

Dr. A.G. Lieveise (red.)



# LEIDRAAD DIABETES MELLITUS TYPE 2

glucoseregulatie



Bohn  
Stafleu  
van Loghum

Springer Media

# **Leidraad Diabetes mellitus type 2**

## glucoseregulatie



# Leidraad **Diabetes mellitus type 2**

## glucoseregulatie

Onder redactie van:  
Dr. A.G. Lieveise  
internist-vasculair geneeskundige  
Maxima Medisch Centrum, Eindhoven



Bohn  
Stafleu  
van Loghum

Springer Media

HOUTEN 2016

© 2016 Bohn Stafleu van Loghum, onderdeel van Springer Media BV, Houten

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enig andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16b Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, Stb. 351, zoals gewijzigd bij Besluit van 23 augustus 1985, Stb. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 3051, 2130 KB Hoofddorp). Voor het overnemen van (een) gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Tweede editie

ISBN 978 90 368 1014 2

NUR 870/871/879

Boekvormgeving: Designworks, Breda

Bohn Stafleu van Loghum

Het Spoor 2

Postbus 246

3990 GA Houten

[www.bsl.nl](http://www.bsl.nl)



# Inhoudsopgave

Voorwoord 7

## 1. Inleiding 9

## 2. Symptomen, complicaties en oorzaken 11

- 2.1 Symptomen 11
- 2.2 Klachten door complicaties 11
- 2.3 Oorzaken 12

## 3. Diagnostiek en risico-inventarisatie 17

- 3.1 Diagnostiek 17
- 3.2 Risico-inventarisatie bij vastgestelde DM2 (NHG) 20

## 4. Therapie 21

- 4.1 Streefwaarden 23
- 4.2 Stappenplannen/patientprofielen 24
  - 4.2.1 NHG 24
  - 4.2.2 NICE-guideline 26
  - 4.2.3 ADA/EASD 28
  - 4.2.4 Finnish diabetes treatment guidelines 30
- 4.3 Middelen 31
  - 4.3.1 Groepen bloedglucoseverlagende middelen 31
  - 4.3.2 Incretinemodulerend 40
  - 4.3.3 SGLT2-remmers 44
  - 4.3.4 Insuline 46
- 4.4 Controle 46

- 4.5 Consultatie/verwijzing 48
- 4.6 Alarmsymptomen ontregeling 49

## **5. Acute hyperglykemie 51**

## **6. Hypoglykemie 53**

## **7. Zwangerschap en diabetes 59**

- 7.1 Diabetes gravidarum 59
- 7.2 Diabetes mellitus type 1 en 2 63
- 7.3 Bevalling en kraambed 66

## **Bijlagen**

- 1 Schema voor de benadering van een comateuze patient 69
- 2 Nieuwe NDF Voedingsrichtlijn 2015 70
- 3 Finnish diabetes treatment guidelines 79
  - Recente diagnosestelling – nieuwe richtlijnen 80
  - Chronische diabetes – nieuwe richtlijnen 82
  - Morbide obesitas – nieuwe richtlijnen 84
  - Oudere patiënt – nieuwe richtlijnen 86
  - Beroep in de transportsector – nieuwe richtlijnen 88
  - Verminderde nierfunctie – nieuwe richtlijnen 90
- 4 Landelijke Transmurale Afspraak Chronische nierschade 92
- 5 Bronnen 97



## Voorwoord

Voor u ligt de tweede editie van de *Leidraad Diabetes mellitus type 2*. Bij het samenstellen van de inhoud is uitgegaan van de behoefte in de dagelijkse praktijk van professionals die de zorg voor patiënten met diabetes mellitus type 2 uitvoeren en inhoud geven. U kunt de Leidraad gebruiken om snel en gemakkelijk bepaalde zaken te checken. Vooral hoop ik dat deze aanzet tot nadenken over de diverse mogelijkheden om patiënten zo goed mogelijk te begeleiden.

Deze Leidraad is een samenvatting van alle relevante informatie die verder reikt dan alleen de NHG-standaard. Het biedt u in overzichtelijke opsommingen, tabellen en stroomdiagrammen de basisinformatie over de symptomen, diagnostiek en behandeling van diabetes mellitus type 2. De meeste gegevens zijn gebaseerd op de Nederlandse richtlijnen (NHG en NIV). Om een zo volledig mogelijk beeld te geven zijn ook de buitenlandse richtlijnen opgenomen in deze Leidraad, zonder waardeoordeel, puur ter informatie. Zoals het stappenplan van de NICE-guideline (UK), de ADA/EASD waarin de nieuwe – incretinemodulerende – middelen zijn verwerkt en de Finse richtlijn waarin gewerkt wordt met patiëntprofielen.

Ik hoop dat deze uitgave voor u daadwerkelijk een leidraad zal betekenen in de dagelijkse praktijk.

Dr. Louis Lieverse



# 1. Inleiding

In 2013 was bij ongeveer 800.000 mensen diabetes vastgesteld. Dit aantal is snel groeiende. Er wordt verwacht dat er in Nederland in 2025 zo'n 1,4 miljoen mensen met diabetes zijn. Diabetes kan ernstige gevolgen met zich meebrengen. In geval van niet-optimale behandeling kan de levensverwachting behoorlijk dalen en kan de aandoening leiden tot allerlei complicaties, waaronder hart- en vaatziekten.

Voor de sterke toename van diabetes is een aantal factoren verantwoordelijk:

- de dubbele vergrijzing;
- langer leven met diabetes;
- eerdere ontdekking;
- toename van aantal mensen met overgewicht;
- afname van dagelijkse lichamelijke inspanning.

De prevalentie en incidentie stijgen met de leeftijd: boven 70 jaar heeft meer dan 10% van de mensen diabetes. De dubbele vergrijzing (meer mensen worden oud en leven langer) zal daarom leiden tot meer mensen met diabetes. Een aantal mensen met diabetes is nog niet als zodanig bekend, en wordt daarom nog niet behandeld. Halverwege de jaren negentig van de vorige eeuw werd geschat dat ongeveer de helft van alle type-2-diabetespatiënten niet was geïdentificeerd. Sindsdien is case-finding ter opsporing van diabetes in de huisartspraktijk in Nederland gebruikelijk geworden.

Wie minstens een keer per drie jaar de glucose laat bepalen bij de patiënten > 45 jaar die behoren tot de in tabel 1.1 genoemde categorieën, krijgt een praktijkpopulatie zonder ‘onontdekte’ mensen met diabetes type 2. Voor personen van Hindoestaanse afkomst wordt een leeftijdsgrens van 35 jaar aangehouden.

**Tabel 1.1 Risicofactoren voor diabetes mellitus type 2**

Diabetes type 2 bij ouders, broers of zussen
Hypertensie (syst. > 140 mmHg of behandeling)
Manifeste hart- en vaatziekten (of verhoogd risico hierop)
Vetstofwisselingsstoornis (HDL ≤ 0,90 mmol/l; TG ≥ 2,8 mmol/l)
Van Turkse, Marokkaanse, Surinaamse of Hindoestaanse afkomst
BMI ≥ 27 kg/m <sup>2</sup>
Zwangerschapsdiabetes

\* Bloedglucosebepaling jaarlijks gedurende 5 jaar, daarna om de 3 jaar.

Bij diabetes mellitus type 2 kunnen de volgende complicaties optreden.

- Aan hart- en vaatziekten overlijdt 70% van de patiënten. Dat komt niet alleen door de verhoogde bloedglucose, maar vooral door de vaak daarmee gepaard gaande hypertensie en een gestoord vetspectrum.
- De verwachting is dat nefropathie in de toekomst vaker zal optreden, omdat patiënten op steeds jongere leeftijd diabetes mellitus type 2 krijgen en de levensverwachting toeneemt doordat de cardiovasculaire risicofactoren beter behandeld worden.
- Jaarlijks krijgt in Nederland ongeveer 2% van de mensen met diabetes een diabetisch ulcus en ondergaat 0,6% een amputatie.
- Blindheid en slechthziendheid komen bij diabetes niet zelden voor, als gevolg van fundus- en lensafwijkingen. Ongeveer een op de zeven patiënten met diabetes type 2 is bekend met diabetische retinopathie.



## 2. Symptomen, complicaties en oorzaken



### 2.1 Symptomen

Klassieke symptomen berusten op de hyperglykemie.

- Glucosurie
- Polyurie
- Droge mond
- Gewichtsverlies
- Moeheid

Deze klassieke symptomen ontbreken vaak bij oudere mensen.

Aspecifieke klachten

- Jeuk door uitdroging huid
- Moeheid
- Gewichtsverlies
- Visusklachten, wazig zien
- Schimmelinfecties

### 2.2 Klachten door complicaties

- Mononeuropathie: een klapvoet (n. peroneus)
- Neuropathie van de n. femoralis
- Dubbelzien door een aantasting van de n. abducens
- Retinopathie

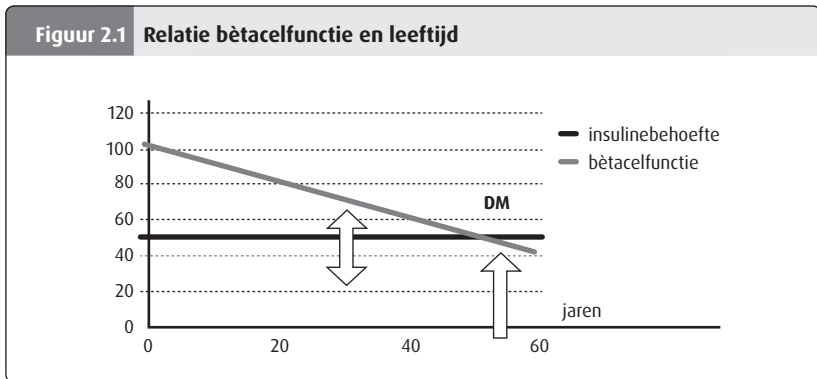
- Myocardinfarct
- CVA
- Gastroparese

### 2.3 Oorzaken

Bij diabetes mellitus type 2 is er sprake van een relatief tekort aan insuline, waardoor er een chronische hyperglykemie ontstaat. Dit tekort komt door twee met elkaar samenhangende mechanismen:

- een verminderde insulineproductie in de bètacellen van de alveesklier;
- een verminderde werking van de insuline in de spieren, lever en vetcellen: insulineresistentie.

De erfelijkheid bepaalt hoe steil de curve in figuur 2.1 loopt. Of iemand ook echt diabetes krijgt, hangt vervolgens af van het al dan niet aanwezig zijn van insulineresistentie en de daarmee samenhangende insulinebehoefte.



Insulineresistentie heeft echter nog meer gevolgen dan alleen het optreden van hyperglykemie; er ontstaat een metabool syndroom. De meest gebruikte definitie hiervan staat vermeld in tabel 2.1. Wie een metabool syndroom heeft, loopt een verhoogde kans op het krijgen van hart- en vaatziekten.

### Tabel 2.1 Het metabool syndroom (NCEP/ATP III criteria)

Ten minste 3 van de volgende 5 risicofactoren zijn aanwezig.

- Centrale adipositas, dat wil zeggen een vergrote buikomvang: > 88 cm (vrouwen) / > 102 cm (mannen)
- Verhoogd triglyceridegehalte: > 1,7 mmol/l
- Verlaagd HDL-cholesterol < 1,0 mmol/l (mannen) / < 1,3 mmol/l (vrouwen)
- Bloeddruk  $\geq 130$  /  $\geq 85$  mmHg of behandeld worden voor hypertensie
- Nuchtere bloedglucose > 5,6 mmol/l

### Tabel 2.2 Diverse vormen van diabetes mellitus

#### **Type 1a** (afhankelijk van insuline, auto-immuungene)

- klinisch: dorst, polyurie, vermagering, neiging tot keto-acidose
- immunogene leidend tot destructie van bètacellen (antistoffen tegen eilandjes, antistoffen tegen glutaminezuurdecarboxylase (LADA<sup>\*</sup>), associatie met HLA-DR3 en -DR4, virale infectie soms uitlokkend moment)
- soms in samenhang met andere auto-immuunziekten van de schildklier, de bijnier of met pernicieuze anemie, ontstaan op latere leeftijd

#### **Type 1b** (afhankelijk van insuline, idiopathisch)

- idiopathisch zonder aanwijzingen voor auto-immuniteit of associatie met bepaalde HLA-typen
- perioden met neiging tot keto-acidose
- vooral bij mensen van Aziatische of Afrikaanse origine

#### **Type 2**

- klinisch: geleidelijk begin, weinig neiging tot keto-acidose, vaak gepaard gaand met adipositas (met overgewicht 85%, zonder overgewicht 15%)
- zeker initieel niet afhankelijk van insuline
- met voornamelijk insulineresistentie en een relatief insulinetekort of vooral een insulinesecretiedefect met tevens insulineresistentie
- sterk erfelijke tendens
- geen auto-immuudestructie van bètacellen
- vaker voorkomend bij mensen met hypertensie en/of dyslipidemie en bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes in de anamnese

\* LADA (Latent Auto-immune Diabetes in Adults)

**Tabel 2.2** Diverse vormen van diabetes mellitus  
vervolg

### **Zwangerschapsdiabetes** (zie hiervoor hoofdstuk 7)

#### **Andere typen van diabetes**

- genetische defecten:
  - van de bètacelfunctie:
    - mody 1 (chromosoom 20q)
    - mody 2 (chromosoom 7p)
    - mody 3 (chromosoom 12)
    - mitochondriale DNA-afwijkingen
  - van de insulinerwerking:
    - type-A-insulineresistentie bij acanthosis nigricans
    - lipotrofe diabetes mellitus
    - leprechaunisme
    - aandoeningen van de pancreas  
chronische pancreatitis, uitgebreid carcinoom, hemochromatose, mucoviscidose, pancreatomie
    - Endocriene aandoeningen met hormoonoverproductie, acromegalie, feochromocytoom, glucagonoom, hyper-aldosteronisme, hyperthyreoïdie, somatostatinoom, syndroom van Cushing

Vooraf bij mensen met een BMI < 27 kg/m<sup>2</sup> dient bij de diagnosestelling extra aandacht te bestaan voor het type diabetes. Er bestaan enkele varianten van diabetes die kunnen lijken op diabetes mellitus type 2: maturity-onset diabetes of the young (MODY) en latent autoimmune diabetes in adults (LADA).

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

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

Bron: NHG <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-diabetes-mellitus-type-2-derde-herziening>

**Tabel 2.2** Diverse vormen van diabetes mellitus  
vervolg

**Diabetes en glucose-intolerantie uitgelokt door geneesmiddelengebruik en hyperalimentatie**

glucocorticoïden, thiazidediuretica, bètablokkerende geneesmiddelen, fenothiazinen, isoniazide, nicotinezuur, parenterale voeding

**Ontstekingen**

meest bij patiënten met HLA-typen zoals bij type 1a: Cocksackie-virus, cytomegalovirus, adenovirus, bofvirus

**Overige erfelijke vormen**

porfyrie, Downsyndroom, Turner-syndroom, Klinefelter-syndroom, Prader-Willy-syndroom

**Zeldzame vormen van immune diabetes**

onder andere stiff-man syndroom, antistoffen tegen insulinerceptor bij SLE



## 3. Diagnostiek en risico-inventarisatie

### 3.1 Diagnostiek

Indien een patiënt de klassieke symptomen van diabetes heeft, is de diagnose zeer waarschijnlijk. Als een willekeurige capillaire bloedglucosemeting op dat moment  $> 11$  mmol/l aangeeft, is de diagnose bevestigd.

Maar bij type 2 ontbreken de klassieke symptomen nogal eens. De beste test om de diagnose te stellen is dan de nuchter bepaalde glucosewaarde. Nuchter betekent: gedurende 8 uur vóór de meting geen voedselinname, hoogstens wat vocht zonder glucose. Deze bepaling wordt in de huisartspraktijk meestal via de vingerprik (capillair) met behulp van een glucosemeter uitgevoerd.

*Bloedglucosebepaling (NHG-standaard 2013)*

- Bij klachten als dorst, polyurie, vermagering, pruritus vulvae op oudere leeftijd, mononeuropathie, neurogene pijnen en sensibiliteitsstoornissen;
- Driejaarlijks bij spreekuurbezoekers  $> 45$  jaar met een verhoogd risico op diabetes mellitus type 2 (bij personen van Hindoestaanse afkomst  $> 35$  jaar);
- Driejaarlijks bij vrouwen die zwangerschapsdiabetes doormaakten.

Bij een waarde die wijst op diabetes mellitus type 2: verricht enkele dagen later een controlebepaling bij nuchtere patiënt. Stel de diagnose DM bij twee glucosewaarden boven de afkapwaarden voor DM op twee verschillende dagen of bij een willekeurige glucosewaarde  $> 11,0$  mmol/l in combinatie met hyperglykemische klachten.

**Tabel 3.1 Referentiewaarden glucose (mmol/l) veneus plasma**

Veneus plasma	
<b>Normaal</b>	
- glucose nuchter	4,5 - 8
- glucose 2 uur postprandiaal	< 9
- glucose niet nuchter	< 7,8
<b>Gestoord nuchtere glucose</b>	
- glucose nuchter	≥ 6,1 en < 7,0 én
- glucose niet nuchter	< 7,8
<b>Gestoorde glucosetolerantie</b>	
- glucose nuchter	< 6,1 én
- glucose niet nuchter	< ≥ 7,8 en < 11,1
<b>Diabetes mellitus</b>	
- glucose nuchter	≥ 7,0
- glucose niet nuchter	≥ 11,1

Het is dus belangrijk om bij het ontbreken van klassieke klachten en marginaal afwijkende waarden niet te snel de diagnose diabetes mellitus te stellen. Verder zijn er factoren die tijdelijk een ontregeling van de glucose kunnen geven, zodat een herhaling van de meting verstandig is. Voorbeelden hiervan zijn:

- gebruik van medicatie: prednison;
- stress;
- infectieziekten.

Ten slotte: met nadruk is internationaal de nuchtere glucosewaarde verkozen als de beste test om de diagnose te stellen. De HbA<sub>1c</sub>-bepaling wordt niet aangeraden voor de diagnostiek van diabetes.

Door de diagnostiek op basis van nuchtere waarden wordt bij sommige mensen de diagnose diabetes gemist, namelijk bij degenen die een normale nuchtere waarde hebben maar verhoogde twee-uurswaarden. Toch wordt de orale glucosebelastingsproef vooralsnog afgeraden voor de dagelijkse praktijk, omdat de test te belastend is en aan te veel invloeden blootstaat.

**Tabel 3.2 HbA1c als diagnosticum**

- ADA guidelines 2010:  $\geq 6,5\%$  = DM  
39 mmol/mol (5,7%) tot 46 mmol/mol (6,4%) = prediabetes
- OGTT bij twijfel

Noot 1: Indien HbA1c < 46 mmol/mol (6,4%) dan nog heeft 10-15% DM

Noot 2: Niet toepasbaar bij alle populaties

**Tabel 3.3 Voor conversie oud HbA1c (mmol/l) in % naar nieuw HbA1c (mmol/mol) in relatie tot gemiddelde bloedglucose in voorgaande 6-8 weken (in mmol/l)**

HbA1C (mmol/l) in %	HbA1C in (mmol/mol)	gemiddelde glucose laatste 6-8 weken in mmol/l
5	31	4,5
6	42	6
6,5	48	7
7	53	8
7,5	58	9
8	64	10
8,5	69	11
9	75	12
9,5	80	13
10	86	14
11	97	17
12	107	19

### 3.2 Risico-inventarisatie bij vastgesteld DM2 (NHG)

- Inventariseer cardiovasculaire pathologie: myocardinfarct, angina pectoris, hartfalen, CVA, TIA, PAV.
- Vraag naar hart- en vaatziekten bij ouders, broers of zussen vóór het 65<sup>e</sup> levensjaar, en naar roken, mate van lichamelijke activiteit, voedingsgewoonten waaronder alcoholgebruik.
- Bepaal de BMI en de bloeddruk.
- Bepaal HbA<sub>1c</sub>, nuchter lipidenspectrum, creatinine (ter schatting van de eGFR), albumine/creatinine-ratio of de albumineconcentratie in de eerste ochtendurine.
- Verricht bij patiënten < 65 jaar met eGFR 45-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> of bij patiënten > 65 jaar met eGFR 30-45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> een urinesediment en bepaal Hb, kalium, calcium, fosfaat, PTH, serumalbumine en albuminurie.
- Screen binnen 3 maanden na diagnose via digitale fundusfotografie op diabetische retinopathie.
- Verricht voetonderzoek: let op kleur, standsafwijkingen, drukplekken of eelt, ulcera en amputaties; verricht sensibiliteitsonderzoek met monofilament en palpeer de voetarteriën.

#### MDRD-formule

De kreatinineklaring kan bij benadering worden geschat uit alleen het nuchter serum-creatinine gehalte, met behulp van de MDRD-formule:

$$\text{GFR (MDRD)} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{serumkreatinine (}\mu\text{mol/l)} / 88,4)^{-1,154} \times \text{leeftijd (in jaren)}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (indien vrouw)}$$

Is de patiënt van het negroïde ras dan moet de arts zelf de geschatte GFR vermenigvuldigen met 1,21. Op het rapport komt te staan: eGFR (MDRD) ... ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

1. GFR volgens MDRD < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>: afwijkend
2. GFR volgens MDRD ≥ 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>: normaal

Voor het bepalen van het absolute risico op hart- en vaatziekten wordt verwezen naar:

- risicotabel in de nieuwe Multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement (2011);
- de ‘UKPDS-risk



## 4. Therapie

Begin met beïnvloeden van en uitleg geven over leefstijlfactoren.

1. Inzicht geven in het belang van gezonde voeding.
2. Stimuleren van lichaamsbeweging.
3. Afvallen bij BMI > 25. Een normaal gewicht is zelden haalbaar; er is echter met 5 tot 10% gewichtsverlies een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen.
4. Stoppen met roken.
5. Matig alcoholgebruik.

Start met medicamenteuze behandeling indien onvoldoende resultaat na drie maanden.

Educatie aan de patiënt.

- Na uitleg over wat de ziekte diabetes mellitus precies inhoudt, komt verandering van de leefstijl ter sprake. Omdat insulineresistentie een belangrijke factor is bij het ontstaan van diabetes, is het logisch om de factoren die deze resistentie bevorderen, namelijk overgewicht en weinig bewegen, als eerste aan te pakken.
- De aanpak van *leefstijlfactoren* heeft betrekking op vier aspecten.
  - Inzicht geven in het belang van gezonde voeding.

Ook al vallen mensen niet af, een verandering van een ongunstig naar een beter voedingspatroon met minder verzadigde vetten blijkt bij Nederlandse diabetespatiënten ook op lange termijn haalbaar.

De gunstige effecten daarvan zijn niet alleen daling van de hyperglykemie, maar ook van de bloeddruk en lipiden. De diëtist vervult daarbij een onmisbare rol. Zie ook de *NDF Voedingsrichtlijn* (2015); een deel hieruit staat in bijlage 2.

- Stimuleren van lichaamsbeweging. Vijfmaal per week een half uur wandelen of tuinieren is al voldoende voor verbetering van het cardiovasculaire risico. Ter preventie van DM2 is meer beweging nodig.
- Stoppen met roken. Nog steeds rookt in Nederland een op de vijf mensen met diabetes type 2.  
Uit onderzoek blijkt dat het nadrukkelijke advies van de huisarts heel belangrijk is. Een diabeet behoort te stoppen met roken. Roken is bij diabetes type 2 de belangrijkste risicofactor voor het krijgen van hart- en vaatziekten. Neem de UKPDS-risicoscore en vergelijk het verschil tussen roken en niet roken: dat scheelt in absolute zin vaak 8-10% minder risico op hart- en vaatziekten in de komende 10 jaren.
- Alcohol: matig alcoholgebruik van een of twee glazen alcoholhoudende drank per dag leidt tot een hogere levensverwachting, maar het gebruik van drie of meer consumpties per dag kan schadelijk zijn.

Er worden diverse diabeteseducatieprogramma's aangeboden. Uit onderzoek naar de effecten van deze programma's (NIGZ rapport 2006: Diabeteseducatie in Nederland) is gebleken dat programma's die voldoen aan onderstaande aspecten/onderdelen zinvol en effectief kunnen zijn:

- Patiënt participatie;
- Herhaald contact;
- Face-to-face-contact;
- Groepssetting;
- Aandacht voor psychosociale aspecten;
- Empowerment;
- Follow-up;
- Getrainde/ervaren aanbieder;
- Gebruik van leermethodes voor volwassenen/begeleiding bij actief leren;
- Praktische interactieve sessies gericht op ontwikkelen van vaardigheden;
- Beweging als onderdeel van programma.

## 4.1 Streefwaarden

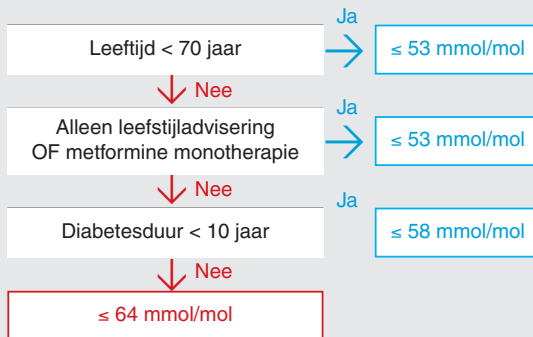
Ieder procent stijging van het HbA<sub>1c</sub> gaat samen met 18% meer cardiovasculaire ziekten en 12-14% meer sterfte. Het gunstige effect van de verlaging van verhoogde bloedglucoses op hart- en vaatziekten treedt echter pas na meerdere jaren op. Ongeveer een op de zes patiënten kan met alleen dieet een nuchter bloedglucose < 6 mmol/l bereiken.

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

**Tabel 4.1a Streefwaarden glykemische parameters (NHG 2013)**

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

**Tabel 4.1b Streefwaarden HbA<sub>1c</sub> (NHG 2013)**



## 4.2 Stappenplannen

Voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 zijn diverse geneesmiddelen geregistreerd. In de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (2013) hebben metformine, sulfonyleureumderivaten (SU-derivaten) en insuline de voorkeur. Andere bloedglucoseverlagende middelen zijn acarbose, dipeptidylpeptidase-4-remmers (DPP-4-remmers), glucagon-like peptide 1-agonisten (GLP-1-agonisten), pioglitazon en repaglinide. De natrium-glucose-cotransporter 2-remmers (SGLT-2-remmers) zijn sinds 2013 op de markt in Nederland. Tot de SGLT-2-remmers behoren canagliflozine, dapagliflozine en empagliflozine.

In de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 is (nog) geen aandacht voor triple therapie wat wel het geval is in de nieuwe ADA/EASD richtlijnen. Als patiënten onvoldoende goed gereguleerd zijn met orale medicatie is toevoeging van een derde tablet een optie: triple therapie [zie NICE-guideline]

De NDF Zorgstandaard beschrijft de norm waaraan goede diabeteszorg, zowel inhoudelijk als procesmatig, moet voldoen. Hierbij werd tot nu toe uitgegaan op hoofdlijnen van de 'one size fits all' benadering. Echter de populatie met (een verhoogd risico op) diabetes kent een grote diversiteit. Dit vraagt om zorg op maat. Patiëntprofielen kunnen een hulpmiddel zijn om zorg op maat te leveren. Binnen de profielen wordt rekening gehouden met de hulpvraag/diagnose van de patiënt naast vele andere kenmerken waar de behandeling en begeleiding zoveel mogelijk op afgestemd moet worden. In Finland wordt al gewerkt met patiëntprofielen. De Finse patiëntenpopulatie is opgesplitst in zes patiëntprofielen. Deze zijn als voorbeeld opgenomen in de bijlagen.

### 4.2.1 Volgens NHG 2013

**Tabel 4.2 Medicamenteuze therapie: stappenplan bloedglucoseverlagende middelen**

**Stap 1:** Start met metformine (500 mg 1 dd, max. 1000 mg 3 dd).

**Stap 2:** Voeg een sulfonyleureumderivaat (bij voorkeur gliclazide 30 mg 1 dd, max. 120 mg 1 dd of glicazide tablet mga 80 mg 1-3 dd 1 tablet) aan metformine toe.

**Stap 3:** Voeg NPH-insuline 1 dd toe aan de middelen van stap 1 en 2.

*(Bij nachtelijke hypoglykemieën kan worden overgestapt op een langwerkend insulineanalooq.)*

### Toelichting stappenplan

- Verhoog de dosering elke twee tot vier weken. Ga naar volgende stap als dosisverhoging niet meer mogelijk is (door bijwerkingen of bereiken van maximale dagdosis).
- Bij bijwerkingen van of contra-indicaties voor één van de middelen uit het stappenplan dienen eerst de andere twee genoemde middelen uit het stappenplan te worden ingezet.

### Enmaal daags insuline toevoegen aan orale bloedglucoseverlagende middelen

- Start met 10 E NPH-insuline tussen het avondeten en bedtijd.
- Bepaal dagelijks de nuchtere glucose en pas bij (herhaald) verhoogde nuchtere bloedglucosewaarde zo nodig elke 2 tot 3 dagen de insulinedosering aan tot een waarde van 4,5 tot 8 mmol/l.

### Tweemaal daags mixinsuline

- Neem 80% van de totale dagdosis insuline tijdens het eenmaal daagse regime en verdeel deze hoeveelheid: tweederde van het aantal E vóór het ontbijt en eenderde van het aantal E vóór het avondeten.
- Pas de dosering aan tot nuchtere bloedglucose 4,5 tot 8 mmol/l en postprandiale glucose < 10 mmol/l.

### Basaalbolusregime

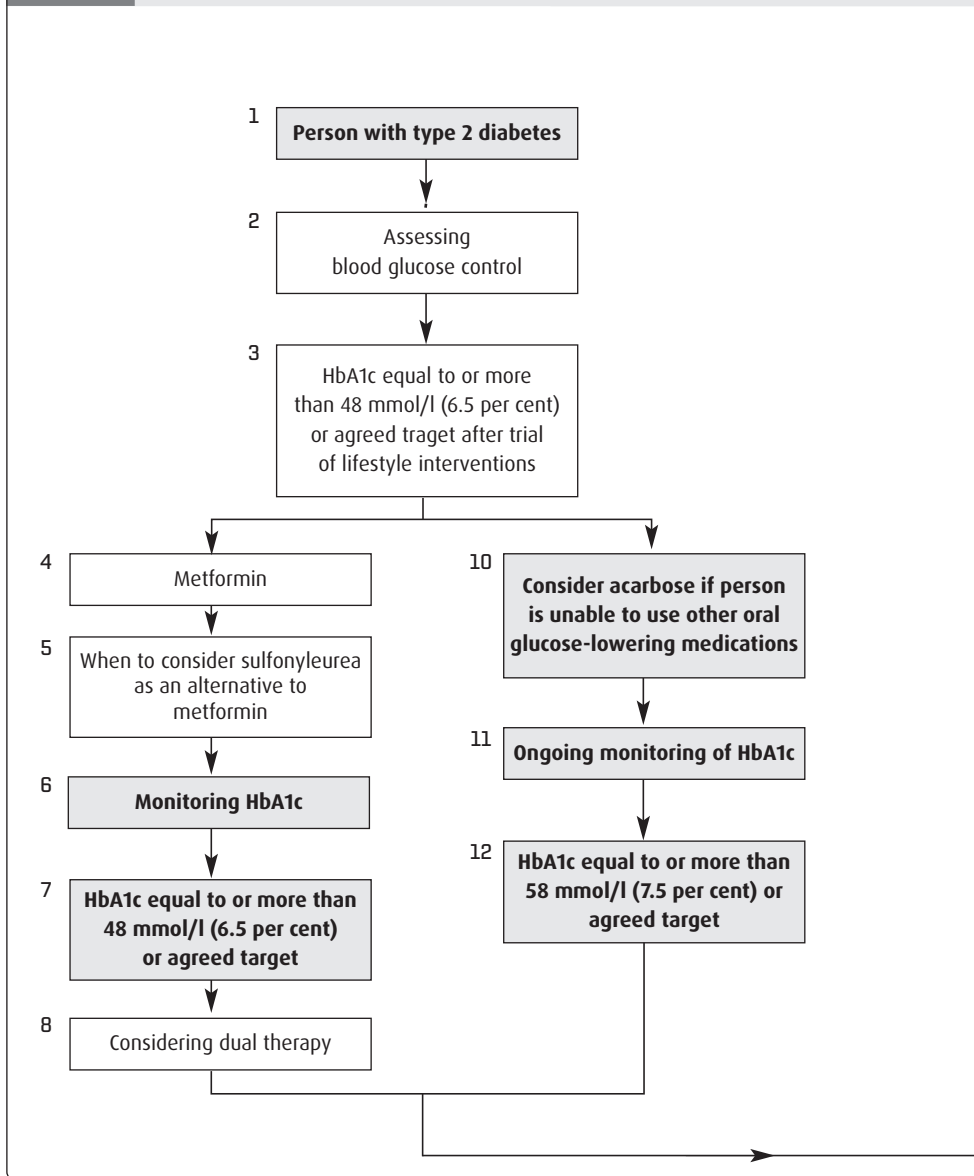
- Neem 80% van de totale dagdosis insuline en verdeel deze hoeveelheid in 3 maal 20% kort/snelwerkende insuline vóór de maaltijden en 1 maal 40% (middel)langwerkende insuline voor de nacht (bij omzetting naar 4 maal daags basaalbolusregime);
- Pas de dosering aan tot een nuchtere bloedglucose 4,5 tot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

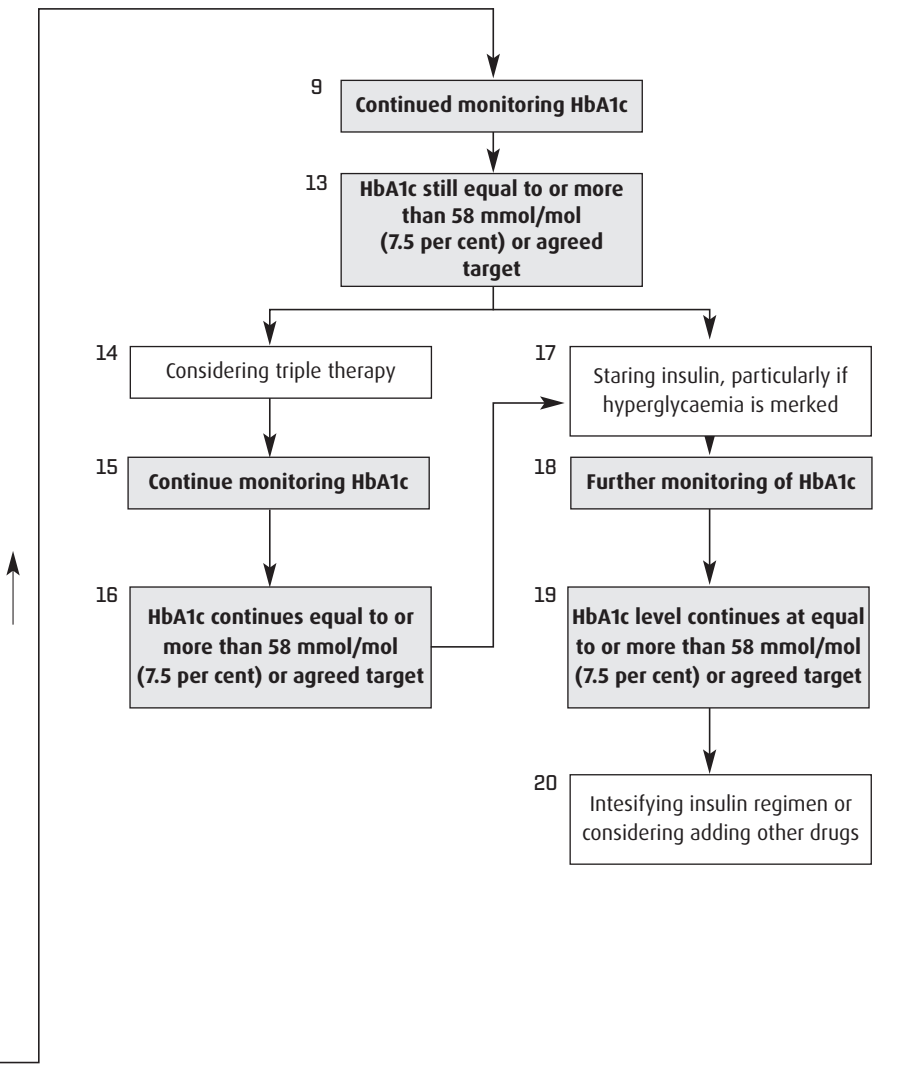
### Behandeling van andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten

De indicatie voor een antihypertensivum en een statine wordt gesteld volgens de NHG-Standaard CVRM.

In aanvulling daarop: geef type-2-diabetespatiënten met micro- of macroalbuminurie een ACE-remmer; geef bij hypertensie met micro- of macroalbuminurie een ACE-remmer of ARB.

**Figuur 4.1** Blood-glucose-lowering therapy for type 2 diabetes





**Figuur 4.2** Stappenplan ADA/EASD 2015

Monotherapie

- Effectiviteit ( $\downarrow$  HbA<sub>1c</sub>)
- Hypoglykemie
- Gewicht
- Bijwerkingen
- Kosten

Combinatie van 2 middelen

- Effectiviteit
- Hypoglykemie
- Gewicht
- Belangrijkste bijwerkingen
- Kosten

Combinatie van 3 middelen

Combinatie injectie-therapie

## Gezond eten, gewichtscontrole, meer lichamelijke beweging

### Metformine

Hoog \_\_\_\_\_  
 Laag risico \_\_\_\_\_  
 Neutraal/verlies \_\_\_\_\_  
 GI/lactatacidose \_\_\_\_\_  
 Laag \_\_\_\_\_

Indien nodig om de individuele HbA<sub>1c</sub> streefwaarde te bereiken, voeg na 3 maanden tweede middel toe  
 (let op, volgorde is niet bedoeld om een specifieke voorkeur aan te geven)

Metformine +	Metformine +	Metformine +	Metformine +	Metformine +	Metformine +
<b>SU-preparaat</b>	<b>TZD</b>	<b>DPP-4 remmer</b>	<b>SGLT-2 remmer</b>	<b>GLP-1 receptor agonist</b>	<b>insuline (dagelijks basaal)</b>
hoog _____ matig risico _____ toename _____ hypoglykemie _____ laag _____	hoog _____ laag risico _____ toename _____ oedeem, HF, Fx _____ hoog _____	gemiddeld _____ laag risico _____ neutraal _____ zelden _____ hoog _____	gemiddeld _____ laag risico _____ verlies _____ GU, dehydratie _____ hoog _____	hoog _____ laag risico _____ verlies _____ GI _____ hoog _____	hoogst _____ hoog risico _____ toename _____ hypoglykemie _____ variabel _____

Indien nodig om de individuele HbA<sub>1c</sub> streefwaarde te bereiken, voeg na 3 maanden derde middel toe  
 (let op, volgorde is niet bedoeld om een specifieke voorkeur aan te geven)

Metformine +	Metformine +	Metformine +	Metformine +	Metformine +	Metformine +
<b>SU-preparaat</b>	<b>Thiazolidinedion</b>	<b>DPP-4 remmer</b>	<b>SGLT-2 remmer</b>	<b>GLP-1 receptor agonist</b>	<b>insuline (dagelijks basaal)</b>
+ [TZD] of [DPP-4] of [SGLT-2] of [GLP-1] of [insuline]	+ [SU] of [DPP-4] of [SGLT-2] of [GLP-1] of [insuline]	+ [SU] of [TZD] of [SGLT-2] of [insuline]	+ [SU] of [TZD] of [DPP-4] of [insuline]	+ [SU] of [TZD] of [SGLT-2] of [insuline]	+ [TZD] of [DPP-4] of [SGLT-2] of [GLP-1]

Indien de HbA<sub>1c</sub> streefwaarde niet wordt bereikt na 3 maanden combinatietherapie van 3 middelen:

- 1) en de patiënt heeft orale therapie: ga dan over op injectie-therapie
  - 2) en de patiënt gebruikt GLP-1: voeg dan basale insuline toe
  - 3) en de patiënt staat op optimale basale insuline therapie: voeg GLP1 of kortwerkende insuline toe.
- Indien geen effect: overweeg toevoeging van TZD of SGLT2

**Insuline (basaal) + kortwerkend insuline (voor maaltijd) of GLP-1**

#### 4.2.4 Finnish diabetes treatment guidelines

De Finnish diabetes treatment guidelines onderscheiden zes patiëntprofielen:

- Recente diagnose
- Chronische diabetes
- Morbide obesitas
- Oudere patiënten
- Patiënten werkzaam in de transportsector
- Patiënten met verstoorde nierfunctie

Voor elk profiel is een individueel HbA<sub>1c</sub> doel bepaald. Metformine is uitgangsbasis voor alle typen. Een tweede of derde medicijn kan worden toegevoegd en kan per profiel verschillen.

Voor meer informatie over de verschillende Finse profielen, zie bijlage 2 (pag. 82).

#### *Patiëntprofielen*

In Nederland zijn op initiatief van de Nederlandse Diabetes Federatie patiëntprofielen in ontwikkeling: een verzameling persoons-, omgeving- en ziektegerelateerde kenmerken die de ene groep patiënten onderscheidt van een andere groep.

Gekozen is voor drie hoofdingangen: diabetes type 1, diabetes type 2 en obesitas.

De Zorgstandaard diabetes blijft de basis, maar de NDF wil doorontwikkelen naar ‘Zorg op Maat’, waarbij zelfmanagement, leefstijlbegeleiding en digitalisering van de gegevensuitwisseling belangrijke elementen zijn.

## 4.3 Middelen

### 4.3.1 Groepen bloedglucoseverlagende middelen

De middelen zijn op grond van de wijze waarop ze de gestoorde glucosestofwisseling beïnvloeden, te verdelen in vijf geneesmiddelengroepen.

#### *SU-derivaten*

SU-derivaten stimuleren de insulinesecretie in de  $\beta$ -cellen van de pancreas, waardoor de glucosespiegel daalt en de  $\beta$ -celfunctie verbetert.

#### *Meglitiniden (Repaglinide)*

Meglitiniden zijn op dezelfde wijze werkzaam als de SU-derivaten, maar grijpen op een andere plaats aan en werken daardoor sneller en korter. Ze werken binnen vijftien minuten na inname met een maximum na één uur; na vier uur zijn ze uitgewerkt. Door inname kort voor elke maaltijd wordt de glucosestijging na de maaltijd opgevangen door de extra geproduceerde insuline.

#### *Alpha-glucosidase-inhibitoren (acarbose)*

Alpha-glucosidase-inhibitoren vertragen de afbraak van complexe koolhydraten tot glucose en andere monosacchariden. Daardoor wordt de glucoseabsorptie geremd en dalen met name de postprandiale glucosewaarden. Deze koolhydraten worden dan later, in de darm, omgezet. Dit verklaart ook de bijwerkingen (flatulentie, diarree en buikpijn). Het middel zelf wordt niet gesorbeerd.

#### *Biguaniden*

Het belangrijkste effect van metformine vindt plaats op het niveau van de lever: metformine remt de glucoseproductie in de lever, die vooral 's nachts plaatsvindt. Daarnaast zou metformine als secundair effect ook de perifere glucoseopname in de skeletspieren stimuleren. Daarnaast treedt een lichte daling op van het LDL en het totale cholesterol.

#### *Thiazolidinedionen (TZD's)*

De TZD's binden zich aan de kernreceptor 'peroxisoom proliferator activator gamma' (PPAR type  $\gamma$ ). Deze PPAR  $\gamma$  is een transcriptiefactor die de functie van met name de vetcel beïnvloedt, waardoor de vetcel uiteindelijk gemakkelijker vet opneemt en er minder vrije vetzuren vrijkomen in de bloedbaan. Die vrije vetzuren wedijveren met glucose bij de opname in de skeletspiercel.

**Tabel 4.3 Bloedglucoseverlagende middelen (exclusief insulines)<sup>a,b</sup>**

Medicament	Eigenschappen	Effectiviteit
Metformine	Remt gluconeogenese in de lever en verbetert de insulinegevoeligheid; geeft lichte daling van LDL-cholesterol en totale cholesterol	HbA <sub>1c</sub> -verlaging van 11 mmol/mol t.o.v. placebo
Sulfonylureum-derivaten	Bevorderen afgifte van insuline uit de bètacellen waardoor de glucosewaarde daalt en de glucosetoxiciteit vermindert; gliclazide heeft selectieve werking op bètacel	HbA <sub>1c</sub> -verlaging van 11 mmol/mol t.o.v. placebo
Repaglinide	Stimuleert de afgifte van insuline door de bètacellen; werkingsduur gedurende de maaltijd; kan worden gegeven bij nierfunctiestoornis	HbA <sub>1c</sub> -verlaging van 11 mmol/mol t.o.v. placebo
Acarbose	Vertraagt de afbraak in de darm van di-, oligo- en polysacchariden tot monosacchariden	HbA <sub>1c</sub> -verlaging van 8-9 mmol/mol t.o.v. placebo
Dipeptidylpeptidase-4-remmers	Remmen afbraak van incretine-hormonen door het enzym DPP-4 waardoor plasmaconcentraties van GLP-1 en GIP stijgen; hierdoor verhoging van insulinesecretie en remming van glucagonafgifte op glucoseafhankelijke wijze	HbA <sub>1c</sub> -verlaging van 7-9 mmol/mol t.o.v. placebo
Glucagon-like peptide-1 receptoragonisten	Stimuleren na injectie insulinesecretie en remmen glucagonafgifte op glucose afhankelijke basis	HbA <sub>1c</sub> -verlaging van 11 mmol/mol t.o.v. placebo
Pioglitazon	Verbetert de insulinegevoeligheid door activatie van de kernreceptor peroxisomal-proliferatoractivated gamma (PPAR-gamma); verlaagt triglyceriden- en vetzuurplasmawaarden	HbA <sub>1c</sub> -verlaging van 9-11 mmol/mol t.o.v. placebo

Bron: *Huisarts & Wetenschap* 56 (10) oktober 2013

a In deze tabel zijn de Sodium-glucose co-transporter-2- (SGLT-2)-remmers niet vermeld.

Deze middelen worden vooralsnog niet aanbevolen.

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

Bijwerkingen	Contra-indicaties	Effecten op morbiditeit en mortaliteit
Geen gewichtstoename, geen hypoglykemie, 5% verdraagt het middel niet, 15-20% verdraagt maximale dosering niet vanwege gastro-intestinale bijwerkingen, geen verhoogd risico op melkzuuracidose bij rekening houden met contra-indicaties staken bij braken, diarree en/of dreigende dehydratie	Nier- of leverfunctiestoornis, hypoxie bij hart- en vaatziekten, slechte voedingstoestand, fors alcoholgebruik, röntgencontrastvloeistof i.v.	Verlaging van mortaliteit en macrovasculaire en diabetesgerelateerde morbiditeit bij nieuw gediagnosticeerde type-2-diabetespatiënten.
Gewichtstoename (ca. 2 kg t.o.v. metformine), hypoglykemie	Ernstige nier- of leverfunctiestoornis, geen dosisreductie voor gliclazide bij gestoorde nierfunctie met eGFR > 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Vermindering van microvasculaire complicaties; verlaging van mortaliteit is niet aangetoond
Gewichtstoename, hypoglykemie	Ernstige leverfunctiestoornis	Geen direct bewijs voor effectiviteit op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit
Geen gewichtstoename, gastro-intestinale klachten, m.n. flatulentie (minder bij titreren)		Geen direct bewijs voor effectiviteit op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit
Gewichtstoename t.o.v. placebo van circa 0,7 kg	Leverfunctiestoornis, ernstig hartfalen (vildagliptine, saxagliptine)	Geen direct bewijs voor effectiviteit op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit
Gewichtsafname t.o.v. placebo 0,7-2,5 kg; gewichtsverschil t.o.v. insuline 3,3-6,0 kg, misselijkheid, acute pancreatitis, langetermijnveiligheid onbekend		Geen direct bewijs voor effectiviteit op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit.
Gewichtstoename, oedeem, verhoogd risico op hartfalen, verhoogd fractuurrisico, verhoogd risico op blaaskanker	(Verhoogd risico op) hartfalen, (vermoeden van) leveraandoeningen	Geen eenduidig bewijs voor effectiviteit op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit.

**Tabel 4.3** Bloedglucoseverlagende middelen (exclusief insulines)<sup>a,b</sup> - vervolg

Medicament	Eigenschappen	Effectiviteit
SGLT-2-remmers	Blokkeert een eiwit in de nieren genaamd natriumglucosecotransporter 2 (SGLT2). SGLT2 is een eiwit dat glucose aan de urine onttrekt en terug in de bloedsomloop brengt terwijl het bloed in de nieren wordt gefilterd. Door de werking van SGLT2 te blokkeren wordt glucose via de urine afgevoerd, waardoor de glucosespiegel in het bloed wordt verlaagd.	HbA <sub>1c</sub> -daling variërend van 0,54-1,16% ten opzichte van placebo.

a In deze tabel zijn de Sodium-glucose co-transporter-2- (SGLT-2-)remmers niet vermeld. Deze middelen worden vooralsnog niet aanbevolen.

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

1 <http://medicijnbalans.nl/medicijngroepen/sglt-2-remmers/verslag>

2 EMA, Jardiance EMA/171787/2014

3 Bijsluiter Jardiance Boehringer Ingelheim

4 NEJM, Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes, Bernard Zinman, EMPA-REG OUTCOME Investigators, September 17, 2015DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

5 Invokana EMA/744612/2013

6 EMA Forxiga EMA/280091/2012

<b>Voornaamste bijwerkingen</b>	<b>Contra-indicaties<sup>1</sup></b>	<b>Effecten op morbiditeit en mortaliteit</b>
Hypoglykemie in combinatie met insuline of SU, urineweginfecties, genitale schimmelinfectie en meer plassen dan gebruikelijk of vaker moeten plassen.	SGLT-2-remmers worden niet aanbevolen bij patiënten met verminderde nierfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten bij wie bloeddrukdaling mogelijk risicovol is.	Geen bewijs voor vermindering van risico op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit met uitzondering van empagliflozine.

**Tabel 4.4** Aandachtspunten bloedglucoseverlagende middelen

<b>geneesmiddelen-groep</b>	<b>contra-indicaties</b>
<b>metformine</b>	<i>relatief:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• creatinineklaring &lt; 60 ml/min</li></ul> <i>absoluut:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• creatinineklaring &lt; 30 ml/min</li><li>• leverinsufficiëntie</li><li>• hypoxie bij hart- en vaatziekten, COPD</li><li>• slechte voedingstoestand</li><li>• fors alcoholgebruik</li></ul>
<b>sulfonylureum (SU)-derivaten</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• overgevoeligheid voor SU-derivaten en verwante stoffen (sulfonamiden, thiazidediuretica)</li><li>• relatief bij creatinineklaring &lt; 60 ml/min</li><li>• absoluut bij creatinineklaring &lt; 30 ml/min</li></ul>
<b>thiazolidinedionen</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• hartfalen</li><li>• leverfunctiestoornis (ALAT &gt; 2,5 maal referentiewaarde)</li><li>• insulinentherapie</li></ul>
<b>repaglinide</b>	
<b>DPP-4-remmers</b>	bij creatinineklaring < 60 ml/min niet aanbevolen vanwege de beperkte ervaring bij deze patiëntengroep*

Bron: NHG-Standaard en productinformatie sitagliptine/vildagliptine/linagliptine

\* Uitzondering hierop is linagliptine. Linagliptine wordt goed verdragen en is bewezen klinisch effectief met betrekking tot de glucoseregulatie bij ouderen met enige mate van nierproblemen, geen nierproblemen en ernstig gestoorde nierfunctie.

---

**gebruiksadviezen**

---

dosering voorzichtig opbouwen

---

niet als monotherapie

cave hartfalen bij risicopatiënten

---

kan bij creatinineklaring < 60 ml/min.

niet als monotherapie

in combinatie met metformine en/of SU-derivaat

---

**Tabel 4.5 Doseringen orale glucoseverlagende middelen**

<b>stofnaam</b>	<b>preparaat</b>
acarbose	tablet 50/100 mg
metformine	tablet 500/850/1000 mg
gliclazide (SU-derivaat)	tablet MR <sup>†</sup> 30 mg tablet met gereguleerde afgifte (Mga) 80 mg
glimepiride (SU-derivaat)	tablet 1/2/3/4 mg
tolbutamide (SU-derivaat)	tablet 500/1000 mg
glipizide (SU-derivaat)	tablet 5 mg
pioglitazon (thiazolidinedion)	tablet 30 mg
rosiglitazon (thiazolidinedion)	tablet 4 mg
repaglinide (meglitidine)	tablet 0,5/1/2 mg
sitagliptine (DPP-4-remmer)	tablet 25/50/100 mg
vildagliptine (DPP-4-remmer)	tablet 50 mg
linagliptine (DPP-4-remmer)	tablet 5 mg
saxagliptine (DPP-4-remmer)	tablet 2,5/5 mg
canagliflozine (SGLT-2-remmer)	tablet 100 en 300 mg
empagliflozine (SGLT-2-remmer)	tablet 10 en 25 mg
dapagliflozine (SGLT-2-remmer)	tablet 5 en 10 mg

\* 1 tablet gliclazide MR 30 mg komt overeen met 1 tablet 80 mg gliclazide Mga (met gereguleerde afgifte).  
Bron: NHG-Standaard en productinformatie sitagliptine/vildagliptine

Bron: Farmacotherapeutisch kompas

<b>min-max dagdosering</b>	<b>doserings- en gebruiksadvies</b>
150-600 mg	3 dd
500-3000 mg	1-3 dd tijdens of na maaltijd
MR: 30-120 mg Mga: 80-240 mg	MR: 1 dd bij ontbijt Mga: 1-3 dd bij maaltijd
1-6 mg	1 dd kort voor of tijdens ontbijt
500-2000 mg	1-2 dd kort voor of tijdens ontbijt en avondeten
2,5-30 mg	1-2 dd half uur voor ontbijt/ avondeten
15-45 mg	1 dd 1
4-8 mg	1-2 dd 1
0,5-16 mg	3 dd vlak voor de maaltijd
100 mg	1 dd 1
50-100 mg	2 dd 50 mg in combinatie met metformine of TZD 1 dd 50 mg in combinatie met SU-derivaat
5 mg	1 dd 5 mg
5 mg	1 dd 2,5 mg
max 300 mg per dag	1 dd 100 mg
10-25 mg	1 dd 10 mg. Ophogen naar 25 mg kan voor een strakkere bloedglucoseregulatie
5-10 mg	1 dd 10 mg

Minder vrije vetzuren betekent meer glucoseopname en dus vermindering van de insulineresistentie. Door de TZD's neemt de totale vetmassa toe, maar de verdeling tussen het ongunstige viscerale (buik)vet en het minder ongunstige subcutane vet verschuift naar het subcutane vet. Omdat minder vrije vetzuren de  $\beta$ -celfunctie verbeteren, treedt er waarschijnlijk ook een verbetering op van de secretiefunctie van insuline.

#### 4.3.2 Incretinemodulerend

Gaandeweg wordt duidelijk dat bepaalde darmhormonen (ook wel: incretines) een cruciale rol spelen in het onderhouden van het insulineproducerend vermogen ( $\beta$ -celmassa), alsmede in de momentane afgifte van insuline tijdens de maaltijd. Circa 60-70% van de met de maaltijd gerelateerde insulineafgifte blijkt afhankelijk van incretines, zoals figuur 4.3 toont.

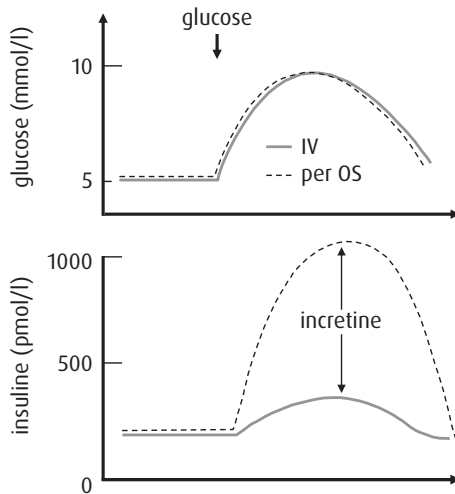
Eetlust en maaglediging nemen af onder invloed van centrale effecten van deze darmhormonen.

Tijdens de inname van voeding ontstaat een snelle afgifte van de incretines GLP-1 (= 'Glucagon-Like Peptide type 1') vanuit de L-cellen, vooral gelegen in het ileum en het colon, en GIP (= 'Glucose-dependant Insulinotropic Polypeptide') vanuit de K-cellen, vooral gelegen in het duodenum.

Deze afgifte vindt plaats via neurohumorale mechanismen, ten minste deels aangestuurd vanuit het proximale deel van de tractus digestivus en het centrale zenuwstelsel (hypothalamus). Na afgifte vinden de incretines vervolgens snel hun weg via de bloedbaan naar de alvleesklier.

Daar stimuleren zij bij hoge bloedglucoses de insulineafgifte door de  $\beta$ -cellen en tegelijkertijd remmen ze tijdens de (dreigende) hyperglycemie de glucagonafgifte door de  $\alpha$ -cellen. Dit duale samenspel in één mechanisme en de glucose-afhankelijkheid daarvan vormen een cruciaal fysiologisch mechanisme voor het onderhouden van normoglycemie. En die aansturing vindt niet alleen plaats 'van boven' bij hoge bloedglucose ( $\rightarrow$  meer insuline en minder glucagon) maar ook 'van onderen' bij lage bloedglucoses ( $\rightarrow$  minder insuline en meer glucagon). Een intact incretinesysteem functioneert dus als een fijnzinnig 'titratiesysteem' om de bloedglucosewaarden binnen een smalle bandbreedte te houden. Vooral een GLP-1-tekort en een GIP-resistentie spelen een significante rol bij de pathogenese van diabetes type 2.

**Figuur 4.3** Het Incretine-effect



De regulerende bijdrage van de incretines is groot bij de insulineafgifte tijdens een maaltijd (70% van de insuline secretie na glucosebelasting door incretines); Een defect in de incretinehuishouding draagt bij aan de pathogenese van diabetes type 2.

#### DPP-4-remmers

Deze middelen remmen de afbraak van incretines. Incretines (GLP-1 en GLP-4) zijn lichaamseigen peptidie die de insulinesecretie stimuleren. Daarnaast remmen de incretinen de maaglediging, de eetlust en de afgifte van glucagon. Incretines worden snel afgebroken door het enzym DPP-4.

Het enzym dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) zorgt ervoor dat het actief GLP-1 heel snel wordt afgebroken tot inactief GLP-1. Er zijn verschillende remmers voor dit enzym ontwikkeld, de zogenaamde DPP-4-remmers.

Deze DPP-4-remmers remmen dus de afbraak van actief GLP-1 naar inactief GLP-1 en kunnen derhalve als therapie worden gebruikt.

**Tabel 4.6** Functies toegeschreven aan incretinepeptiden (GLP-1 en GIP)

stimulatie van glucoseafhankelijke insulinesecretie
stimulatie van bètacelgroei (nog niet bij mens bewezen)
remming van bètacelapoptosis (nog niet bij mens bewezen)
stimulatie van insuline gemedieerde glucoseopname in spier- en vetweefsel
remming van postprandiale glucagonsecretie
remming van maagontlediging (bij hogere dosis)
remming van voedselinname (bij hoger dosis)

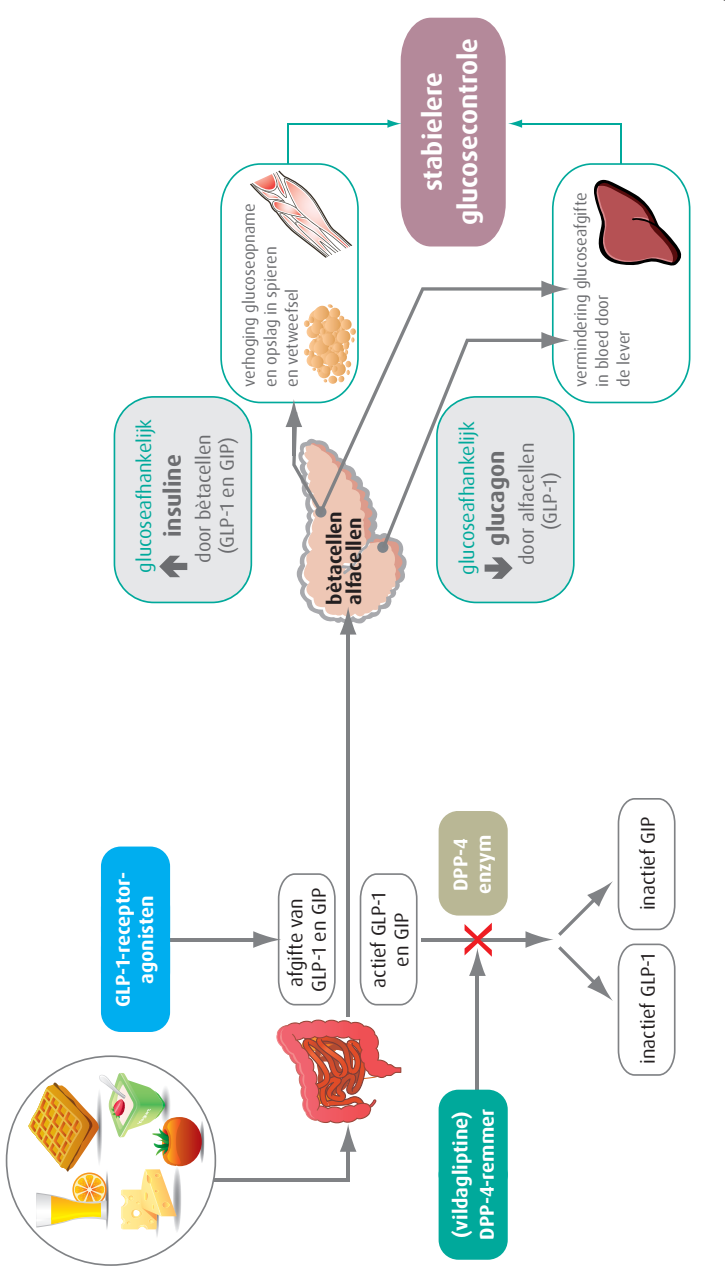
#### GLP-1 receptoragonisten

GLP-1 receptoragonisten activeren de GLP-1 receptor waardoor de insulinesecretie toeneemt, de glucagonsecretie afneemt, een verhoogd verzadigingsgevoel ontstaat en een vertraagde maagontlediging plaatsvindt.

Ook GLP-1 receptoragonisten hebben een glucoseverlagend effect. De bindingsaffiniteit met de GLP-1-receptor is vergelijkbaar met GLP-1 zelf.

Figuur 4.4 toont de werking van incretinemodulerende middelen.

Figuur 4.4 Werking van DPP-4-remmers en GLP-1-receptorantagonisten



**Tabel 4.7 Onderscheid tussen DPP-4-remmers en GLP-1-receptoragonisten**

	<b>GLP-1-receptoragonisten 'incretin enhancers'</b>
Kenmerken	GLP-1-receptorantagonisten
Incretineconcentraties	farmacologisch
Toediening	injecties
Portale glucosesensor	geen activatie
Gewicht afname (2-3 kg)	ja
Misselijkheid	+ / ++
Maagontlediging	afgenomen
Werkingsduur incretines	niet toegenomen
Toename $\beta$ -celmassa via antiapoptose	++
Effectiviteit (HbA1c-daling)	0,8-1,8%
Hypoglykemie	-
Bijwerkingen	gastro-intestinale klachten (doorgaans mild)
Voorbeelden	exenatide, liraglutide

#### 4.3.3 SGLT-2-remmers

Natriumglucose-cotransporter 2 (SGLT2)-remmers vormen een nieuwe klasse orale antidiabetica. Deze transporter komt bij patiënten met type-2-diabetes meer tot expressie en is verantwoordelijk voor 80 tot 90% van de reabsorptie van glucose. Door de werking van SGLT2 te blokkeren, zorgen SGLT-2-remmers ervoor dat er meer glucose via de urine wordt afgevoerd door remming van de natriumglucose-cotransporter 2 in de proximale tubulus van het nefron. Hierdoor verlaagt de glucosespiegel. De uitscheiding van glucose is niet insuline gerelateerd. SGLT2-remmers verlagen het HbA1c zonder risico op hypoglykemiën en hebben gunstige effecten op gewicht, bloeddruk en bloedvetten.\*

Doordat het effect van SGLT-2-remmers afhankelijk is van de nierfunctie zijn de werkzaamheid en de verdraagbaarheid minder bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Het gebruik ervan wordt derhalve niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (MDRD < 60 ml/min).

SGLT2-remmers zijn nog niet besproken en gewogen in de NHG-standaard. De resultaten van cardiovasculaire uitkomsten studie van empaglifozine zijn veelbelovend; deze resultaten zijn nog niet bevestigd in soortgelijke studies met andere SGLT-2-remmers.

\* Diabetes, Obesity and Metabolism 17:809-812, 2015, JohnWiley&Sons Ltd. research letter, 'Dapaglifozin-induced weight loss affects 24-week glycated haemoglobin and blood pressure levels'

**DPP-4-remmers  
'incretin mimetics'**

DPP-4-remmers

fysiologisch

tabletten

wel activatie

neutraal

-

niet afgenomen

wel toegenomen

++

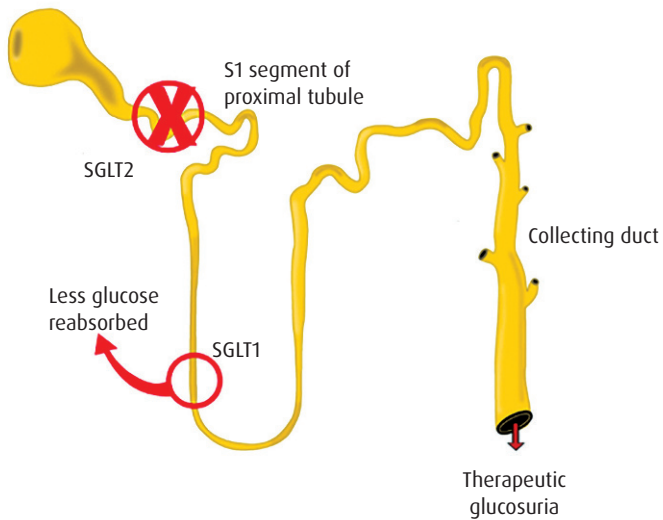
0,7-1,6%

-

nasofaryngitis, artritis (zelden)

sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine, linagliptine

**Figuur 4.5 SGLT2-remmers**



#### 4.3.4 Insuline

De instelling van insuline gebeurt op basis van de nuchtere glucoseconcentratie.

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

- nuchtere bloedglucose > 10 mmol/l: verhoog met 4 IE;
- nuchtere bloedglucose 7-10 mmol/l: verhoog met 2-4 IE;
- nuchtere bloedglucose 4-7 mmol/l: continueer dezelfde dosering;
- nuchtere bloedglucose < 4 mmol/l of nachtelijke hypo: verlaag met 2-4 IE.

Bij de start met (middel)langwerkende insuline: vooral titratie op de nuchtere glucosewaarde.

Als een goede en/of stabiele nuchtere glucoseconcentratie is bereikt, wordt het HbA<sub>1c</sub> bepaald. Daarna worden het HbA<sub>1c</sub> en de nuchtere glucoseconcentratie drie- tot zesmaandelijks bepaald.

#### Insulineschema's

Afhankelijk van de soort diabetes, de ervaring en de voorkeur van de behandelaar en van de patiënt zijn er verschillende behandelingschema's mogelijk. De frequentie van insulinetoediening varieert van een- tot viermaal daags.

#### De verschillende soorten insuline

De verschillende soorten insuline zijn onder te verdelen naar het moment en de duur van werking.

Moderne langwerkende insulineanalogen zorgen voor een lagere variabiliteit in de ochtendbloedglucosewaarden, met minder hypoglykemieën in de nacht en vroege ochtend dan insuline NPH. Ze zijn echter een factor 1,7 duurder.

## 4.4 Controle

- Driemaandelijke controle: vraag naar welbevinden, eventuele hypo- of hyperglykemie, problemen met voedings- en bewegingsadvies en medicatie.

**Tabel 4.9** Overzicht van de verschillende soorten insulinen naar categorie

soort insuline/werkend	ultrakortwerkend	kortwerkend
werking treedt in na	10-15 minuten	30 minuten
uitgewerkt na	3-5 uur	6-8 uur
wordt gebruikt	vlak voor/tijdens/na maaltijden	30 minuten voor maaltijden

\* Ultrakortwerkende insuline staat gelijk aan snelwerkende analoge insuline.

Bron: Farmacotherapeutisch Kompas.

**Tabel 4.8** Soorten en gebruik insuline

soort insuline	doel gebruik
middellangwerkende insuline NPH	eenvoudig gebruik, cave nachtelijke hypoglykemieën en gewichtstoename
langwerkende insuline detemir	eenvoudig gebruik, minder hypoglykemieën en minder gewichtstoename dan bij insuline NPH
langwerkende insuline glargine	eenvoudig gebruik, minder hypoglykemieën dan bij insuline NPH
ultra-langwerkende insuline	minder, met name nachtelijke hypoglykemieën
langwerkende insuline U300	minder, met name nachtelijke hypoglykemieën

- Beoordeel lichaamsgewicht, nuchtere bloedglucose. Beoordeel bij patiënten die 2-4 dd insuline gebruiken de 4-puntsdagcurve en het HbA<sub>1c</sub> (elke 3-6 maanden). Meet de bloeddruk bij gebruik van antihypertensiva. Verricht voetonderzoek bij een hoog risico op een ulcus.
- Jaarlijkse controle: zoals bij driemaandelijkse controle.

Bovendien:

- vraag naar visusproblemen, cardiovasculaire klachten, neuropathie en seksuele problemen;
- meet bloeddruk en gewicht; inspecteer bij insulinegebruikers de spuitplaatsen; verricht voetonderzoek;
- bepaal nuchter glucose, HbA<sub>1c</sub>, creatinine en bij diuretica- of RAS-remmergebruik het kaliumgehalte; nuchter lipidenspectrum; bij patiënten met een levensverwachting van minimaal tien jaar de albumine/creatinine-ratio of de albumineconcentratie in de eerste ochtendurine;
- bereken de creatinineklaring;
- verricht fundusonderzoek, bij voorkeur via digitale fundusfotografie.

middellangwerkend	langwerkend	langwerkende insuline U300	ultra-langwerkend
4-6 uur	1-2 uur	18-19 uur	25 uur
16-18 uur	20-24 uur	36 uur	42 uur
1 dd of 2 dd	1 dd	1 dd op vast tijdstip	1 dd op vast tijdstip

#### *Beleid bij intercurrente ziekten*

Bij koorts, braken of diarree extra vochtinname (bouillon), tijdelijke verhoging van de bloedglucoseverlagende medicatie op basis van bloedglucose. Staak metformine bij dreigende dehydratie. Langwerkende insuline zo lang mogelijk handhaven (op geleide bloedglucose), ook bij minder eten.

#### *Beleid bij hypoglykemisch coma*

20-40 ml 50%-glucoseoplossing i.v. of 1 mg glucagon s.c. of i.m. Bij terugkeer van het bewustzijn koolhydraatrijke voeding; ga oorzaak hypoglykemie na.

## **4.5 Consultatie/verwijzing**

#### *Verwijs:*

- eventueel voor instelling op insuline of bij te hoge postprandiale waarden ondanks 2 dd insuline;
- bij creatinineklaring < 30 ml/min naar nefroloog, overweeg overleg bij een creatinineklaring < 60 ml/min, zeker indien tevens macroalbuminurie bestaat vanwege de ongunstige prognose;
- bij ernstige hyperglykemie (sufheid of coma, snelle en/of diepe ademhaling, dehydratie of braken): opname;
- bij onvoldoende herstel uit hypoglykemisch coma;
- bij afwijkingen oogfundus naar oogarts;
- bij diabetisch ulcus naar voetenteam (spoed);
- bij vrouwen met zwangerschap(swens) naar internist.

#### *Voetproblemen*

Verwijs bij voetproblemen naar pedicure met diabetesaantekening, podotherapeut of voetenteam.

#### *Chronische nierschade*

In de NHG-Standaarden Diabetes mellitus type 2 en Cardiovasculair risicomanagement worden richtlijnen gegeven voor bepaling van nierfunctie en de albumineconcentratie in de urine. De LTA geeft een verdere uitwerking van het beleid, indien er bij deze patiënten een (micro-) albuminurie of verminderde nierfunctie wordt gevonden. Zie hiervoor bijlage 4.

## 4.6 Alarmsymptomen ontregeling

**Tabel 4.10 Alarmsymptomen bij ontregeling van diabetes mellitus**

- |                         |
|-------------------------|
| • dehydratie            |
| • ketonurie             |
| • verminderd bewustzijn |
| • koorts                |
| • braken                |
| • diarree               |

Bij hoge bloedglucosewaarden is het van belang de mogelijke oorzaak te achterhalen. De volgende factoren spelen hierbij een rol:

- materiaalprobleem;
- veranderingen in het voedingspatroon;
- veranderingen in het activiteitenpatroon;
- onjuiste spuittechniek (infiltraten op de spuitplaatsen);
- psychische en lichamelijke stress (denk bij dit laatste aan ziekte!).

Een hoge bloedglucosewaarde kan eenvoudig worden gecorrigeerd met de zogenaamde ‘2-4-6-regel’. Deze regel, die bedacht is door dr. E. van Ballegooie (†), betekent dat de patiënt iedere twee uur de bloedglucose meet en extra (ultra)kortwerkende insuline spuit volgens onderstaand schema:

- glucose > 15 mmol/l: 4 E extra;
- glucose > 20 mmol/l: 6 E extra.

### Klachten passend bij hypoglykemie

Vroege (autonome, adrenerge) symptomen:

- angst, honger, hartkloppingen, zweten, trillen, bleekheid, misselijkheid.

Neuroglycopenische symptomen:

- mild: slecht zien/dubbelbeelden, duizeligheid, hoofdpijn, moeheid;
- voortgeschreden: verwardheid, gestoord denken (samenhang/tempo), verminderde concentratie, prikkelbaarheid, wisselend humeur, agressie, atypisch gedrag, psychotisch;

- delirant toestandbeeld;
- ernstig: gestoorde coördinatie, krampaanvallen, parese, verminderd bewustzijn, coma, epileptisch insult.



## 5. Acute hyperglykemie



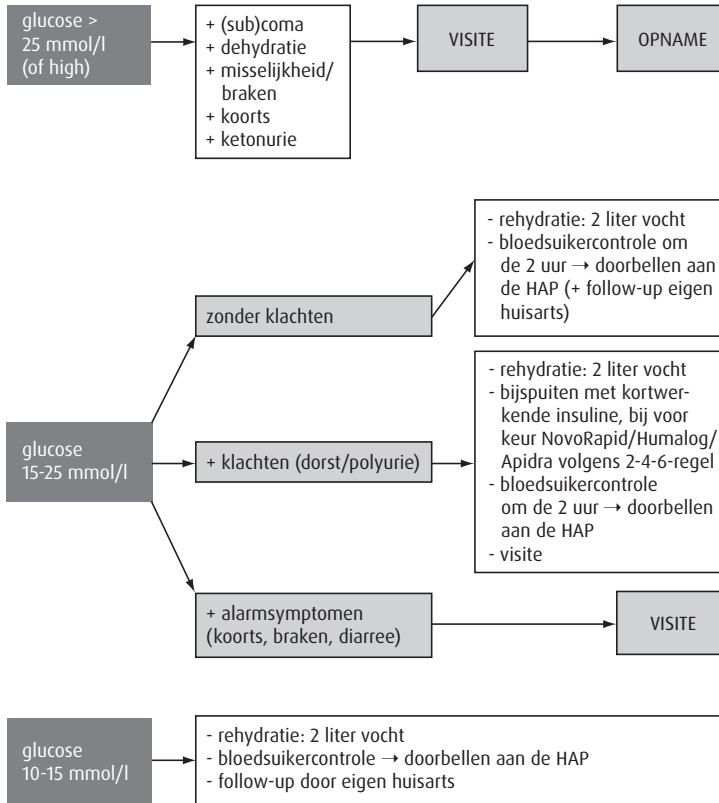
Bij hoge bloedglucosewaarden is het van belang de mogelijke oorzaak te achterhalen. De volgende factoren spelen hierbij een rol:

- materiaalprobleem;
- veranderingen in het voedingspatroon;
- veranderingen in het activiteitenpatroon;
- onjuiste spuittechniek (infiltraten op de spuitplaatsen);
- psychische en lichamelijke stress (denk bij dit laatste aan ziekte!).

Bij insulinegebruik kan een hoge bloedglucosewaarde eenvoudig worden gecorrigeerd met de zogenaamde '2-4-6-regel'. Deze regel, die bedacht is door dr. E. van Ballegooie (†), betekent dat de patiënt iedere twee uur de bloedglucose meet en extra (ultra)kortwerkende insuline spuit volgens onderstaand schema:

- glucose > 15 mmol/l: 4 E extra;
- glucose > 20 mmol/l: 6 E extra.

**Figuur 5.1** Behandelschema voor patiënten met hyperglykemie



HAP: huisartsenpost



## 6. Hypoglykemie

### Klachten passend bij hypoglykemie

Vroege (autonome, adrenerge) symptomen:

- angst, honger, hartkloppingen, zweten, trillen, bleekheid, misselijkheid.

Gradaties hypoglykemieën: symptomen en behandeling:

- *mild*: slecht zien/dubbelbeelden, duizeligheid, hoofdpijn, moeheid;
- *voortgeschreden*: verwardheid, gestoord denken (samenhang/tempo), verminderde concentratie, prikkelbaarheid, wisselend humeur, agressie, atypisch gedrag, psychotisch;
- *delirant* toestandsbeeld;
- *ernstig*: gestoorde coördinatie, krampaanvallen, parese, verminderd bewustzijn, coma, epileptisch insult.

• 4,2 mmol/l	stop insuline uitscheiding
• 3,8 mmol/l	hormonale tegenregulatie
• 3,4 mmol/l	adrenerge symptomen
• 3,0 mmol/l	neuroglykopenie symptomen
• 2,4 mmol/l	cognitieve functiestoornissen
• 1,8 mmol/l	bewustzijnsstoornissen/coma
• < 1,1 mmol/l	convulsies en dood

**Tabel 6.1** Gradaties van hypoglykemieën: symptomen en behandeling

	<b>symptomen</b>
<b>licht</b> ( <b>&lt; 4,2</b> )	<ul style="list-style-type: none"><li>- concentratiestoornissen</li><li>- duizeligheid</li><li>- hartkloppingen</li><li>- honger</li><li>- hoofdpijn</li><li>- beven</li><li>- zweten</li><li>- wazig zicht</li><li>- 'slapende' benen, handen, lippen of tong</li></ul>
<b>mild/matig</b> ( <b>&lt; 2,4</b> )	<ul style="list-style-type: none"><li>- verwardheid</li><li>- stemmingswisselingen</li><li>- vreemd/agressief gedrag</li><li>- bleekheid</li></ul>
<b>Ernstig (&lt; 1,8)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- bewustzijnsverlies (coma)</li></ul>

---

**behandeling**

---

inname van 20 gram snelwerkende koolhydraten is vaak afdoende om zo'n situatie het hoofd te bieden. Iedere insulinegebruikende diabetespatiënt moet worden geadviseerd altijd snel resorbeerbare koolhydraten bij zich te dragen:

- 5-7 dextrose/glucosetabletten (gewijzigd)
- 30 ml limonadesiroop aangemaakt met water

Daarna koolhydraten (snee volkorenbrood) laten eten

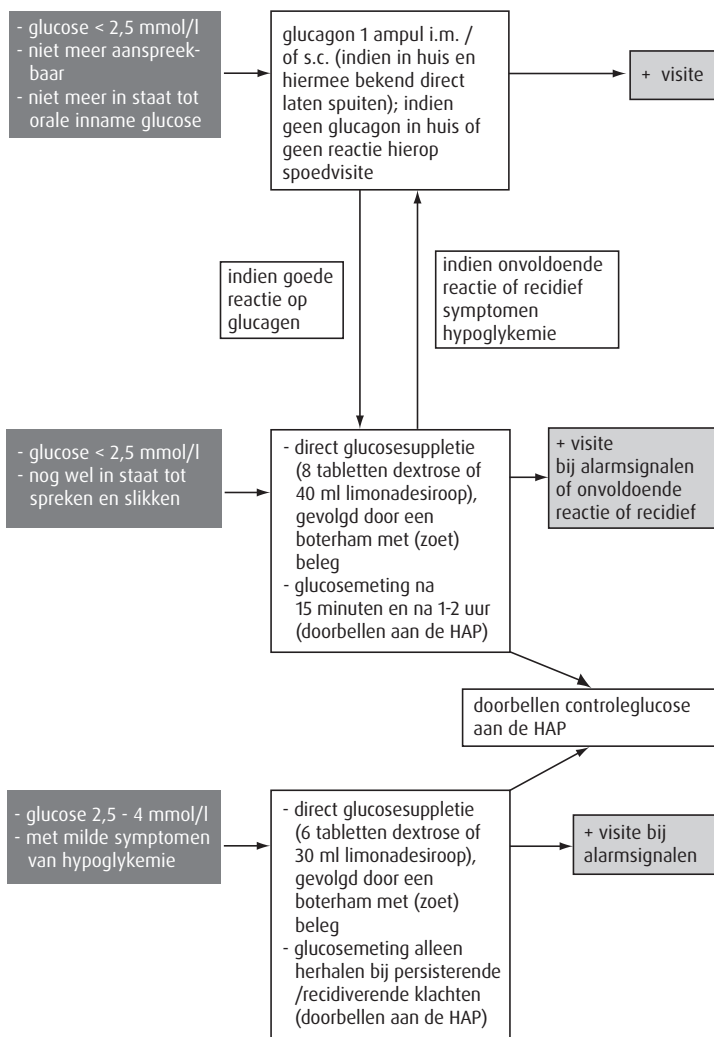
---

inname van 20 gram snelwerkende koolhydraten als hierboven

- meet de bloedglucose opnieuw na 15-20 minuten om te bepalen of hij genormaliseerd is; als de volgende maaltijd nog lang op zich laat wachten (anderhalf uur of langer), is het verstandig nog iets extra's met 7 tot 15 gram koolhydraten te gebruiken.
  - daarna koolhydraten nemen, als hierboven
  - glucagon injecteren (zie hieronder)
- 

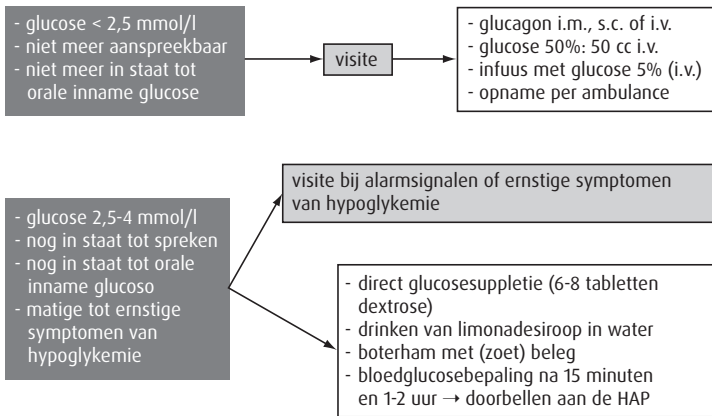
- na positieve reactie (bij bewustzijn komen) op deze behandeling direct koolhydraten (boterham) laten eten als hierboven
-

**Figuur 6.1** Behandelschema bij hypoglykemie voor patiënten die behandeld worden met insuline



HAP: huisartsenpost

**Figuur 6.2** Behandelschema bij hypoglykemie voor patiënten die behandeld worden met orale bloedglucoseverlagende middelen



Bron: Kwaliteitscommissie Nightcare Heerlen; Staf endocrinologie Atrium Medisch Centrum Heerlen



## 7. Zwangerschap en diabetes



In dit hoofdstuk wordt onderscheid gemaakt tussen diabetes gravidarum en preconceptionele diabetes mellitus type 1 en 2. Dit hoofdstuk is gebaseerd op de NIV-richtlijn.

### 7.1 Diabetes gravidarum

Diabetes mellitus die zich in de tweede helft van de zwangerschap ontwikkelt, wordt zwangerschapsdiabetes genoemd ofwel diabetes gravidarum (GDM). De prevalentie is ongeveer 3 tot 6% van alle zwangerschappen. Over de screening, diagnostiek en behandeling van GDM is weinig onderbouwing en consensus. De meeste vrouwen (> 80%) met diabetes gravidarum kunnen met een dieet alleen worden behandeld. Een deel wordt behandeld met insuline. Ongeveer 50% van de vrouwen met zwangerschapsdiabetes ontwikkelt diabetes mellitus type 2 in de volgende 5 jaar.

#### Screening

Screening vindt plaats zowel in het eerste als in het tweede trimester bij vrouwen met risicofactoren.

De risicofactoren zijn:

- GDM in voorgeschiedenis
- een BMI > 30 (kg/m<sup>2</sup>) bij de eerste prenatale controle
- een eerder kind met een geboortegewicht > P95 of > 4500 gram
- eerstegraads familielid met diabetes

- bepaalde etnische groepen waarin diabetes veel voorkomt (Zuid-Aziaten, o.a. Hindoestanen, Afro-Caribiërs, vrouwen uit het Midden-Oosten, Marokko en Egypte)
- onverklaarde intra-uteriene vruchtdood in de voorgeschiedenis
- polycysteus-ovariumsyndroom

#### *Screening eerste trimester (bij de eerste prenatale controle)*

De screening bij vrouwen met bovengenoemde risicofactoren wordt gedaan met een random, maar bij voorkeur met een nuchtere glucose, gevolgd door een OGTT indien afwijkend, ter opsporing dan wel uitsluiting van een mogelijk preëxistente diabetes mellitus. Hoewel het in formele zin om GDM gaat, is het duidelijk dat het een andere vorm is met andere consequenties dan een later in de zwangerschap ontdekte milde hyperglykemie.

#### *Screening tweede trimester (zwangerschapsduur 24-28 weken)*

In de praktijk worden bij vrouwen met bovengenoemde risicofactoren vaak nuchtere of random glucosewaarden en/of dagcurves bepaald. De reproduceerbaarheid, sensitiviteit en specificiteit van deze testen voor screening in het tweede trimester zijn niet bewezen.

### **Diagnostiek**

Diagnostiek naar GDM wordt verricht op indicatie indien in het tweede trimester (of later in de zwangerschap) een symptoom, zoals macrosomie en/of polydramnion, verdenking geeft op GDM. Diagnostiek wordt verricht door middel van een 75 grams OGTT.

Bij vrouwen met een GDM in de voorgeschiedenis wordt geadviseerd om ook bij een zwangerschapsduur van 16 weken al een OGTT te verrichten. Is de uitslag normaal, dan dient een OGTT alsnog te worden herhaald bij een zwangerschapsduur 24-28 weken.

### **Behandeling**

Behandeling van GDM vindt plaats in de tweede lijn en begint met een dieetadvies. Het advies is om minimaal 2x per week een dagcurve te bepalen. Wanneer dit dieet binnen 1-2 weken na de start niet leidt tot een verbetering van de glucoseregulatie, weerspiegeld in de streefwaarden (nuchter glucose  $\leq 5,3$  mmol/l, de postprandiale een-uurs-waarde  $\leq 7,8$  mol/l en/of de twee-uurs-waarde  $\leq 6,7$  mmol/l, capillair) moet glucoseverlagende medicatie worden voorgeschreven.

Behandeling met insuline is nog steeds het middel van eerste keus, zeker in het eerste trimester van de zwangerschap. In het tweede trimester kan ook worden overwogen om eerst orale antidiabetica te starten.

**Tabel 7.1 Afwijkende glucosewaarden**

<b>75 grams OGTT</b>	<b>veneus plasma (mmol/l)</b>	<b>capillair volbloed (mmol/l)</b>
nuchter	> 7,0	> 6.1
na 2 uur	> 7,8	> 7.8

De diagnose GDM wordt gesteld bij ten minste één afwijkende waarde

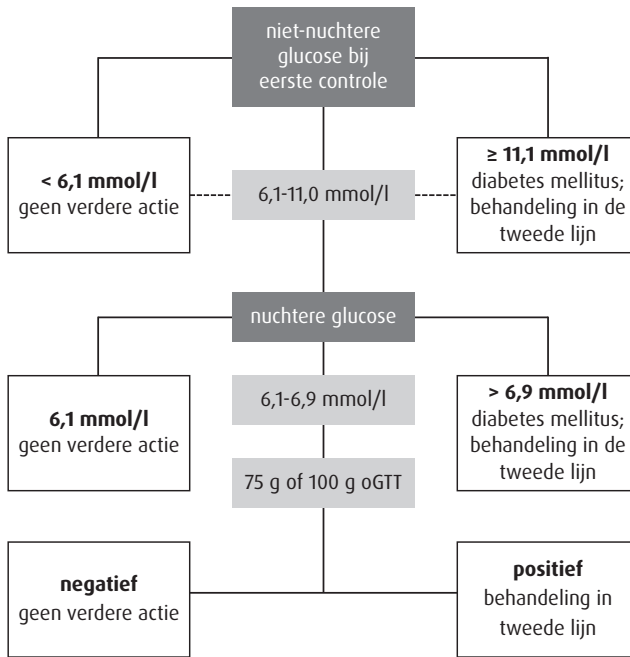
<b>100 grams OGTT</b>	<b>veneus plasma (mmol/l)</b>
nuchter	> 5,3
na 1 uur	> 10,0
na 2 uur	> 8,6
na 3 uur	> 7,8

De diagnose GDM wordt gesteld bij ten minste twee afwijkende waarden

#### Aanbevelingen:

- Bij vermoeden van GDM (vooral bij versnelde foetale groei) wordt diagnostiek verricht door middel van een oGTT.
- Het is lang onduidelijk geweest of behandeling van GDM de kans op perinatale complicaties zou verminderen. In 2005 is een gerandomiseerd onderzoek (ACHOIS-studie) gepubliceerd naar de gevolgen van behandeling van GDM voor moeder en kind. Dit onderzoek laat zien dat behandeling van GDM het aantal ernstige perinatale complicaties verlaagt (1% versus 4%, RR 0,33, 95%-CI 0,14-0,75, NNT = 34). Een recent verschenen gerandomiseerd onderzoek naar de behandeling van milde GDM bevestigt dit. Opsporing en behandeling van vrouwen met GDM lijkt dus zinvol.
- Screening van alle zwangeren in het tweede trimester wordt niet aanbevolen.
- Meting van de plasmaglucosewaarde bij de eerste antenatale controle kan overwogen worden.
- Meting van de plasmaglucosewaarde voor diagnostische doeleinden moet geschieden in een laboratorium of met een ‘point-of-care’ glucosemeter die door het laboratorium beheerd wordt, en niet met hand-bloedglucosemeters.
- Bij de diagnose GDM moet direct met dieetbehandeling begonnen worden met behulp van een diëtiste.
- Na 2 en maximaal 4 weken moet glucoseverlagende medicatie gestart worden wanneer de streefwaarden niet gehaald worden.

**Figuur 7.1** Stappenplan indien bij de eerste controle plasmagluucose bepaald wordt



De eerste stap vervalt als direct een nuchtere glucose wordt bepaald

- Insulinebehandeling is de behandeling van keuze. Analoge kortwerkende insulines kunnen veilig in de zwangerschap worden gebruikt. De ervaringen met langwerkende analoge insulines zijn nog heel beperkt, zodat deze middelen op dit moment niet als veilig beschouwd kunnen worden.
- De dosis kortwerkende insuline wordt bepaald op basis van de pre- en postprandiale waarde. Langwerkende insuline (NPH) als basale insuline waarbij gekeken wordt naar goede instelling van de nuchtere glucose.
- Ontbreken van een versterkte foetale groei (foetale abdominale circumferentie aan het einde van het tweede trimester en in het derde trimester < 75<sup>e</sup> percentiel) kan bij een milde hyperglykemie (nuchtere glucose ≤ 5,8 mmol/l en postprandiale glucose ≤ 6,7 mmol/l) aanleiding zijn voorlopig af te zien van behandeling met insuline. Behandeling met glibenclamide in de tweede helft van de zwangerschap kan als alternatief overwogen worden bij zwangerschap zonder andere obste-

trische risico's. Andere SU-derivaten, metformine en thiazolinedionederivaten kunnen niet als volledig veilig worden beschouwd en dienen niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap. Recent onderzoek met name met metformine laat echter juist goede resultaten zien bij GDM, ook in vergelijking met insuline (NEJM publicatie).

- Gezien de complexiteit van de behandeling dient de metabole behandeling te geschieden door een diabetesteam met internist en diabetesverpleegkundige.
- Aangezien de incidentie van diabetes type 2 fors verhoogd is in de jaren na een zwangerschap gecompliceerd door GDM, moet de glucosehuishouding geëvalueerd worden voor een volgende zwangerschap.
- In overweging wordt gegeven bij vrouwen na een doorgemaakte GDM, vooral gedurende de eerste 5 jaar, eenmaal per jaar een nuchtere glucose te bepalen (NHG standaard).

## 7.2 Diabetes mellitus type 1 en 2

Belangrijke elementen ter bespreking met de vrouw met zwangerschapswens en haar partner

Invloed van de diabetes op de zwangerschap:

- Risico van een spontane abortus
- Risico van aangeboren afwijkingen
- Rol van prenatale diagnostiek
- Risico van pre-eclampsie
- Risico van macrosomie
- Risico van vroeggeboorte
- Risico van kunstverlossing of sectio caesarea
- Rol van de glucoseregulatie
- Glucoseverlagende medicatie en co-medicatie

**Invloed van de zwangerschap op de diabetes**

- Invloed van zwangerschap op ontwikkeling en beloop van nefropathie
- Invloed van zwangerschap op ontwikkeling en beloop van retinopathie

**Overige aspecten**

- Schildklierafwijkingen
- Risico's van zwangerschap bij pre-existente macro-angiopathie

Zwangeren met pre-existente diabetes type 2 worden vanwege het hogere risico op ongunstige zwangerschapsuitkomsten in de tweede lijn begeleid. Vrouwen met diabetes type 1 worden al in de tweedelijng begeleid. Voor beide groepen geldt:

- Gezien de mogelijke afwijkingen bij een zwangerschap bij patiënten met preconceptionele diabetes mellitus en de mogelijke methoden voor preventie of vermindering van het risico van deze afwijkingen, is het van belang elke vrouw in de vruchtbare periode voor te lichten over de specifieke omstandigheden van diabetes en zwangerschap en het gebruik van anticonceptie te bespreken. Dit moet gebeuren op een moment dat dit voor de individuele vrouw het meest opportuun is.
- De dagcurve blijft een belangrijke wijze van monitoren van de glucoseregulatie, samen met het HbA<sub>1c</sub>.
- Glucose wordt vrijwel altijd gereguleerd middels intensieve insulinetherapie. Een optie is daarbij ook CSII eventueel met therapeutische sensor monitoring.
- Gezien het belang van goede preconceptionele glucose-instelling moet een eventuele intensivering van de insulinetherapie bij voorkeur ruim voor de conceptie gestart worden.  
Bij een hypothyreoïdie moet bij vaststelling van de zwangerschap de dosis Thyrax verhoogd worden met 25-50 µg/dag en gestreefd moet worden naar een hoog-normaal niveau van schildklier substitutie. (TSH streefwaarde 0,35-1 bij voorkeur)
- Bij pre-existente schildklierziekten moet gescreend worden op TSH-receptor-antistoffen.
- De streefwaarde voor de bloeddruk is bij de voorbereiding op een zwangerschap en tijdens de zwangerschap dezelfde als voor niet-zwangere vrouwen met diabetes. Toegelaten middelen zijn a-methyldopa en labetalol en calcium-antagonisten.
- Analoge kortwerkende insulines kunnen veilig in de zwangerschap worden gebruikt. De ervaringen met langwerkende analoge insulines zijn nog heel beperkt, zodat deze middelen op dit moment niet als veilig beschouwd kunnen worden.
- Preconceptionele meting van de eiwituitscheiding is van groot belang. Wanneer dit nog onder ACE-remming of AT<sub>1</sub>-receptorblokkade gemeten is, moet een meting herhaald worden na staken van de middelen.
- Nog belangrijker is het bepalen van de creatinineklaring.
- Evaluatie van retinopathie dient in de 6 maanden voorafgaande aan de zwangerschap gedaan te zijn, met bij afwezigheid van retinopathie minimaal herhaling aan het eind van het tweede trimester en binnen 6 maanden na de bevalling. Bij bestaande of ontstane afwijkingen moet het schema geïntensiveerd worden op individuele basis.

**Tabel 7.2 Obstetrische monitoring bij patiënten met preconceptionele diabetes mellitus type 2 en 1**

**Preconceptioneel stadium**

- Voorschrijven foliumzuur
- Vervangen antihypertensiva indien nodig

**Eerste trimester**

- Monitoren maternale bloeddruk
- Monitoren optreden van micro-albuminurie
- Diagnostiek asymptomatische bacteriurie
- Counseling mogelijkheden en indicaties prenatale diagnostiek

**Tweede trimester**

- Foetale gewichtsschatting door middel van echoscopie (elke 4 weken)
- Doppler navelstrengarterie bij 24 en 28 weken bij diabetes met vasculaire complicaties

**Derde trimester**

- Foetale gewichtsschatting door middel van echoscopie (elke 2 weken)
- Wekelijkse obstetrische controle
- Planning bevalling

- Extra aandacht moet geschonken worden aan de detectie en behandeling van pre-eclampsie bij nefropathie. De kans op pre-eclampsie en vroeggeboorte en sectio caesarea is toegenomen bij elke vorm van nefropathie. De incidentie neemt toe met vermindering van de nierfunctie.
- Pre-existente macro-angiopathie komt niet veel voor, maar wanneer aanwezig dan is coronaire angiopathie geen contra-indicatie voor zwangerschap indien er geen cardiale klachten zijn en er geen aanwijzingen zijn voor een cardiale insufficiëntie. Ook bij een doorgemaakt CVA kan bij een goede resttoestand een zwangerschap overwogen worden.

**Extra aanbeveling voor vrouwen met preconceptionele diabetes type 2**

- Het verhoogde risico dat het kind diabetes type 1 ontwikkelt moet met de toekomstige moeder en vader besproken worden.

**Extra aanbeveling voor vrouwen met diabetes mellitus type 1**

- Na de bevalling wordt geadviseerd elke patiënte met diabetes mellitus type 1 te screenen op postpartum thyroïditis.

- Preëxistente schildklierafwijkingen en postpartum-thyreoiditis komen frequent voor bij vrouwen met diabetes mellitus type 1. Preconceptieel moet het TSH worden bepaald, in het eerste trimester het TSH en FT4.

### 7.3 Bevalling en kraambed

Aanbeveling:

- Tijdens de bevalling dient de plasma glucosewaarde tussen de 4 en 8 mmol/l te liggen.

Zwangerschappen van vrouwen met GDM eindigen in ongeveer 30% in een sectio, bij vrouwen met diabetes mellitus type 1 of type 2 kan dit zelfs oplopen tot 45% (normale populatie 12% sectio's).

Specifieke risico's van zwangerschappen bij vrouwen met diabetes mellitus type 1 en 2 zijn gerelateerd aan een hogere incidentie van intra-uteriene sterfte bij voortduren van de zwangerschap en de kans op een schouderdystocie bij een macrosoom kind. De zogenoemde plotselinge intra-uteriene sterfte komt vooral voor bij macrosome foetussen en een zwangerschapsduur > 35 weken, met mogelijk een piek rond 38 weken.

#### GDM

Vrouwen met GDM kunnen post partum hun glucoseverlagende medicatie staken. Zij dienen zes weken post partum een nuchtere glucosecontrole te verrichten ter uitsluiting van persisterende hyperglykemie. Vanwege een verhoogde kans op DM type 2 na een GDM – 50% in de volgende vijf jaar – is jaarlijkse controle op diabetes geïndiceerd. Gestreefd moet worden naar een baring bij een zwangerschapsduur van 38-39 weken, hoewel er op basis van de beschikbare kennis ruimte is om in individuele gevallen (optimale instelling, geen foetale macrosomie) een spontane baring af te wachten tot een zwangerschapsduur van 40 weken.

#### Diabetes mellitus type 1

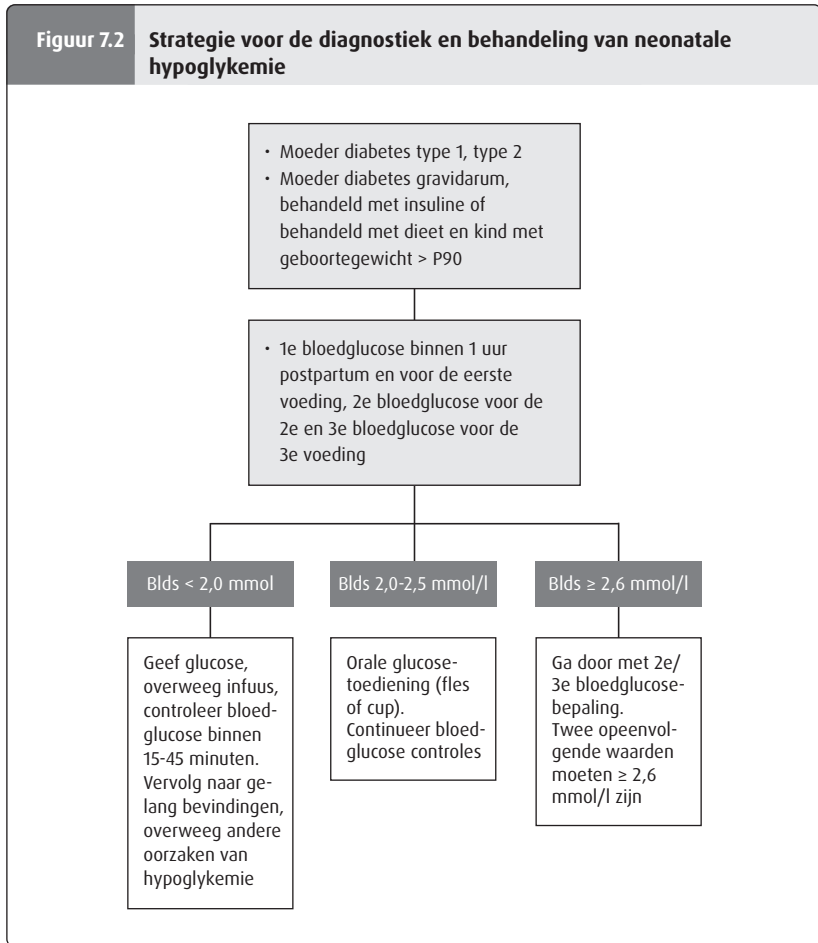
Bij patiënten met diabetes mellitus type 1 neemt de insulinegevoeligheid direct na de bevalling meestal sterk toe. Dit betekent dat de insulinedosis kan worden verlaagd, waarbij de mate van verlaging per individu sterk kan verschillen. Vaak wordt gestart met de insulinedosis van voor de zwangerschap. Bij patiënten die een sectio hebben ondergaan en geen of weinig orale voeding hebben, geldt dit in het bijzonder. Ook borstvoeding geeft een groter risico op hypoglykemie. Borstvoeding moet, net als bij vrouwen zonder diabetes, gestimuleerd worden.

## Diabetes mellitus type 2

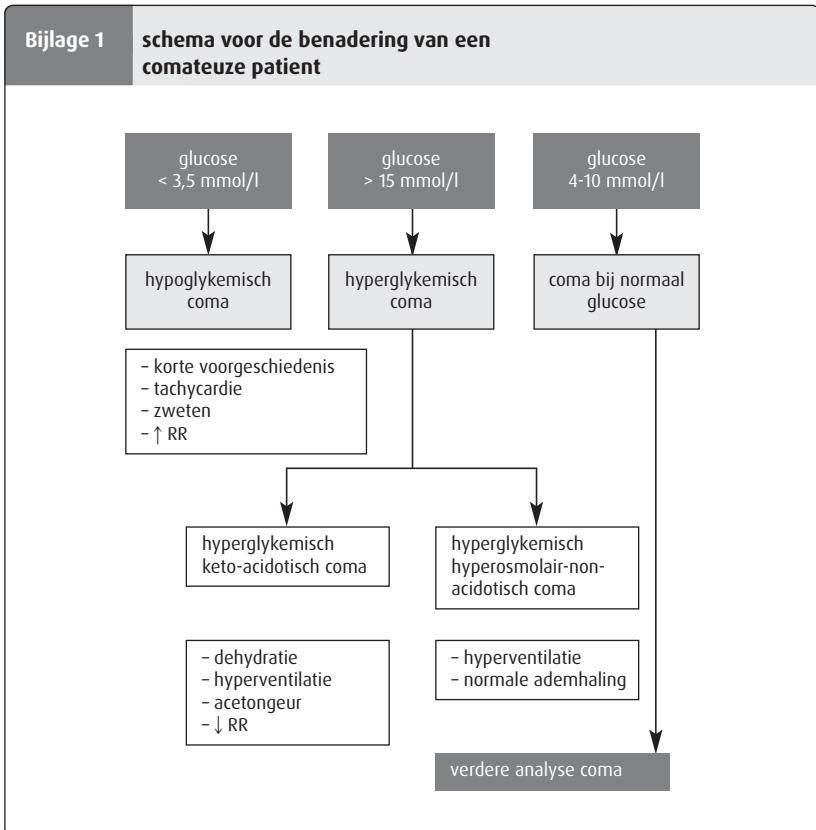
Voor patiënten met DM type 2, preconceptioneel op insuline, gelden dezelfde overwegingen. Voor patiënten met DM type 2 die preconceptioneel met orale middelen werden behandeld of alleen met een dieet en die tijdens de zwangerschap met insuline werden behandeld, geldt dat na de bevalling de insuline kan worden gestopt. Bij plasmaglucozewaarden  $> 10$  mmol/l kan weer worden gestart met glucoseverlagende behandeling. Metformine en glibenclamide zijn toegestaan bij borstvoeding.

**Figuur 7.2**

### Strategie voor de diagnostiek en behandeling van neonatale hypoglykemie



# Bijlagen



## Preventie

---

### Diabetes type 1:

Het lijkt waarschijnlijk dat gluten, koemelkeiwit en borstvoeding de kans op het ontstaan van diabetes type 1 in de eerste levensmaanden beïnvloeden.

### Diabetes type 2:

Mensen met een matig en sterk verhoogd gewichtsgelateerd gezondheidsrisico (GGR) komen op basis van hun gezondheidsrisico in aanmerking voor een gecombineerde leefstijlinterventie. De eerste keus bij de behandeling van kinderen en volwassenen met een matig en sterk verhoogd GGR is een behandeling bestaande uit verschillende interventies. Deze 'gecombineerde leefstijlinterventie' bestaat uit:

- *individueel samengesteld energiebeperkt dieet met aandacht voor verbetering eetgedrag op langere termijn (> 1 jaar)*
- *verhogen van lichamelijke activiteit*
- *eventueel toevoeging van psychologische interventies ter ondersteuning van gedragsverandering.*

Adviseer ter preventie van diabetes type 2 volgens de Richtlijnen goede voeding te eten.

De kwaliteit van de geconsumeerde vetten en koolhydraten is belangrijker dan de hoeveelheid van deze macronutriënten. Het is bewezen dat een voedingspatroon

- *rijk aan volkorenproducten, fruit, groenten, peulvruchten en noten*
- *met matige alcoholconsumptie*
- *met weinig geraffineerde graanproducten, rood of bewerkt vlees en een lage inname van suikerbevattende dranken*

is geassocieerd met een relatief lage kans op diabetes type 2. Er zijn verschillende voedingspatronen die geschikt zijn als preventie van diabetes. De nadruk ligt daarbij op de kwaliteit van de voeding, waarbij de voeding persoonlijk wordt aangepast en rekening wordt gehouden met persoonlijke wensen, culturele voedselvoorkeuren en juiste hoeveelheid energie. Diverse voedingspatronen kunnen hiervoor als uitgangspunt dienen, zoals het mediterrane, laag glykemische index, gematigd koolhydraatbeperkte en vegetarische voedingspatroon.

Zuivel, koffie en vitamine D zijn invers gerelateerd (beschermend) aan diabetes type 2.

Het stimuleren van koffieconsumptie als preventiestrategie op populatieniveau is lastig te realiseren. Er lijken geen redenen te bestaan om voor mensen met diabetes andere adviezen over koffie en vitamine D te hanteren dan voor de algemene populatie.

## **Behandeling van diabetes mellitus type 1 en 2**

---

De voedingsadviezen voor mensen met diabetes type 1 en type 2 zijn beide gebaseerd op de Richtlijnen goede voeding.

Het is bewezen dat een voedingspatroon zoals hiernaast beschreven bij de preventie van diabetes type 2, ook is geassocieerd met een relatief gunstig risicoprofiel bij mensen met diabetes type 2.

Bij mensen met diabetes type 1 ligt de nadruk op de afstemming tussen het voedingspatroon, de koolhydraatverdeling en het insulinerwerkingsprofiel om een optimale diabetes regulatie na te streven en daarmee complicaties te voorkomen of uit te stellen.

Bij mensen met diabetes type 2, waarvan 80% overgewicht heeft, ligt de nadruk voornamelijk op het bereiken/behouden van een gezond gewicht, voldoende lichaamsbeweging en het reduceren van het risico op cardiovasculaire complicaties.

**Voedingsstof****Aanbeveling****Koolhydraten****Koolhydraten totaal**

gunstig is voor alle mensen met diabetes. Een beperking in geraffineerde zetmeelrijke voedingsmiddelen en producten die veel vrije suikers bevatten, lijkt echter altijd aan te bevelen.

De totale hoeveelheid koolhydraten in de voeding en de hoeveelheid insuline die beschikbaar is, zijn de belangrijkste factoren voor glucoserespons op de maaltijd.

Het vervangen van hoogglykemische producten door laagglykemische producten geeft een kleine verbetering van glucoseregulatie.

**Glykemische Index**

De glykemische index (GI) is een manier om voedingsmiddelen te rangschikken op basis van glucoserespons. Sommige studies laten verbeteringen zien bij een laagglykemisch voedingspatroon waar andere studies dit niet vonden.

**Vrije suikers**

Met vrije suikers wordt bedoeld: door fabrikanten en consumenten toegevoegde suiker en de van nature aanwezige suiker in honing, siropen, vruchtensappen en vruchtenconcentraat. Hoewel het lastig is om een kwantitatieve aanbeveling te doen voor de maximale hoeveelheid vrije suikers in het voedingspatroon, lijkt het verstandig om de inname ervan te beperken.

**Zoetstoffen**

Intensieve zoetstoffen hebben het potentieel de totale energieinname te verminderen als deze suiker vervangen en er geen compensatie plaatsvindt met calorieën uit andere bronnen. Het gebruik van fructose als zoetmiddel wordt niet specifiek aangeraden.

## Praktisch

---

Bij mensen met diabetes type 2 en overgewicht zijn een mediterrane voedingspatroon of een matige koolhydraatbeperking (waarbij op de eerste plaats geraffineerde koolhydraten, producten met hoge glykemische last en suikerhoudende dranken beperkt worden) de meest geschikte keuzes.

Kies voor koolhydraatbronnen vooral uit:

- volkorengraanproducten
- peulvruchten
- groenten
- fruit

Beperk het gebruik van geraffineerde koolhydraatbronnen zoals;

- witbrood en broodproducten van witmeel
  - gebak, koekjes en biskwies
  - vezelarme ontbijtgranen (zoals cornflakes en crispies)
  - witte rijst en pasta.
- 

Uitleg en goede interpretatie van de GI is complex. Er zijn verschillende definities over laag- versus hoogglykemisch en de individuele glucoserespons verschilt bijvoorbeeld door de combinatie met andere voedingsmiddelen. Bovendien hebben de bereidingswijze en de rijpheid (van bijvoorbeeld fruit) invloed en zijn er individuele verschillen (snelheid maaglediging en darmwerking).

---

Beperk de inname van suikerhoudende dranken en vervang deze door water, thee of koffie zonder suiker of eventueel ongezoete melk(producten) of dranken die gezoet zijn met intensieve zoetstoffen.

---

Dranken die gezoet zijn met intensieve zoetstoffen hebben de voorkeur boven dranken die suiker bevatten. Water is de beste dorstlesser.

Aandacht voor de ADI van zoetstoffen (zie bijlage 8) en het feit dat zuren in (light)frisdranken nadelige effecten op het gebit hebben, is belangrijk.

---

**Voedingsstof****Aanbeveling****Eiwitten****Eiwitten totaal**

Er is geen energiepercentage eiwitten aan te geven dat gunstig is voor alle mensen met diabetes. Voor mensen met diabetes (al dan niet met diabetische nefropathie) is er niet genoeg bewijs om een ideale hoeveelheid eiwit te adviseren voor het optimaliseren van glucosewaarden, het verbeteren van cardiovasculaire risicofactoren of het beïnvloeden van de nierfunctie.

**Vetten****Vetten totaal**

Er is geen energiepercentage vetten aan te geven dat gunstig is voor alle mensen met diabetes. Het type vetzuur is belangrijker dan de totale vetinname door de invloed ervan op het risico op hart- en vaatziekten.

**Verzadigd vet**

De inname van verzadigde vetzuren heeft negatieve invloed op de lichaams-samenstelling. Niet alle verzadigde vetten blijken hetzelfde effect te hebben, hoge inname van zuivel is invers gerelateerd (beschermend) aan diabetes type 2.

**Transvet**

Transvet heeft een ongunstige invloed op de cardiovasculaire risicofactoren en de algehele gezondheid.

**Enkelvoudig onverzadigde vetzuren (eov)**

Enkelvoudig onverzadigde vetzuren hebben een gunstige invloed op glucosewaarden en cardiovasculaire risicofactoren.

**Meervoudig onverzadigde vetzuren (mov)**

Bij mensen met diabetes is er weinig bewijs voor een potentiële rol voor omega-6 vetzuren. Meervoudig onverzadigde vetten hebben de voorkeur boven verzadigde of transvetten.

**Omega-3 vetzuren**

Het gebruik van meer voedingsmiddelen rijk aan omega-3 vetzuren, zoals visvetzuren (EPA en DHA) en alfa-linoleenzuur, verlaagt bij mensen met diabetes cholesterolwaarden. Er is geen bewijs voor beschermende effecten van supplementen met omega-3 vetzuren.

**Plantensterolen en -stanolen**

De inname van 2-3 gram plantensterolen per dag kan zorgen voor een kleine afname van het totale en LDL-cholesterol.

## Praktisch

---

Houd in overleg met het diabetesteam bij mensen met diabetes type 1 en nefropathie met een klaring van  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> voorlopig  $\leq 0,8$  gram eiwit per kg lichaamsgewicht lichaamsgewicht aan en volg hierin de richtlijn van de NIV.

---

Indien er geen sprake is van overgewicht, hoeft de totale hoeveelheid vet niet beperkt te worden.

---

Adviseer om de inname van producten die verzadigd vet bevatten te beperken (met uitzondering van zuivelproducten) en te vervangen door producten met enkelvoudig of meervoudig onverzadigde vetzuren.

---

Adviseer om de inname van producten die transvet bevatten te beperken en te vervangen

---

---

Stimuleer voedingsmiddelen rijk aan omega-3 vetzuren, zoals vette vis en noten. Adviseer geen supplementen met omega-3 vetzuren te gebruiken.

---

2-3 gram sterolen/stanolen betekent gemiddeld zes sneden brood besmeerd met verrijkte margarine of een flesje verrijkte melkdrink per dag. Een hogere inname per dag heeft geen additioneel effect.

<b>Voedingsstof</b>	<b>Aanbeveling</b>
<b>Vitamines, mineralen en spoorelementen</b>	<b>Vitamine B12</b> De relatie tussen vitamine B12 spiegel bij mensen met diabetes die langdurig metformine gebruiken en het optreden van klinische verschijnselen is niet duidelijk.
	<b>Vitamine D</b> Het vitamine D advies van de Gezondheidsraad is voor mensen die diabetes willen voorkomen (en voor mensen met diabetes) gelijk aan het advies voor de algemene populatie.
	<b>Vitamines (overige)</b> Het nemen van een vitaminesupplement heeft geen gezondheidsvoordeel voor mensen met diabetes die geen onderliggende deficiënties hebben.
	<b>Natrium</b> Er is geen bewijs dat de hoeveelheid natrium voor mensen met diabetes fwijkend moet zijn van het advies voor de algemene populatie. Een lagere inname dan 6 gram keukenzout per dag is niet nodig.
	<b>Chroom en magnesium</b> Er is onvoldoende bewijs voor het gebruik van chroom en magnesium voor het verbeteren van de glucoseregulatie bij mensen met diabetes.
<b>Overige stoffen en producten</b>	<b>Flavanolen</b> Er is onvoldoende bewijs dat het zinvol is om in verband met flavanolen het gebruik van thee specifiek aan te raden.
	<b>Kruidensupplementen</b> Er is onvoldoende bewijs voor het gebruik van kaneel of andere kruidensupplementen voor de behandeling van diabetes.
	<b>Alcohol</b> De inname van alcohol kan leiden tot hypoglykemie indien bepaalde typen bloedglucoseverlagende medicatie worden gebruikt.
	<b>Koffie</b> Het stimuleren van koffieconsumptie als preventiestrategie op populatieniveau is lastig te realiseren.

## Praktisch

---

Screening van de vitamine B12 spiegel bij alle mensen met diabetes die metformine gebruiken is op dit moment niet aan te raden. In bepaalde situaties is het aan te raden het serum B12-gehalte en het methylmalaonzuurgehalte te bepalen.

---

Wees bij ouderen, chronisch zieken en mensen van niet-westerse afkomst alert op een vitamine D tekort.

---

Wees alert bij het gebruik van antihypertensiva: overmatige inname van natrium beperkt de werking hiervan.

---

Groene of zwarte thee zonder suiker is uiteraard wel een geschikte drank omdat het geen koolhydraten en energie bevat.

---

Adviseer mensen met diabetes vanaf 18 jaar geen of matig gebruik te maken van alcoholische dranken. Voorlichting en bewustwording over vertraagde hypoglykemie bij alcoholconsumptie is noodzakelijk indien bloedglucoseverlagende medicatie wordt gebruikt. Adviseer extra koolhydraten op het moment dat het bloedglucoseverlagend effect van alcohol optreedt. Dat moment en de benodigde hoeveelheid koolhydraten is te bepalen door middel van zelfcontrole

---

Hanteer voor mensen met diabetes dezelfde adviezen over het gebruik van koffie als voor de algemene populatie.

---

## Behandeling van overgewicht bij diabetes

---

Bij mensen met recent gediagnosticeerde diabetes en overgewicht moet gestreefd worden naar minimaal 5-10% gewichtsreductie.

Op korte termijn (< 1 jaar) is er relatief overtuigend bewijs dat koolhydraatbeperking bij diabetes mellitus type 2 met overgewicht gunstiger is wat betreft lichaamsgewicht, lipiden en cardiovasculair risico dan vetbeperking. Er zijn onvoldoende gegevens om datzelfde te concluderen voor effecten op de langere termijn.

Intensieve leefstijlprogramma's met professionele begeleiding op het gebied van voedingstherapie, lichaamsbeweging en gedragsverandering hebben bij de behandeling van overgewicht/obesitas de voorkeur. Indien dit niet mogelijk is, streef dan naar een variant waarin zoveel mogelijk van de genoemde elementen aan de orde komen.

Bij een BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, een of meerdere co-morbiditeiten en/of slechte glykemische regulatie kunnen Low Calorie Diet (1000 kcal/dag) of Very Low Calorie Diet (500 kcal/dag (maaltijdvervangers)) overwogen worden. Deze kunnen leiden tot snel gewichtsverlies, verbetering van glykemische regulatie en reductie van cardiovasculaire risicofactoren:

- **minimaal 50 gram eiwit per dag**
- **vitamines/mineralen/sporenelementen volgens Richtlijnen goede voeding**
- **resultaten lange termijn zijn klein, niet langer dan 1 jaar gebruiken**
- **intensieve medische en voedingsbegeleiding en tijdige aanpassing van diabetesmedicatie**

Onder bepaalde voorwaarden is bariatrische chirurgie bij mensen met diabetes en een BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> aan te bevelen. Na de ingreep is stapsgewijze uitbreiding van de voeding volgens de daartoe geëigende richtlijn en multidisciplinaire levenslange nazorg aan te bevelen.

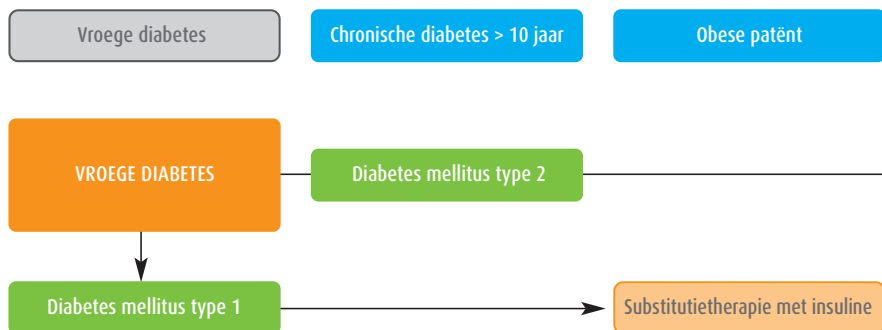
Bij langer bestaande diabetes kan in overleg met de patiënt de aandacht verschuiven van gewichtsreductie naar het voorkomen van gewichtstoename.

De complete evidence based NDF Voedingsrichtlijn Diabetes 2015 is te downloaden op **[www.zorgstandaarddiabetes.nl/richtlijnendiabeteszorg-en-preventie](http://www.zorgstandaarddiabetes.nl/richtlijnendiabeteszorg-en-preventie)**

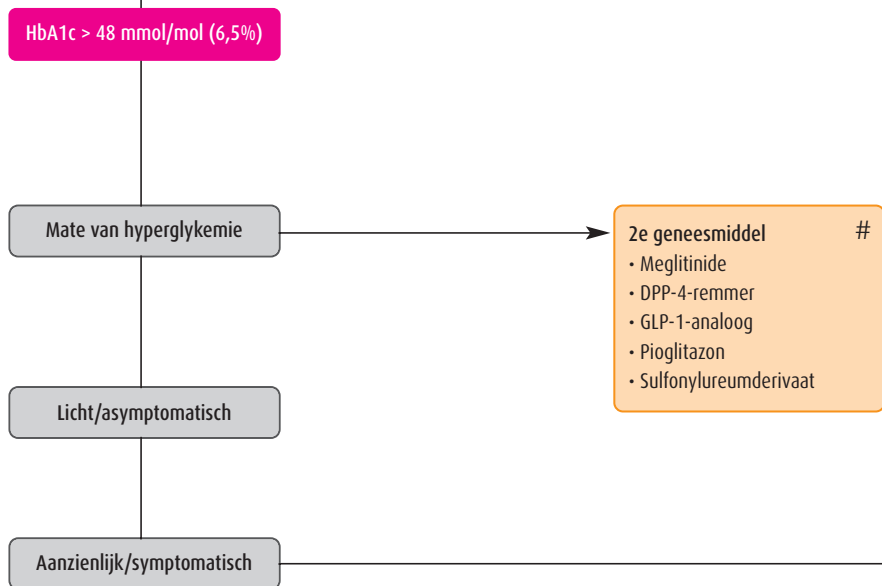
**Patientprofielen**

- Recente diagnosestelling, *pagina 78*
- Chronische diabetes, *pagina 80*
- Morbide obesitas, *pagina 82*
- Oudere patiënt, *pagina 84*
- Beroep in de transportsector, *pagina 86*
- Verminderde nierfunctie, *pagina 88*

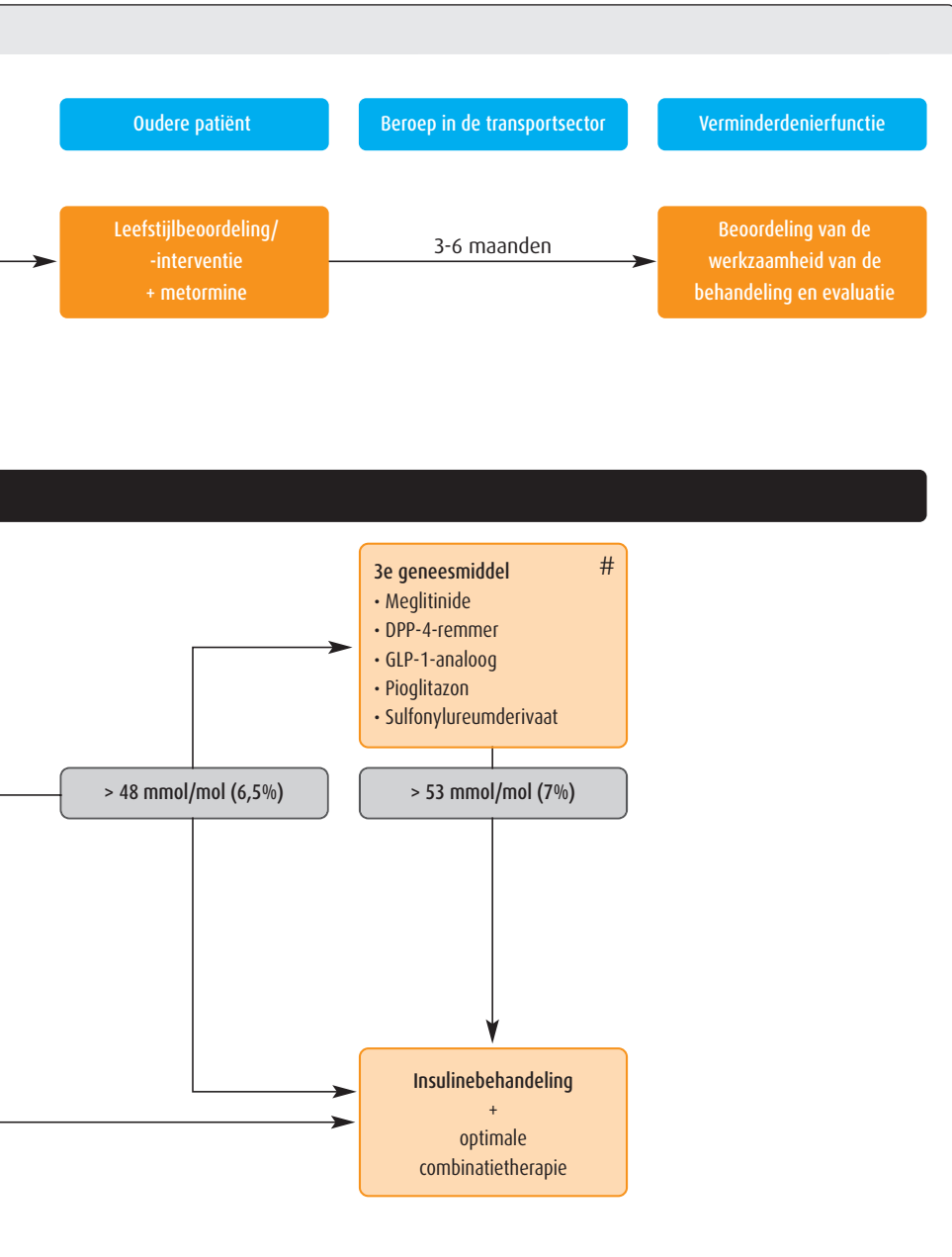
**Finnish diabetes treatment guidelines Recente diagnosestelling – nieuwe richtlijnen**



**Veranderingen in de leefstijl en doorgaan met metformine**



# Niet de aanbevolen volgorde, selecteer afhankelijk van de situatie (overwegend nuchtere of postprandiale hyperglykemie)  
De werkzaamheid van verschillende geneesmiddelen in tabletvorm is ongeveer vergelijkbaar



## Finnish diabetes treatment guidelines Chronische diabetes – nieuwe richtlijnen

Vroege diabetes

Chronische diabetes

Obese patiënt

CHRONISCHE DIABETES,  
>10 jaar

Diabetes mellitus type 2

### Veranderingen in de leefstijl en doorgaan met metformine

HbA1c > 53 mmol/mol (7%)

Mate van hyperglykemie

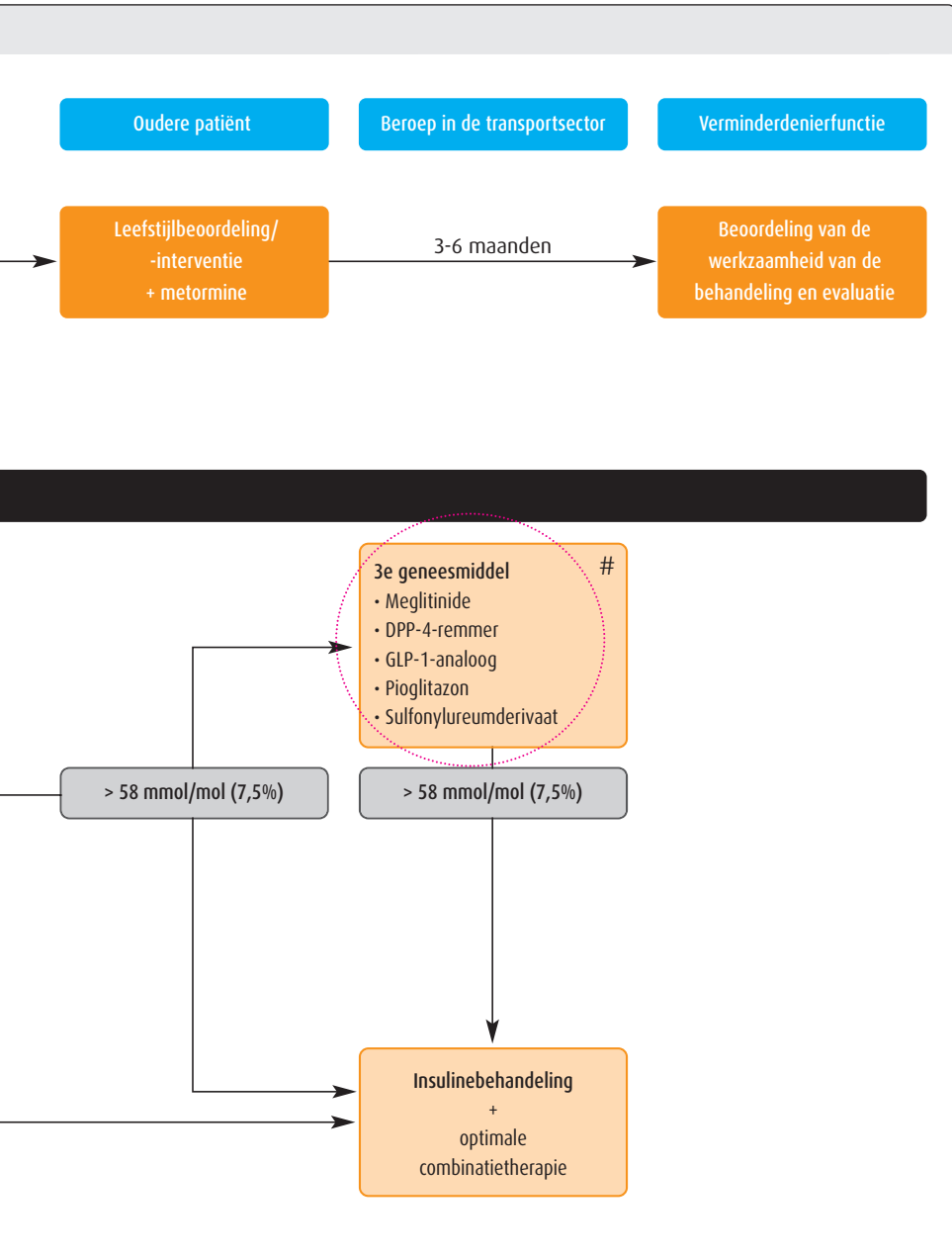
Licht/asymptotisch

Aanzienlijk/symptomatisch

2e geneesmiddel #

- Meglitinide
- DPP-4-remmer
- GLP-1-analoog
- Pioglitazon
- Sulfonylureumderivaat

# Niet de aanbevolen volgorde, selecteer afhankelijk van de situatie (overwegend nuchtere of postprandiale hyperglykemie)  
De werkzaamheid van verschillende geneesmiddelen in tabletvorm is ongeveer vergelijkbaar



## Finnish diabetes treatment guidelines Morbide obesitas – nieuwe richtlijnen

Vroege diabetes

Chronische diabetes > 10 jaar

Obese patiënt

OBESE PATIËNT  
(BMI > 30 kg/ m<sup>2</sup>)

Diabetes mellitus type 2

### Veranderingen in de leefstijl en doorgaan met metformine

HbA1c > 53 mmol/mol (7%)

Mate van hyperglykemie

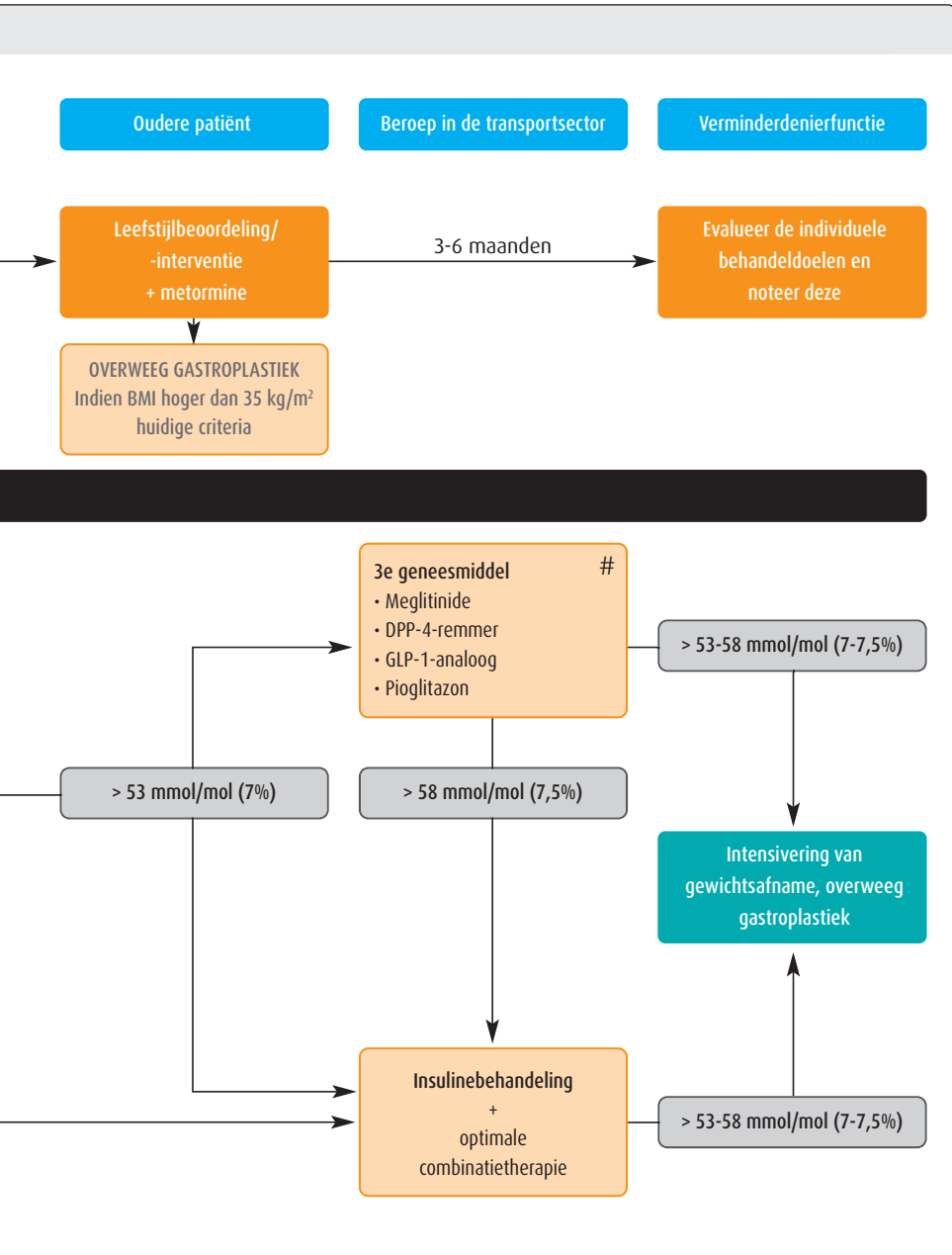
2e geneesmiddel #

- DPP-4-remmer
- GLP-1-analoog

Licht/asymptotisch

Aanzienlijk/symptomatisch

# Niet de aanbevolen volgorde, selecteer afhankelijk van de situatie (overwegend nuchtere of postprandiale hyperglykemie)  
De werkzaamheid van verschillende geneesmiddelen in tabletvorm is ongeveer vergelijkbaar



## Finnish diabetes treatment guidelines Oudere patiënt – nieuwe richtlijnen

Vroege diabetes

Chronische diabetes > 10 jaar

Obese patiënt

OUDERE PATIËNT  
hart- en vaatziekte

Diabetes mellitus type 2

Bereken GFR

### Handhaving van een evenwichtige voeding en evaluatie van metorminedosis

HbA1c > 58 mmol/mol (7,5%)

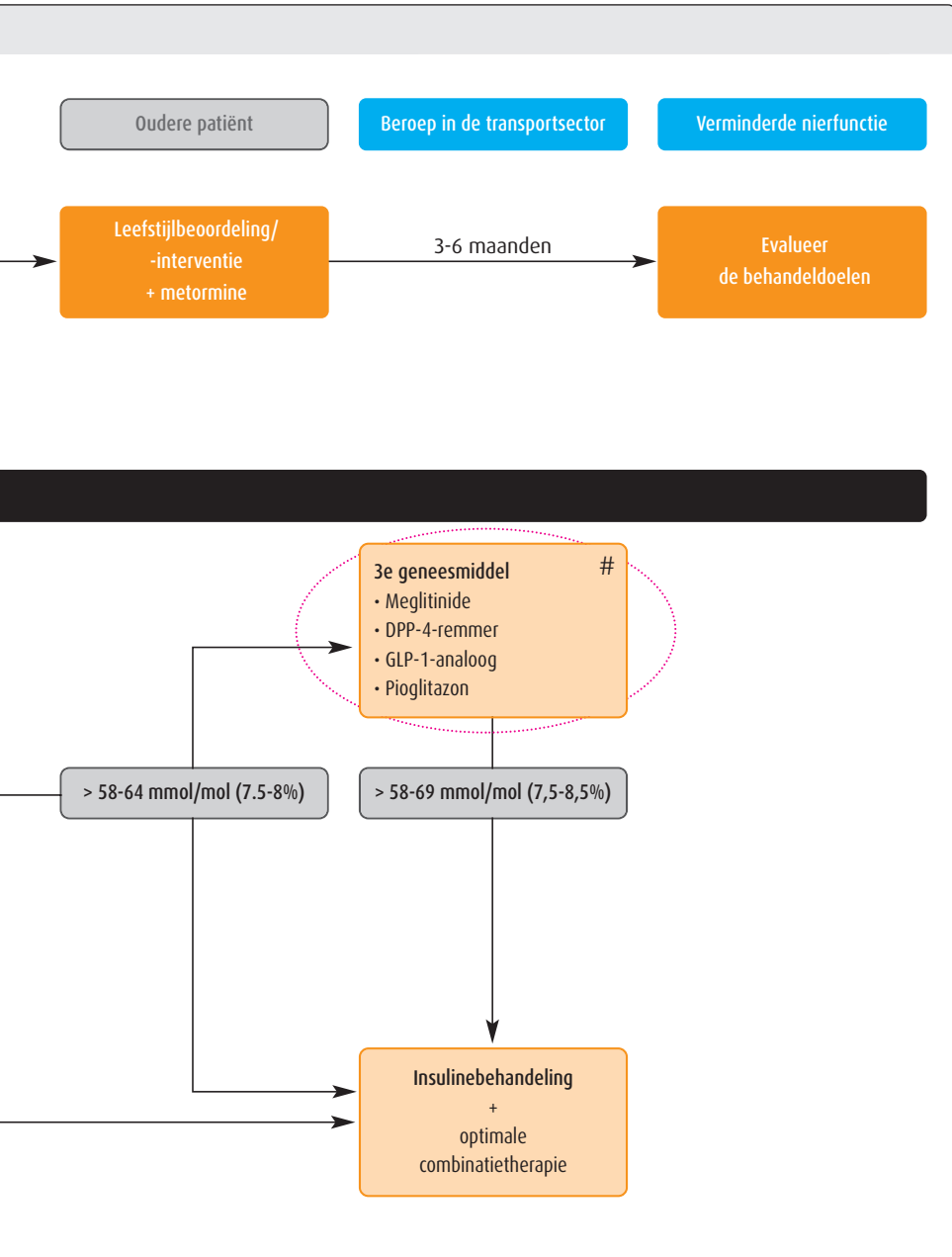
Mate van hyperglykemie

2e geneesmiddel #  
• Meglitinide  
• DPP-4-remmer

Licht/asymptotisch

Aanzienlijk/symptomatisch

# Niet de aanbevolen volgorde, selecteer afhankelijk van de situatie (overwegend nuchtere of postprandiale hyperglykemie)  
De werkzaamheid van verschillende geneesmiddelen in tabletvorm is ongeveer vergelijkbaar



## Finnish diabetes treatment guidelines Beroep in de transportsector - nieuwe richtlijnen

Vroege diabetes

Chronische diabetes

Obese patiënt

BEROEP IN DE  
TRANSPORTSECTOR

Diabetes mellitus type 2

### Veranderingen in de leefstijl en doorgaan met metformine

HbA1c > 53 mmol/mol (7%)

Mate van hyperglykemie

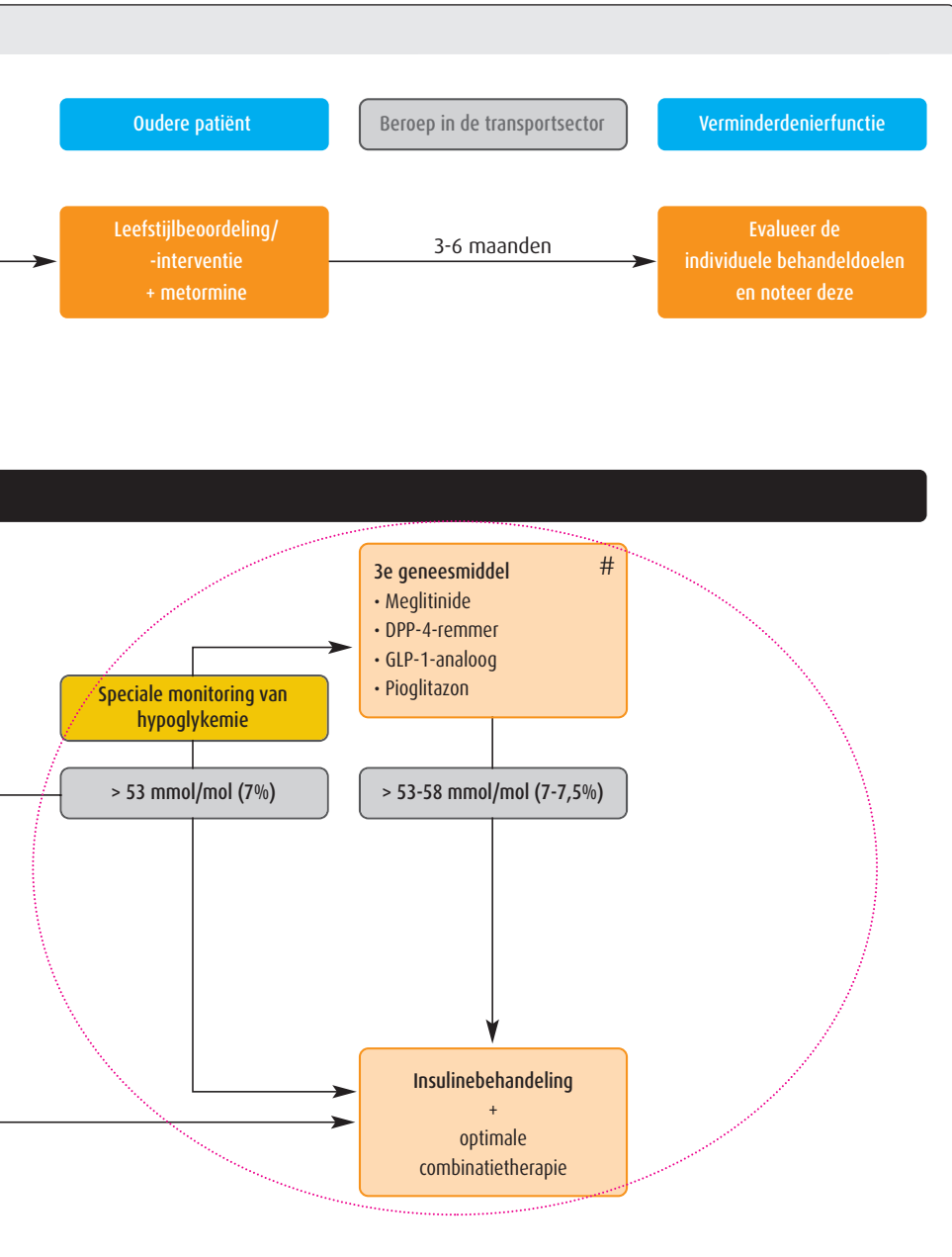
2e geneesmiddel #

- (Meglitinide)
- DPP-4-remmer
- GLP-1-analoog
- Pioglitazon

Licht/asymptotisch

Aanzienlijk/symptomatisch

# Niet de aanbevolen volgorde, selecteer afhankelijk van de situatie (overwegend nuchtere of postprandiale hyperglykemie)  
De werkzaamheid van verschillende geneesmiddelen in tabletvorm is ongeveer vergelijkbaar



## Finnish diabetes treatment guidelines Verminderde nierfunctie – nieuwe richtlijnen

Vroege diabetes

Chronische diabetes > 10 jaar

Obese patiënt

VERMINDERDE  
NIERFUNCTIE

Diabetes mellitus type 2

Bereken GFR

### Veranderingen in de leefstijl en doorgaan met metformine

HbA1c > 58 mmol/mol (7,5%)

Mate van hyperglykemie

Licht/asymptotisch

Aanzienlijk/symptomatisch

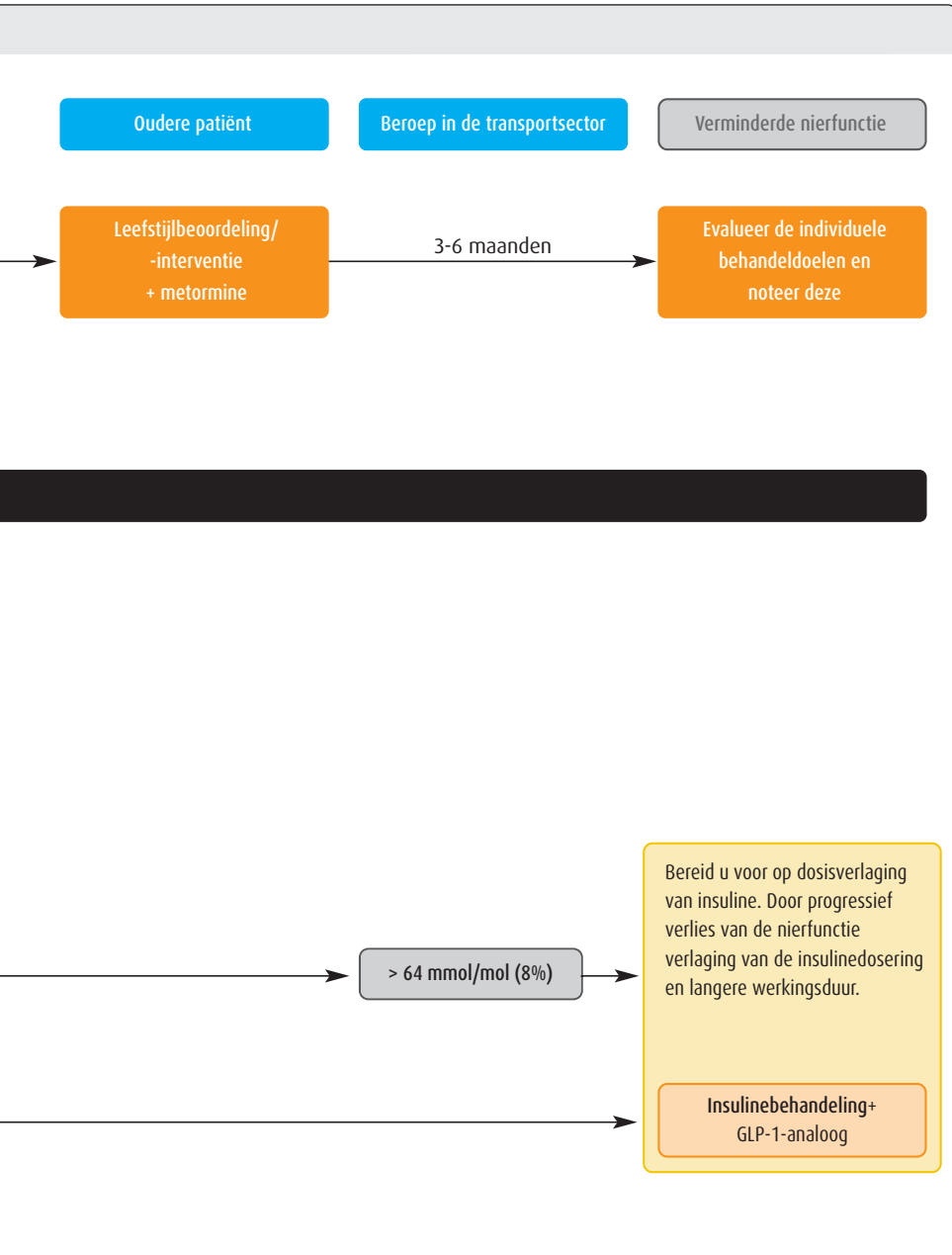
Vermijd polyfarmacie met  
verscheidene geneesmiddelen.  
Overweeg insulinebehandeling.

2e geneesmiddel #

- (Meglitinide)
- DPP-4-remmer
- Pioglitazon

# Niet de aanbevolen volgorde, selecteer afhankelijk van de situatie (overwegend nuchtere of postprandiale hyperglykemie)  
De werkzaamheid van verschillende geneesmiddelen in tabletvorm is ongeveer vergelijkbaar.

\* berekende GFR 60-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>



**Begrippen**

*Micro-albuminurie*: 20 tot 200 mg albumine/l urine of 2,5 tot 25 mg (mannen) / 3,5 tot 35 mg (vrouwen) albumine/mmol kreatinine in een willekeurige portie urine of 30 tot 300 mg albumine in 24-uurs urine.

*Macro-albuminurie*: > 200 mg albumine/l urine of > 25 mg (mannen) / > 35 mg (vrouwen) albumine/mmol kreatinine in een willekeurige portie urine of > 300 mg albumine in 24-uurs urine.

*Proteinurie*: eiwituitscheiding > 500 mg/dag (corresponderend met albuminurie > 300 mg/dag).

*eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate)*: door middel van de MDRD-formule geschatte nierfunctie.

*Verminderde nierfunctie*: een eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

*Nierfalen*: een eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

*Chronische nierschade*: persisterende (micro-)albuminurie ≥ 3 maanden, persisterende en specifieke sedimentsafwijkingen (dysmorphe erythrocyten en/of celcilinders) en/of een verminderde nierfunctie.

*Nierziekte*: een specifieke nefrologische ziekte (bijvoorbeeld glomerulonefritis, cystenieren).

*Metabole complicaties*: stoornissen in de stofwisseling veroorzaakt door chronische nierschade.

**Richtlijnen diagnostiek**

Patiënten met diabetes mellitus type 2 en patiënten met medicamenteus behandelde hypertensie bij wie (micro-)albuminurie of een verlaagde eGFR gevonden wordt:

- Betreft het (micro-)albuminurie door een niet primair nefrogene oorzaak (ontregelde diabetes, manifest hartfalen, urineweginfecties of een koortsende ziekte)?
- Is de patiënt bekend met een nierziekte, recidiverende pyelonefritis, anti-refluxoperaties, nefrectomie of een auto-immuunziekte?
- Zijn er nierziekten in de familie (ziekte van Alport, cystenieren)?
- Gebruikt de patiënt medicatie die de nierfunctie negatief beïnvloedt?
- Is er sprake van een verhoogde bloeddruk (bij een patiënt met diabetes mellitus type 2)?

- Aanvullend laboratoriumonderzoek:
  - Bij voor het eerst vastgestelde (micro-)albuminurie: herhaal het onderzoek binnen enkele dagen tot weken, en nogmaals na drie maanden om vast te stellen of het gaat om persisterende micro-albuminurie.
  - Bij persisterende (micro-)albuminurie of een verlaagde eGFR: onderzoek het urine-sediment op (dysmorphe) erythrocyten en/of celcilinders, serumcreatinine en eGFR.

Bij patiënten met een bij oriënterend urine- of bloedonderzoek gevonden (micro-)albuminurie en/of verlaagde eGFR:

- Bovenstaande diagnostiek.
- Bepaal bij persisterende micro-albuminurie of een verlaagde eGFR tevens het cardiovasculair risicoprofiel (bloeddruk, nuchtere glucose en lipidenspectrum).

---

### Begeleiding in de eerste lijn

Algemene adviezen en maatregelen bij patiënten met een eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (al dan niet met micro-albuminurie):

- Adviseer de patiënt te stoppen met roken en eventueel overgewicht te verminderen.
- Adviseer de patiënt met hypertensie de hoeveelheid zout in het dieet te beperken tot 5 gram/dag.
- Voorkom gebruik van medicatie die toxisch is voor de nier of van invloed is op de nierfunctie, pas zo nodig de dosering aan (zie LTA Chronische nierschade, tabel 3 op [www.nhg.org](http://www.nhg.org)).
- Voorkom dehydratie (koorts en/of braken in combinatie met diuretica en RAS-remmers).

Patiënten > 65 jaar en een eGFR 45 tot 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

- Geef algemene adviezen en maatregelen (zie hierboven).
- Vervolg de patiënt:
  - Jaarlijks: eGFR, glucose, bloeddruk en albuminurie.
  - Bij verhoogde bloeddruk of diabetes mellitus type 2: behandel volgens de desbetreffende NHGStandaarden.
- Consultatie nefroloog: bij nierfunctiedaling > 3 ml/jaar en persisterende toename micro-albuminurie ondanks adequate behandeling bloeddruk.

Patiënten met persistente micro-albuminurie (eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

- Vervolg de patiënt:
  - Bij oriënterend onderzoek gevonden persistente micro-albuminurie: controleer na 1 jaar bloeddruk, albuminurie, eGFR. Indien geen toename, geen verdere controle nodig.
  - Bij verhoogde bloeddruk of diabetes mellitus type 2: behandel volgens NHG-Standaarden.
- Consultatie nefroloog: bij toename albuminurie ondanks adequate behandeling bloeddruk.

### Consultatie van de tweede lijn

Patiënten < 65 jaar en eGFR van 45 tot 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Patiënten > 65 jaar en eGFR van 30 tot 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

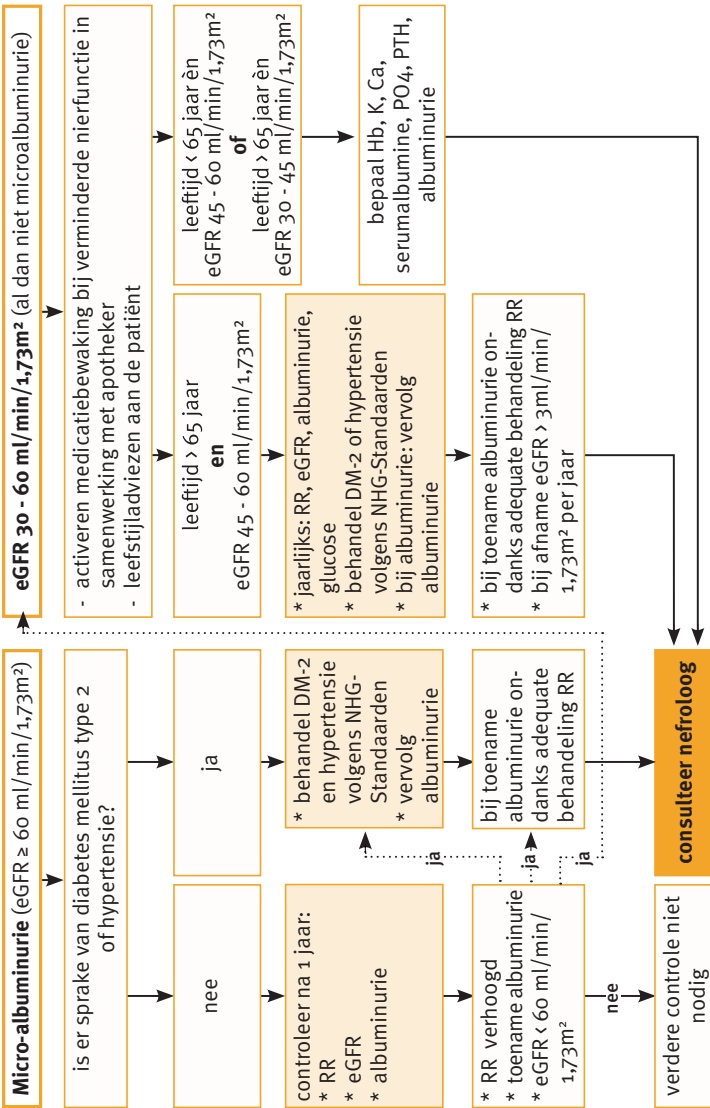
- Geef algemene adviezen en maatregelen (zie hierboven).
- Bepaal Hb, kalium, calcium, fosfaat, albumine, PTH voor opsporing van eventuele metabole complicaties.
- Consultatie nefroloog over:
  - Behandeling van de bloeddruk.
  - Behandeling met vitamine D, indien de PTH > 7,7 mmol/l:
    - Colecalciferoldrank FNA 1 ml à 50.000 IE: 3 maanden 1 x per week, daarna 1 x per maand 1 ml.
    - Indien PTH > 7,7 mmol/l blijft, alfacalcidol of calcitriol 0,25 mg 3 x per week. Controleer calcium- en fosfaatspiegel na 4 weken.
    - Controles: initieel 2 tot 3 x per jaar eGFR, albumineconcentratie of albumine/creatinine-ratio in de urine, Hb, kalium, calcium, fosfaat, serumalbumine en jaarlijks PTH. Meet de bloeddruk. Daarna controle op geleide van het beloop van de nierfunctie.
    - Maatregelen ter preventie van metabole en cardiovasculaire complicaties.

### Verwijzing

Verwijs naar de tweede lijn:

- Patiënten met macro-albuminurie (proteïnurie).
- Patiënten > 65 jaar met een eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Patiënten < 65 jaar met een eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Patiënten met vermoeden van een onderliggende nierziekte.

**Stroomdiagram Chronische Nierschade – Beleid bij micro-albuminurie en verminderde eGFR**











**Tabel 1**









Stadia van chronische nierschade zoals gedefinieerd in de Amerikaanse K/DOQI-richtlijnen




Stadium	eGFR
1	≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> én persistente (micro)-albuminurie of persistente en specifieke sedimentafwijkingen
2	60 tot 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> én persistente (micro)-albuminurie of persistente en specifieke sedimentafwijkingen
3	30 tot 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
4	15 tot 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
5	< 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>

**Tabel 2**

Indicaties voor beleid in de eerste lijn, tweede lijn en consultatie van een nefroloog

<i>Patiënten &gt; 65 jaar</i>	<i>Normo/micro-albuminurie</i>	<i>Macro-albuminurie</i>
eGFR > 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>		
eGFR 45 tot 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>		
eGFR 30 tot 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>		
eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>		

<i>Patiënten &lt; 65 jaar</i>	<i>Normo/micro-albuminurie</i>	<i>Macro-albuminurie</i>
eGFR > 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>		
eGFR 45 tot 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>		
eGFR 30 tot 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>		
eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>		

	begeleiding in de eerste lijn
	consultatie nefroloog
	verwijzing naar de tweede lijn

## Bijlage 5: Bronnen

NHG-standaard Diabetes mellitus type 2 (2013)

Het Diabetes mellitus type 2 Formularium (ISBN 9789036804264)

Het Insuline Formularium (ISBN 9789036808668)

Acute ontregelde diabetes op de huisartsenpost (ISBN 9789031388301)

NIV richtlijn Zwangerschap en diabetes ([www.nvog-documenten.nl/richtlijnen/perinatologie/](http://www.nvog-documenten.nl/richtlijnen/perinatologie/)

*Diabetes mellitus en zwangerschap/Diabetes gravidarum (GDM)/2010*)

NICE guideline Diabetes type 2 ([www.nice.org.uk/CG66](http://www.nice.org.uk/CG66))

Strategische diagnostiek endocriene ziekten (ISBN 9789031343829)

Differentiële diagnostiek in de interne geneeskunde (ISBN 9789031342822)

NIGZ rapport 2006: Diabeteseducatie in Nederland

NDF Voedingsrichtlijn 2015