

Inleiding

Voor u ligt het protocol voor de zorg voor mensen met diabetes type 2 van de Amstelland Zorggroep. Dit protocol is met zorg samengesteld en gebaseerd op de landelijke richtlijnen en standaarden, zoals die in het algemeen onderschreven en gehanteerd worden.

Het is samengesteld door de leden van de kwaliteitscommissie van Amstelland Zorg BV, die toeziet op de kwalitatieve aspecten van de zorg en behandeling van mensen met diabetes type 2 in de regio. Zij doet dit door middel van het hanteren van de standaarden, de toetsing aan die standaarden van geleverde zorg en het vergroten van kennis en de toepassing daarvan onder de deelnemende partijen.

Het dient als praktisch naslagwerk voor allen die een functie hebben in de zorg voor mensen met diabetes mellitus type 2. Mede door het toenemend aantal mensen met deze chronische aandoening zijn multidisciplinaire samenwerking en transmurale werkafspraken van belang als basis voor kwalitatief goede diabeteszorg.

Overal waar in dit protocol 'hij' wordt beschreven, kan 'zij' worden gelezen en vice versa.

De kwaliteitscommissie diabetes:

Dr. P.G.H. Janssen, kaderarts diabetes Dr. D. van Zuylen, kaderarts diabetes

M.A. de Lange, huisarts

Dr. W. Chen, internist

S. Mouwen, programma manager

C. Mulder, praktijkconsulent

C. Loots, praktijkconsulent

Doelgroep

Mensen met vastgestelde diabetes mellitus type 2, waarvan de huisarts de hoofdbehandelaar is.

Inclusiecriteria

- leeftijd > 18 jaar;
- diabetes mellitus type 2;
- hoofdbehandelaar huisarts;
- Nederlandse verzekering.

Exclusiecriteria

- buitenlandse verzekering;
- personen in de terminale fase van een ziekte;
- personen die geen programmatische zorg willen

Diagnostiek

Opsporing

- De huisarts bepaalt de (bij voorkeur nuchtere) bloedglucosewaarde bij mensen met klachten of aandoeningen die het gevolg kunnen zijn van diabetes mellitus, zoals dorst, polyurie, vermagering, pruritus vulvae, recidiverende urineweginfecties, balanitis, polyneuropathie, neurogene pijnen en sensibiliteitsstoornissen.
- Daarnaast geldt het advies in het kader van een spreekuurbezoek driejaarlijks de bloedglucosewaarde te bepalen bij personen > 45 jaar én:
 - BMI \geq 27 kg/m²;
 - diabetes mellitus type 2 bij ouders, broers of zussen;
 - hypertensie (systolische bloeddruk > 140 mmHg of behandeling voor hypertensie);
 - vetstofwisselingsstoornissen (HDL-cholesterol \leq 0,90 mmol/l, triglyceride > 2,8 mmol/l);
 - (verhoogd risico op) hart- en vaatziekten (zie NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement);
 - Turkse, Marokkaanse of Surinaamse afkomst;
 - Hindoestaanse afkomst (\geq 35 jaar).
- Controleer bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes gedurende de eerste 5 jaar jaarlijks de nuchtere glucosewaarde, daarna om de 3 jaar.

Vaststellen van diabetes mellitus

De diagnostiek van diabetes mellitus berust op het aantreffen van verhoogde bloed- of plasma glucosewaarden, bij voorkeur nuchter gemeten. Een nuchtere glucosewaarde houdt in dat ten minste 8 uur geen calorieën zijn ingenomen. De diagnose diabetes mellitus mag worden gesteld als men op twee verschillende dagen twee glucosewaarden meet boven de afkapwaarden voor diabetes mellitus of een willekeurige glucosewaarde > 11,0 mmol/l in combinatie met klachten die passen bij hyperglykemie (zie *tabel 1*). Voor het stellen van de diagnose speelt de waarde van het HbA1c geen rol.

Tabel 1 Referentiewaarden voor diagnoses (mmol/l)

		Veneus plasma
Normaal	Glucosewaarde nuchter	< 6,1
	Glucosewaarde niet nuchter	< 7,8
Gestoorde nuchtere glucosewaarde	Glucosewaarde nuchter	≥ 6,1 en < 7,0 én
	Glucosewaarde niet nuchter	< 7,8
Gestoorde glucosetolerantie	Glucosewaarde nuchter	< 6,1 én
	Glucosewaarde niet nuchter	≥ 7,8 en < 11,1
Diabetes mellitus	Glucosewaarde nuchter	≥ 7,0
	Glucosewaarde niet nuchter	≥ 11,1

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

Risico-inventarisatie

Is bij een patiënt diabetes mellitus type 2 vastgesteld, dan bepaalt de huisarts het risicoprofiel voor hart- en vaatziekten. Zie *tabel 2*.

Voorts gaat de huisarts de aanwezigheid van diabetische nefro- en retinopathie na en beoordeelt hij de conditie van de voeten.

Tabel 2 Risico-inventarisatie

Opstellen van cardiovasculair risicoprofiel	
anamnese	<ul style="list-style-type: none"> - leeftijd - geslacht - roken (in pakjaren) - familieanamnese met hart- en vaatziekten - voeding - psychosociale risicofactoren - alcoholgebruik (in eenheden/dag) - lichamelijke activiteit
lichamelijk onderzoek	<ul style="list-style-type: none"> - systolische bloeddruk - BMI (eventueel aangevuld met middelomtrek)
laboratoriumonderzoek	<ul style="list-style-type: none"> - lipidspectrum (totaal cholesterol, HDL-C, TC-HDL-ratio, LDL-C, triglyceriden) - serumcreatinine met eGFR en albumine-creatineratio in de urine

Diabeteseducatie

Mensen met diabetes mellitus type 2 moeten minimaal op de hoogte zijn van:

- achtergronden diabetes mellitus;
- therapie;
- controlebeleid;
- hyperglykemie/hypoglykemie;
- voetinspectie en voetverzorging;
- bijzondere situaties (spuitinfiltraten, reizen, sport/bewegen, infecties);
- grieprik;
- patiëntenvereniging;
- organisatie van de diabeteszorg;
- (zelf) formuleren van haalbare doelen met betrekking tot gewicht, rookgedrag, lichaamsbeweging en medicatietrouw.

Streefwaarden bloedglucose

De nuchtere glucosewaarden worden gebruikt om de dosering van de voorgeschreven medicatie aan te passen. Zie *tabel 3*.

Tabel 3 Streefwaarden glykemische parameters

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

HbA1c-streefwaarden

De streefwaarde van het HbA1c wordt individueel bepaald en loopt voor verschillende categorieën diabetespatiënten uiteen. De streefwaarde van het HbA1c is afhankelijk van de leeftijd, behandeling en ziekteduur. Zie *tabel 4* en *figuur 1*.

Bepaal aan de hand van het HbA1c of de beoogde glykemische instelling is behaald en of een nieuwe stap in het stappenplan is geïndiceerd.

Tabel 4 Streefwaarden HbA1c

HbA1c-streefwaarden
Patiënten < 70 jaar: HbA1c-streefwaarde \leq 53 mmol/mol
Patiënten \geq 70 jaar: <ul style="list-style-type: none">- tot en met medicamenteuze behandelstap 1: HbA1c-streefwaarde \leq 53 mmol/mol- vanaf medicamenteuze behandelstap 2: HbA1c-streefwaarde 54-58 mmol/mol (bij ziekteduur < 10 jaar) of 54-64 mmol/mol (bij ziekteduur \geq 10 jaar)

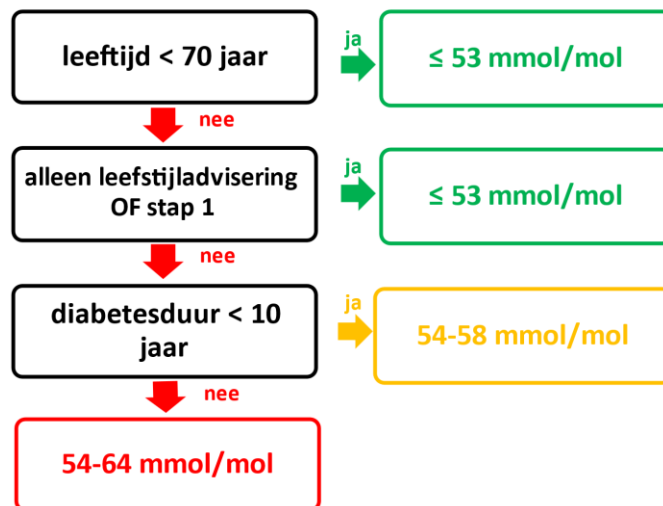
Redenen om af te wijken van de streefwaarden

Voor kwetsbare ouderen en mensen met een korte levensverwachting (arbitrair: < 5 jaar) zijn glucosewaarden van 6-15 mmol/l en HbA1c-waarden van 53-69 mmol/mol acceptabel. Het behandeldoel is vooral het voorkomen van symptomatische hypo- of hyperglykemie.

Andere redenen om, in overleg met de patiënt, van bovenstaande streefwaarden af te wijken zijn:

- micro- of macrovasculaire complicaties (lagere streefwaarde);
- comorbiditeit en/of een groot risico van eventuele hypoglykemie (hogere streefwaarde);
- haalbaarheid en motivatie van de patiënt (lagere of hogere streefwaarde).

Figuur 1 Algoritme voor het bepalen van de HbA1c-streefwaarde



Een kortdurende hoge glucosewaarde met een snelle correctie heeft minder impact op het HbA1c dan een chronisch verhoogd bloedglucose met minder hoge pieken. Een hoge nuchtere glucosewaarde bij een goed HbA1c kan worden beschouwd als een momentane uitschieter of als een beginnende ontregeling, maar sommige patiënten hebben consistent een relatief hoge nuchtere glucosewaarde terwijl het HbA1c goed is. Ondanks het feit dat bij patiënten die geen insuline gebruiken doorgaans een redelijke correlatie bestaat tussen het HbA1c en de nuchtere glucosewaarde, behoeft een hoge nuchtere glucosewaarde niet altijd direct tot intensivering van de behandeling te leiden. Blijkt bij de volgende nuchtere glucosemeting deze waarde opnieuw te hoog, dan wordt het HbA1c bepaald. Een goede nuchtere glucosewaarde bij een hoog HbA1c duidt erop dat de patiënt mogelijk minder goed is gereguleerd dan de nuchtere waarde suggereert.

Medicamenteuze behandeling

Start met bloedglucoseverlagende medicatie indien het niet lukt om met niet-medicamenteuze behandeling een HbA1c van ≤ 53 mmol/mol te bereiken.

Maak onderscheid tussen:

- patiënten zonder een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten patiënten. Voor deze patiënten geldt het reeds bestaande stappenplan (zie *tabel 5*);
- en
- patiënten met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten, die niet-kwetsbaar zijn en die een levensverwachting > 5 jaar en een eGFR > 10 ml/min/1,73 m² hebben. Deze patiënten komen in aanmerking voor het stappenplan in *tabel 6*. Gebruik *tabel 7* voor de identificatie van zeerhoogrisicopatiënten.

De HbA1c-streefwaarden gelden voor beide stappenplannen.

Tabel 5 *Stappenplan voor patiënten zonder zeer hoog risico op hart- en vaatziekten*

Stap 1	Metformine.
Stap 2	Voeg een sulfonylureumderivaat toe (bij voorkeur gliclazide).
Stap 3	Voeg (middel)langwerkende insuline eenmaal daags toe (bij voorkeur NPH-insuline). Alternatief: DPP4-remmer of GLP1-agonist*.
Stap 4	Intensiveer insulinebehandeling. Alternatief: DPP4-remmer of GLP1-agonist*.
* Op indicatie bij een HbA1c < 15 mmol/mol boven de streefwaarde.	

Tabel 6 *Stappenplan voor patiënten met zeer hoog risico op hart- en vaatziekten*

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

Tabel 7 *Kenmerken van patiënten met zeer hoog risico op hart- en vaatziekten*

Zeerhoogrisicopatiënten (alleen indien niet-kwetsbaar, met levensverwachting > 5 jaar, en met eGFR > 10 ml/min/1,73 m²)	
Patiënten met eerder doorgemaakte hart- en	<ul style="list-style-type: none"> • Acut coronair syndroom • Angina pectoris

vaatziekten	<ul style="list-style-type: none"> • Coronaire revascularisatie • TIA of beroerte • Symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose • Aneurysma aortae • Claudicatio intermittens of perifere revascularisatie • Bij beeldvorming aangetoonde atherosclerotische stenose of ischemie
Patiënten met chronische nierschade met een matig tot sterk verhoogd cardiovasculair risico	<ul style="list-style-type: none"> • eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m² met ACR > 30 mg/mmol • eGFR 45-59 ml/min/1,73 m² met ACR > 3 mg/mmol • eGFR 10-44 ml/min/1,73 m²
Patiënten met hartfalen	<ul style="list-style-type: none"> • HFrEF met linkerventrieklejectiefractie < 40%

Algemene uitgangspunten bij de medicamenteuze behandeling

- Start de orale bloedglucoseverlagende middelen in de startdosering.
- Verhoog de dosering elke twee tot vier weken, aan de hand van de nuchtere glucosewaarden.
- Overweeg direct met eenmaal daags (middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline) te starten op het moment dat de diagnose gesteld wordt bij glucosewaarden > 20 mmol/l in combinatie met klachten als gevolg van hyperglykemie (dorst, polydipsie, polyurie, vermagering).
- In geval van (tussentijdse) klachten als gevolg van hyperglykemie (doorgaans glucose > 15 mmol/l): probeer de oorzaak te achterhalen, overweeg ook andere typen diabetes (type-1-diabetes, LADA), controleer tweemaal per week, hoog de medicatie zo nodig met kortere tussenpozen dan twee weken op en start zo nodig met insuline.
- Ga over naar de volgende stap als ophoging van de dosis door bijwerkingen of door het bereiken van de maximale dagdosis niet meer mogelijk is én het HbA1c boven de streefwaarde ligt.
- Ga ook over naar de volgende stap indien behandeling met één van de middelen uit het stappenplan op bezwaren (bijwerkingen, contra-indicaties, interacties) stuit. Continueer de metformine en overweeg dit ook voor het sulfonylureumderivaat.
- Overweeg de medicatie af te bouwen bij kwetsbare ouderen en mensen met een beperkte levensverwachting (korter dan 5 jaar). Richt de behandeling bij deze patiënten vooral op het voorkómen van symptomatische hypo- of hyperglykemie.

Toelichting stappenplan patiënten zonder zeer hoog risico

Stap 1 - Metformine

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

Aandachtspunten bij de behandeling

- Start met 1x daags 500 mg metformine.

- Staak de metformine tijdelijk bij (dreigende) dehydratie, bijv. bij intercurrente ernstige diarree, braken, of koorts; vooral bij een verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73m²) bestaat er onder deze omstandigheden een verhoogd risico op melkzuuracidose.
- Begin met een lage dosis en verhoog de dosering geleidelijk om de kans op maag-darmklachten te verkleinen. Verlaag de dosering zo nodig (tijdelijk).
- Schrijf metformine bij een eGFR 10-30 ml/min/1,73 m² in een dosering van maximaal 500 mg 1x/dag voor.

Stap 2 - Sulfonylureumderivaten

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

Aandachtspunten bij de behandeling

- Continueer de metformine.
- Schrijf bij voorkeur gliclazide voor (laag risico op hypoglykemie, dosisaanpassing bij een verslechterende nierfunctie (eGFR 10-50 ml/min/1,73m²) niet nodig).
- Gliclazide is beschikbaar in 2 verschillende formuleringen: als tablet met gereguleerde afgifte (mga) van 30 en 60 mg (langwerkend) en als tablet met gereguleerde afgifte (mga) van 80 milligram (middellangwerkend).
- Glibenclamide wordt ontraden in verband met een verhoogd risico op (ernstige) hypoglykemie.
- Patiënten die glimepiride of tolbutamide gebruiken en een goede glykemische regulering hebben, kunnen deze middelen continueren. Vervang bij achteruitgang van de nierfunctie (eGFR < 50 ml/min/1,73m²) en/of hypoglykemie de glimepiride door gliclazide.

Nota bene: Er zijn beroepen waarbij het gebruik van medicatie met een bloedglucoseverlagend effect die hypo's kunnen veroorzaken, niet wordt aanvaard; bijvoorbeeld piloot, schipper en treinmachinist. Infomeer bij iemand met een beroep waarbij anderen in gevaar zouden kunnen komen, naar de regels bij de arboret.

Stap 3 - (Middel)langwerkende insuline (eenmaal daags)

Weeg vanaf deze stap het belang van het strikt halen van de HbA1c-streefwaarde af in relatie tot factoren zoals leeftijd, comorbiditeit, complicaties, haalbaarheid en motivatie van de patiënt. Behandeling met eenmaal daags (middel)langwerkende insuline heeft de voorkeur. Deze voorkeur is gebaseerd op de effectiviteit, de ruime ervaring met het middel en de goede langetermijnveiligheid. Er kunnen redenen zijn om in plaats van insuline te kiezen voor een dipeptidylpeptidase 4-remmer (DPP4-remmer) of 'glucagon-like' peptide-1-receptoragonist (GLP1-agonist). Zie *tabel 8*.

Tabel 8 Keuzemogelijkheden stap 3 en 4, indien behandeling met insuline (of intensiveren van de insulinebehandeling) niet gewenst is.

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

BMI \geq 35 kg/m ²	GLP-1-receptoragonist DPP-4-remmer*
* Betrek bij de keuze naast het BMI ook andere factoren, zoals mate van gewenste HbA1c-daling, leefstijl, therapietrouw, contra-indicatie, veiligheid op langere termijn en vergoeding.	

Aandachtspunten bij de behandeling

- Continueer de metformine en bij voorkeur ook het sulfonylureumderivaat.
- Schrijf bij voorkeur NPH-insuline (insuline isofaan) voor. De effectiviteit van NPH-insuline en de langwerkende insulineanalogen (insuline glargine 100 E/ml, insuline detemir) is gelijkwaardig.
- NPH-insuline heeft de voorkeur, omdat er geen twijfel bestaat over de veiligheid en vanwege het prijsverschil met de langwerkende insulineanalogen anno 2018.
- Insuline degludec en insuline glargine 300 E/ml worden niet aanbevolen. Er zijn geen duidelijke voordelen ten opzichte van de andere langwerkende insulineanalogen en NPH-insuline.
- Daarnaast zijn de kosten hoger en is er bij insuline degludec onduidelijkheid over de langetermijnveiligheid.
- Alvorens te starten met insulinetherapie is het van belang na te gaan of er reeds sprake is van retinopathie. Bij een lang bestaande retinopathie is het raadzaam de glucosespiegel langzaam te laten dalen.

DPP4-remmers

Hoewel deze middelen een gunstig bijwerkingenprofiel hebben en de cardiovasculaire veiligheid voor een deel van de middelen op de korte en middellange termijn voldoende is aangetoond, is er nog enige onzekerheid over het optreden van bepaalde bijwerkingen (bijvoorbeeld pancreatitis, hartfalen) op de lange termijn.

Behandeling met een DPP4-remmer kan een alternatief zijn voor eenmaal daags insuline als de patiënt grote bezwaren heeft tegen spuiten, als spuiten en zelfcontrole moeilijk uitvoerbaar zijn (bijvoorbeeld bij ouderen) en als het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is (bijvoorbeeld bij beroepsmatige verkeersdeelnemers). Betrek bij de afweging ook factoren zoals mate van gewenste HbA1c-daling, BMI, leefstijl, therapietrouw, noodzaak tot zelfcontrole, contra-indicaties en veiligheid op langere termijn.

Aandachtspunten bij de behandeling

- Continueer de metformine en het sulfonylureumderivaat. Overweeg de dosering van het sulfonylureumderivaat te verlagen om hypoglykemie te voorkomen.
- Start geen DPP4-remmers bij een HbA1c \geq 15 mmol/mol boven de streefwaarde. Start bij deze patiënten met(middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline).
- Behandeling met saxagliptine wordt niet aanbevolen, omdat de kans op hartfalen mogelijk verhoogd is.
- Evalueer de effectiviteit van de behandeling na 6 maanden.
 - Indien de behandeling onvoldoende effectief is (daling HbA1c $<$ 5 mmol/mol): staak de DPP4-remmer en start eenmaal daags insuline (eventueel GLP1-agonist bij een BMI \geq 30 kg/m²)
 - Indien de behandeling wel effectief is (daling HbA1c \geq 5 mmol/mol), maar de streefwaarde niet wordt behaald, bespreek dan met de patiënt of overstappen naar een van de andere

middelen wenselijk is. Betrek hierbij factoren als gebruiksgemak, bijwerkingen en het belang om de streefwaarde te behalen.

- Indien de behandeling aanvankelijk effectief was, maar het HbA1c na verloop van tijd oploopt tot boven de streefwaarde: staak de DPP4-remmer en start eenmaal daags insuline (eventueel GLP1-receptoragonist bij een BMI ≥ 30 kg/m²).
- Het combineren van DPP4-remmers en GLP1-receptoragonisten is niet zinvol.

GLP1-receptoragonisten

GLP1-receptoragonisten leiden tot een geringe gewichtsafname. De cardiovasculaire veiligheid voor een deel van deze middelen op de korte en middellange termijn is voldoende aangetoond.

Er is nog enige onzekerheid omtrent het optreden van bepaalde andere bijwerkingen op de lange termijn (galstenen, retinopathie, schildkliercarcinoom, pancreascarcinoom).

Overweeg behandeling met GLP1-receptoragonisten als alternatief voor eenmaal daags insuline als het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is bij patiënten met een BMI ≥ 35 kg/m².

Bij een BMI ≥ 30 kg/m² kan het middel ook overwogen worden als het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is (bijv. bij beroepsmatige verkeersdeelnemers).

Betrek bij de afweging de aanzienlijk hogere kosten van GLP1-receptoragonisten in vergelijking tot (middel)langwerkende insuline. Andere factoren die een rol spelen bij het maken van een keuze zijn: mate van gewenste daling van het HbA1c, toedieningsvorm, noodzaak tot zelfcontrole, contra-indicaties en veiligheid op langere termijn.

Aandachtspunten bij de behandeling

- Continueer de metformine en het sulfonylureumderivaat. Overweeg de dosering van het sulfonylureumderivaat te verlagen om hypoglykemie te voorkomen.
- Start geen GLP1-agonisten bij een HbA1c ≥ 15 mmol/mol boven de streefwaarde. Start bij deze patiënten met (middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline).
- Cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken tonen aan dat exenatide (wekelijkse toediening), lixisenatide en liraglutide op de middellange termijn ten opzichte van placebo de sterfte en macrovasculaire morbiditeit niet verhogen. De resultaten van cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken naar dulaglutide en exenatide (dagelijkse toediening) zijn nog niet gepubliceerd.
- Evalueer de effectiviteit van de behandeling na 6 maanden.
 - Behandeling onvoldoende effectief (daling HbA1c < 5 mmol/mol): staak de GLP1-receptoragonist en start eenmaal daags insuline.
 - Idealiter wordt ook de HbA1c-streefwaarde behaald. Indien de behandeling wel effectief is (daling HbA1c ≥ 5 mmol/mol), maar de streefwaarde niet wordt behaald, bespreek dan met de patiënt of overstap naar eenmaal daags insuline wenselijk is. Betrek hierbij factoren als gebruiksgemak, bijwerkingen en het belang om de HbA1c-streefwaarde te behalen.
- Indien de behandeling aanvankelijk effectief was, maar het HbA1c na verloop van tijd oploopt tot boven de streefwaarde: staak de GLP1-agonist en start eenmaal daags insuline.

Stap 4 - Intensiveren insulinebehandeling

- Schakel over op een schema met tweemaal daags mixinsuline of een schema met snelwerkende insuline vóór de hoofdmaaltijd(en) gecombineerd met (middel)langwerkende insuline voor de nacht (basaal bolusregime) als de glykemische instelling onvoldoende blijft met eenmaal daags

(middel)langwerkende insuline (al dan niet na een eerdere behandeling met een DPP4-remmer of GLP1-receptoragonist). Continueer de metformine en staak het sulfonyleureumderivaat.

- Overweeg bij een HbA1c < 15 mmol/mol boven de streefwaarde als alternatief voor het intensiveren van de insulinebehandeling een DPP4-remmer of GLP1-receptoragonist (als toevoeging aan de eenmaal daags (middel)langwerkende insuline).
- Overweeg ook behandeling met een van deze middelen indien het van groot belang is om hypoglykemieën te vermijden (bijvoorbeeld bij beroepsmatige verkeersdeelnemers).

Overige bloedglucoseverlagende middelen

Bij de meeste patiënten wordt met de middelen uit het stappenplan een goede glykemische regulatie bereikt. Kies, indien dit niet het geval is, desgewenst voor acarbose, SGLT2-remmers, pioglitazon of repaglinide.

Acarbose

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

Pioglitazon

Pioglitazon gaat gepaard met een verhoogd risico op fracturen en er is onduidelijkheid ten aanzien van het optreden van ernstige bijwerkingen zoals blaaskanker, hartfalen en pneumonie.

Repaglinide

Repaglinide is qua werkingsmechanisme te vergelijken met de sulfonyleureumderivaten. Een voordeel van repaglinide is dat het vlak voor de maaltijd wordt ingenomen en de maaltijden niet op vaste tijdstippen hoeven plaats te vinden. Op grond van de ruime ervaring de lagere kosten hebben sulfonyleureumderivaten de voorkeur boven repaglinide.

Toelichting stappenplan patiënten met zeer hoog risico

Nieuwe patiënten met zeer hoog risico

Volg voor nieuwe, niet-kwetsbare patiënten met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten, een levensverwachting > 5 jaar en eGFR > 10 ml/min/1,73 m² (zie *tabel 7*) het stappenplan in *tabel 6*.

Patiënten met zeer hoog risico die reeds onder behandeling zijn

Voeg bij zeer hoogrisicopatiënten die reeds in behandeling zijn conform het stappenplan voor patiënten zonder zeer hoog risico een SGLT2-remmer (bij contra-indicatie: een GLP1-receptoragonist) toe aan de bestaande medicatie (als HbA1c-waarde > 53 mmol/mol).

Het primaire doel van deze toevoeging is reductie van het risico op hart- vaatziekten, nierschade en hartfalen.

Dosisaanpassing bestaande medicatie bij toevoegen van SGLT2-remmer of GLP1-receptoragonist

- Bij medicatie met een laag risico op hypoglykemie (metformine, DPP4-remmer, GLP1-receptoragonist): geen dosisaanpassing nodig.
- Bij medicatie met een hoog risico op hypoglykemie (sulfonylureumderivaat, insuline of een combinatie van beide middelen): dosisaanpassing nodig bij HbA_{1c} < 64 mmol/mol (zie tabel 9).

Tabel 9 Aanpassingen dosering bestaande medicatie bij toevoegen van SGLT2-remmer of GLP1-receptoragonist

Huidige medicatie	Aanpassingen (alleen nodig bij HbA _{1c} < 64 mmol/mol) ¹
Medicatie met laag risico op hypoglykemie (metformine, DPP4-remmer, GLP1-receptoragonist)	Geen
Sulfonylureumderivaat	<ul style="list-style-type: none"> • Stop bij gebruik van gliclazide 1 dd 30 of 80 mg, glimepiride 1 dd 2 mg of tolbutamide 1-2 dd 500 mg • Halveer de dosering bij hogere doseringen
Insuline	<ul style="list-style-type: none"> • Basaal insuline: <ul style="list-style-type: none"> - < 12 eenheden: stop - ≥ 12 eenheden: verlaag met 20% • Bolus insuline: verlaag met 20%
Sulfonylureumderivaat + insuline ²	<ul style="list-style-type: none"> • Basaal insuline: <ul style="list-style-type: none"> - < 12 eenheden: stop insuline of halveer/stop sulfonylureumderivaat² - ≥ 12 eenheden: verlaag insuline met 20% • Bolus insuline: verlaag insuline met 20%
Insuline	<ul style="list-style-type: none"> • Basaal insuline: <ul style="list-style-type: none"> - < 12 eenheden: stop - ≥ 12 eenheden: verlaag met 20% • Bolus insuline: verlaag met 20%
<p>¹ Wanneer bij deze patiënten in de loop der tijd toch weer een HbA_{1c}-waarde ontstaat die boven de individuele streefwaarde is, pas dan de medicatie aan volgens het stappenplan voor zeerhoogrisicopatiënten.</p> <p>² Aangezien insuline de grootste kans geeft op een hypoglykemie heeft het de voorkeur om eerst de insuline aan te passen.</p>	

Stap 1 - SGLT2-remmer

Voor zeer hoogrisicopatiënten (zie tabel 7) zijn gunstige effecten op harde uitkomstmaten aangetoond voor empagliflozine, dapagliflozine en canagliflozine.

Veiligheid:

- mogelijk is bij gebruik van SGLT2-remmers het risico op amputaties aan de onderste ledematen verhoogd;
- daarnaast zijn er meldingen van het gangreen van Fournier, al staat een causaal verband nog niet vast.

Aandachtspunten bij de behandeling

- Geef geen SGLT2-remmer bij:
 - ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²);
 - alcoholisme;
 - ondervoeding;
 - intermitterend vasten;
 - dieet met < 70 gram koolhydraten per dag;
 - actief voetulcus (voorzichtigheid bij voetulcus in verleden);
 - recidiverende genitale mycotische infecties.
- Deelname aan de jaarlijkse ramadan geldt niet als contra-indicatie. Wel is het advies de tabletten tijdens de vastenperiode bij de avondmaaltijd in te nemen.
- Indien tijdens gebruik van de SGLT2-remmer de eGFR tot < 30 ml/min/1,73 m² daalt, wordt geadviseerd om deze te continueren en pas te staken bij de start van nierfunctievervanging.
- Licht de patiënt in over het mogelijk optreden en herkennen van (frequent voorkomende) genitale bijwerkingen (schimmelinfecties).
- Bespreek met de patiënt risicofactoren en symptomen van (zeldzame voorkomende) euglykemische ketoacidose. Informeer de patiënt over de noodzaak om de SGLT2-remmer (tijdelijk) te staken en contact op te nemen met de huisarts bij:
 - elke situatie waarin de voedselinname fors verminderd is;
 - koortsende ziekte;
 - misselijkheid en braken;
 - extreme dorst;
 - diarree;
 - voorafgaand aan een chirurgische ingreep.
- Licht de patiënt in over de noodzaak om de SGLT2-remmer te staken en contact op te nemen met de huisarts bij:
 - een niet-genezende wond aan de voet;
 - pijn, erytheem, zwelling in het urogenitale gebied in combinatie met koorts en malaise (mogelijke symptomen van gangreen van Fournier).

Stap 2 - Metformine

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

Aandachtspunten bij de behandeling

- Start met 1x daags 500 mg metformine.
- Staak de metformine tijdelijk bij (dreigende) dehydratie, bijv. bij intercurrente ernstige diarree, braken, of koorts; vooral bij een verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73m²) bestaat er onder deze omstandigheden een verhoogd risico op melkzuuracidose.
- Begin met een lage dosis en verhoog de dosering geleidelijk om de kans op maag-darmklachten te verkleinen. Verlaag de dosering zo nodig (tijdelijk).
- Schrijf metformine bij een eGFR 10-30 ml/min/1,73 m² in een dosering van maximaal 500 mg 1x/dag voor.

Stap 3 - GLP1-receptoragonist toevoegen (ook bij BMI < 30 kg/m² en HbA_{1c} ≥ 15 mmol/mol boven streefwaarde)

Voor zeer hoogrisicopatiënten (zie *tabel 7*) zijn gunstige effecten op harde uitkomstmaten aangetoond voor liraglutide, dulaglutide, semaglutide (s.c.) en exenatide.

Bij een zeer hoog risico alleen vanwege hartfalen is er geen aangetoond voordeel van een GLP1-receptoragonist op harde eindpunten.

Bij zeer hoogrisicopatiënten vervallen de criteria van BMI ≥ 30 kg/m² en HbA_{1c} < 15 mmol/mol boven de individuele streefwaarde, die wel gelden bij patiënten zonder zeer hoog risico.

Veiligheid:

- er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico op galblaasaandoeningen, zoals cholelithiasis en -cystitis;
- er zijn meldingen van het optreden van pancreatitis.

Aandachtspunten bij de behandeling

- Zelfcontrole is niet nodig bij gebruik van GLP1-receptoragonisten.
- Wees terughoudend met semaglutide bij patiënten die ook insuline gebruiken en retinopathie hebben, vanwege een mogelijk risico op verslechtering daarvan.
- Indien de streefwaarde niet wordt behaald: continueer de GLP1-receptoragonist en overweeg toevoeging van een van de andere middelen uit het stappenplan.

Stap 4 - Toevoegen ander middel

Voeg als de streefwaarde niet behaald wordt een van de overige middelen uit de stappenplan voor patiënten zonder zeer hoog risico toe (zie *tabel 5*).

Tabel 10 Dosering van bloedglucoseverlagende middelen

Stofnaam	Preparaat	Startdosering	Maximale dosering	Dosering bij verminderde nierfunctie	Gebruiksadvies
Biguaniden					
metformine	tabl 500/850/1000 mg	1 dd 500 of 850 mg	3000 mg/dag	eGFR 10-30 ml/min/1,73 m ² : maximaal 1 dd 500 mg eGFR 30-50 ml/min/1,73 m ² : 2 dd 500 mg ² eGFR 50-60 ml/min/1,73 m ² : 2-3 dd 500 mg ²	1-3 dd tijdens of na maaltijd Instrueer de patiënt om contact op te nemen bij braken, bij koorts, en/of bij ernstige diarree
Sulfonylureumderivaten					
gliclazide	tabl (mga) ¹ 80 mg (middellangwerkend)	1 dd 80 mg	240 mg/dag	eGFR > 10 ml/min/1,73 m ² : dosisaanpassing niet nodig	1-3 dd bij maaltijd
	tabl (mga) ¹ 30/60 mg (langwerkend)	1 dd 30 mg	120 mg/dag	eGFR > 10 ml/min/1,73 m ² : dosisaanpassing niet nodig	1 dd bij ontbijt
Insuline isofaan					
NPH-insuline	100 E/ml	1 dd 10 E	geen maximum (onderhoudsdosis meestal 0,3-1,0 E/kg lichaamsgewicht/dag)	dosisaanpassing niet nodig (bij stabiel verminderde nierfunctie)	1 dd tussen avondeten en bedtijd
DPP4-remmers					
sitagliptine	Tabl 25/50/100 mg	1 dd 100 mg	100 mg/dag	eGFR 10-30 ml/min/1,73 m ² : 1 dd 25 mg eGFR 30-50 ml/min/1,73 m ² : 1 dd 50 mg	1 dd
GLP1-receptoragonisten³					
liraglutide	Injectievloeistof 6 mg/ml	1 dd 0,6 mg, na minimaal 1 week 1 dd 1,2 mg	1,8 mg/dag	start geen behandeling bij eGFR < 10 ml/min/1,73 m ² eGFR > 10 ml/min/1,73 m ² geen dosisaanpassing nodig	subcutaan toedienen in dij, buik of bovenarm, op een vast tijdstip van de dag, onafhankelijk van de maaltijden
dulaglutide	injectievloeistof 1,5/3/6/9 mg/ml, pen	1 keer per week 1,5 mg (overweeg bij kwetsbare patiënten)	4,5 mg/week		subcutaan toedienen in dij, buik of bovenarm,

	à 0,5 ml met 1 dosering	start met 0,75 mg), zo nodig na 4 weken dosering verhogen			steeds op dezelfde dag van de week
semaglutide	injectievloeistof 0,25/0,5/1 mg/dosering, pen à 0,5 ml met 4 doseringen	1 keer per week 0,25 mg, na 4 weken 1 keer per week 0,5 mg	1 mg/week		
SGLT2-remmers⁴					
dapagliflozine	tabl 5/10 mg	1 dd 10 mg	10 mg/dag	start geen behandeling bij eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² eGFR > 30 ml/min/1,73 m ² geen dosisaanpassing nodig	instrueer patiënten om contact op te nemen bij elke situatie waarin de voedselinname sterk verminderd is, bij koorts, misselijkheid en braken, extreme dorst en voorafgaand aan een chirurgische ingreep
empagliflozine	tabl 10/25 mg	1 dd 10 mg	25 mg/dag		
¹ Gliclazide heeft 2 verschillende tabletpreparaten met verschillende farmacokinetische eigenschappen; 1 tablet 80 mg gliclazide met gereguleerde afgifte (middellangwerkend) komt ongeveer overeen met 1 tablet 30 mg gliclazide met gereguleerde afgifte (langwerkend). Eventueel in individuele gevallen op te hogen in overleg met de nefroloog. ³ Exenatide is niet opgenomen als voorbeeld in deze tabel, omdat de kortwerkende versie qua gebruiksgemak voor de patiënt niet de voorkeur heeft, en de kosten van de langwerkende versie relatief hoog zijn. ⁴ Canagliflozine is niet opgenomen als voorbeeld in deze tabel, omdat de kosten van de opbouwdosering (300 mg) relatief hoog zijn.					

Behandeling met insuline

Insuline is de meest effectieve manier om de glucosespiegel te verlagen. Overweeg behandeling met insuline als de individuele streefwaarden voor de glykemische instelling niet worden gehaald met educatie en een maximaal haalbare of maximaal toegestane dosis van combinatietherapie van metformine en een sulfonylureumderivaat.

Soms kan tijdelijk gebruik van insuline noodzakelijk zijn, bijvoorbeeld bij gebruik van corticosteroïden of tijdens een koortsende ziekte.

Weeg zowel het starten als het intensiveren van de insulinebehandeling zorgvuldig af. Houd rekening met:

- gewichtstoename (ca. 2-4 kg, afhankelijk van de insulinedosering en het voedings- en beweegpatroon van de patiënt);
- de kans op hypoglykemieën, die toeneemt met het intensiveren van de insulinetherapie.

Er bestaat geen maximale dosering insuline. Het is niet goed te voorspellen hoeveel het HbA1c daalt bij intensiveren van de insulinebehandeling. Ook leiden hoge doseringen niet altijd tot een goede regulatie. In dat geval is het niet zinvol om de dosering steeds verder op te hogen, maar is het beter om te kiezen voor een ander insulinerégime (of eventueel een DPP4-remmer of GLP1-receptoragonist toe te voegen, indien niet eerder gebruikt).

Vorbereidingsfase

Vóór de start van de insulinebehandeling verwijst de huisarts/praktijkondersteuner naar de diëtist. Bij (mogelijk) langdurig bestaande sterk verhoogde bloedglucosewaarden (HbA1c > 86 mmol/mol) moet de huisarts vóór eventuele instelling op insuline op de hoogte zijn van al aanwezige retinopathie en deze zo nodig laten behandelen.

Zelfcontrole

Ter voorbereiding op het gebruik van insuline moet de patiënt eerst leren zijn eigen bloedglucosespiegels te meten (zelfcontrole). Het is aan te bevelen voor het geven van de educatie een ervaren praktijkverpleegkundige of diabetesverpleegkundige in te schakelen.

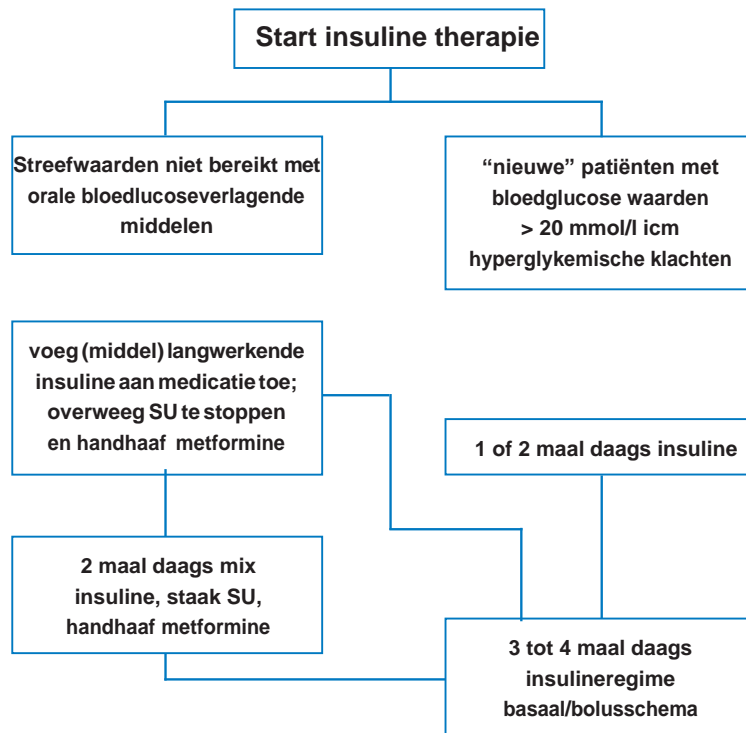
In deze voorbereidende fase ontstaat meer inzicht bij de patiënt over de effecten van leefstijl op de gemeten glucosewaarde, waarbij een (tijdelijke) verbetering van de glucoseregulatie kan optreden. Er bestaan meerdere mogelijkheden om een dagcurve te bepalen, afhankelijk van voorkeur en de benodigde informatie in specifieke situaties.

Het meten van postprandiale waarden wordt aanbevolen bij het instellen op een analoge mixinsuline, maar ook bij discrepantie tussen gemeten dagcurven en HbA1c en bij het instellen op een basaal bolusschema.

- 4-punts preprandiale curves: meting voor de drie hoofdmaaltijden en voor het slapen, met streefwaarden tussen de 4 en de 7 mmol/l en voor het slapen gaan tussen de 6 en de 10 mmol/l.
- 4-punts postprandiale curve: meting nuchter en 1½ tot 2 uur na de drie hoofdmaaltijden met streefwaarden: nuchter tussen de 4 en de 7 mmol/l, postprandiaal van 4 tot 9 mmol/l.
- 7-punts curve: metingen voor en 1½ tot 2 uur na de hoofdmaaltijden en voor het slapen gaan; streefwaarden: nuchter tussen de 4 en de 7 mmol/l, postprandiaal van 4 tot 9 mmol/l en voor

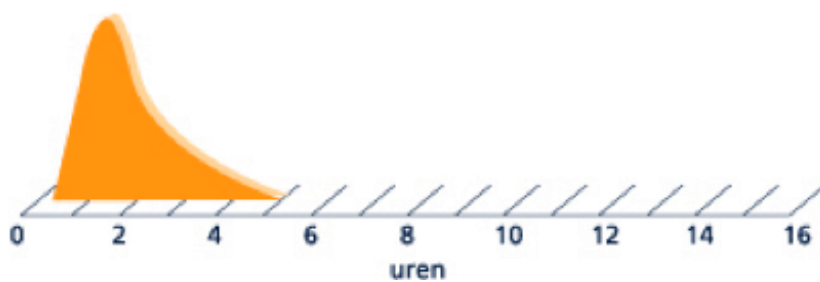
het slapen gaan tussen de 6 en de 10 mmol/l.

figuur 1: Stroomdiagram starten met insuline

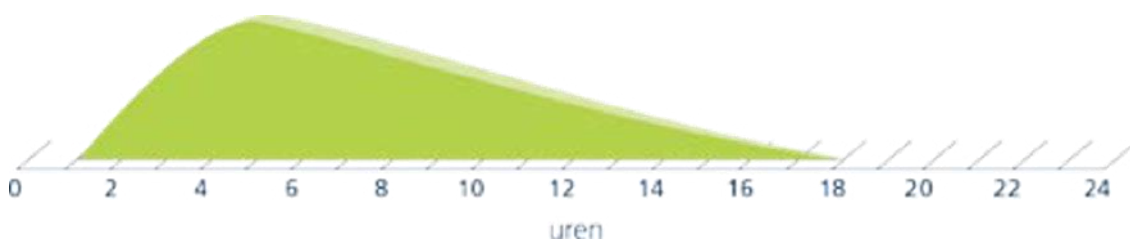


Denken in insuline profielen

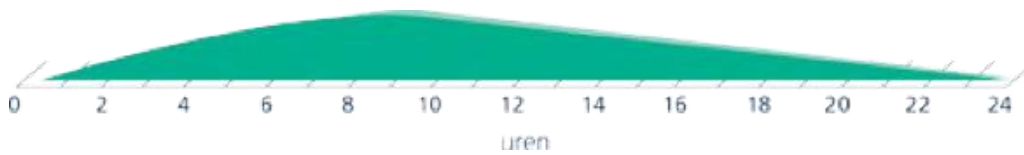
Bij de behandeling met insuline is het essentieel om in insulineprofielen te denken. Hiermee wordt het tijdsverloop van de insulinespiegels in het bloed bedoeld. Het geeft een gemiddelde schematische weergave van de piekwerking en de werkingsduur (met individuele verschillen dient altijd rekening gehouden te worden met insuline profielen).



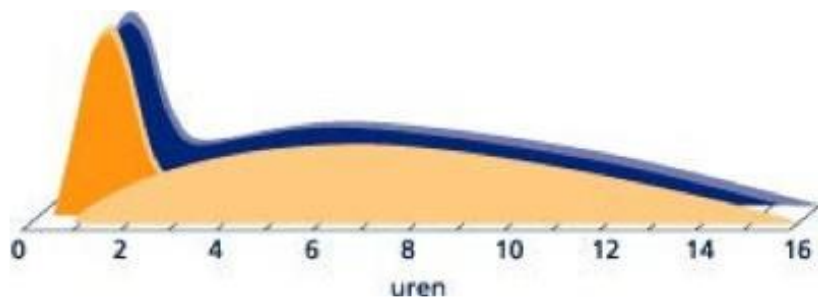
Snelwerkende insuline-analoog, zoals aspart (Novorapid), lispro (Humalog) en glulisine (Apidra).



Middelangwerkende humane insuline, zoals Humuline NPH, Insulatard, Isuman Basal.



Langwerkende insuline analogen, zoals Detemir en Glargine



Analoge mixinsuline, zoals lispro/lispro protamine (Humalog Mix 25/75, 50/50), aspart/aspart protamine (Novomix 30/50/70 (mix van snelwerkende insuline-analoog en protamine gebonden aan snelwerkende insuline-analoog)).

Wanneer starten met insuline?

Toevoeging van insuline aan orale bloedglucoseverlagende medicatie.

Wanneer bij een patiënt het HbA1c boven de streefwaarde uitkomt (zie *tabel 4*) ondanks het gebruik van maximale orale bloedglucoseverlagende medicatie, wordt overwogen de patiënt in te stellen op insuline.

Direct starten met insuline wanneer er bij het ontdekken van diabetes al sprake is van hoge bloedglucosewaarden.

In enkele gevallen zal het nodig zijn direct te starten met insuliner therapie op het moment dat de diabetes wordt vastgesteld. Dit doet men dan met een 1-2 dd insuliner regime (of eventueel met een 4 dd insuliner regime/basaal bolusschema).

Een pragmatische richtlijn is om direct met insuline te starten bij bloedglucosewaarden van meer dan 20-25 mmol/l.

Reden voor deze onmiddellijke start is de mogelijkheid van een type-1-diabetes of een LADA (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult).

Eenmaal daags insuline toevoegen aan orale medicatie

Voeg een avonddosering middellangwerkende NPH-insuline toe. Over het algemeen lukt het dan om bij ongeveer driekwart van de patiënten een bevredigende glykemische regulatie te bereiken met een eenmaal daags insuliner regime.

De instelling op eenmaal daags insuline gebeurt met behulp van de nuchtere glucoseconcentratie; dagcurven zijn alleen nodig bij een discrepantie tussen de nuchtere waarde en het HbA1c. Als een goede en/of stabiele nuchtere glucosewaarde is bereikt, bepaalt de huisarts ter controle hiervan twee maanden later het HbA1c.

Daarna bepaalt hij, afhankelijk van de stabiliteit van de nuchtere waarden, om de drie maanden de nuchtere glucosewaarde (of een niet nuchtere glucosewaarde als bijvoorbeeld werkomstandigheden van de patiënt daartoe nopen) en om de drie of zes maanden het HbA1c.

Het eenmaal daags schema is eenvoudig toe te passen en leidt tot een relatief geringe gewichtstoename en weinig hypoglykemieën.

Handel als volgt:

- continueer metformine en bij voorkeur ook het sulfonylureumderivaat. Staak het gebruik van een eventuele DPP4-remmer of GLP1-receptoragonist;
- start met 10 E NPH-insuline tussen het avondeten en bedtijd;
- bepaal dagelijks de nuchtere glucose en pas bij een (herhaald) verhoogde nuchtere bloedglucosewaarde de insulinedosering aan tot een waarde van 4,5-8 mmol/l is bereikt.

Wijzig de dosering maximaal 2x per week op basis van het volgende schema:

- nuchtere bloedglucose > 10 mmol/l: verhoog met 4 E;
- nuchtere bloedglucose 8-10 mmol/l: verhoog met 2-4 E;
- nuchtere bloedglucose 4,5-8 mmol/l: continueer dezelfde dosering;
- nuchtere bloedglucose < 4,5 mmol/l of nachtelijke hypoglykemieën: verlaag met 2-4 E.

Beleid bij hypoglykemie tijdens insulinebehandeling

Handel als volgt bij hypoglykemieën (bij voorkeur gedocumenteerd):

- Probeer de oorzaak te achterhalen (gewijzigd inspannings- of eetpatroon; soms: te diep spuiten, lipodystrofie bij de injectieplaatsen, doseringsfouten, overmatig alcoholgebruik) en corrigeer deze om herhaling te voorkomen.
- Verlaag bij gecombineerd gebruik van insuline met een sulfonylureumderivaat allereerst de dosering van dit sulfonylureumderivaat. Zo nodig wordt de insulinedosering aangepast. Vervang glibenclamide en glimepiride door gliclazide.
- Staak het sulfonylureumderivaat bij onvoldoende effect van deze maatregelen.
- Bij geobjectiveerde nachtelijke hypoglykemieën geldt als vuistregel dat de bloedglucose voor de nacht niet < 8 mmol/l mag zijn.
- Overweeg bij onvoldoende effect van deze maatregelen bij personen die frequent ernstige nachtelijke hypoglykemieën hebben, een langwerkend insulineanalogue (insuline glargine, insuline detemir).
- Overweeg om bij recidiverende, ernstige hypoglykemieën én aanwezigheid van adequate mantelzorg glucagon voor te schrijven.

De keuze voor een tweemaal daags schema met mixinsuline of een basaal bolusregime bij het falen van een eenmaal daags regime heeft vooral te maken met de mogelijkheid tot zelfcontrole en zelftoediening van insuline en de motivatie van de patiënt. Omdat de mixinsulines een combinatie bevatten van kort- en langwerkende insuline is het regime minder flexibel dan een basaal bolusregime. Maar voor diabetespatiënten met een regelmatig eetpatroon die gebaat zijn met een simpeler schema dan een basaal bolusregime kan het een goede oplossing vormen. Op lokaal niveau kan men hier verder invulling aan geven. Indien wordt overgeschakeld op tweemaal daags mixinsuline of basaal bolusregime, is een (soms aanzienlijke) gewichtstoename te verwachten. De

huisarts of praktijkondersteuner moet de patiënt hierop voorbereiden om demotivatie te voorkomen.

Tweemaal daags mixinsuline.

Handel als volgt:

- continueer metformine en eventueel sulfonylureumderivaat, maar staak andere voorgeschreven orale bloedglucoseverlagende middelen;
- neem 80% van de totale dagdosis insuline tijdens het eenmaal daagse regime en verdeel deze hoeveelheid in twee delen: geef twee derde van het aantal E vóór het ontbijt en een derde van het aantal E vóór het avondeten;
- pas de dosering aan tot een nuchtere bloedglucose 4,5-8 mmol/l en postprandiale glucose <10 mmol/l.
- Voor start- en titreerschema met tweemaal daags mixinsuline, zie tabel 8.

Tabel 8 Titreerschema tweemaal daags insuline

Insuline bij DM type 2 (2x daags)

start (30% ultrakort, 70% nph) 30/70 insuline*

	O (direct v ontbijt)		A (direct v diner)	
aanvangsdosis:	6 E		12 E	dagdosis
óf (bij overstap)	1/3	resp	2/3	
ophogen met	2E	resp	4E	
tot	blds NA < 9	resp	blds NO < 9	
of	blds N < 7**	resp	blds VA < 5*	

op basis minstens drie 4-punts postprandiale dagcurves:

N = nuchter	vnl beïnvloed door nph A
NO = na het ontbijt	vnl beïnvloed door snel O
VA = voor avondmaal	vnl beïnvloed door nph O
NA = na avondmaal	vnl beïnvloed door snel A

zolang het HbA1c daar aanleiding toe geeft (streefwaarde <53 mmol/mol)

* als VA >>10 en NO <6 over op nph insuline O

** als N >>10 en VS <6 over op nph insuline A

Basaal bolusschema

Voor dit schema is ruime ervaring met insulinetherapie nodig.

Indien met de boven beschreven insulineschema's geen goede glucoseregulatie wordt verkregen en indien er hoge postprandiale glucosewaarden blijven bestaan, wordt een basaal bolusregime geïnitieerd. Snelwerkend maaltijdinsuline is bedoeld om de postprandiale glucosepieken af te vlakken. Het is niet altijd nodig om bij alle hoofdmaaltijden insuline te geven. Een basaal bolusregime kan betekenen dat naast de (middel)langwerkende insuline voor de nacht bij één, twee of drie hoofdmaaltijden een snelwerkend insuline wordt gegeven.

Een geleidelijke aanpak is om eerst alleen een snelwerkend insuline te gebruiken voor de hoogst gemeten piek na de meest koolhydraatrijke maaltijd, meestal de avondmaaltijd. De startdosis van de snelwerkende insuline is dan 4 EH. Pas de dosering aan tot de postprandiale glucose < 10 mmol/l.

Handel als volgt:

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

Het is raadzaam om bij het toepassen van insulinetherapie te denken in de werkingsprofielen.

- Snelwerkende (maaltijd) insuline, zoals Novorapid en Humalog.
- Middellangwerkende (basale) insuline zoals Insulatard.
- Langwerkende insuline analogen (basaal) zoals Levemir en Lantus.
- Mixinsulines (basaal en maaltijd) zoals Novomix 30 en Humamix 25.

Stabiele fase

Als de patiënt de streefwaarden heeft bereikt, kan met minder frequente (zelf)controles worden volstaan. Vaste schema's zijn daarvoor niet te geven, de frequentie zal afhangen van de fysieke activiteit van de patiënt en het aantal ervaren hypoglykemieën.

Tenminste eenmaal per maand wordt een glucosedagcurve gemaakt.

Het HbA1c wordt om de drie of zes maanden bepaald. Als de glykemische regulatie onvoldoende blijft, is mogelijk consultatie van of verwijzing naar een internist geïndiceerd (zie Consultatie en verwijzing).

Consulten

Besteed aandacht aan eventuele klachten en welbevinden, glucoseregulering, het actuele cardiovasculaire risicoprofiel en het vroegtijdig onderkennen van complicaties. Bespreek problemen met therapietrouw, voeding en bewegen. Geef op de patiënt gerichte voorlichting en educatie.

Kort consult

- De praktijkondersteuner kan de korte consulten zelfstandig uitvoeren. Controleer de patiënt op indicatie samen met de praktijkondersteuner.

- Bij patiënten die zowel een goed(e) of acceptabel(e) nuchtere bloedglucosewaarde/HbA_{1c}, lipidenspectrum als bloeddruk hebben, volstaat in principe een zesmaandelijks consult.
- Informeer naar:
 - het welbevinden;
 - het optreden van verschijnselen die wijzen op hyper- of hypoglykemie;
 - problemen met het voedings- en bewegingsadvies en de medicatie.
- Controleer:
 - het lichaamsgewicht;
 - de bloeddruk;
 - de voeten (bij sims 2 of 3, indien dit niet door podotherapeut wordt gedaan);
 - de nuchtere bloedglucosewaarde.
- Wanneer bepaling van de nuchtere bloedglucosewaarde lastig is in te passen in de controles van een individuele patiënt, is desgewenst de postprandiale waarde, bijvoorbeeld 2 uur na de lunch, als parameter voor de behandeling te nemen. Dit beleid moet dan wel bij de betreffende patiënt worden gecontinueerd.
- Bij patiënten die meermaals per dag insuline gebruiken, is niet de nuchtere waarde maar de 4-puntsglucosedagcurve maatgevend voor eventuele aanpassing van de insulinedosering; bepaal daarnaast drie- of zesmaandelijks het HbA_{1c}.

Jaarlijkse consulten

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

Lichamelijk onderzoek

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

Laboratoriumonderzoek

- Verricht bij de jaarlijkse controle uitvoeriger laboratoriumonderzoek:
 - nuchtere glucose;
 - HbA_{1c};
 - serumcreatinine;
 - eGFR;
 - serumkalium.

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

Consultatie en verwijzing

Consulter en/of verwijs bij:

- ernstige hyperglykemie (sufheid of coma, snelle en/of diepe ademhaling, dehydratie of braken): internist;
- onvoldoende herstel uit hypoglykemisch coma: internist;
- macroalbuminurie, bij eGFR < 45 ml/min/1,73 m² bij patiënten < 65 jaar of bij eGFR < 30 ml/min/1,73 m² bij patiënten > 65 jaar of vermoeden van een onderliggende nierziekte: nefroloog;
- bij (pre)proliferatieve retinopathie (R2/R3), maculopathie (M1) of retinopathie in beide ogen (ongeacht de ernst): oogarts. In geval van vaatnieuwvormingen, preretinale fibrose, glasvocht- of preretinale bloeding: verwijs binnen 1 week;
- voor periodieke controle oogfundus: digitale fundusfotografie;
- (vermoeden van) een mononeuropathie (van met name de hersenzenuwen): neuroloog;
- voetproblemen:
 - Sims 1: pedicure met diabetische voetaantekening voor huid- en nagelzorg;
 - Sims 2 en 3: podotherapeut;
 - ulcus (plantair of diep gelegen, bij tekenen van perifeer vaatlijden en/of tekenen van systemische infectie): met spoed naar voetenteam of naar een in de diabetische voet gespecialiseerde internist, (vaat-) chirurg, orthopeed of dermatoloog;
 - overige ulcera zonder genezigstendens binnen 2 weken: voetenteam;
- zwangerschap(swens): internist;
- klachten van gebit of mond: tandarts en/of mondhygiënist;
- onvoldoende glykemische regulatie ondanks optimale titratie intensieve insulinebehandeling: internist;
- bij verdenking op MODY of LADA: internist;
- voor uitgebreid voedingsadvies na diagnose en voor overschakeling op insuline: diëtist.

Individueel behandelplan

De opvattingen en wensen van de individuele patiënt en zijn eigen verantwoordelijkheid zijn van belang bij de vaststelling en het bereiken van de gewenste streefwaarden en doelen voor zowel gewicht, leefgewoonten, HbA1c, bloeddruk als lipiden. Diabetespatiënten verschillen onderling in hun wensen over het nemen van verantwoordelijkheid bij de bepaling van de individuele streefwaarden. In het behandelplan worden op basis van het individuele risicoprofiel de streefwaarden vertaald in individuele zorgdoelen. Dit wordt besproken met de patiënt en vastgelegd in een individueel behandelplan.

Integraal programma chronische zorg

In een zorggroep worden praktijkoverstijgende taken georganiseerd. De zorg voor de diabetespatiënt binnen de zorggroep wordt geleverd door verschillende disciplines die structureel samenwerken met de deelnemende huisartsenpraktijken. Dit gebeurt op basis van een zorgprogramma dat door de zorggroep multidisciplinair op basis van vigerende richtlijnen wordt vastgesteld, toegepast op de

lokale situatie. De betrokken disciplines zijn ten minste de (kader)huisarts, de diabetes/praktijkverpleegkundige en/of praktijkondersteuner.