8. *Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diab Care 1998;21:597-603.*
9. *Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insuline dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med 1998;338:645-52.*
10. *OStanton AV. Calcium channel blockers. The jury is still out on whether they cause heart attacks and suicide. BMJ 1998;316:1471-3.*
11. *IMogensen CE. Combined high blood pressure and glucose in type 2 diabetes: double jeopardy. British trial shows clear effect of treatment, especially blood pressure reduction. BMJ 1998;317:693-4.*

noot 53

Over het feit dat reductie van de serumcholesterolspiegel met cholesterolsyntheseremmers belangrijk bijdraagt aan de preventie van hartinfarcten en coronaire hartdood, bestaat sedert de verschijning van de drie grote trials terzake geen discussie meer.¹⁻³ Hoewel een subgroepanalyse van de resultaten bij de 202 patiënten met diabetes mellitus type 2 die deelnamen aan de 4S studie niet in het protocol was opgenomen, levert analyse van de resultaten sterke aanwijzingen op dat eenzelfde risicoverlagend effect ook bij hen optreedt.⁴ Alle studies overziend blijken de baten van cholesterolsyntheseremmers toe te nemen naarmate het uitgangsriscico voor hart- en vaatziekten groter is.⁵⁻⁶ Patiënten met diabetes mellitus type 2 behoren onafhankelijk van de aanwezigheid van andere risicofactoren tot de hoogste risicogroepen. Met name naar aanleiding van de 4S-studie is er wel voor gepleit geen onderscheid te maken tussen patiënten met diabetes mellitus type 2 met en zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis en hen allen te behandelen met cholesterolsyntheseremmers,⁷ doch daarover bestaat geen consensus.⁸ De richtlijnen uit deze standaard zullen in de praktijk leiden tot het voorschrijven van cholesterolsyntheseremmers aan het merendeel van de patiënten met diabetes mellitus type 2 tussen de 50 en 70 jaar. De marginale verschillen tussen deze standaard en de CBO-consensus Cholesterol worden veroorzaakt door de keuze van de werkgroep de indicaties zo eenvoudig mogelijk te beschrijven.⁹

1. *The Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9.*
2. *Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1993;333:1301-7.*
3. *Sacks FM, Pasternak RC, Gibson CM, et al. Effect on coronary atherosclerosis of decrease in plasma cholesterol concentrations in normocholesterolic patients. Lancet 1994;344:1182-6.*
4. *Pyörälä K, Pedersen T, Klekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the*

- Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diab Care 1997;20:614-20.*
5. *Westendorp RGJ, Smelt AHM. Cholesterol syntheseremmers: een cholesterolverlaging voor iedereen? Ned Tijdschr Geneesk 1996;140:411-4.*
 6. *Grobbee DE, Hoes AW. Cholesterolverlaging met cholesterol-syntheseremmers. Geneesmiddelenbulletin 1997;31:99-103.*
 7. *Haffner SM. The Scandinavian simvastatin survival study subgroup analysis of diabetic subjects: implications for the prevention of coronary heart disease. Diabetes Care 1997;20:469-74.*
 8. *Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia in NIDDM. Int Diab Monit 1996;8:1-7.*
 9. *CBO. Consensus Cholesterol, tweede herziening. Utrecht: CBO, 1998.*

noot 54

Dit uitgangspunt sluit aan bij de recente Consensus Cholesterol en is afgeleid van de combinatie van medisch-inhoudelijke en gezondheidspolitieke overwegingen. Bij patiënten zonder diabetes vond de consensus-werkgroep een absoluut tienjaars risico op het ontstaan van manifest hart-/vaatliden tussen 23% op veertigjarige leeftijd en 28% op 70-jarige leeftijd het meest aanvaardbare 'afkappunt'. De kosten van deze behandelstrategie worden geschat op f 40.000,- per gewonnen levensjaar. Bij de daartoe gemaakte risico-analyse is uitgegaan van de Framingham-studie, waarbij gecorrigeerd is voor het hogere risico op hart- en vaatziekte dat patiënten met diabetes lopen. Bij patiënten met diabetes is gekozen voor een lagere risicogrens, omdat het Framingham-model waarschijnlijk een te lage inschatting geeft van het absolute risico.

CBO. Consensus Cholesterol, tweede herziening. Utrecht: CBO, 1998.

noot 55

De voornaamste reden om hier niet de totaalcholesterol/HDL-cholesterolratio te gebruiken, is dat ook de cholesteroltrials zich richtten op het verlagen van totaalcholesterolgehalten. In de 4S en de CARA-studie werd geen gunstig effect meer gevonden bij LDL-cholesterolconcentraties < 3,2 mmol/l. Deze LDL-concentratie komt ongeveer overeen met een totaalcholesterol van 5 mmol/l.

noot 56

De genoemde streefwaarde van 140/80 volgt niet onmiddellijk uit de trials met ACE-remmers waarin werd gewerkt met gefixeerde doseringen, doch is hier noodzakelijk om de dosering van de ACE-remmer van keus te begrenzen. Vergelijk ook [noot 52](#) over de behandeling van hypertensie. Het alternatief: restrictie van de behandeling met ACE-remmers tot de middelen en de doseringen welke toevallig in de trials gebruikt werden, is evenzeer arbitrair. Opgemerkt zij dat beperking van de micro-albuminurie bepaling tot patiënten met diabetes mellitus type 2 jonger dan 50 jaar met een tensie van hoger dan 140/80 evenmin een bruikbare oplossing biedt voor dit probleem, daar de aanwezigheid van micro-albuminurie bij dergelijke patiënten in deze standaard ook geldt als indicatie voor behandeling met een cholesterol-syntheseremmer.

noot 57

Volgens de CBO-consensus Cholesterol bestaat er een beperkte indicatie voor medicamenteuze cholesterolverlaging bij patiënten met diabetes mellitus type 2 jonger dan 50 jaar. Omdat van micro-albuminurie vaststaat dat het een sterke voorspeller is voor het optreden van cardiovasculaire mortaliteit, heeft de werkgroep gemeend dat wanneer deze al bij de jongere patiënt met diabetes gevonden wordt, het beleid minder afwachtend moet zijn. De werkgroep veronderstelt dat de patiënten onder de 50 jaar die volgens de CBO-consensus Cholesterol behandeld moeten worden (met name mannen met een belaste familie-anamnese die roken en een cholesterol/HDL-cholesterol ratio > 6 hebben) aanzienlijk overlappen met de groep patiënten met diabetes met micro-albuminurie.

CBO. Consensus Cholesterol, tweede herziening. Utrecht: CBO, 1998.

noot 58

Uit veel onderzoek blijkt dat blijvende gewichtsvermindering vaak moeilijk haalbaar is. Om patiënten te motiveren om het gewicht zo veel mogelijk te beheersen bestaat er consensus voor de driemaandelijke gewichtsbepaling. Stijging van het lichaamsgewicht gaat gepaard met toename van de insulineresistentie en verslechtering van de glucoseregulatie.^{1 2}

1. *Blonk MC. Weight reduction in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multidisciplinary approach [dissertatie]. Vrije Universiteit: Amsterdam, 1994.*
2. *Krentz AJ. Insulin resistance. BMJ 1996;313:385-9.*

noot 59

Niet nuchtere bloedglucosewaarden variëren te veel en zijn sterk afhankelijk van de tijdsduur na de voorafgaande maaltijd.^{1 2} Het capillair nuchter bloedglucosegehalte blijkt in diverse onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die met dieet en orale bloedglucose verlagende medicatie worden behandeld, redelijk te correleren met zowel het HbA1c-percentages als de gemiddelde bloedglucosespiegel over meerdere dagen (Pearson-r tussen nuchter bloedglucose en HbA1c: 0,70-0,80).³⁻⁵ Dit is niet het geval bij patiënten die met insuline worden behandeld. Voor de momentane regeling is bij insuline gebruikers een vierpuntsdagcurve een goede richtlijn. De waarden zijn wel afhankelijk van tijdstip, aard en dosering van de geïnjecteerde insuline. Voor de glucose regulatie op de lagere termijn is evenals bij tabletgebruikers het glyHb-percentages de beste parameter.

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

huisartspraktijk [dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1992.

noot 60

In een prospectief onderzoek naar het voorkomen van neuropathie bij 133 patiënten met diabetes mellitus type 2 en 144 personen zonder deze ziekte blijkt na 10 jaar 48% melding te maken van paresthesieën versus 10% van de controles ($p < 0,01$). Bij de start van dit onderzoek was dit 10% vs. 4% ($p = 0,04$). In de groep patiënten met diabetes blijkt het voorkomen van paresthesieën samen te hangen met de glucoseregulatie.¹

In een gecontroleerde studie werden de libido, de seksuele opwinding, de erectiesterkte, de coïtusfrequentie en de seksuele bevrediging van 40 mannen met diabetes vergeleken met die van 40 mannen zonder diabetes. Er werd gecontroleerd voor leeftijd, comorbiditeit en medicijngebruik. Op alle genoemde aspecten scoorden de mannen met diabetes lager. Er was geen verschil tussen type I en type 2 diabetes in het voorkomen van seksuele problemen.²

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

noot 61

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

Eriksson J, Taimela S, Koivisto VA. Exercise and the metabolic syndrome. Diabetologia 1997;40:125-35.

noot 62

Aangetoond is dat blindheid ten gevolge van diabetische retinopathie in 60-70% van de gevallen kan worden voorkomen door tijdige behandeling met lichtcoagulatie. Periodieke fundoscopie is daartoe essentieel.¹ De aanbeveling bij patiënten met diabetes mellitus type 2 spoedig na het stellen van de diagnose fundoscopie te verrichten, berust op het gegeven dat in 15-20% van de gevallen dan reeds diabetische retinopathie aanwezig is, naar alle waarschijnlijkheid doordat de diabetes reeds meerdere jaren aanwezig was.² Uit onderzoek is gebleken dat huisartsen door de bank genomen onvoldoende expertise bezitten om de fundus adequaat te kunnen beoordelen.³ De aanbeveling om bij afwezigheid van diabetische retinopathie ten tijde van ontdekking van de diabetes, bij normotensie en een goede glucoseregulatie met 2-jaarlijkse controles te volstaan komt overeen met de CBO-consensus terzake.⁴

1. *ETDRS Group: Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Ophthalmology 1991;98:766-85.*
2. *Jong PTVM. De screening op diabetische retinopathie. Ned Tijdschr Geneeskd*

1993;137:1701-5.

3. *Reenders K, Van Weel C. Screening for diabetic retinopathy by general practitioners. Scand J Prim Health 1992;10:306-9.*
4. *CBO/NDF. Diabetische retinopathie. Utrecht: CBO, 1998.*

noot 63

Retrospectief onderzoek in een groepspraktijk bij 69 patiënten met diabetes mellitus type 2 gedurende 10 jaren (totaal 376 patiëntjaren) leverde 161 aan de huisarts gepresenteerde infecties op (0,45/patiënt/jaar). Twee van deze infecties leidden tot ziekenhuisopname: één wegens dehydratie, de andere vanwege een hyperglycemisch coma. Dertien keer werd medische hulp ingeroepen voor een hypoglycemie, tien daarvan deden zich voor bij met insuline behandelde patiënten.

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

noot 64

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

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

