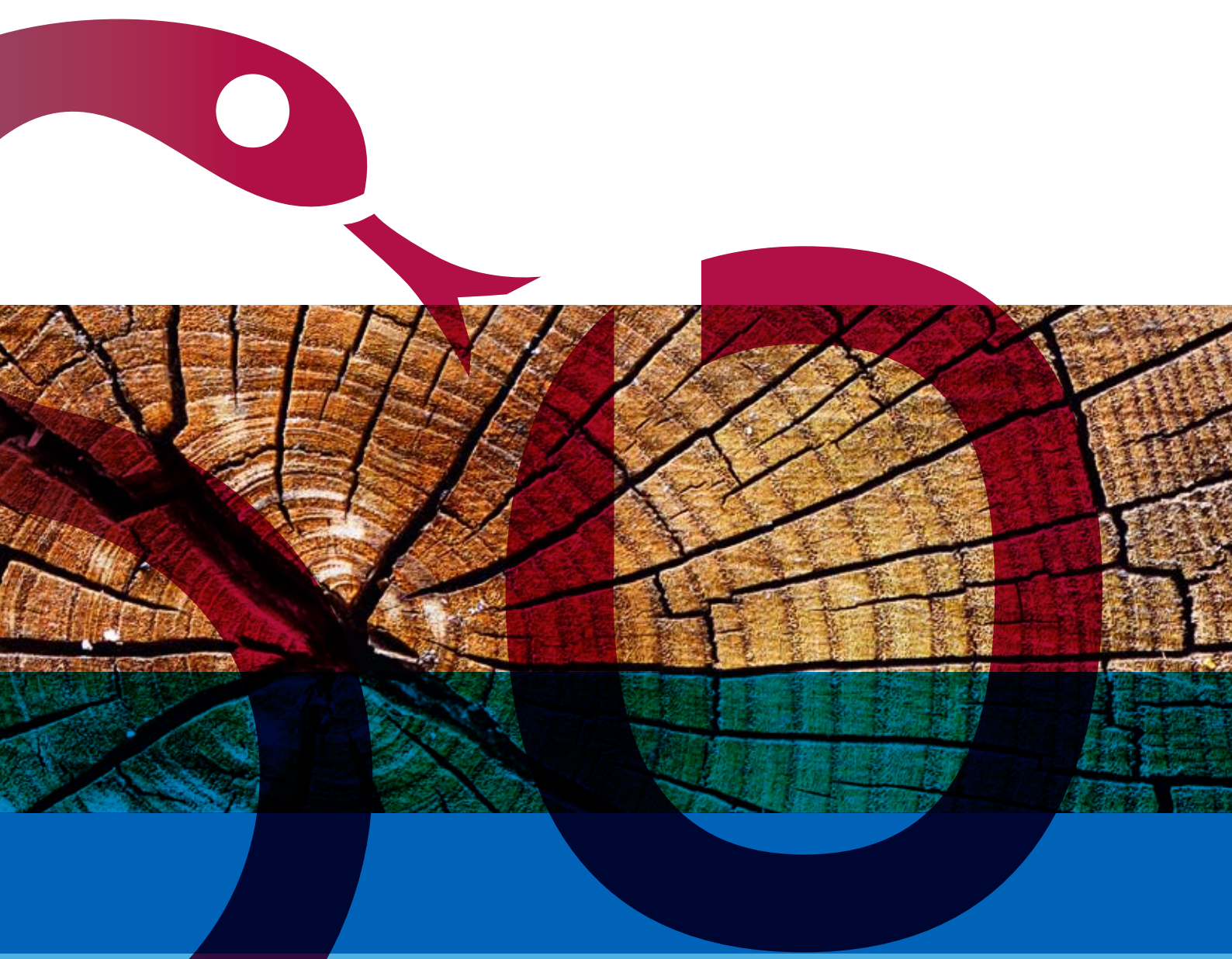




Multidisciplinaire Richtlijn **Diabetes**

Verantwoorde Diabeteszorg bij kwetsbare ouderen
thuis en in verzorgings- of verpleeghuizen

Deel 2

Integrale tekst met onderbouwing van
conclusies en aanbevelingen

Colofon

Dit is een uitgave van Verenso, vereniging van specialisten ouderengeneeskunde en sociaal geriaters

Initiatief en organisatie

Verenso

Deze richtlijn is in samenwerking met de volgende organisaties tot stand gekomen:

- Verenso, vereniging van specialisten ouderengeneeskunde en sociaal geriaters
- LOC, Zeggenschap in Zorg (LOC)
- Diabetesvereniging Nederland (DVN)
- Nederlandse Diabetes Federatie (NDF)
- het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Eerste associatie van diabetesverpleegkundigen (EADV)

Betrokken bij de commentaarfase

Alle bovengenoemde organisaties in aanvulling met de volgende organisaties: de Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD); het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG); Nederlandse vereniging van podotherapeuten (NVvP); het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM); Actiz, organisatie van zorg-ondernemers. De namen van de respondenten staan op pagina 3/4.

Respondenten bij de proefimplementatie:

Om de uitvoerbaarheid van de richtlijn te toetsen zijn telefonische

Financiering

Nuts OHRA, projectnr 080T-047

Disclaimer

Dit is een uitgave van Verenso, vereniging van specialisten ouderengeneeskunde en sociaal geriaters. De publicatie is mogelijk gemaakt door Nuts OHRA. Alles uit deze uitgave mag gebruikt worden met bronvermelding voor publicatie. Aan de totstandkoming van deze uitgave is de uiterste zorg besteed. Voor informatie die desondanks onvolledig of onjuist is opgenomen, aanvaarden de auteurs en uitgever geen aansprakelijkheid. Aan deze publicatie kunnen geen rechten worden ontleend. Onjuistheden en/of suggesties voor verbeteringen kunt u doorgeven aan Verenso.

Uitgave

© Verenso, 2011
ISBN 978-90-74785-12-9

Ontwerp

Het Lab grafisch ontwerpers, BNO Arnhem

Richtlijnwerkgroep

Dhr. drs. H.W (Hijlke) Groen, inhoudelijk voorzitter en specialist ouderengeneeskunde op voordracht van Verenso

Mw. drs. L. (Laura) Joosen, specialist ouderengeneeskunde op voordracht van Verenso

Dhr. drs. J.H. (Henk) de Jong, specialist ouderengeneeskunde op voordracht van Verenso

Mw. drs.K.M. (Klazien) Dijkers-Casteleijn, huisarts op voordracht van het Nederlands Huisartsen Genootschap

Mw. A.W. (Agaath) Bruin, praktijkverpleegkundige in het verpleeghuis, op voordracht van CNV Publieke zaak met instemming van V&VN en op voordracht van de EADV, de eerste associatie van diabetesverpleegkundigen

Dhr. J (Jeroen) Doorenbos, op voordracht van de Diabetesvereniging Nederland met instemming van de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF)

Mw. L. (Lena) Hillenga op voordracht van LOC, Zeggenschap in Zorg

Dhr. Dr. K. (Klaas) Hoogenberg, internist-endocrinoloog op voordracht van de Nederlandse Internisten Vereniging tot medio mei 2011.

Klazien Dijkers-Casteleijn is eind januari 2011 overleden. Klazien heeft als huisarts met grote inzet, betrokkenheid en deskundigheid bijgedragen aan de ontwikkeling van deze richtlijn.

Geraadpleegde experts

Dhr. Drs. M.W.F (Martin) van Leen, specialist ouderengeneeskunde op voordracht van Verenso, lid van de NHG/CBO-werkgroep voor richtlijnen hartfalen en cardiovasculair risicomanagement in verband met het hoofdstuk over cardiovasculair risicomanagement

Prof. dr. H.J.G. Bilo, hoogleraar inwendige geneeskunde, Rijksuniversiteit Groningen en internist in de Isalaklinieken te Zwolle.

Projectgroep

Dr. ir. J.J.A. (Hans) de Beer, richtlijnmethodoloog, tot 1/4/2010 beleidsmedewerker Verenso, vanaf 1/4/2010 via het CBO

Mw. dr. M.G.T. (Maria) Dolders, beleidsmedewerker Verenso, projectleider tot 1/12/09

Mw. drs. C.M. (Corinne) de Ruiter, gezondheidswetenschapper en projectleider, Verenso vanaf 1/12/09

Ondersteuning en advies

Mw. drs. L.P.M. (Lauri) Faas, communicatieadviseur Verenso

Mw. J. (Judith) Heidstra, beleidsondersteuner Verenso

Dr. J. (Joan) Vlayen, endocrinoloog en researcher ME-TA, België voor aanvullende methodologische onderbouwing van hoofdstukken 5 en 6 (in maart en april 2011)

Leden van de Verenso-commissie Wetenschappelijke RichtlijnOntwikkeling (WRO) onder leiding van dr. M. Smalbrugge (EMGO-instituut, VUMC).

Respondenten¹ commentaarfase

De volgende respondenten hebben commentaar geleverd:

namens het NHG: Mw. drs. M.J.P. van Avendonk, huisarts

op persoonlijke titel: Prof. dr. H.J.G. Bilo, hoogleraar inwendige geneeskunde, Rijksuniversiteit Groningen en internist in de Isalaklinieken te Zwolle.

namens de commissie richtlijnen van het NIV: Dhr. Dr. T.W. van Haeften en Dr. Z. Erjavec

namens de NDF-commissie Zorgstandaard en richtlijnen: Dhr. Dr. H.J.M. Vrijhoef, voorzitter

namens de subcommissie richtlijnen NOG: Dhr. J.G. Bollemeijer en Dhr. B.A. van der Pol, oogartsen

op verzoek van de NVKG: Prof.dr. G.J. Ligthart, M.E. van Houten, S.J.M. Jong, klinisch geriater en M. Zeeman, internist-ouderengeneeskunde

namens de subcommissie richtlijnen NVKG: Dhr. A.J. Arends en Mw. G.S. Spronk, klinisch geriater

namens de NVvP: Dhr. M.A. van Putten, arts

namens het IVM: Mw. drs. J.B. Leijen, apotheker

de Nederlandse Vereniging van Diëtisten

namens ActiZ: Dhr. W. Vink, beleidsmedewerker

namens het LOC: Mw. L. Hillenga, beleidsmedewerker

namens de EADV: Mw. Y. Jongenburger, EADV geregistreerd diabetesverpleegkundige

namens bestuur V&VN, afd. geriatrie: Mw. G. Schermerhorn, verpleegkundige geriatrie

op verzoek van V&VN: Mw. R. Agterhof, verpleegkundig specialist geriatrie i.o.;

Mw. E. Bakker, praktijkverpleegkundige; Mw. M. Bosman, diabetesverpleegkundige;

Mw. P. Cornelis-Dijkstra, praktijkverpleegkundige ouderen huisartspraktijk;

Mw. A.M.J. Neijens, diabetesverpleegkundige en consulent/trainer; Mw. J. Peijster,

diabetesverpleegkundige huisartsenpraktijk en senior verpleegkundige geriatrie en

Mw. D. Telgenhof, praktijkverpleegkundige

Specialisten ouderengeneeskunde

Toetsgroepen: Specialisten ouderengeneeskunde

Respondenten¹ bij de proefimplementatie:

Mw. A. Ottevanger, praktijkverpleegkundige, Zorggroep Crabbehoff te Dordrecht

Mw. M. Nante, specialist ouderengeneeskunde Zorggroep Crabbehoff te Dordrecht

Dhr. S. van Meteren, sociaal geriater, GGZ-instelling Vincent van Gogh te Venray

Mw. Brenda Nijland, nurse practitioner verpleeghuis, verzorgingshuis Florencezorg te Den Haag

Mw. A. Wijckmans, praktijkverpleegkundige verzorgings- en verpleeghuis

Zorgspectrum Nieuwegein

Dhr. Siert Woltjer, huisarts te Usquert (Gr)

Mw. R. van Son, praktijkverpleegkundige, stichting Hilverzorg te Hilversum

Experts¹ die geraadpleegd zijn over specifieke vraagstukken:

Dr. G.J. Blauw, internist-ouderengeneeskundige, ziekenhuis Bronovo en LUMC

Dr. N. Kleefstra, arts-onderzoeker UMCG en Stichting Langerhans

Dr. J.D. Lefrandt, internist-vasculair geneeskundige UMCG

Prof. Dr. Y.M. Smulders, internist VUmc

Prof. dr. C.D.A. Stehouwer, internist UMCM

¹ Naamsvermelding als respondent betekent niet dat iedere respondent de richtlijn inhoudelijk op elk detail onderschrijft.

Multidisciplinaire Richtlijn **Diabetes**

Verantwoorde Diabeteszorg bij kwetsbare
ouderen thuis en in verzorgings- of
verpleeghuizen

Deel 2

Integrale tekst met onderbouwing van
conclusies en aanbevelingen

Inhoud

Samenvatting	3
Stroomdiagram	5
H1 Inleiding	6
1.1 Noodzaak van een betere behandeling van diabetes bij kwetsbare ouderen	6
1.2 Doel, doelgroep, gebruikers en eindproducten richtlijn	7
1.3 Definities en uitgangspunten	9
1.4 Samenstelling richtlijnwerkgroep, geraadpleegde experts en patiëntenperspectief	9
1.5 Indeling richtlijn en leeswijzer	10
H2 Diagnostiek van diabetes mellitus bij kwetsbare oudere	11
H3 Screenen op diabetes mellitus en andere cardiovasculaire risicofactoren	13
H4 Andere symptomen hypo- en hyperglykemie bij kwetsbare ouderen met DM	16
4.1 Inleiding	16
4.2 Samenvatting van de literatuur	16
H5 Cardiovasculair risicomanagement bij kwetsbare ouderen met DM	19
5.1 Inleiding	19
5.2 Acetylsalicylzuur	20
5.3 Roken	22
5.4 Hypertensie	24
5.4.1 Streefwaarden bloeddruk en timing van behandeling	25
5.4.2 Behandeling met antihypertensiva	30
5.5 Management van lipiden	35
5.5.1 Voedingstherapie	35
5.5.2 Lipidenverlagende medicatie	36
5.5.3 Bijwerkingen van lipidenverlagende interventies	41
H6 Glykemisch management kwetsbare ouderen met DM	44
6.1 Inleiding	44
6.2 Streefwaarden HbA1c bij kwetsbare ouderen	45
6.3 Monitoring	51
6.4 Orale glucose verlagende medicatie bij kwetsbare ouderen	52
6.4.1 Metformine	52
6.4.2 Sulfonylureumderivaten en meglitiniden	53
6.4.3 DPP-4 remmers	58
6.4.4 Thiazolidinedionen en agonisten	60
6.4.5 GLP-1 agonisten: exenatide en liraglutiniden	62
6.5 Insulinetherapie en combinatietherapie	64
6.5.1 Effectiviteit van (combinaties van) typen insuline	66
H7 Preventie van complicaties bij kwetsbare ouderen met DM	71
7.1 Diabetische retinopathie	71
7.2 Diabetische voet	72
7.3 Diabetische nefropathie	73
7.4 Diabetische polyneuropathie	76

H8	Geriatrische syndromen en diabetes mellitus en	78
8.1	Inleiding	78
8.2	Polyfarmacie	79
8.3	Depressie	80
8.4	Cognitieve beperkingen	81
8.5	Valincidenten	83
H9	Diabeteseducatie en voeding bij kwetsbare ouderen	84
9.1	Therapietrouw van ouderen met diabetes	84
9.2	Aanpak goede diabeteseducatie	85
9.3	Zelfmanagement en monitoring	87
9.4	Lichaamsbeweging	88
9.5	Voeding	90
9.6	Medicatievoorlichting	92
9.7	Effectiviteit en educatieprogramma's	93
H10	Palliatief beleid dan wel symptomatisch beleid en Diabetes Mellitus	94
10.1	Palliatief beleid dan wel algemeen symptomatisch beleid bij gevorderde dementie	94
10.2	Diabetes mellitus en de laatste levensfase	95
H11	Organisatie van verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen	99
11.1	Actoren en hun verantwoordelijkheden en taken	99
11.2	Benodigde kennis en vaardigheden	104
11.3	Betekenis van lokale netwerken	104
H12	Indicatoren voor verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen	106
12.1	Toelichting	106
12.2	Geselecteerde indicatoren	107
H13	Verantwoording werkwijze, juridische consequenties en herziening	110
13.1	Verantwoording werkwijze richtlijnwerkgroep	110
13.2	Brondocumenten, beoordeling van literatuur	110
13.3	Aanvullende zoekstrategieën per hoofdstuk	113
13.4	Juridische aspecten	115
13.5	Herziening	116
	Lijst van gehanteerde afkortingen	117
	Literatuurlijst	120
	Bijlagen	
A	Glossarium	138
B	Maken van een patientgericht zorgplan voor ouderen met complexe zorgbehoeften	139
C	Voedingstherapie	140

Samenvatting

De richtlijn Verantwoorde Diabeteszorg bij kwetsbare ouderen formuleert aanbevelingen om te komen tot eenduidige, onderbouwde zorg voor deze groep patiënten die zowel thuis als in verzorgings- en verpleeghuizen kan wonen. Hoewel de richtlijn primair bedoeld is voor specialisten ouderengeneeskunde, huisartsen, praktijkondersteuners, gespecialiseerde- en diabetesverpleegkundigen en nurse practitioners werkzaam in de ouderenzorg, kan deze ook goed gebruikt worden door klinisch geriaters, internisten, diëtisten, podotherapeuten en gespecialiseerde pedicures.

De gevolgde werkwijze is een zoektocht naar literatuur over de effectiviteit van de behandeling van kwetsbare ouderen met diabetes. Daarmee verschilt de opzet van deze richtlijn met bijvoorbeeld de diabetesstandaard van het NHG en een aantal andere Nederlandse richtlijnen. Die richtlijnen zijn gericht op patiënten die veelal nog zelfstandig kunnen functioneren en die zijn niet specifiek gericht op kwetsbare ouderen met complexe problematiek. Voor de wetenschappelijke onderbouwing van deze richtlijn zijn verschillende bestaande (buitenlandse) richtlijnen geactualiseerd op basis van literatuur en heeft de richtlijnwerkgroep steeds de toepassing van evidence voor kwetsbare ouderen beoordeeld. Hierdoor verschillen de hoofdstukken in hun opbouw. Voor een toelichting zie paragraaf 1.5 en hoofdstuk 13. Met nadruk vermelden we dat de diabeteszorg voor kwetsbare ouderen ook protocollair geregeld dient te zijn. Een dergelijk protocol kan per instelling / organisatie gemaakt worden. Deze evidencebased richtlijn kan daarbij als hulpmiddel dienen, mogelijk in combinatie met het protocol van de Stichting Langerhans.

Diabeteszorg in al zijn facetten is maatwerk. Met alle kennis die voorhanden is dient een op de patiënt toegesneden behandel- en zorgleefplan te worden gemaakt waarbij diagnostiek, controles, behandeling, participatie en educatie aan bod komen.

Cardiovasculair risicomanagement is bij kwetsbare ouderen met diabetes van groot belang. Daarnaast dient gestreefd te worden naar een zo fysiologisch mogelijke glucoseregulatie. Hogere glucosewaarden kunnen – zolang ze geen klachten geven – echter acceptabel zijn bij een beperkte levensverwachting en indien daarmee hypoglykemieën kunnen worden voorkomen.

Specifieke aandachtspunten bij de behandeling van diabetes bij kwetsbare ouderen zijn:

- De levensverwachting is vaak belangrijker dan leeftijd voor het bepalen van het medisch beleid (onderbouwing in hoofdstukken 5, 6 en 10).
- De manier waarop hypo- of hyperglykemieën zich manifesteren bij kwetsbare ouderen kan duidelijk verschillen van een relatief gezonde populatie (zie tabel 4a).
- Streefwaarden voor bloeddruk kunnen soepeler gehanteerd worden dan in de meeste richtlijnen staat vermeld. Wanneer de bloeddruk boven de 160 mmHg systolisch is dient behandeling overwogen te worden. Bij zeer hoge leeftijd zijn nog hogere tensies aanvaardbaar. Laat bij voorkeur de systolische bloeddruk niet onder de 140-150 mmHg komen. Een levensverwachting van minder dan twee jaar, orthostatische hypotensie, significante bijwerkingen of patiëntenvoorkeuren kunnen redenen zijn om de streefwaarde naar boven bij te stellen (zie hoofdstuk 5).
- Alleen indien er occlusief vaatlijden is aangetoond en er geen historie is met bloedingen (gastrointestinaal of cerebraal) kan acetylsalicylzuur worden overwogen (zie hoofdstuk 5).
- Statines hebben slechts zin indien de levensverwachting meer dan twee jaar bedraagt. Terughoudendheid met starten van statines bij hoogbejaarden lijkt gerechtvaardigd (zie hoofdstuk 5).

- Streefwaarden voor HbA1c kunnen op zijn minst worden versoepeld tot 69 mmol/mol (8,5%) indien de levensverwachting minder is dan vijf tot zes jaar. Het is belangrijker dat er geen hypoglykemieën optreden dan dat de glucosewaarden scherp worden ingesteld (zie hoofdstuk 6).
- Vanwege het risico op langdurige hypoglykemieën dienen er geen langwerkende SU derivaten te worden gebruikt (zie hoofdstuk 6).
- Bij kwetsbare ouderen dient men terughoudend te zijn met thiazolidinedionen (zie hoofdstuk 6).
- Als insulinetherapie wordt gegeven met langwerkende insulinepreparaten bestaat er een lichte voorkeur voor analoge preparaten indien (nachtelijke) hypoglykemieën een probleem vormen.
- Controles op het optreden van microvasculaire complicaties of macrovasculaire complicaties kunnen verminderd worden onder bepaalde omstandigheden (zie hoofdstuk 7), zoals:
 - a. De kwetsbare oudere bij wie diabetes wordt geconstateerd dient een oogonderzoek (met verwijde pupil) te krijgen, uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van een oogarts. Als na het eerste oogonderzoek bij de diagnose diabetes mellitus geen retinopathie wordt vastgesteld, lijkt vervolgcontrole hierop niet noodzakelijk tenzij klachten ontstaan. Als na het eerste oogonderzoek bij de diagnose diabetes mellitus wel retinopathie wordt vastgesteld, dient vervolgcontrole plaats te vinden onder verantwoordelijkheid van een oogarts (zie hoofdstuk 7).
 - b. Voetencontrole dient bij hoog risicopatiënten een keer per drie maanden plaats te vinden, bij laag risicopatiënten een keer per jaar (zie hoofdstuk 7).
 - c. Controle op microalbuminurie wordt niet aanbevolen als de levensverwachting korter dan tien jaar bedraagt en als er geen intentie bestaat zo nodig ook tot dialyse over te gaan (zie hoofdstuk 7).
- De kwetsbare oudere met diabetes mellitus heeft een verhoogd risico op een (ernstige) depressie en verminderd cognitief functioneren (zie hoofdstuk 8).
- Diabeteseducatie aan deze doelgroep dient bij voorkeur in aanwezigheid van hun mantelzorgers/familie te gebeuren (zie hoofdstuk 9).

Voor de medicamenteuze therapie is een stroomdiagram bijgevoegd. Wij raden aan om vooral de goed gevalideerde middelen te gebruiken. Van een aantal nieuwere middelen zijn nog onvoldoende langetermijn effecten bekend.

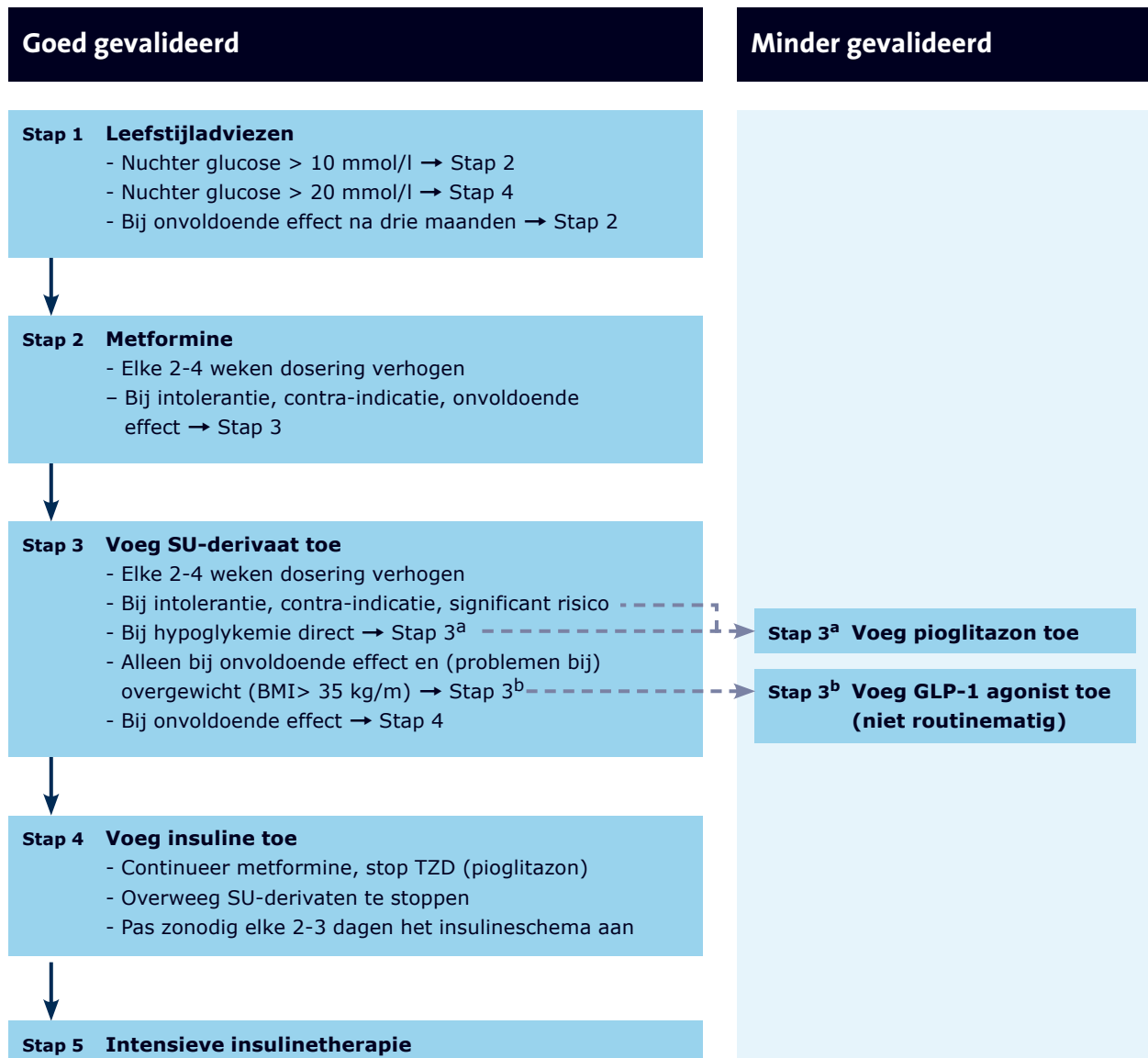
Daarnaast zijn er kwaliteitsindicatoren benoemd om de kwaliteit van zorg te kunnen meten.

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn was het duidelijk dat er voortdurend nieuwe ontwikkelingen waren waarover de richtlijnwerkgroep beslissingen moest nemen zoals:

- De omzetting van de eenheid van de HbA1c-waarde van percentage naar mmol/mol. In de aanbevelingen is de nieuwe HbA1c-waarde opgenomen (met tussen haakjes de oude waarde). In de beschreven studies zijn nog wel de oude waarden vermeld om vergelijking mogelijk te maken bij eventuele raadpleging van de oorspronkelijke publicaties.
- Het van de markt halen van rosiglitazon waarover dan ook de eerdere beschrijving van vergelijkende studies uit de definitieve tekst is gehaald.

Namens de richtlijnwerkgroep, drs. H.W (Hijlke) Groen, inhoudelijk voorzitter en specialist ouderengeneeskunde

Stroomdiagram



Bron: Adaptie stroomdiagram Proeftuin Farmacie Groningen

Inleiding

1.1 Noodzaak van een betere behandeling van diabetes bij kwetsbare ouderen

Het percentage ouderen boven de 65 jaar neemt toe naar 25% (4 miljoen) in het jaar 2030. Binnen deze groep is een groep kwetsbare ouderen te onderscheiden van overwegend hoge tot zeer hoge leeftijd, die veelal chronisch ziek is vanwege lichamelijke, psychische, communicatieve en/of sociale beperkingen. Hierdoor zijn deze patiënten tijdelijk of blijvend niet in staat zelfstandig te functioneren. Er is vrijwel altijd sprake van multiple pathologie.

Volgens schattingen waren er in 2007 ongeveer 740.000 mensen met diabetes bekend. Bij circa 71.000 mensen werd in 2007 voor het eerst de diagnose diabetes mellitus (DM) gesteld. Verwacht wordt dat het aantal mensen met gediagnosticeerde diabetes vanwege de toename van overgewicht en de veroudering van de bevolking stijgt tot ruim 1,3 miljoen in 2025; dat is 8% van de Nederlandse bevolking. Dat vergt investering in goede en toegankelijke diabeteszorg (Baan et al, 2009).

De jaarprevalentie van diabetes (type 1 + 2) bij mannen van 75 jaar of ouder is 173,2 per 1.000. Bij vrouwen in deze leeftijdsklasse is dit 181,7 per 1.000 (Baan en Poos, 2009). In het verpleeghuis wordt de prevalentie geschat op 200 – 300 per 1.000 (Bruin, 2007).

Uit cijfers van Van der Mheen (1989) blijkt de prevalentie van diabetes mellitus in de verpleeghuizen twee tot driemaal hoger te liggen dan in de huisartsenpraktijk (van der Mheen, 1989). Uit de ongepubliceerde gegevens van de RAI database bij VUmc blijkt als prevalentie op peildatum eind 2009 (frequentieverdeling van 2.233 verpleeg- en verzorgingshuisbewoners in acht verpleeghuizen en twaalf verzorgingshuizen): 19,8% van de opgenomen populatie lijdt aan diabetes mellitus en 1,3% heeft diabetische retinopathie (mededeling D. Frijters, VUmc). Deze percentages liggen enkele procenten hoger dan in de algehele populatie (Nationaal Kompas Volksgezondheid, versie 4.3, 6 april 2011).

Uit verschillende Nederlandse studies blijkt dat diabetes mellitus vaker voorkomt bij allochtonen dan bij autochtonen. Hoewel de opzet van de studies verschillen (rapportage van de huisartsen, dossieronderzoek of zelfrapportage) zijn de resultaten redelijk consistent. Diabetes komt het meest voor onder mensen van Hindoestaans-Surinaamse herkomst, met name in de hogere leeftijdsgroep (37% bij personen ouder dan 60 jaar). Bij mensen van Turkse, Marokkaanse en Surinaamse herkomst komt diabetes mellitus drie tot zes keer vaker voor dan onder de autochtone bevolking (Baan, 2009).

Bij ouderen met diabetes mellitus komen voortijdige mortaliteit, comorbiditeit zoals hypertensie, coronaire hartziekte (CHZ) en beroerte vaker voor dan bij ouderen zonder diabetes mellitus (Schwartz et al, 2002; Songer, 1995). Ouderen met diabetes mellitus lopen ook een groter risico dan andere ouderen op verscheidene geriatrische syndromen, zoals depressie, cognitieve stoornissen, urine-incontinentie, valincidenten, polyfarmacie en chronische pijn (Gavard et al, 1993; Peyrot et al, 1997; Gregg et al, 2000; Brown et al, 1996; Kelsey et al, 1992; Morley, 1998; Schwartz et al, 2001; Greene et al 1999; Vinik 1999).

Er zijn maar weinig studies waarin specifiek de identificatie, preventie en behandeling van deze veel voorkomende syndromen bij ouderen met diabetes mellitus onderzocht zijn, terwijl preventie of vroegtijdige behandeling van deze syndromen het management van diabetes mellitus bevordert.

Hoewel er veel evidencebased richtlijnen zijn voor diabetes mellitus, zijn er nauwelijks richtlijnen die specifiek gericht zijn op de behoefte van kwetsbare oudere diabetespatiënten en die artsen en andere zorgverleners helpen om zorg voor deze heterogene groep te prioriteren (Shekelle et al, 2001).

Bovendien benadrukken de meeste diabetesrichtlijnen de intensieve bloed-glucosecontrole en preventie van macro- en microvasculaire complicaties. Bij kwetsbare ouderen is nuancering op zijn plaats. Hoewel de controle op hyperglykemie belangrijk is, kan bij oudere personen met diabetes mellitus wellicht een grotere reductie van morbiditeit en mortaliteit worden bereikt door controle van cardiovasculaire risicofactoren dan door strikte glykemische controle. De NHG-standaard over diabetes mellitus type 2 geeft aanbevelingen aan huisartsen voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen diabetespatiënten. Deze NHG-standaard, maar ook de Nederlandse richtlijnen Diabetische Nefropathie, Polyneuropathie en Diabetische voet en Diabetische Retinopathie zijn gericht op patiënten die veelal nog zelfstandig kunnen functioneren en niet specifiek op kwetsbare ouderen met complexe problematiek (bijvoorbeeld cognitieve beperkingen). Deze groep van kwetsbare ouderen vormt de grootste doelgroep in verpleeghuizen. Steeds vaker komt deze doelgroep ook voor in verzorgingshuizen en de thuissituatie. De NHG-standaard en de CBO-richtlijnen van NIV, NVN/NVKNF en NOG zijn dan ontoereikend. De specialist ouderengeneeskunde werkt steeds vaker extramuraal en in afstemming met de huisarts, maar ook deze mist de handvatten om adequaat te kunnen handelen. Met andere woorden, de diabeteszorg is niet afgestemd op kwetsbare ouderen met complexe problematiek die vaak een beperkte levensverwachting en verminderde kwaliteit van leven kennen. Daarom is deze richtlijn afgestemd op kwetsbare ouderen. Hiermee worden eerdere richtlijnen en standaarden voor goede diabeteszorg gecombineerd, zoals het protocol Diabeteszorg in verzorgingshuizen en verpleeghuizen van de Stichting Langerhans. Deze richtlijn pretendeert niet compleet te zijn. Veel studies hebben geen of weinig ouderen geïncludeerd waardoor er geen 'harde' evidence te vinden is. Daarnaast lopen de meningen van experts vaak uiteen wat het vinden van eenduidige antwoorden op de uitgangsvragen bemoeilijkt. Deze richtlijn is daarom een aanzet tot verdere discussie, onderzoek en meningsvorming met alle partijen die met kwetsbare ouderen werken.

1.2 Doel, doelgroep, gebruikers en eindproducten van de richtlijn

De werkgroepleden hebben voor de ontwikkeling en toepassing van de richtlijn de volgende doelgroep van kwetsbare ouderen gedefinieerd: ouderen van overwegend hoge tot zeer hoge leeftijd die kwetsbaar en veelal chronisch ziek zijn met lichamelijke, psychische, communicatieve en/of sociale beperkingen. Hierdoor zijn deze patiënten tijdelijk of blijvend niet in staat zelfstandig te functioneren. Er is vrijwel altijd sprake van meerdere pathologie. Deze kwetsbare ouderen kunnen thuis of in een woonzorgcentrum of verzorgings- of verpleeghuis wonen of verblijven.

Deze multidisciplinaire richtlijn is bedoeld om verantwoorde zorg te bieden aan deze doelgroep. Op basis van deze richtlijn moet optimale, patiëntgerichte en op elkaar afgestemde zorg geleverd kunnen worden. Daarnaast wordt zelfredzaamheid en zelfzorg, voorzover mogelijk bij individuele kwetsbare ouderen, gestimuleerd. Verantwoorde diabeteszorg heeft immers een gunstig effect op de zelfredzaamheid en zelfzorg van patiënten en leidt tot een verbeterde kwaliteit van leven voor de kwetsbare ouderen met diabetes en complexe problematiek.

De doelstellingen van diabeteszorg, bij zowel oudere als bij jongere personen, bestaan uit controle van hyper- en hypoglykemie en de behandeling van de symptomen ervan, uit preventie, evaluatie en behandeling van micro- en macrovasculaire complicaties, zelfmanagement door educatie en het handhaven of het verbeteren van de algemene gezondheidsstatus.

Hoewel deze doelstellingen vergelijkbaar zijn bij oudere en jongere personen, wordt de zorg voor ouderen met diabetes mellitus bemoeilijkt door hun klinische en functionele heterogeniteit. Sommige oudere personen krijgen diabetes mellitus op middelbare leeftijd en kampen met comorbiditeit; anderen met een latere diagnose kunnen jaren van ongediagnosticeerde comorbiditeit of complicaties van de ziekte achter de rug hebben. Sommige ouderen met diabetes mellitus zijn fragiel en hebben andere onderliggende chronische aandoeningen, aanzienlijke diabetes mellitus gerelateerde comorbiditeit, of een beperkt fysiek of cognitief functioneren, terwijl andere ouderen met diabetes mellitus weinig comorbiditeit hebben en nog actief zijn. De levensverwachting is ook zeer variabel voor deze populatie. Artsen aan wie de zorg voor ouderen met diabetes mellitus is toevertrouwd, moeten deze heterogeniteit onderkennen bij het vaststellen en prioriteren van de behandeldoelen.

Voorlichting is een ander belangrijk element van de zorg voor ouderen met diabetes mellitus. Educatieve programma's over diabetes mellitus (voorlichting en training van zelfmanagement) kunnen vooral van belang zijn voor patiënten en hun mantelzorgers die de Nederlandse taal beheersen. Bij kwetsbare ouderen met cognitieve beperkingen of mensen met beperkte Nederlandse taalvaardigheid worden zeker de mantelzorgers betrokken. Belangrijk is dat de voorlichting wordt afgestemd op de kennis en behoefte aan informatie over diabetes mellitus van de patiënt (en die van mantelzorgers). Regelmatige beoordeling van de behandeldoelen en van de vaardigheden in zelfmanagement dienen een integraal onderdeel te zijn van de begeleiding van een patiënt met diabetes mellitus. Dit geldt met name voor ouderen waarvan de functionele en cognitieve status in korte tijd kan veranderen.

Bij oudere personen, van wie de levensverwachting korter is dan de tijd die nodig is om voordelen van een bepaalde interventie te hebben, is de verwachte tijdsduur om van specifieke interventies baat te hebben een belangrijk klinisch probleem. Klinische studies laten zien dat ongeveer acht jaar nodig is voordat de voordelen van glykemische controle tot uiting komen in een reductie van microvasculaire complicaties, zoals diabetische retinopathie of nierziekte. En dat slechts twee tot drie jaren nodig zijn om de voordelen te ervaren van een betere controle van bloeddruk en lipiden (United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; Goddijn et al, 1999; Shorr et al 2000; Curb et al, 1996; Pyorala et al, 1997; Haffner et al, 1998; Grover et al, 2000).

Daarom wordt in deze richtlijn nadruk gelegd op terreinen die belangrijk zijn voor de reductie van macrovasculaire eindpunten bij personen met diabetes mellitus, zoals regulering van de bloeddruk, therapie met acetylsalicylzuur en regulering van lipiden. Hiervoor geven gegevens uit RCTs en systematische reviews aanwijzingen ten gunste van (intensieve) behandeling, met alle nuanceringsen die bij kwetsbare ouderen aan de orde zijn.

Waarschijnlijk is een adequate glykemische controle bevorderlijk voor wondgenezing, voor het verminderen van symptomen van hyperglykemie (zoals polyurie en vermoeidheid) en mogelijk voor het cognitief functioneren. Maar wellicht kunnen veel van deze kortetermijn voordelen worden bereikt met minder strikte glykemische doelen dan die worden aanbevolen in de meeste richtlijnen over diabetes mellitus.

Kwaliteit van leven is naast levensverwachting een ander belangrijk aspect bij de zorg voor ouderen met diabetes mellitus. Hoewel verschillende interventies morbiditeit en mortaliteit zouden kunnen reduceren, is het duidelijk dat dit gepaard kan gaan met een verminderde kwaliteit van leven bij ouderen, met name bij mensen met chronische aandoeningen. Kortom: ingewikkelde, kostbare of ongemakkelijke behandelingsschema's kunnen leiden tot schadelijke bijwerkingen, een geringere therapietrouw en een afname in algeheel welbevinden. De mogelijke effecten op de kwaliteit van het leven moeten steeds in het oog worden gehouden bij het opstellen van een behandelplan.

Verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen vergt een multidisciplinaire aanpak. Deze richtlijn is daarom ontwikkeld voor en door specialisten ouderengeneeskunde, huisartsen, praktijkondersteuners, praktijk- en diabetesverpleegkundigen en nurse practitioners werkzaam in de ouderenzorg. Bij de ontwikkeling is gebruik gemaakt van de expertise en ervaringsdeskundigheid van mensen met diabetes en bij de zorg betrokken professionals, zoals specialisten ouderengeneeskunde, praktijkverpleegkundigen, huisartsen en internisten.

Aan de hand van de EBRO-methodiek zijn evidencebased aanbevelingen geformuleerd over de diagnostiek en behandeling van kwetsbare ouderen met diabetes mellitus en over de screening op geriatrische syndromen gerelateerd aan diabetes mellitus.

1.3 Definities en uitgangspunten

In deze richtlijn wordt een aantal termen gebruikt met de hieronder beschreven definiëring.

Kwetsbare ouderen: ouderen van overwegend hoge tot zeer hoge leeftijd die kwetsbaar en veelal chronisch ziek zijn met lichamelijke, psychische, communicatieve en/of sociale beperkingen. Hierdoor zijn deze patiënten tijdelijk of blijvend niet in staat zelfstandig te functioneren. Er is vrijwel altijd sprake van multiple pathologie. Deze kwetsbare ouderen kunnen thuis of in een verzorgings- of verpleeghuis wonen.

Kwetsbare ouderen met cognitieve en/of communicatieve beperkingen: kwetsbare ouderen (zie voorgaande definitie) die problemen hebben met denken, redeneren en oordeelsvorming en/of met belemmerende communicatieve problemen en/of beperkt ziekte-inzicht en/of stoornissen in het taalbegrip.

Occlusief vaatlijden: artherosclerose vanaf de infrarenale aorta t/m de pedale arterien.

Symptomatisch vaatlijden: elk vaatlijden met klachten, in feite Fontaine-classificatie, stadium II t/m IV.

1.4 Samenstelling richtlijnwerkgroep, geraadpleegde experts en patiëntenperspectief

De samenstelling van de werkgroep is tot stand gekomen door alle relevante beroepsgroepen te benaderen, die te maken hebben met de behandeling, verzorging en begeleiding van kwetsbare ouderen met diabetes. Deze beroepsgroepen hebben deskundigen voorgedragen, die onafhankelijk hebben gehandeld en zijn gemandateerd door de betrokken verenigingen. De werkgroepleden hebben een belangenverklaring ondertekend waarin zij aangeven of en zo ja welke banden zij met de farmaceutische industrie hebben. Daarbij zijn geen belangenverstrengelingen genoemd.

Het behandelings- en zorgbeleid van kwetsbare ouderen met diabetes wordt nadrukkelijk in samenspraak met de patiënt of diens vertegenwoordiger vastgesteld. Bij de ontwikkeling van deze multidisciplinaire richtlijn hebben leden van de richtlijnwerkgroep op voordracht van het LOC en de Diabetesvereniging Nederland mede namens de Nederlandse Diabetes Federatie het patiëntenperspectief bewaakt. Op pagina 3 worden de leden van de richtlijnwerkgroep, geraadpleegde experts, projectgroep en ondersteunende adviseurs vermeld. De werkwijze van de richtlijnwerkgroep wordt in hoofdstuk 13 beschreven.

1.5 Indeling richtlijn en leeswijzer

Deel 1 bevat de samenvatting, een overzicht van de conclusies, overige overwegingen en aanbevelingen. Deel 2 bevat de integrale tekst van de richtlijn met per hoofdstuk een samenvatting van geraadpleegde literatuur en beoordeling van de evidence die geleid heeft tot de conclusies. De opbouw van de hoofdstukken is verschillend afhankelijk van de opbouw en bewijskracht in het gevonden bronmateriaal, zie de toelichting in hoofdstuk 13. De overige overwegingen kunnen gebaseerd zijn op patiëntenperspectief, organisatorische aspecten en kosten. De uiteindelijke aanbevelingen zijn het resultaat van de wetenschappelijke conclusie(s), waarbij de overige overwegingen worden betrokken. Hierbij wordt opgemerkt dat een wetenschappelijke conclusie met een lage bewijskracht alsnog kan leiden tot een sterke aanbeveling.

Tot slot: vanwege de leesbaarheid wordt in deze richtlijn de mannelijke vorm aangehouden. Daar waar hij of hem staat kan ook zij of haar gelezen worden.

Diagnostiek

van diabetes mellitus bij kwetsbare ouderen

Beoordeeld brondocument: NHG-standaard DM type 2 (2006) aangevuld met met overige literatuur, zie referenties in de literatuurlijst.

Uitgangsvraag:

- Wat zijn de criteria voor de diagnose diabetes mellitus?

Diabetes mellitus is een groep van progressieve metabole aandoeningen, die worden gekarakteriseerd door hyperglykemie als gevolg van onvoldoende aanmaak van insuline, van insulineresistentie of van beide. In onderstaande tabel worden de referentiewaarden weergegeven, zoals vermeld in de NHG-standaard Diabetes mellitus type 2 voor het stellen van de diagnose diabetes mellitus. Anders dan de NHG richtlijn betreft deze richtlijn overigens alle kwetsbare ouderen met diabetes mellitus, type 1 of 2.

Tabel 2a – Referentiewaarden voor het stellen van de diagnose diabetes mellitus en gestoord nuchtere glucose (mmol/l)

		Capillair volbloed	Veneus plasma
Normaal	glucose nuchter*	<5,6	<6,1
	glucose niet nuchter	<7,8	<7,8
Gestoord	glucose nuchter*	≥5,6 en ≤6,0	≥6,1 en ≤6,9
Diabetes mellitus	glucose nuchter*	>6,0	>6,9
	glucose niet nuchter	>11,0	>11,0

* Een nuchter de glucosewaarde houdt in dat ten minste 8 uur geen calorieën zijn ingenomen. bron: NHG-standaard DM 2

Bloedglucosewaarden kunnen bepaald worden in capillair volbloed of in veneus plasma. Bij het meten in plasma verkrijgt men hogere referentiewaarden dan bij het meten in volbloed (zie tabel 2a). Hiermee dient rekening te worden gehouden als men de waarden onderling vergelijkt. Alle draagbare bloedglucosemeters meten in capillair volbloed, verkregen door een vingerprik.

Draagbare bloedglucosemeters, waarbij bloed verkregen wordt door middel van capillair bloed, zijn gekalibreerd op bepaling van de glucosewaarde in capillair volbloed (volbloed gekalibreerd) of de waarde wordt omgerekend in plasma (plasmagekalibreerd). Hoe de kalibratie is afgesteld staat vermeld in de bijsluiters die door de fabrikant wordt meegeleverd. Op plasmagekalibreerde teststroken staat een internationaal symbool dat staat voor plasmakalibratie:



Laboratoria bepalen de bloedglucosewaarde vrijwel altijd in veneus plasma. Metingen van nuchtere bloedglucose met draagbare meters die plasma-gekalibreerd zijn, vallen ongeveer 11% hoger uit ten opzichte van metingen met draagbare meters die volbloed gekalibreerd zijn. Daarom is het belangrijk te achterhalen hoe de draagbare meter gekalibreerd is, omdat bij het meten in capillair bloed een in volbloed gekalibreerde meter een meetfout van 11% kan optreden. Ook is het van belang dat de meter jaarlijks geijkt wordt.

Houweling (2005) geeft in zijn artikel aan dat capillaire metingen geschikt zijn om een behandeling te evalueren, maar niet om de diagnose diabetes mellitus te stellen. Hij geeft aan dat draagbare bloedglucosemeters 10 tot 15% afwijkend meten.

Bij een meting in het gebied tussen 4,8 en 8,0 mmol/l met een draagbare meter zijn minimaal nog twee bepalingen in het laboratorium nodig om de diagnose diabetes te stellen of te verwerpen.

Gezien de onbetrouwbaarheid van draagbare meters is het noodzakelijk om bij marginaal afwijkende waarden een bepaling in veneus bloed te laten bepalen voordat de diagnose DM gesteld kan worden. (NHG-standaard Diabetes mellitus type 2, 2006).

Overige overwegingen

De diagnostiek van diabetes mellitus berust op het aantreffen van verhoogde bloed- of plasmaglutose-waarden. Nuchtere waarden hebben de voorkeur. Een nuchtere glucosewaarde houdt in dat ten minste acht uur geen calorieën zijn ingenomen. De diagnose diabetes mellitus mag worden gesteld als men op twee verschillende dagen twee glucosewaarden boven de afkapwaarden voor diabetes mellitus vindt of een willekeurige glucosewaarde $>11,0$ mmol/l in combinatie met klachten die passen bij hyperglykemie (tabel 4a gebaseerd op de NHG-standaard Diabetes mellitus type 2, 2006). De werkgroep heeft geen aanwijzingen dat de referentiewaarden voor kwetsbare ouderen of ouderen met complexe zorg-behoefte anders zouden zijn.

Aanbeveling

- | | |
|-----------|---|
| 2a | <p>De diagnose diabetes mellitus kan gesteld worden:</p> <ul style="list-style-type: none">– als op twee verschillende dagen nuchtere glucosewaarden van $\geq 6,0$ (capillair) mmol/l of van $\geq 7,0$ (veneus) mmol/l wordt gemeten;– of als tweemaal een willekeurige glucosewaarde van $> 11,0$ mmol/l wordt gemeten. |
|-----------|---|

Screenen

op diabetes mellitus en andere cardiovasculaire risicofactoren

Beoordeelde brondocumenten: European Union Geriatric Society: Clinical Guidelines for type 2 Diabetes Mellitus (2004); Gezondheidsraad Screening op type 2 diabetes (2004); NHG-standaard DM type 2 (2006); AMDA. The Challenges and Opportunities of Managing Diabetes in Long-Term Care (2008). Deze brondocumenten zijn aangevuld met overige literatuur, zie referenties in de literatuurlijst.

Uitgangsvragen:

- Dient er bij de intake aandacht te worden besteed aan het opsporen van diabetes mellitus (DM)?
- Wanneer en met welke frequentie dient aandacht te worden besteed aan het opsporen van diabetes mellitus?

Deze paragraaf betreft screening bij kwetsbare ouderen bij wie niet eerder diabetes mellitus is gediagnosticeerd. In hoofdstuk 8 wordt ingegaan op de screening van geriatrische syndromen of complicaties bij patiënten met vast-gestelde diabetes mellitus.

Diverse studies geven aan dat er bij diabetes sprake is van onderdiagnostiek. In een studie van de Health, Aging, and Body Composition Study Group (Franse et al, 2001) bleek dat van een cohort van 3.075 goed functionerende ouderen in de leeftijdsklasse van 70-79 jaar (en woonachtig in Memphis, Tennessee en Pittsburgh, Pennsylvania) bij circa 33% de aandoening diabetes mellitus niet was gediagnosticeerd. In de al wat oudere Rotterdamstudie (Stolk et al, 1997) bleek dat ruim 60% van de 55-plussers met diabetes mellitus pas na screening werd gediagnosticeerd. Voor de leeftijdsklassen 85+ is dat ruim 70%.

In de Zutphen ouderen studie uit 1996 werden 468 mannen tussen 69-90 jaar onderzocht op DM. Volgens de WHO criteria hadden 353 (75,4 %) een normale glucosetolerantie en 47 (10,0%) een gestoorde GTT en 68 mannen (14,5 %) een niet insuline gebruikende diabetes mellitus. Van de mannen met diabetes bleken er 57% voor het eerst gediagnostiseerd te zijn (Boer et al, 1996).

Deze genoemde studies betreffen vooral relatief gezonde ouderen. Het is onzeker of genoemde percentages ook gelden voor kwetsbare ouderen. Het valt niet uit te sluiten dat een deel van de kwetsbare ouderen niet is gediagnosticeerd met diabetes mellitus, maar dit wel heeft. Helaas kan dit niet onderbouwd worden door onderzoek.

Ten aanzien van het screenen op meerdere risicofactoren is een interessante studie de zogeheten ADDITION studie (Sandbaek et al, 2008). Uit deze studie blijkt dat 42% van de onderzoeksgroep onbehandelde hypertensie (>140/90 mmHg) heeft en 70% een cholesterolgehalte van meer dan 5,0 mmol/l. Slechts een op tien werd hiervoor met een cholesterolverlager behandeld. Mogelijk geldt in het algemeen onderdiagnostiek van diabetes mellitus en van onderbehandeling van cardiovasculaire risicofactoren.

Het feit dat de prevalentie van diabetes toeneemt op hogere leeftijd (Baan et al, RIVM 2009) en ouderdom dus een belangrijke risicofactor is, doet veronderstellen dat de onderdiagnostiek op hogere leeftijd ook groter is. In hoofdstuk 5 en 6 wordt verder ingegaan op de vraag of en hoe er behandeld moet worden.

Samenvatting van de literatuur

Ook beslismodellen lijken te wijzen op een beperkt nut van screening. Met behulp van een Markov model berekenden Vijan et al (1997) dat bij een daling van het HbA1c met 2%-punt de levensverwachting met 1,3 jaar toeneemt als diabetes mellitus op de leeftijd van 45 jaar wordt gediagnosticeerd, met 0,9 jaar op de leeftijd van 55 jaar, met 0,5 jaar op de leeftijd van 65 jaar, en met 0,2 jaar op de leeftijd van 75 jaar. Screening van asymptomatische personen van 65 jaar en ouder op diabetes mellitus lijkt dus weinig zinvol voor het verlengen van de levensverwachting. Mogelijk geldt dit minder voor vrouwen (Waugh et al, 2007).

Er zijn geen studies gevonden over het nut van screening op diabetes mellitus bij kwetsbare ouderen. De American Medical Directors Association (2008) is van mening dat ouderen onderzocht moeten worden naar de aanwezigheid van diabetes mellitus als:

- iemand wordt opgenomen in een verpleeghuis;
- een bezoek aan een arts noodzakelijk is en
- zich significante veranderingen in de gezondheidsstatus voordoen.

Volgens de NHG-standaard Diabetes Mellitus type 2 (2006); Pyorala et al (1997); de richtlijn Clinical Guidelines for type 2 Diabetes Mellitus van de European Union Geriatric Medicine Society (2004) en de Gezondheidsraad (2004) is het evenwel aannemelijk dat vroege diagnostiek van diabetes mellitus een betere prognose geeft in de algemene populatie, onder meer omdat micro- en macrovasculaire complicaties eerder opgespoord en behandeld kunnen worden. Het is niet duidelijk of dit ook geldt voor hoogbejaarde kwetsbare ouderen. In hoofdstuk 5 en 7 wordt ingegaan op de wenselijkheid van behandeling van diabetescomplicaties.

In de NHG-standaard wordt aanbevolen om te screenen op risicogroepen. Dat betreft personen ouder dan 45 jaar met een of meer van de volgende aandoeningen:

- diabetes mellitus type 2 bij ouders, broers of zussen;
- bij vrouwen die een zwangerschapsdiabetes hebben doorgemaakt;
- hypertensie;
- manifeste hart- en vaatziekten;
- vetstofwisselingsstoornissen;
- van Turkse, Marokkaanse of Surinaamse herkomst. Bij personen van Hindoestaanse herkomst wordt een leeftijdsgrens van 35 jaar aangehouden;
- een BMI >27 kg/m².

Conclusies

Niveau 3	Screening van asymptomatische personen van 65 jaar en ouder op diabetes mellitus lijkt weinig zinvol voor het verlengen van de levensverwachting. Het nut van screening op diabetes mellitus bij kwetsbare ouderen is onbekend. D mening werkgroep; Waugh et al, 2007
Niveau 4	Screening van asymptomatische personen vanaf 45 jaar geeft bij de volgende groepen een verhoogde kans op het vinden van DM: door-gemaakte zwangerschapsdiabetes, diabetes mellitus type 2 bij ouders, broers of zussen; hypertensie; manifeste hart- en vaatziek-ten; vetstofwisselingsstoornissen; Turkse, Marokkaanse, Surinaamse of Hindoestaanse herkomst; BMI >27 kg/ m ² . D NHG-standaard Diabetes Mellitus type 2 (2006), Gezondheidsraad, 2004; European Union Geriatric Medicine Society, 2004

Overige overwegingen

Er zijn geen studies gevonden waarin het nut van opportunistische screening op diabetes mellitus bij kwetsbare ouderen is onderzocht. Uit cijfers van Van der Mheen (1989) blijkt de prevalentie van diabetes mellitus in de verpleeghuizen twee tot driemaal hoger te liggen dan in de huisartsenpraktijk (Van der Mheen, 1989). Uit de ongepubliceerde gegevens van de RAI database bij VUmc blijkt als prevalentie op peildatum eind 2009 (frequentieverdeling van 2233 verpleeg- en verzorgingshuisbewoners in acht verpleeghuizen en twaalf verzorgingshuizen: 19,8% van de opgenomen populatie lijdt aan diabetes mellitus, en 1,3% heeft diabetische retinopathie (mondelinge mededeling D. Frijters, VUmc). Deze percentages liggen enkele procenten hoger dan in de algehele populatie (Nationaal Kompas Volksgezondheid, versie 4.3, 6 april 2011).

De werkgroep meent dat bij kwetsbare ouderen opportunistische screening op DM overwogen kan worden (conform de NHG standaard) alsmede bloedsuikerbepalingen bij klachten die wijzen op hyperglykemie. Dit kan bijdragen aan het voorkomen danwel behandelen van hyperglykemische klachten. Screening leidt waarschijnlijk niet tot het voorkomen van aan niet ontdekte DM gerelateerde complicaties.

Aanbevelingen

- | | |
|----|---|
| 3a | De werkgroep beveelt aan om de populatie van kwetsbare ouderen te screenen op diabetes mellitus – bij opname in het verpleeghuis en/of bij een eerste contact – om aan hyperglykaemie verbonden morbiditeit te verminderen. |
| 3b | Daarnaast dient er altijd gelet te worden op hyperglykemische klachten en symptomen in welk geval een bloedglucosewaarde gemeten kan worden. |

Andere symptomen

van hypo- en hyperglykemie bij kwetsbare ouderen

Beoordeelde brondocumenten: NHG-standaard DM type 2 (2006); AMDA. The Challenges and Opportunities of Managing Diabetes in Long-Term Care (2008). Zie verder toelichting search in paragraaf 13.3 en referenties in de literatuurlijst.

Uitgangsvragen:

- Zijn er andere symptomen en tekenen die bij kwetsbare ouderen met diabetes mellitus kunnen wijzen op hypoglykemie of hyperglykemie dan bij jongeren?
- Wat is het belang c.q. wat zijn de risico's van hypo- en hyperglykemie bij kwetsbare ouderen?

4.1 Inleiding

Symptomen die kunnen wijzen op hyperglykemie zijn dorst, polyurie, vermagering, pruritus vulvae op oudere leeftijd, mononeuropathie, neurogene pijnen en sensibiliteitsstoornissen (NHG-standaard Diabetes Mellitus Type 2, 2006). Symptomen die kunnen wijzen op hypoglykemie zijn concentratiestoornissen, verminderd reactievermogen, ontactvol of agressief gedrag, moeite hebben met routinetaken, een snelle pols of hartkloppingen, wazig zien, traag en moeilijk spreken en misselijkheid (www.diabetesfederatie.nl). In hoeverre zijn dit ook de symptomen bij kwetsbare ouderen?

4.2 Samenvatting van de literatuur

Er zijn in Medline geen artikelen gevonden waarin kwetsbare ouderen met diabetes mellitus onderwerp van studie zijn. In een retrospectieve studie (Jaap et al, 1998) onder ouderen met diabetes mellitus type 2 die met insuline werden behandeld (N=132; leeftijd vanaf 70 jaar; gemiddelde duur van behandeling met insuline 8,8 jaar) was 6,9% bekend met een geschiedenis van cerebrovasculaire ziekte, had 15,3% een ischemische hartziekte en was bij 10,4% sprake van perifere vaatlijden (Jaap et al, 1998).

Van de onderzoekspopulatie gaven 102 personen aan dat zij de afgelopen twee maanden last hadden van hypoglykemie. Zij kregen een lijst van 28 symptomen voorgelegd. Hen werd gevraagd om aan te geven hoe intens ze deze symptomen ervaren hadden. Symptomen werden alleen dan aan hypoglykemie toegeschreven als ze herstelden na oraal toedienen van koolhydraten of parenteraal toedienen van glucose of glucagon. Bepaalde neurologische symptomen van hypoglykemie, zoals een licht gevoel in het hoofd en onvastheid, lijken bij ouderen vaker voor te komen dan bij jongere patiënten met diabetes mellitus. Genoemde symptomen komen – beide in een frequentie van 68,7% - even vaak voor als trillen (71,2%), transpireren (75%), slechte concentratie (68,7%) en zwakte (65,4%). In een kleine studie (tien personen jonger dan 30 jaar en negen gezonde personen van 65 jaar of ouder) van Meneilly et al (1994) was er tussen jongeren en ouderen geen verschil in neurologische symptomen van hypoglykemie zoals wazig zien, zwakte, honger, vermoeidheid, duizeligheid, moeite met concentreren, flauwte en tintelingen (Meneilly et al, 1994). De verschillen in uitkomsten van beide studies worden mogelijk veroorzaakt doordat in de studie geen leeftijdspecifieke vragenlijst werd gebruikt.

Volgens Resnick (2005) verschillen de tekenen en symptomen van hyperglykemie bij ouderen vaak van die van jongere personen. Het is waarschijnlijker dat een oudere, die hyperglykemisch is, zich presenteert met bijvoorbeeld vallen, urine-incontinentie, infecties, vermoeidheid, lusteloosheid, acute cognitieve veranderingen, gewichtsverlies, slechte wondgenezing, en visuele stoornissen, dan met de typische klachten van polydipsie, polyurie en keto-acidose. Volgens de richtlijn 'Managing diabetes in the long term care setting. Clinical Practice Guideline van de American Medical Directors Association (geciteerd in 'The Challenges and Opportunities') kunnen de volgende tekenen en signalen wijzen op hypo- en hyperglykemie bij kwetsbare ouderen (zie tabel 4a). De werkgroep meent dat hieraan enkele kenmerkende symptomen moeten worden toegevoegd: transpireren en bleek zien, toenemende dementieverschijnselen, neurologische uitval lijkend op een CVA bijvoorbeeld een hemibeeld.

Tabel 4a – Mogelijke signalen en gevolgen van hypo- of hyperglykemie bij kwetsbare ouderen

Hypoglykemie	Hyperglykemie
Duizelingen, incontinentie.	
Verwardheid of desoriëntatie.	Wazig zien, visuele stoornissen.
Slechte concentratie en coördinatie.	Gewichtsverlies.
Slaperigheid.	Uitdroging.
Algehele zwakte, licht gevoel in hoofd.	Lusteloosheid, vermoeidheid.
Transpireren, bleek zien.	Infecties, slechte wondgenezing.
Cognitieve beperking.	Acute cognitieve veranderingen zoals verwardheid. Toenemende dementieverschijnselen.
Veranderd, agressief gedrag.	
Veranderde persoonlijkheid en stemming (apathie of depressie).	
Vallen, onvastheid.	Vallen.
Hallucinaties.	Functieverlies.
Myocardinfarct.	Verslechterende incontinentie.
Toevallen, insulten.	
Beroerte, neurologische uitval lijkend op een CVA bijvoorbeeld een hemibeeld.	Beroerte.
Coma, overlijden.	Niet-ketotisch hyperosmolair coma diabeticum.

Geadapteerde versie van de tabel in de richtlijn Managing diabetes in the long term care setting, Clinical Practice Guideline van de American Medical Directors Association (2008)

Conclusie

Niveau 3 / 4

Er lijken verschillen tussen ouderen en jongeren te zijn voor de tekenen en symptomen van hypo- en hyperglykemie. Bij hypoglykemie kunnen neurologische symptomen, als een licht gevoel in het hoofd en onvastheid, belangrijke signalen zijn. Bij hyperglykemie kunnen vallen, urine-incontinentie, infecties, vermoeidheid, lusteloosheid, acute cognitieve veranderingen, gewichtsverlies, slechte wondgenezing, visuele stoornissen en een beroerte mogelijk belangrijkere signalen of symptomen zijn dan polydipsie, polyurie en keto-acidose.

C Jaap et al, 1998; Meneilly et al, 1994

D Managing diabetes in the long term care setting. Clinical Practice Guideline; Resnick, 2005; mening richtlijnwerkgroep

Overige overwegingen

Er werden in de literatuur wel studies gevonden gericht op ouderen, maar niet gericht op kwetsbare ouderen. Wel werd de expert opinion verwerkt van de AMDA (American Medical Directors Association) en werden door de werkgroepleden en referenten enkele kenmerkende symptomen bij kwetsbare ouderen genoemd. De werkgroep sluit zich bij deze expert opinies aan.

Aanbeveling

4a

Voor het herkennen van hypo- en hyperglykemie bij kwetsbare ouderen is het belangrijk dat huisartsen, specialisten ouderengeneeskunde en (gespecialiseerde) verpleegkundigen zich ervan bewust zijn dat deze klachten zich bij kwetsbare ouderen anders kunnen manifesteren. Zie verder in tabel 4a.

Cardiovasculair risicomanagement

bij kwetsbare ouderen met DM

Beoordeelde brondocumenten: American Geriatric Society. Guidelines for Improving the Care of the Older Person with Diabetes Mellitus (2003); European Diabetes Working Party for Older People 2001-2004 (2004). Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus; NHG-standaard DM type 2 (2006); National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update 2008); American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (2008); Stichting Langerhans. Protocol diabeteszorg hoogbejaarden in verzorgings- en verpleeghuizen (2009); CBO-richtlijn Behandeling van tabaksverslaving (herziening 2009). ADA/AHA/ACC/ACCF. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Incidenten in People With Diabetes (2010); CBO-richtlijn Hartfalen (2010); CBO-richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (update verwacht 2011). Deze brondocumenten zijn aangevuld met overige literatuur, zie toelichting search in paragraaf 13.3 en referenties in de literatuurlijst.

Uitgangsvraag:

- Wanneer en hoe is onderzoek en behandeling van cardiovasculaire risicofactoren bij kwetsbare ouderen met diabetes mellitus zinvol?

5.1 Inleiding

In veel richtlijnen neemt cardiovasculair risicomanagement, dat wil zeggen de behandeling van bekende cardiovasculaire risicofactoren, een centrale plaats in bij de behandeling van diabetes. Toch zijn er verschillende studies die aangetoond hebben dat de klassieke risicofactoren als hypertensie en dyslipidemie, geen voorspellende waarde meer hebben voor het krijgen van cardiovasculaire incidenten op hoge leeftijd.

In een Nederlandse prospectieve cohortstudie werden 302 ouderen van 85 jaar en zonder een geschiedenis van cardiovasculaire ziekte gedurende vijf jaar gevolgd (de Ruijter et al, 2009). Bij de start van de studie werden de klassieke risicofactoren van de Framingham risicoscore geregistreerd (geslacht, systolische bloeddruk, totaal en HDL-cholesterol, diabetes mellitus, roken en linkerventrikelhypertrofie). Een correctie voor potentiële confounders werd niet uitgevoerd. Tijdens de vijf jaar durende follow-up stierven 108 ouderen (36%), waarvan 35 (32%) ten gevolge van een cardiovasculaire ziekte. De Framingham risicoscore bleek niet voorspellend voor cardiovasculaire sterfte (RR voor hoog vs. laag risico 1.2; 95% BI: 0.51-2.6). Ook wanneer de individuele klassieke risicofactoren in een nieuw model ingevoerd werden, bleken ze niet voorspellend.

In een review van Van Vliet et al (2008), dat beperkt was tot PubMed en Engelstalige studies, werd ondermeer de relatie tussen totaal cholesterol en HDL-cholesterol enerzijds en het risico op cardiovasculaire ziekte en sterfte anderzijds geëvalueerd. Waar in personen van middelbare leeftijd hogere totale cholesterolwaarden geassocieerd zijn met cardiovasculaire ziekte en sterfte, verzwakt deze relatie naarmate de leeftijd toeneemt, en verdwijnt ze zelfs op oude leeftijd. De auteurs verwijzen hierbij naar de 'Framingham Heart Study', de 'Leiden-85 Plus

Study' en de 'Established Populations for the Epidemiologic Study of the Elderly Study'. Lage HDL-cholesterolwaarden daarentegen blijven geassocieerd met cardiovasculaire ziekte en sterfte ongeacht de leeftijd.

Conclusie

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat de klassieke risicofactoren, zoals hypertensie, totaal cholesterol en roken, niet voorspellend zijn voor cardiovasculaire sterfte bij kwetsbare ouderen.

C de Ruijter, et al (2009); van Vliet, et al (2008)

Overige overwegingen

Deze studies wijzen op de zogenaamde behandelparadox bij ouderen, omdat aan de ene kant de relatie tussen klassieke risicofactoren en een cardiovasculaire sterfte op hoge leeftijd niet meer aanwezig is en aan de andere kant de behandeling van individuele risicofactoren wel nuttig kan zijn, zoals hieronder besproken zal worden.

Aanbeveling

5a Bij kwetsbare ouderen is terughoudendheid geboden bij het hanteren van op klassieke risicofactoren gebaseerde richtlijnen.

5.2 Acetylsalicylzuur

Diverse oudere RCTs en systematische reviews hebben een verband aangetoond tussen acetylsalicylzuurgebruik en reductie van cardiovasculaire incidenten én reductie van cardiovasculaire sterfte bij ouderen en personen met diabetes mellitus (Harpaz et al, 1998; Johnson et al, 1999; de Gaetano, 2001; Hebert et al, 2000; Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994).

Een latere meta-analyse (N=95.000) maakt duidelijk dat onderscheid gemaakt moet worden tussen primaire en secundaire preventie (Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, 2009). In het kader van secundaire preventie (dit betreft dus mensen met diabetes mellitus en aangetoond occlusief vaatlijden) is acetylsalicylzuur zinvol. Maar in het kader van primaire preventie staat dit niet vast.

De meta-analyse van de Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration laat zien dat acetylsalicylzuurgebruik gepaard gaat met een statistisch significante reductie van ernstige vasculaire incidenten van 0,57% naar 0,51% per jaar. De vasculaire mortaliteit verschilt echter niet significant (0,19% vs 0,19% per jaar). Door het gebruik van acetylsalicylzuur nam het percentage ernstige gastrointestinale en extracraniele bloedingen toe van 0,07 naar 0,10 per jaar ($p < 0,0001$). Uit een subgroepanalyse, die als onderdeel van de latere meta-analyse is uitgevoerd en betrekking heeft op mensen bekend met diabetes maar zonder geschiedenis van vaatlijden, blijkt een relatief risico van de gebruikers van acetylsalicylzuur ten opzichte van controles van 0,88 (95% BI: 0,67 – 1,15). Deze bevinding ontkracht de effectiviteit van acetylsalicylzuur als primaire preventie van cardiovasculaire sterfte bij ouderen met diabetes.

Deze resultaten sluiten aan bij een ander RCT (N=1.276; gemiddelde leeftijd: 60 jaar; percentage vrouwen: ca. 57) van patiënten met asymptomatisch perifeer vaatlijden en diabetes (Belch et al, 2008). Het risico op een primaire gebeurtenis (uitkomstmaat samengesteld uit: sterfte vanwege coronaire hartziekte of beroerte, niet-fataal myocardinfarct of beroerte, of onderbeenamputatie van kritieke ischemie) bedraagt 18.2% voor de acetylsalicylzuur groep, versus 18.3%

voor de controlegroep. Dit geeft een hazard ratio van 0,98 (95% BI: 0,76-1,26). In de acetylsalicylzuurgroep overleden 43 personen tegenover 35 personen in de controlegroep door coronaire hartziekte of een beroerte. Dit geeft een hazard ratio van 1,23 (95% BI: 0,79-1,93).

In het Position Statement of the American Diabetes Association, a Scientific Statement of the American Heart Association, and an Expert Consensus Document of the American College of Cardiology Foundation Document of the American College of Cardiology Foundation (2010) wordt geconcludeerd: "(...) aspirin appears to produce a modest-sized reduction in MI and stroke in patiënten with diabetes, but current evidence is not conclusive because there have been too few incidenten in the available trials to precisely estimate its effects and because our findings rely on analyses of subgroups within larger trials, which have more potential for bias".

Er zijn aanwijzingen dat bij mensen met diabetes mellitus mogelijk resistentie tegen acetylsalicylzuur bestaat waardoor acetylsalicylzuur minder werkzaam zou zijn (Davì et al, 2007; Watala et al, 2004; Lev 2009; Santilli et al, 2009).

Volgens het Position Statement of the American Diabetes Association, a Scientific Statement of the American Heart Association, and an Expert Consensus Document of the American College of Cardiology Foundation Document of the American College of Cardiology Foundation zijn deze aanwijzingen op zichzelf onvoldoende reden om hogere doses acetylsalicylzuur aan te bevelen. Het blijft desalniettemin een controversieel onderwerp.

Conclusies

Niveau 2	Bij ouderen met diabetes mellitus ontbreekt bewijs dat pleit voor het nut van acetylsalicylzuur voor primaire preventie van cardiovasculaire incidenten en sterfte, mede vanwege de verhoogde kans op ernstige bloedingen. Voor secundaire preventie – het betreft dus mensen met diabetes mellitus en een cardiovasculaire incidenten of aangetoond occlusief vaatlijden - is het gebruik van acetylsalicylzuur zinvol. B ATTC, 2009 (meta-analyse); Belch et al, 2008 NB Beiden betrekkelijke grote onzekerheidsmarge effectschatting D Positon Statement ADA, 2010
----------	--

Overige overwegingen

Gezondheidsrisico's

Voor secundaire preventie van symptomatisch vaatlijden is acetylsalicylzuur effectief bij kwetsbare ouderen. Bloedingen kunnen een contra-indicatie vormen. Een lage dosis acetylsalicylzuur verhoogt het risico op maagschade en de kans op gastrointestinale bloedingen; Odds ratio 1.59; 1.40 tot 1.81; numbers needed to harm 106 (82 tot 140) per 2.3 jaar (Derry 2000). In vergelijking hiermee stellen de American Diabetes Association, American Heart Association, American College of Cardiology and American College of Cardiology Foundation (2010) dat het risico 1-10 gastrointestinale bloedingen per 1.000 personen per jaar is. Er zijn twee studies die laten zien dat een lage dosis protonpompremmer ook inderdaad het risico op maagulceratie verlaagt (Yeomans 2008; Hsaio et al 2009). Er zijn twee studies over de kosteneffectiviteit van het gebruik van een lage dosis protonpompremmer toegevoegd aan acetylsalicylzuur (Saini 2008; Earnshaw et al 2011). Gebaseerd op risico's van gastrointestinale bloedingen en de (kosten) effectiviteit van protonpompremmers, is er voldoende rationale om bij kwetsbare ouderen een lage dosis protonpompremmer toe te voegen aan acetylsalicylzuur/-

carbasalaatcalcium gebruik. Overigens vormt retinopathie geen contra-indicatie voor acetylsalicylzuur (Chew 1995).

Ook de Nederlandse HARM-studie heeft laten zien, dat geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen een reëel probleem vormen en dat een substantieel deel van deze opnamen potentieel voorkómen had kunnen worden HARM-Wrestling, (2009). Op basis van de bestaande evidence en richtlijnen adviseert de richtlijnwerkgroep conform de Verenso-richtlijn 'Herkenning en behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen' (2011) dat, indien er een NSAID gegeven wordt, er altijd tevens een protonpompremmer gestart dient te worden. Dit volgt voor de doelgroep van kwetsbare ouderen uit de volgende leidraad: CBO-Richtlijn NSAID-gebruik en preventie, van maagschade, 2003; HARM-Wrestling, 2009.

Adequate maagbescherming is noodzakelijk bij gebruik van NSAID's bij:

- aanwezigheid in de voorgeschiedenis van een peptisch ulcus of ulcuslijden;
- personen ouder dan 70 jaar;
- personen van 60-70 jaar die bovendien:
 - langdurig een hoge NSAID-dosering (moeten) gebruiken;
 - gelijktijdig een ander geneesmiddel gebruiken dat het risico op gastro-intestinale complicaties vergroot (orale anticoagulantia, acetylsalicylzuur, clopidogrel, oraal corticosteroïd, SSRI);
 - te maken hebben met ernstige comorbiditeit (zoals invaliderende reuma, hartfalen en diabetes mellitus).

De genoemde risicofactoren werken cumulatief, dus het risico op maagaandoeningen stijgt als sprake is van meer dan één factor. Kwetsbare ouderen zullen hier dus altijd aan voldoen.

Aanbevelingen

5b	Aan kwetsbare ouderen met diabetes mellitus zonder cardiovasculaire incidenten of aangetoond occlusief vaatlijden dient acetylsalicylzuur <i>niet</i> als primaire preventie routinematig te worden aangeboden.
5c	Bij ouderen met diabetes mellitus met een cardiovasculaire incident in de voorgeschiedenis of aangetoond occlusief vaatlijden dient acetylsalicylzuur als secundaire preventie te worden overwogen door de arts.
5d	Geef ter preventie van bloedingen in maag of eerste deel van het duodenum een lage dosis protonpompremmer aan kwetsbare ouderen die acetylsalicylzuur gebruiken.

5.3. Roken

De prevalentie van rokers onder ouderen met diabetes mellitus is voor de Nederlandse situatie moeilijk te schatten vanwege het ontbreken van betrouwbare gegevens. Buitenlands onderzoek laat zien dat de prevalentie van rokers onder personen met diabetes mellitus niet anders lijkt te zijn dan die onder niet-diabeten (circa 26%) (Hartstichting, 2005).

Mensen met diabetes mellitus die roken hebben een hoger risico dan niet-rokende mensen met diabetes mellitus op morbiditeit, zoals aandoeningen van de vaten en de luchtwegen en tumoren, en op een vroegtijdige dood (Haire-Joshu et al, 2002). Stoppen met roken op de leeftijd van 60, 50, 40, of 30 jaar geeft een toename van de levensverwachting van ongeveer 3, 6, 9, of 10 jaar (Doll et al, 2004).

In een latere meta-analyse (Stead et al 2008) is nagegaan welk effect, gemeten over een periode van tenminste zes maanden, kan worden verwacht van een kort adviesgesprek door een arts (meestal in de eerste lijn werkzaam) versus gebruikelijke zorg of geen advies. Overigens was in alle studies de blinding van de toewijzing van de interventie inadequaat of onduidelijk.

De meeste korte adviesgesprekken duurden nog geen vijf minuten en werden ondersteund met (het uitreiken van) schriftelijk materiaal. Er was een significante toename (RR=1,66; 95% BI: 1,42- 1,94) van het percentage mensen dat stopte met roken, maar het effect is bescheiden: een absolute toename van het percentage mensen dat stopt met een à drie procent, waarbij is aangenomen dat twee à drie procent uit zichzelf zou stoppen. Stead et al (2008) vonden geen studies waarin ouderen met diabetes mellitus waren vertegenwoordigd. Slecht één kleine studie had betrekking op mensen met diabetes mellitus en jonger dan 40 jaar.

Conclusie

Niveau 2 Korte adviesgesprekken, ondersteund met schriftelijke voorlichting, om volwassenen in de leeftijdscategorie van 18 – 74 jaar te laten stoppen met roken hebben waarschijnlijk tot een half jaar na de interventie een bescheiden effect (een absolute toename met twee à drie procent van het aantal mensen dat stopt).

B Stead et al, 2008 (meta-analyse)

Overige overwegingen

Levensverwachting en morbiditeit

Stoppen met roken draagt vrijwel direct bij aan een langere levensverwachting en beperking van morbiditeit (bijvoorbeeld luchtweginfecties, coronaire hartziekte, beroerte). In de CBO-richtlijn Hartfalen (2010) wordt daarom geadviseerd patiënten met hartfalen te motiveren om te stoppen met roken en daarbij ondersteuning te bieden.

Gezondheidsrisico's

Stoppen met roken kan tot enige gewichtstoename leiden. Zoals ook in hoofdstuk 9 aangegeven kan een diëtiste goede begeleiding geven aan mensen met diabetes mellitus die ongewenste gewichtstoename (of -verlies) ervaren.

De commissie meent dat 'levensverwachting en morbiditeit' overwegingen zijn waaraan het meeste gewicht moet worden toegekend.

Indien de arts adviseert te stoppen met roken, dient deze een zogeheten minimale interventie-strategie te gebruiken. Dit is een methode voor stoppen – met-roken – begeleiding door zorgverleners van tenminste twee contacten waarin aan de orde komen: rookgedrag en motivatie om te stoppen, voor- en nadelen van roken, barrières, stopdatum, hulpmiddelen en nazorg na het stoppen (CBO-richtlijn Behandeling van tabaksverslaving herziening, 2009).

Aanbeveling

5e Bij de kwetsbare oudere met diabetes mellitus die rookt, dient de bereidheid te worden nagegaan om met roken te stoppen, en dient – voor zover het cognitief functioneren dit toelaat – een minimale interventiestrategie te worden aangeboden om met roken te stoppen. Voor het toepassen van een minimale interventiestrategie wordt verwezen naar de CBO-Richtlijn Behandeling van Tabaksverslaving, herziening 2009 en de NHG-standaard Stoppen met Roken en www.nederlandstopt.nu

5.4 Hypertensie

In een recente Cochrane review van Musini et al (2010) werd het effect bestudeerd van antihypertensieve handeling op algehele sterfte, cardiovasculaire sterfte en morbiditeit, en bijwerkingen bij personen van 60 jaar en ouder met milde tot matige systolische (≥ 140 mmHg) of diastolische hypertensie (≥ 90 mmHg). Vijftien gerandomiseerde studies (N=24.055) werden in de meta-analyse opgenomen. Voor de meerderheid van de participanten varieerde de gemiddelde leeftijd tussen 63 en 84 jaar (in drie studies werd geen gemiddelde leeftijd gerapporteerd). In meer dan 70% van deze studies was een thiazidediureticum de eerste keuze behandeling. Twaalf studies (N=23.119) rapporteerden het effect op algehele sterfte. Voor een gemiddelde behandelduur van 4.5 jaar bedroeg het relatieve risico 0.90 (95% BI: 0.84-0.97) ten voordele van antihypertensieve behandeling. Wanneer enkel de acht studies met 80-plussers (N=6.701) werden beschouwd verdween het effect op totale mortaliteit (random effects: RR 1.06; 95% BI: 0.88-1.28; I^2 54%).

Tien studies rapporteerden het effect op cardiovasculaire (N=22.948) en cerebrovasculaire sterfte (N=22.950). Het relatieve risico voor cardiovasculaire sterfte bedroeg 0.77 (95% BI 0.68-0.86) ten voordele van antihypertensieve behandeling. Ook hier verdween het effect wanneer enkel 80-plussers werden beschouwd (fixed effects: RR 0.98; 95% BI: 0.81-1.19; I^2 15%). Het relatieve risico voor cerebrovasculaire sterfte bedroeg 0.66 (95% BI: 0.53-0.82) ten voordele van antihypertensieve behandeling. Opnieuw verdween het effect wanneer enkel 80-plussers werden beschouwd (fixed effects: RR 0.80; 95% BI: 0.58-1.11; I^2 14%).

Negen studies (N=21.665) rapporteerden het effect op sterfte ten gevolge van coronaire hartziekte. Het relatieve risico bedroeg 0.77 (95% BI: 0.65-0.90) ten voordele van antihypertensieve behandeling. In de 80-plus populatie was er geen significant effect (fixed effects: RR=0.98; 95% BI: 0.69-1.40; I^2 0%).

Dertien studies (N=23.094) rapporteerden het effect op cardiovasculaire sterfte en morbiditeit. Het relatieve risico bedroeg 0.72 (95% BI: 0.68-0.77; I^2 70%) ten voordele van antihypertensieve behandeling, weliswaar met een belangrijke heterogeniteit. Wanneer de studies van Coole et al (1986) en Sprackling et al (1981) uit de analyse geweerd werden, verminderde de heterogeniteit (RR=0.71; 95% BI: 0.66-0.78; I^2 32%). Ook voor 80-plussers (zeven studies, N=6.546) was het effect op cardiovasculaire sterfte en morbiditeit significant (RR=0.75; 95% BI: 0.65-0.87; I^2 0%).

Slechts drie studies (N=6.914) tenslotte rapporteerden het aantal behandelingsonderbrekingen ten gevolge van bijwerkingen. Een significante verhoging van onderbrekingen werd vastgesteld met actieve behandeling (RR=1.71; 95% BI: 1.45-2.00; I^2 55%).

Bejan-Angoulvant et al (2010) voerden eveneens een meta-analyse uit van antihypertensieve behandeling versus placebo bij personen van 80 jaar en ouder (N=6.701). Ook in deze studie werden de resultaten van acht gerandomiseerde studies gecombineerd: zes subgroepen (gemiddelde leeftijd 83 jaar; 14% diabetespatiënten), de HYVET pilotstudie (gemiddelde leeftijd 83.8 jaar; aantal diabetespatiënten niet gerapporteerd) en de dubbelblinde HYVET studie (gemiddelde leeftijd 83.6 jaar; 6.9% diabetespatiënten). De primaire uitkomstmaat was algehele sterfte. Het relatieve risico van wel vs. geen antihypertensieve behandeling bedroeg 1.06 (95% BI: 0.89-1.25), maar hierbij werd een belangrijke heterogeniteit vastgesteld tussen de acht studies (I^2 46%). Wanneer de resultaten van de HYVET studie uit de meta-analyse verwijderd werden, verdween de heterogeniteit. Op basis van de meta-analyse bleek antihypertensieve behandeling geassocieerd te zijn met een significante reductie van het risico op beroerte (RR=0.65; 95% BI: 0.52-0.83), cardiovasculaire incidenten (RR=0.73; 95% BI: 0.62-0.86) en hartfalen (RR=0.50; 95% BI: 0.33-0.76). Deze meta-analyse werd bekritiseerd in de begeleidende editorial van Reboldi et al (2010).

Zo berekende hij dat de optimale steekproefgrootte 159.694 personen bedraagt om een statistisch significante toename van 6% te detecteren van het relatieve risico op overlijden.

Conclusies

Niveau 1 Antihypertensieve behandeling heeft bij 80-plussers geen effect op de algehele sterfte, cardiovasculaire sterfte, cerebrovasculaire sterfte en sterfte ten gevolge van coronaire hartziekte, maar vermindert het risico op beroerte, cardiovasculaire incidenten en hartfalen.

A1 Bejan-Angoulvant et al, 2010; Musini et al 2010

Overige overwegingen

Hoewel behandeling met antihypertensiva bij kwetsbare ouderen bij diabetes geen effect heeft op mortaliteit is het wel van belang om morbiditeit te verminderen.

Aanbeveling

5f Bij kwetsbare ouderen met diabetes mellitus is behandeling met antihypertensiva van belang om het risico te verminderen op een beroerte, cardiovasculaire incidenten en hartfalen.

5.4.1 Streefwaarden bloeddruk

Welke bloeddrukwaarden moeten worden nagestreefd bij ouderen met diabetes en hypertensie? In de NHG-standaard DM (2006) wordt een systolische bloeddruk <140 mmHg geadviseerd. Verhoeven et al (2009) adviseren om voor hoogbejaarden (leeftijd >80 jaar) <160 mmHg aan te houden. Dit advies is gebaseerd op expert opinie dat 'een te rigoureuus verlagen van de bloeddruk, zeker bij mensen met atherosclerose, duizeligheid kan veroorzaken en klachten van orthostatische hypotensie fors kan doen toenemen'. De American Diabetic Association stelde in 2008 dat 'patiënts with diabetes should be treated to a systolic blood pressure <130 mmHg', maar geeft aan dat dit advies op zwak bewijs berust. De European Diabetes Working Party for Older People stelde in 2004: 'for frail (dependent; multisystem disease; care home residency including those with dementia) patiënts, where avoidance of heart failure and stroke may be of greater relative importance than microvascular disease, an acceptable blood pressure is <150/<90 mmHg', en geeft aan dat dit vrijwel op expert opinie berust. De American Geriatric Society adviseerde in 2003 om in ieder geval <140/<80 aan te houden en meent dat dit op sterk bewijs berust.

In 2005 heeft de Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration een meta-analyse verricht van studies waarin onder meer de effecten van meer of minder intensieve verlaging van de bloeddruk op cardiovasculaire incidenten en sterfte werd nagegaan bij mensen met diabetes.

Zij vonden vier proefbehandelingen (N=3.199) waarvoor een meta-analyse mogelijk was. De follow-up duur varieerde van gemiddeld 3,8 tot 8,4 jaar; de gemiddelde leeftijd was net onder de 60 jaar. In tabel 5a (kolom 4) staan de relatieve risicoreducties weergegeven voor diverse cardiovasculaire incidenten.

Tabel 5a – Relatieve risicoreducties van antihypertensiva bij diabetespatiënten voor diverse uitkomstmaten

Gebeurtenis	ACE-remmer vs placebo	Calciumantagonist vs placebo	Meer versus minder intensieve verlaging van bloeddruk
	Relatieve risico's (95% betrouwbaarheidsinterval)*		
Beroerte	0,69 (0,55; 0,86)	0,47 (0,28; 0,78)	0,64 (0,46; 0,89)
Coronaire hartziekte	0,91 (0,62; 1,34)	0,60 (0,41; 0,89)	0,84 (0,60; 1,17)
Hartfalen	0,88 (0,67; 1,16)	1,29 (0,97; 1,72)	0,69 (0,38; 1,25)
Ernstige cardio-vasculaire incidenten**	0,80 (0,71; 0,89)	0,72 (0,34; 1,53)	0,75 (0,61; 0,94)
Cardiovasculaire sterfte	0,67 (0,55; 0,82)	0,54 (0,21; 1,42)	0,67 (0,40; 1,12)
Totale sterfte	0,76 (0,65; 0,89)	0,83 (0,65; 1,06)	0,73 (0,56; 0,95)

* *statistisch significante risicoreducties zijn gecursiveerd*

** *beroerte of coronaire hartziekte of hartfalen of cardiovasculaire sterfte*

Uit de informatie in tabel 5a komt naar voren dat een lagere streefwaarde c.q. intensievere verlaging van de bloeddruk gepaard gaat met een reductie van het risico op een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis (beroerte of coronaire hartziekte of hartfalen of cardiovasculaire sterfte) met 25 procent (95% BI: 6 – 39%). Het absolute risico op een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis is in (de controlegroep in) de vier studies 14%; intensievere verlaging van de bloeddruk verlaagt dit tot 10,5%, ofwel een absolute risicoreductie van 3,5%. Het NNT (number needed to treat) kan worden berekend als $1/0,035$ ofwel 28,5, hetgeen inhoudt dat per 3,8 – 8,4 jaar 28 – 29 mensen behandeld moeten worden om een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis te voorkomen. Deze bevindingen gelden dus voor patiënten van middelbare leeftijd.

Intensievere verlaging van de bloeddruk betekent overigens niet dat in alle vier studies waarop de informatie in bovenstaande tabel is gebaseerd, de systolische en diastolische bloeddruk onder de 130 respectievelijk 80 mmHg uitkwam. In twee studies werd uiteindelijk een systolische en diastolische bloeddruk bereikt van 140 – 144 respectievelijk 81-85 mmHg. Beginwaarden waren 160 – 170 / 94 – 105 mmHg. In beide andere studies werden waarden bereikt van 128 – 135 / 75 – 78 mmHg.

De meest relevante studie is die van Beckett et al (2008) omdat deze studie (N=3.845; gemiddelde leeftijd: ruim 83 jaar; sekseratio (v/m): ruim 60%; gemiddelde bloeddruk in zithouding: 173,0/90,8 mmHg) specifiek over hoogbejaarden gaat.

Na twee jaar behandeling is de bloeddruk 15,0/6,1 mmHg lager in de groep die behandeld is met indapamide ± een ACE-remmer (perindopril; 2 of 4 mg) in vergelijking met de groep die een placebo kreeg: 145/79 versus 159/84. Voor vier eindpunten – sterfte vanwege een beroerte, sterfte vanwege een willekeurige doodsoorzaak, elke vorm van hartfalen, elk cardiovasculair incident – was er een statistische significante uitkomst (zie tabel 5b).

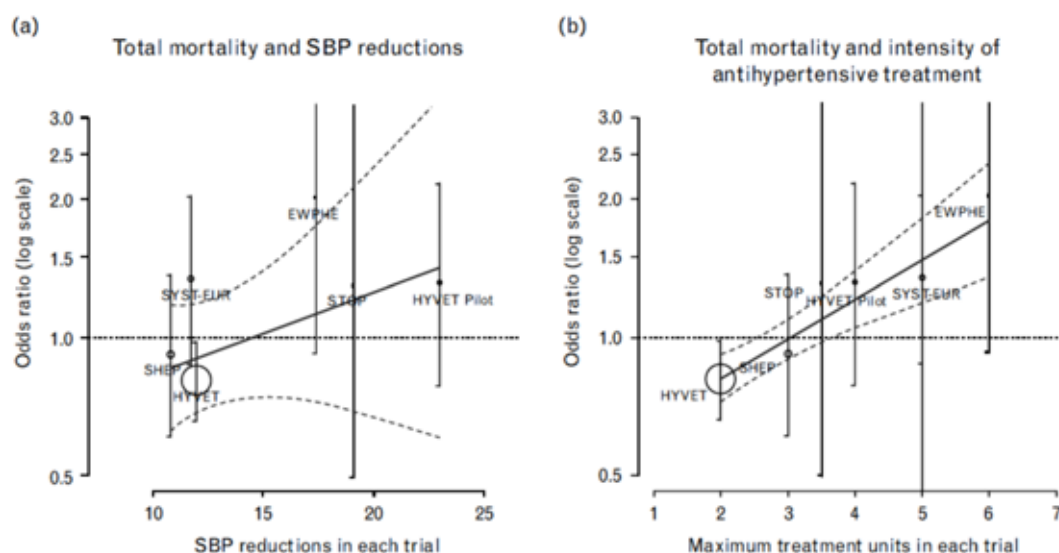
Tabel 5b – Effect behandeling (na twee jaar) met antihypertensiva bij hoogbejaarden

Eindpunt	Aantal per 1.000 patiënt-jaren in actieve groep vs placebogroep	Relatief risico (95% BI)	Number Needed to treat (op basis van twee jaar behandeling)*
Sterfte vanwege een beroerte	6,5 vs 10,7	0,61 (0,38 – 0,99)	119
Sterfte vanwege een willekeurige doods-oorzaak	47,2 vs 59,6	0,79 (0,65 – 0,95)	40
Elke vorm van hartfalen	5,3 vs 14,8	0,36 (0,22 – 0,58)	53
Elk cardiovasculair incident	33,7 vs 50,6	0,66 (0,53 – 0,82)	30

* *Berekend op basis van kolom 2*

In de placebogroep kwamen meer bijwerkingen voor dan in de behandelgroep (448 vs 358; $p < 0,001$). Slechts vijf incidenten (drie in de placebogroep en twee in de behandelgroep) zouden met de medicatie te maken hebben.

In hoeverre zijn de bevindingen van de besproken studies nu ook van toepassing op kwetsbare ouderen? Bejan-Angoulvant et al (2010) stelden op basis van hun metaregressie analyse een omgekeerde relatie vast tussen het risico op overlijden en de intensiteit van antihypertensieve behandeling van personen van 80 jaar en ouder, uitgedrukt in 'maximale behandel eenheden' ($p < 0,01$) en gemiddelde systolische bloeddrukdaling ($p = 0,23$). Hoe hoger de maximaal toegelaten dosis van een bestudeerd geneesmiddel in een bepaalde studie, hoe hoger het aantal toegewezen eenheden. Als er in een studie meerdere bestudeerde geneesmiddelen zijn, worden alle behandel eenheden opgeteld.



Linear meta-regression between the log transformed value of total mortality odds-ratio (OR) and: a – the mean SBP reductions; b – the intensity of antihypertensive therapy (maximum treatment units). Bron: Bejan-Angoulvant et al, J Hypertens 2010

In de begeleidende editorial van Reboldi et al (2010) werd ook deze metaregressie analyse (waarin de resultaten van de HYVET studie werden geïncorporeerd) bekritiseerd, omdat deze methode in aanwezigheid van heterogeniteit misleidende (lees: te positieve) resultaten produceert. Zo berekenden Reboldi et al (2010) op basis van de resultaten van Bejan-Angoulvant et al (2010) dat per eenheid toename van de behandelintensiteit het risico op overlijden met 22% (95% BI: 14-30%) toeneemt. Wanneer een random-effects model werd gebruikt, werd eenzelfde toename in risico gezien (22%), maar met een veel breder betrouwbaarheidsinterval en lagere statistische significantie (2-45%, $p=0.033$). Bevindingen van diverse observationele studies bij kwetsbare ouderen wijzen er ook op dat intensieve verlaging van de bloeddruk beperkingen heeft. Van Bommel et al (2006) lieten in een prospectieve cohortstudie ($n=571$; follow-up duur was 4,2 jaar) onder 85-plussers in Leiden, van wie 39% bekend was met hypertensie, zien dat hypertensie geen risicofactor was voor algehele sterfte ($RR=1.19$; 95% BI: 0.91–1.55), terwijl een bloeddruk van minder dan 140/70 mmHg bij aanvang van de studie gepaard ging met oversterfte, voornamelijk bij hen die een geschiedenis van hypertensie hadden.

Oates et al (2007) onderzochten in een retrospectieve cohortstudie ($n=4.071$) bij een groep 80-plussers met hypertensie, de relatie tussen bloeddruk en algehele sterfte, bij een follow-up duur van vijf jaar. Daaruit kwam naar voren dat degenen wier bloeddruk onder controle was en een waarde van $<139 / 89$ mmHg hadden, een groter sterfterisico hadden dan degenen met hogere bloeddrukwaarden. Vanaf een bovendruk van 150 en een onderdruk vanaf 90 mmHg nemen de sterfte kansen weer toe. Kortom, er is sprake van een U-vorming relatie tussen bloeddruk en algehele sterfte.

Molander et al (2008) komen in een prospectief cohort onderzoek ($n=348$; follow-up duur vier jaar) onder een populatie van ouderen (leeftijd: 85 – 103) tot dezelfde conclusie als Oates et al (2007): 'There are indications of a U-shaped correlation between SBP and mortality, and the optimal SBP for this age group could be above 140 mmHg'.

Van Hateren et al (2010) vinden in een prospectief cohort onderzoek ($n=326$; follow-up duur 9.8 jaar) onder een Nederlandse populatie van ouderen met diabetes (leeftijd: 80 (77–83) jaar) eveneens een inverse relatie tussen de hoogte van de bloeddruk en sterfte, het meest uitgesproken bij patiënten met een systolische bloeddruk <140 mmHg.

Conclusies

Niveau 2 Bij ouderen met een leeftijd van 70 jaar of ouder en een systolische bloeddruk >160 geeft een behandeling van de bloeddruk met 10 tot 20 mmHg van de systolische waarde, een reductie van het risico op een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis (beroerte of coronaire hartziekte of hartfalen of cardiovasculaire ziekte) met 25 procent (95% BI: 6 – 39%) maar niet van sterfte.

Cohortstudies onder kwetsbare ouderen in de bevolking wijzen erop dat een systolische bloeddruk van minder dan 140 mmHg gepaard gaat met oversterfte.

A2 Bejan-Angoulvant, 2010

B BPLTTC, 2005 (meta-analyse)

A2 Beckett et al, 2008

C Van Bommel et al, 2007; Oates et al, 2007; Molander et al, 2008; Van Hateren 2010

Overige overwegingen

Het is van belang voor een kwetsbare oudere een individuele prognostische inschatting te maken. Daarbij spelen de volgende factoren een rol:

Levensverwachting

Bij een levensverwachting van meer dan twee jaar levert een behandeling van de hoge bloeddruk voordelen op. Het is echter verre van eenvoudig een inschatting te maken van de individuele levensverwachting.

Bijwerkingen en complicaties

Intensievere behandeling van de hoge bloeddruk, d.w.z. met streefwaarden <150 mmHg vergroot het risico op valincidenten door orthostatische hypotensie, bradycardie en verergering van perifeer vaatlijden door bètablokkers. Het belang van orthostatische hypotensie moet niet worden onderschat, want het gaat hier om een van de oorzaken van veelvoorkomende duizeligheidsklachten bij ouderen en kan door cerebrale ischemie zelfs leiden tot collaps (Lenders et al, 1990).

Het uit zich met verschillende klachten, van zich niet lekker of licht in het hoofd voelen, tot onzekerheid bij het opstaan en lopen en angst om te vallen. Bij orthostatische hypotensie daalt de bloeddruk bij (te snel) opstaan uit zittende of liggende houding (orthostasis = rechtopgaande houding, hypotensie = lage bloeddruk). Normaal stijgt de bloeddruk bij het gaan staan. Om aan te tonen of iemand last heeft van orthostatische hypotensie wordt de bloeddruk eerst liggend en daarna staand gemeten. Bij een verschil van 20 mm kwikdruk of meer in de bovendruk, is er sprake van orthostatische hypotensie (Lenders et al, 1990). Vanuit de huisartsenpraktijk zijn goede ervaringen met een 24-uurs bloeddruk-meting, om hypotensie op te sporen bij patiënten die te maken hebben met klachten als licht in het hoofd en valneigingen.

De richtlijnwerkgroep meent in navolging van de CBO-richtlijnwerkgroep cardiovasculair risicomanagement (richtlijn is in ontwikkeling) dat op grond van de bijwerkingen en kanttekeningen bij de werkzaamheid van bètablokkers, monotherapie met bètablokkers niet moet worden aanbevolen.

Infecties als een pneumonie of een gecompliceerde urineweginfectie kunnen tot tensiedaling en perfusiestoornissen leiden. Daarom adviseert de richtlijnwerkgroep tijdens ernstige infecties de dosering van antihypertensiva te stoppen.

In principe sluit deze werkgroep aan bij de CBO-richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement (update verwacht 2011). De CBO-richtlijn adviseert behandeling van hypertensie bij 80-plussers te overwegen als de systolische bloeddruk >160mmHG is, waarbij deze niet verder dient te dalen dan 140mmHG en om bij een systolische bloeddruk >180mmHG zeker te gaan behandelen. Gezien het feit dat in de meeste grote hypertensiestudies bij ouderen de inclusiewaarde van systolische bloeddruk tussen de 160 en 180 mmHG lag en de gemiddelde systolische bloeddruk van de deelnemende patiënten bij inclusie 173mmHG bedroeg, geeft de richtlijnwerkgroep ter overweging bij kwetsbare ouderen van hogere leeftijd hogere afkapwaardes te hanteren.

Patiëntenvoorkeuren

Veel kwetsbare ouderen zijn bang om te vallen en een fractuur op te lopen. Daarom is het opsporen van patiënten met klachten als duizeligheid en licht in het hoofd van belang.

Aanbevelingen

5g	Overweeg bij een kwetsbare oudere met diabetes mellitus met een systolische bloeddruk van >160 mmHg te behandelen tot -10 tot -15 mmHg van de uitgangswaarde tot niet lager dan 140-150 mmHg, mits 1 er geen orthostatische hypotensie optreedt (systolische bloeddruk <20 mmHg bij staan), 2 er geen daling van de nierfunctie optreedt (25% verandering van serum creatinine of eGFR), 3 er zich geen cognitieve functiestoornissen voordoen of verergeren en 4 niet meer dan twee antihypertensiva gebruikt worden. Bij zeer hoge leeftijd zijn nog hogere tensies aanvaardbaar.
5h	Stop antihypertensiva bij een intercurrente ziekte zoals infectie (pneumonie/ gecompliceerde urineweginfectie), maar ook bij een systolische bloeddruk van <140 mmHg.
5i	Een korte levensverwachting ($\leq$ twee jaar), significante bijwerkingen van de medicatie of patiëntenvoorkeuren kunnen redenen zijn om soepeler streefwaarden te hanteren.

5.4.2 Behandeling met antihypertensiva

Van de acht gerandomiseerde studies met 80-plussers die geïncordeerd werden in de meta-analyses van Bejan-Angoulvant et al (2010) en Musini et al (2010) gebruikten zes studies een thiazidediureticum als eerste keuze behandeling (EWPHE 1987, HYVET 2008, HYVET-P 2003, SHEP 1991, SHEP-PS 1986, STOP 1991), twee studies een ACE-remmer (HYVET 2008, HYVET-P 2003), twee studies een betablokker (HEP 1986, STOP 1991) en een studie een calciumantagonist (Syst-Eur 1991). Er zijn geen studies gedaan bij ouderen met Angiotensine-II antagonisten.

Zoals reeds in 5.4.1 vermeld stelden Bejan-Angoulvant et al (2010) op basis van een metaregressie analyse een omgekeerde relatie vast tussen het risico op overlijden en de intensiteit van antihypertensieve behandeling van personen van 80 jaar en ouder, uitgedrukt in 'maximale behandel eenheden' ($p < 0.01$). Hoewel deze behandel eenheden niet meteen te vertalen zijn in aanbevelingen over het maximale aantal te combineren antihypertensiva, suggereren deze resultaten dat een zo laag mogelijk aantal antihypertensiva moet nagestreefd worden.

Hierna wordt de literatuur over thiazidediuretica, ACE-remmers, Angiotensine-II antagonisten, betablokkers en calciumantagonisten besproken.

Thiazidediuretica

Bij de beschrijving van de werking van thiazidediuretica is gebruikt gemaakt van de richtlijn Hypertensie (2011) van de proeftuin Farmacie Groningen.

In de ALLHAT-studie (2002) is bij patiënten met hypertensie het gebruik van diuretica vergeleken met ACE-remmers, calciumantagonisten en alfablokkers in het reduceren van het risico op het ontstaan van hart-en vaatziekten. Ondanks de grotere bloeddrukdaling in de diureticagroep (chloortalidon) was er geen verschil in het primaire cardiovasculaire eindpunt van de studie. De doxazosine-arm in de ALLHAT-studie is voortijdig gestaakt in verband met frequenter optreden van hartfalen in deze groep (Messerli, 2000).

De ASCOT-BPLA-studie laat zien dat de combinatie van een bètablokker met een diureticum vergeleken met de combinatie calciumantagonist met een ACE-remmer geen verschil geeft in het primaire cardiovasculaire eindpunt (Dahlof, 2005). Ook in andere direct vergelijkende studies tussen antihypertensiva (STOP-2 en CAPP) wordt geen verschil gezien in de reductie van het primaire cardiovasculaire eindpunt (Hansson et al, 1999a en 1999b).

ACE-remmers

De review van Strippoli et al (2006) identificeerde ACE-remmers, in vergelijking met een placebo, als antihypertensiva die de progressie van micro- naar macro-albuminurie verminderden: RR=0,49, 95% BI: 0,29-0,69; (17 proefbehandelingen, N=2036), de regressie van micro- naar normoalbuminurie deden toenemen: RR=3,06, 95% BI: 1,76- 5,35 (16 studies, N=1910), en het risico op eindstadium nierziekte reduceerden: RR=0,68, 95% BI: 0,39-0,93 (10 studies, N=6819). De review van Strippoli et al (2005) identificeerde ACE-remmers, in vergelijking met placebo/geen behandeling, als antihypertensiva die de ontwikkeling van microalbuminurie reduceerden: RR=0,68, 95% BI: 0,43-0,84 (zes proefbehandelingen, N=3840), terwijl ACE-remmers in vergelijking met calciumantagonisten het risico op het ontwikkelen van nierziekte reduceerden: RR=0,58, 95% BI: 0,40- 0,84 (vier proefbehandelingen, N=1210). De meta-analyse van Casas et al (2005) bracht aan het licht dat een ACE-remmer of een Angiotensine-II antagonist, in vergelijking met andere behandelingen de albumine-excretie in de urine significant reduceerde: RR= -12,21, 95% BI: -21.68 tot -2.74 (34 proefbehandelingen, N=4772).

De HOPE studie van Mann et al (2003) liet zien that ramipril, in vergelijking met een placebo, het risico op het ontstaan van micro-albuminurie met 10% (p=0,046) – reduceerde.

Bijwerkingen ACE-remmers

Beide reviews van Strippoli et al (2005, 2006) lieten een verhoogd risico van ACE-remmers, in vergelijking met een placebo/geen behandeling, zien op hoesten: RR=1,79, 95% BI: 1,19-2,69 (vier proefbehandelingen, N=3725) respectievelijk RR=3,1, 95% BI: 2,29-4,38 (10 proefbehandelingen, N=7087). In andere studies was de incidentie van stoppen met deelname aan de studies vanwege ongewenste effecten gering. Gerapporteerde bijwerkingen waren: progressie van diabetes, onvoldoende therapeutische respons, hypotensie, oedeem van de enkels, tachycardie, hoofdpijn, misselijkheid, maagklachten, luchtweginfectie en duizeligheid. Volgens Amir et al (2009) zijn voorspellers voor het optreden van hyperkaliëmie: gevorderde leeftijd (adjusted odds ratio: 2,3 (95% BI: 1,07-5,01)); nierproblematiek (adjusted odds ratio: 4,7 (95% BI: 2,37-9,39)); leverziekte (adjusted odds ratio: 5,2, (95% BI: 1,08-25,03)); gebruik van >15-20 medicamenten (adjusted odds ratio: 4,4 (95% BI: 2,08-9,19)).

Angiotensine-II antagonisten

Strippoli et al (2006) vonden in hun review (drie studies, N=3251) een significante reductie van het risico op eindstadium nierziekte door Angiotensine-II antagonisten vergeleken met een placebo/geen behandeling: RR=0,78 (95% BI: 0,67-0,91). Zij vonden eveneens een significante reductie van het risico op verdubbeling van de serumcreatinine concentratie door Angiotensine-II antagonisten vergeleken met een placebo/geen behandeling: RR=0,79 (95% BI: 0,67-0,93). Een post hoc analyse van de IRMA studie (Andersen et al, 2003) wees uit dat na twee jaar follow-up de excretie van albumine in de urine met 34% (95% BI: 8-53) respectievelijk 60% (95% BI: 46-70) was gedaald in de irbesartan 150 mg en irbesartan 300 mg groepen, terwijl in de placebogroep geen significante reductie werd waargenomen. Derosa et al (2005) vonden dat, patiënten, die waren behandeld met irbesartan, na een jaar een significant lagere systolische en diastolische bloeddruk hadden in vergelijking met degenen die met doxazosine waren behandeld (p<0.05).

Bijwerkingen Angiotensine-II antagonisten

Strippoli et al (2006) vonden een significante toename van het risico op hyperkaliëmie met Angiotensine-II antagonisten vergeleken met placebo of geen behandeling (twee studies, n=194): RR=4,93 (95% BI: 1,87-15,65). Angiotensine-II antagonisten bleken niet geassocieerd met een groter risico op prikkelhoest vergeleken met een placebo/geen behandeling.

In een RCT (Lewis et al, 2001) werd een verhoogde incidentie van hyperkaliëmie, die stoppen met de medicatie noodzakelijk maakte, gevonden bij patiënten die irbesartan gebruikten vergeleken met gebruikers van amlodipine. In een RCT (Lindholm & Ibsen, 2002) kwam naar voren dat albuminurie minder frequent ($p=0,002$) als een bijwerking optrad voor losartan dan voor atenolol (losartan 7% vs atenolol 13%). In dezelfde studie werd pijn op de borst vaker gesignaleerd voor losartan dan voor atenolol ($p=0,036$) (losartan 2% vs atenolol 8%).

Betablokkers

De ASCOT-BPLA studie (Dahlöf, 2005) liet voor de diabetesgroep zien dat cardiovasculaire incidenten significant minder vaak voorkwamen onder de groep die amlodipine gebruikte vergeleken met de groep die atenolol gebruikte: HR= 0,87 (95% BI: 0,76-0,99, $p=0,028$).

Bijwerkingen Betablokkers

In de studie van Black et al (2003) waarin 'control-onset extended-release' (COER) verapamil met atenolol of hydrochloorthiazide werd vergeleken, bleken deelnemers die (COER) verapamil gebruikten zich vaker uit de studie terug te trekken vanwege ongewenste effecten in vergelijking met deelnemers, die atenolol of hydrochloorthiazide gebruikten ($p=0,02$); de meest voorkomende reden was obstipatie (216 in de COER verapamil groep versus 28 in de atenolol of hydrochloorthiazide groep). Aan de andere kant trokken minder deelnemers in de COER verapamil groep (N=115) dan uit de atenolol of hydrochloorthiazide groep zich terug vanwege onvoldoende controle van de bloeddruk (N=207) ($p<0,001$). De INVEST studie (Pepine et al, 2003) liet zien dat verapamil en atenolol beide in het algemeen goed worden verdragen. Patiënten in de verapamil groep rapporteerden obstipatie en prikkelhoest vaker dan patiënten in de atenolol groep, terwijl de laatsten meer last hadden van dyspnoe, vaker licht in het hoofd waren en vaker een symptomatische bradycardie en een piepende ademhaling hadden. In de RCT van Bakris en Fonseca (2004) waarin carvedilol met metoprolol werd vergeleken, bleken tussen beide groepen geen significante verschillen naar voren te komen qua algeheel veiligheidsprofiel. De studie liet anderzijds ook zien dat zich bij niemand die carvedilol gebruikte een respiratoir incident voordeed, terwijl bij de gebruikers van metoprolol zeven respiratoire incidenten werden geconstateerd.

In de eerder genoemde ASCOT-BPLA studie werd vastgesteld wat de meest frequent voorkomende ongewenste effecten waren in de amlodipinegroep en de atenololgroep. Dat zijn voor amlodipine: perifeer oedeem (23%); prikkelhoest (19%); gezwollen gewrichten (14%); duizeligheid (12%); pijn op de borst (8%); vermoeidheid (8%), en voor atenolol: duizeligheid (16%); vermoeidheid (16%); dyspnoe (9%); prikkelhoest (8%); erectieproblemen (7%).

Conclusies

Niveau 1	In termen van cardiovasculaire uitkomsten laat de literatuur geen significante verschillen zien wanneer ACE-remmers worden vergeleken met andere antihypertensiva of met een placebo. ACE-remmers zijn evenmin superieur aan andere antihypertensiva waar het de mate van bloeddrukverlaging betreft (tenzij combinatie-therapie wordt vergeleken met monotherapie). A1 Strippoli et al, 2005; Strippoli et al, 2006; A2 Hansson et al, 1999a en 1999b; ALHATT, 2002; Dahlof et al, 2005
Niveau 2	De literatuur suggereert daarentegen dat behandeling met ACE-remmers met het oog op niergerelateerde uitkomsten voordelen biedt voor mensen met diabetes mellitus type 2. B Casas et al, 2005; Mann et al, 2003
Niveau 1	Gebruik van ACE-remmers gaat gepaard met een groter risico op prikkelhoest. A1 Strippoli et al, 2006; Strippoli et al, 2005
Niveau 1	De literatuur laat zien dat Angiotensine-II antagonisten grotere voordelen aan mensen met type 2 diabetes biedt dan behandeling met een placebo, met calciumantagonisten of met sympathicolytische middelen, in termen van niergerelateerde uitkomsten, zoals progressie naar eindstadium nierziekte, verdubbeling van serumcreatinine en proteïnurie. Daarnaast gaan Angiotensine-II antagonisten gepaard met een beter bloeddrukprofiel dan sympathicolytische middelen, terwijl in dit opzicht niet-significante verschillen ten opzichte van calciumantagonisten werden gezien. A1 Strippoli et al, 2006 B Andersen et al, 2003; Derosa et al (2005)
Niveau 1	Gebruik van angiotensine-II antagonisten gaat gepaard met een significante toename van het risico op hyperkaliëmie. Angiotensine-II antagonisten bleken niet geassocieerd met een groter risico op prikkelhoest. A1 Strippoli et al (2006)
Niveau 2	De literatuur suggereert dat behandeling met betablokkers bij mensen met diabetes mellitus type 2 geen beter cardiovasculair profiel laat zien vergeleken met therapie met Angiotensine-II-antagonisten en calciumantagonisten. Bovendien laat een RCT overtuigend zien dat de incidentie van cardiovasculaire incidenten bij patiënten die calciumantagonisten krijgen minder is in vergelijking met patiënten die met beta-blokkers worden behandeld. In termen van controle van de bloeddruk laat de literatuur geen verschillen zien tussen betablokkers en andere antihypertensiva. A2 LIFE: Dahlöf B et al, 2002. ASCOT-BPLA: Dahlöf B et al, 2005
Niveau 2	Obstipatie is een belangrijk ongewenste effect van calciumantagonisten prikkelhoest is een ongewenst effect van ACE-remmers. B Black et al, 2003; Pepine et al, 2005

Overige overwegingen

De besproken antihypertensiva laten volgens de richtlijnwerkgroep geen verschillen zien voor de mate van bloeddrukverlaging. Er zijn ook geen aanwijzingen dat bepaalde antihypertensiva meer of minder effectief zouden zijn bij verschillende leeftijden (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull et al, 2008).

Blokkers van het renine-angiotensine systeem (ACE-remmers en Angiotensine-II antagonisten) lijken als groep van antihypertensiva de meeste bescherming tegen nierziekte te bieden. Om deze reden meent de richtlijnwerkgroep, net zoals de CBO-richtlijn CVRM (2011) dat ACE-remmers en Angiotensine-II antagonisten de voorkeur genieten als middelen van eerste keuze voor de behandeling van kwetsbare ouderen met diabetes mellitus type 2.

Zoals ook in de CBO-RL CVRM (verwacht in 2011) wordt aangehaald, reageren mensen van negroïde herkomst minder goed op blokkers van het renine-angiotensine systeem (Brewster et al, 2004).

Op grond van kosten is een generieke 24-uurs ACE-remmer middel van eerste keuze. Angiotensine-II antagonisten (eveneens op grond van kosten) dienen alleen te worden voorgeschreven bij gebleken intolerantie van ACE-remmers, gewoonlijk hinderlijk chronisch hoesten (maar niet indien hyperkaliëmie of verminderde nierfunctie een probleem vormt).

Gebruik van thiaziden kan gepaard gaan met hypokaliëmie en hyponatriëmie. In een andere studie (Pikilidou et al, 2007) kwam naar voren dat hypokaliëmie (kaliumwaarde in het serum ≤ 3.4 mmol/l) significant vaker voorkwam bij de groep die diuretica gebruikte (10%), dan bij degenen die betablokkers (0,87%), calciumantagonisten (3,72%) of ACE-remmers (0,30%) gebruikten, terwijl in de groep met angiotensine II blokkers geen hypokaliëmie voorkwam.

Thiazidediuretica en calciumantagonisten worden gezien als tweede keuze middelen maar vaak is het nodig twee of meer antihypertensiva te combineren, zodat diuretica meestal toegevoegd worden aan een blokker van het renine-angiotensine systeem en aan elkaar.

Een lage dosering van twee maximaal drie antihypertensiva is effectiever dan een hoge dosering van een enkelvoudig gegeven antihypertensivum (Wald en Law 2003 en 2006).

Het expertisecentrum voor pharmacotherapie bij ouderen (Ephor) adviseert bij gebruik van ACE-remmers door kwetsbare ouderen perindopril als middel van eerste keuze en ontraadt het gebruik van captopril (Ephor. Ontwikkeling Formulairum Geriatrie, Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt in het Farmacotherapeutisch Kompas – Eindrapportage – Augustus 2008).

Over de optimale frequentie van de controles op nierfunctie en elektrolyten heeft de commissie geen evidentie. De in de aanbeveling genoemde frequenties berusten op expert opinie.

Aanbevelingen

5j	ACE-remmers zijn bij kwetsbare ouderen met diabetes mellitus middelen van eerste keuze.
5k	Indien een kwetsbare oudere met diabetes mellitus type 2 van negroïde herkomst is, dan is een diureticum of een calciumantagonist middel van eerste keuze.
5l	Vervang bij een kwetsbare oudere met diabetes mellitus een ACE-remmer door een Angiotensine-II antagonist wanneer een ACE-remmer niet verdragen wordt.
5m	Als met de toegepaste medicatie bij de kwetsbare oudere met diabetes mellitus de gewenste daling van de systolische bloeddruk niet wordt gehaald, geef dan een thiazidediureticum of een calciumantagonist erbij. Beperk tot bij voorkeur twee, maximaal drie antihypertensiva. Een lage dosering van twee, maximaal drie antihypertensiva is effectiever dan een hoge dosering van een enkelvoudig gegeven antihypertensivum.
5n	Bij de kwetsbare oudere met diabetes mellitus type 2 die een ACE-remmer of een Angiotensine-II antagonist gebruikt, dienen nierfunctie en kaliumgehalte in het serum te worden gecontroleerd één tot twee weken na starten van de therapie. Het is van belang de nierfunctie en het kaliumgehalte voorafgaand aan de start van de medicatie te bepalen.
5o	Bij de kwetsbare oudere met diabetes mellitus, die een thiazidediureticum gebruikt, dienen de elektrolyten gecontroleerd te worden binnen een tot twee weken na de start van de therapie, of bij een toename van de dosering en regulier tenminste eenmaal per jaar. Het is van belang de elektrolyten voorafgaand aan de start van de medicatie te bepalen.

5.5 Management van Lipiden

Bijna iedereen met type 2 diabetes en boven de 65 jaar heeft een verhoogd cardiovasculair risico. Het management van cardiovasculaire risicoreductie bestaat, naast interventies gericht op verlaging van de glucose en de bloeddruk, uit verlaging van de lipidenspiegels.

5.5.1 Voedingstherapie

Algemene adviezen over voeding en bewegen zijn opgenomen in hoofdstuk 9 over Educatie. In bijlage C wordt (het gebrek aan) evidence van plantensterolen en –stanolen bij kwetsbare ouderen samengevat. De effectiviteit van plantensterolen en –stanolen is bij kwetsbare of fragiele ouderen niet onderzocht; bij volwassenen zijn geen interventiestudies gevonden met plantensterolen die reductie van cardiovasculaire incidenten hebben aangetoond. Plantensterolen en plantenstanolen geven bij volwassenen milde gastrointestinale klachten, er zijn geen specifieke bijwerkingen ervan bekend bij kwetsbare ouderen.

Aanbeveling

5p	Plantensterolen worden <i>niet</i> aanbevolen, omdat bij kwetsbare ouderen geen bewijs gevonden is voor de effectiviteit ervan.
----	---

5.5.2 Lipidenverlagende medicatie

Primair doel van verlaging lipiden

Bij ouderen met diabetes mellitus komen afwijkingen in lipidenwaarden – hoge LDL-waarden, lage HDL-waarden en hoge waarden van triglyceriden – frequent voor. Echter het dilemma is dat deze, met uitzondering van het HDL-cholesterol, bij ouderen niet meer bijdragen aan het voorspellen van cardiovasculair sterfterisico (de Ruijter, et al 2009; van Vliet, et al 2008).

Belangrijke vraag is welke van de afwijkende lipidenwaarden in het algemeen het primaire doel moet zijn van een interventie en of dit ook voor ouderen geldt. In een latere meta-analyse (N=299.310) en meta-regressie, gedomineerd door trials bij mensen van middelbare leeftijd, hebben Briel et al (2009) laten zien dat, wanneer werd gecontroleerd voor LDL-cholesterol, er geen enkel verband was tussen een door behandeling bewerkstelligde verhoging van het HDL-cholesterol en relatieve risico's voor sterfte door coronaire hartziekte, incidenten van coronaire hartziekte of algehele mortaliteit. Omgekeerd was er wel een verband tussen LDL-cholesterol en de genoemde uitkomstmaten wanneer werd gecontroleerd voor HDL-cholesterol. Voor iedere 10 mg/dl (0.26 mmol-l) reductie in LDL-cholesterol, bedroeg de relatieve risicoreductie 7,2% (95% BI: 3,1-11) voor sterfte door coronaire hartziekte, 7,1% (95% BI: 4.5-9.8) voor incidenten van coronaire hartziekte en 4,4% (95% BI: 1,6-7.2) voor totale sterfte, gecontroleerd voor HDL-cholesterol en groep van medicijnen. Er werd geen verband tussen verandering van triglyceriden-waarden en risico op coronaire hartziekte gevonden wanneer werd gecontroleerd voor het LDL-cholesterol. Deze resultaten wijzen erop dat verlaging van het LDL-cholesterol het primaire doel is; zie ook het position statement van de American Diabetes Association Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes (2004).

Conclusies

Niveau 2	Onderzoek in trials gedomineerd door personen van middelbare leeftijd suggereert dat verlaging van het LDL-cholesterol het primaire doel moet zijn van interventies om een dyslipidemie te corrigeren. B Briel et al, 2009 (meta-regressie)
----------	---

Overige overwegingen

Geen.

Effectiviteit van lipidenverlagende interventies (in termen van verlaging LDL-cholesterol, verhoging HDL-cholesterol en verlaging van triglyceriden).

Uit het onderzoek van Briel et al (2009) valt af te leiden welk effect farmacologische en voedingsinterventies sorteren op het LDL- en HDL-cholesterol en triglyceriden (zie tabel 5c).

In diverse studies, waarin het dieet werd gemodificeerd, was sprake van een intensief programma voor leefstijlverandering. Het is zeer de vraag of een dergelijk programma voor hoogbejaarden met diabetes mellitus en co-morbiditeit haalbaar is. Opmerkelijk genoeg heeft het gebruik van omega-3-vetzuren geen gunstig effect op het LDL-cholesterol.

Tabel 5c – Effect van verschillende lipiden corrigerende interventies

n verwijst naar aantal studies	Mediane follow-up duur in maanden	LDL-cholesterol (mg/dl)		HDL-cholesterol (mg/dl)		Triglyceriden (mg/dl)	
		Uitgangs- waarde	Veran- dering	Uitgangs- waarde	Veran- dering	Uitgangs- waarde	Veran- dering
Statines (n=62)	32	142 (24)	-38,0 (13,0)	44,7 (5,5)	1,6 (1,5)	156 (18)	-21 (9)
Fibraten (n=9)	60	138 (29)	-8,9 (6,7)	41,1 (4,9)	2,6 (2,3)	162 (16)	-44 (14)
Combinaties van statines, fibra- ten met niacine (n=6)	27	156 (57)	-42,0 (28,0)	39,9 (5,4)	12,0 (3,0)	166 (26)	-48 (30)
Statine + fibra- ten (n=1)	4,7	100,0 (30,3)	-18,9	38,0	4,2	164	42
Omega-3- vetzuren (n=9)	24	142 (13)	7,6 (1,9)	41,8 (1,9)	-0,1 (0,3)	166 (11)	-12 (15)
Dieet (n=5)	78	139 (10)	-6,4 (8,4)	55,5 (7,2)	-0,1 (0,4)	152 (23)	0,8 (5)

Waarden zijn gewogen gemiddelden (SD)

Bron: Briel et al (2009); ACCORD study group et al, 2010

Conclusies

Niveau 2	In trials gedomineerd door personen van middelbare leeftijd verlagen statines als monotherapie en combinaties van statines of fibraten met niacine het LDL-cholesterol het meest (circa 27%), terwijl omega-3-vetzuren en fibraten als monotherapie weinig effect (circa 5%) op het LDL-cholesterol hebben.
	Combinaties van statines of fibraten met niacine en fibraten verlagen het triglyceridgehalte het meest (circa 27-29%), gevolgd door statines (circa 13%) en omega-3-vetzuren (7%).
	Een vetarm dieet heeft een bescheiden (ca 5%) verlagend effect op het LDL-cholesterol en een verwaarloosbaar effect op het triglyceridgehalte.
	B Briel et al, 2009 (meta-regressie)

Effectiviteit lipidenverlagende interventies om de kans op ernstige cardiovasculaire incidenten te reduceren (verlaging LDL-cholesterol verhoging HDL-cholesterol en verlaging, van triglyceriden).

Uit een meta-analyse van individuele data van de Prospective Studies Collaboration, Lewington et al (2007) (n=900.000; follow-up duur: 12 miljoen personen-jaren) van observationele prospectieve studies, waaronder bloeddruk en cholesterol interventie trials, komt naar voren dat cholesterolverlaging ook op hoge leeftijd (70-79; 80-89 jaar) werkt voor reductie van sterfte door ischemische

hartziekten. Voor beroerte werd geen effect – hazard ratio's waren 1,02 en 1,05 voor de onderscheiden leeftijdsgroepen – gevonden bij de genoemde leeftijds-groepen. Potentiële confounders waarvoor werd gecorrigeerd waren sekse, body mass index en roken. De waarde van deze meta-analyse wordt beperkt door de aanwezigheid van statistische heterogeniteit voor de individuele studies; dit geldt voor de mortaliteit van zowel ischemische hartziekte als beroerte. Voor deze richtlijn is feit dat het nut van de hoogte van het cholesterol (en de cholesterol verlagende effecten) bij zeer ouderen wordt beschreven, een populatie waar in andere observationele studies paradoxaal de hoogte van het LDL-cholesterol niet correleert met cardiovasculaire sterfterisico (de Ruijter, et al 2009; van Vliet, et al 2008).

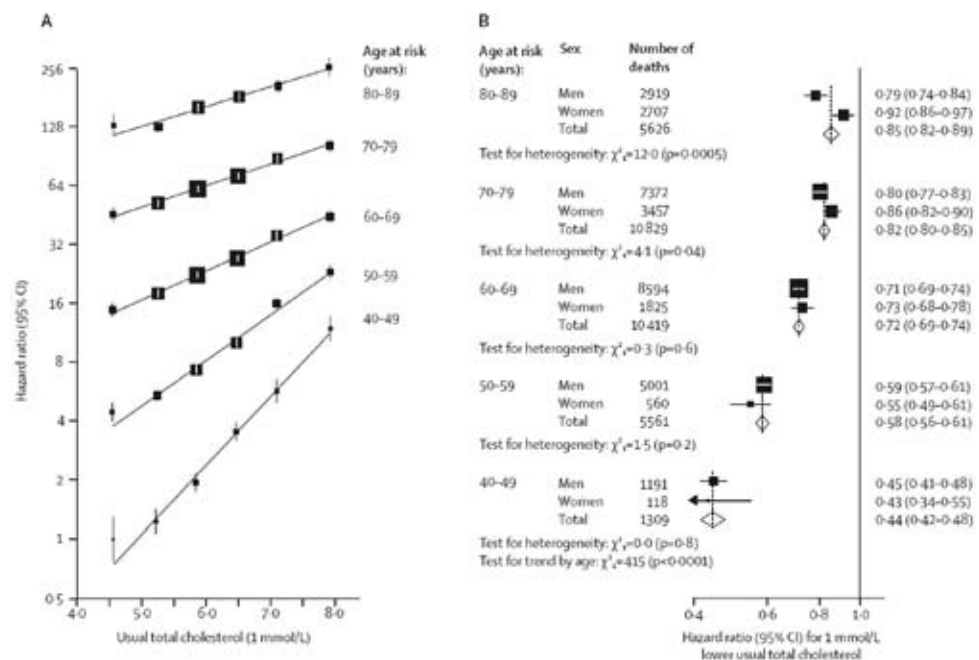


Figure 1: IHD mortality (33,744 deaths) versus usual total cholesterol

- (A) Age-specific associations.
- (B) Age-specific and sex-specific hazard ratios for 1 mmol/L lower usual total cholesterol. Hazard ratios on the left are plotted on a floating absolute scale of risk (so each log hazard ratio has an appropriate variance assigned to it). The slopes of the age-specific lines on the left are given on the right, subdivided by sex. Each square (left or right) has an area inversely proportional to the variance of the log of the hazard ratio that it represents. Bron: Prospective Studies Collaboration et al, 2007.

Conclusies

Niveau 2

Verlaging van het LDL-cholesterol leidt ook op hoge leeftijd (70-79; 80-89 jaar) tot reductie van de sterfte door ischemische hartziekten.

B Prospective studies collaboration et al, 2007 (meta-analyse van observationele studies).

De Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (2008) hebben, door een meta-analyse van 14 RCTs (N=18.686) waarin statines werden gegeven aan mensen met diabetes, onderzocht of het effect van statines afhangt van het lipidenprofiel en type diabetes. De gemiddelde follow-up duur was 4,3 jaar en de gemiddelde leeftijd was 62-63 jaar. Bij de personen met diabetes was sprake van een reductie van de algehele sterfte met 9% (RR=0,91; 99% BI: 0,82-1,01; p=0,02) per mmol/L reductie van LDL-cholesterol; van een reductie van de sterfte door coronaire hartziekte van 12% (RR=0,88, 99% BI: 0,75-1,03; p=0,03) en

van een reductie van algehele vasculaire sterfte van 13% (RR=0,87; 99% BI: 0,76-1,00; p=0,008). Verder was bij de personen met diabetes sprake van een reductie van ernstige vasculaire incidenten met 21% (RR=0,79; 99% BI: 0,72-0,86; p<0,0001) per mmol/L reductie van LDL-cholesterol; van een reductie van ernstige coronaire incidenten met 22% (RR=0,78; 99% BI: 0,69-0,87; p<0,0001), van een reductie van beroerte (RR=0,79; 99% BI: 0,67-0,93; p=0,0002). Voor alle voorgaande uitkomsten geldt dat er geen verschillen waren tussen de personen met en zonder diabetes. Noch was er verschil tussen type 1 en type 2 diabetes.

Afilalo et al (2008) hebben onderzocht of statines de algehele sterfte verminderen bij ouderen met coronaire hartziekte. Inclusiecriteria voor hun meta-analyse van negen RCTs waren: leeftijd van tenminste 65 jaar en tenminste zes maanden follow-up duur. De leeftijden in de studies (N=19.569) varieerden van gemiddeld 65 tot 82 jaar. De dosering van statines was in deze internationale studies meestal 40 mg daags. De sterfte aan coronaire hartziekte werd met 30% gereduceerd (RR=0,70; 95% BI: 0,53-0,83) ten opzichte van placebo. Corresponderend NNT is 34 (95% BI: 18-69) ofwel, omgerekend naar absolute risicoreductie: 2,9% (95% BI: 1,4%-5,6%). Omrekeningen door richtlijnwerkgroep gedaan. Absolute risicoreductie (ARR) = 1/NNT. 95% BI van ARR= 1/bovengrens; 1/ondergrens van NTT.

De incidentie van een niet-fataal myocardinfarct werd gereduceerd met 26% (RR: 0,74; 95% BI: 0,60-0,89). NNT is 38 (95% BI: 16-118) ofwel, omgerekend naar absolute risicoreductie: 2,6% (95% BI: 1,1%-1,7%). De noodzaak van revascularisatie werd met 30% beperkt ten opzichte van placebo (RR=0,70; 95% BI: 0,53-0,83). Corresponderend NNT is 24 (95% BI: 12-59), ofwel omgerekend naar absolute risicoreductie: 4,2% (95% BI: 1,7%-8,3%). De incidentie van een beroerte werd met 25% gereduceerd ten opzichte van placebo (RR 0,75; 95% BI: 0,56-0,94). Corresponderend NNT is 58 (95% BI: 27-177) ofwel omgerekend naar absolute risicoreductie: 1,7% (95% BI: 0,57%-3,7%).

In de gerandomiseerde dubbelblinde PROSPER studie onderzochten Shepherd et al (2002) het effect van pravastatine 40 mg per dag versus placebo op de samengestelde primaire uitkomstmaat van coronaire sterfte, niet-fataal hartinfarct en fatale of niet-fatale beroerte, in 5.804 personen tussen 70 en 82 jaar met een geschiedenis van of risicofactoren voor vasculaire ziekte. De gemiddelde leeftijd bedroeg 75.3 jaar in de placebo-groep en 75.4 jaar in de pravastatine-groep. Het percentage diabetespatiënten bedroeg 11.0% en 10.5% respectievelijk. De gemiddelde follow-up duur bedroeg 3.2 jaar. Pravastatine reduceerde het risico voor de samengestelde primaire uitkomstmaat met 15% (HR=0.85; 95% BI: 0.74-0.97; p=0.014). Ook het gecombineerde risico op sterfte ten gevolge van coronaire hartziekte en op niet-fataal hartinfarct werd gereduceerd met pravastatine (HR=0.81; 95% BI 0.69-0.94; p=0.006). Het risico op fatale en niet-fatale beroerte bleef onveranderd (HR=1.03; 95% BI: 0.81-1.31), net als de algehele sterfte (HR=0.97; 95% BI: 0.83-1.14).

Hartweg et al (2008) hebben door een systematische review van RCTs waarin omega-3 vetzuren aan mensen met type 2 diabetes werden toegediend, trachten na te gaan of deze meervoudig onverzadigde vetzuren een gunstig effect op de cardiovasculaire uitkomsten hadden. Zij vonden 23 RCTs, maar in geen van deze RCTs was gekeken naar sterfte of vasculaire eindpunten.

Keech et al (2005) hebben onderzocht of fenofibraat het risico op cardiovasculaire incidenten beperkt. In een placebogecontroleerde RCT werden 9.795 deelnemers met diabetes mellitus type 2 in de leeftijd van 50-75 jaar (gemiddelde leeftijd: 62 jaar) geïnccludeerd; zij gebruikten geen statines bij de start van de studie. De experimentele groep kreeg dagelijks 200 mg fenofibraat. De follow-up duur was vijf jaar. 5,9% in de placebogroep en 5,2% in de fenofibraatgroep had een fataal of niet-fataal coronair incident (hazard ratio (HR): 0,89, 95% BI: 0,75-1,05; p=0,16); een niet-significante reductie. De reductie van de kans op een niet-fataal cardiovasculair incident was wel significant: HR=0,76 (95% BI: 0,62-0,94).

Rubins et al (2002) hebben door een subgroepanalyse onderzocht of de effectiviteit van gemfibrozil verschilde naar gelang onder meer de diabetes status. Uitgangspunt voor deze analyse was een RCT (n=2.531) met mannen met coronaire hartziekte, een HDL-spiegel van 40 mg/dL of minder ($= < 1.04$ mmol/L) en een LDL-cholesterolspiegel van 140 mg/dL of minder ($= < 3,63$ mmol/L). Deelnemers kregen of gemfibrozil (1200 mg daags) of een placebo. De follow-up duur was gemiddeld 5,1 jaar. In het algemeen had gebruik van gemfibrozil door personen zonder diabetes geen significante effecten op een van de cardiovasculaire eindpunten of beroerte. Bij personen met diabetes was er sprake van een reductie van het risico van 41% (HR= 0,59; 95% BI: 0,39-0,91; P=0,02) op sterfte door een cardiovasculair incident en van 40% op een beroerte ((HR = 0,60; 95% BI: 0,37- 0,99; P=0,046). Er was echter geen sprake van een significante reductie van het risico op een niet-fataal myocardinfarct. De grootte van de effecten is tamelijk onzeker gegeven de wijde betrouwbaarheidsintervallen.

In een latere studie (ACCORD study group et al, 2010) is nagegaan in hoeverre de combinatie van statines en fibraten het risico op cardiovasculaire ziekten bij mensen met type 2 diabetes mellitus (die een hoog risico op cardiovasculaire ziekte hebben) reduceert. Het betrof een multi-center trial met 5.518 deelnemers in de leeftijd van 40-79 jaar (gemiddelde leeftijd: 62 jaar) met een gemiddelde of mediane waarde van LDL-cholesterol, HDL-cholesterol en triglyceriden van 100,6, 38,1 respectievelijk 162 mg/dl. De gemiddelde follow-up duur was 4,7 jaar. Primaire uitkomstmaat was een majeur fataal of niet-fataal cardiovasculair incident. Het toevoegen van een fibraat om het triglyceridenpeil te verlagen en HDL-cholesterol te verhogen bleek geen significant effect op de primaire uitkomstmaat te hebben: hazard ratio=0,92 (95% BI: 0,79-1,08) al is de onzekerheidsmarge tamelijk groot. Opvallend genoeg leek er bij vrouwen zelfs sprake van een verhoogd risico. Ook het risico op een beroerte (HR=1,05; 95% BI: 0,71-1,56) en overlijden (HR=0,91; 95% BI: 0,75-1,10) werden niet gereduceerd.

Conclusies

Niveau 1	Statines zijn ook bij ouderen bewezen effectief op de relevante cardio- en cerebrovasculaire eindpunten voor zowel primaire als secundaire preventie. Voor fibraten staat dit niet vast. Meta-analyses van de effectiviteit van omega-3 vetzuren op cardiovasculaire eindpunten ontbreken. A1 CTTC, 2008; A2 Afilalo et al, 2008; Brugts et al, 2009 ; Shepherd et al, 2002 B Keech et al, 2005; Rubins et al, 2002; D Hartweg et al, 2008
Niveau 2	Combinaties van statines met fibraten zijn niet effectiever dan statines alleen voor reductie van de kans op cardiovasculaire incidenten of een beroerte. A2 Accord Study Group, 2010

5.5.3 Bijwerkingen van lipidenverlagende interventies

In twee latere systematische reviews werd de veiligheid van statines geëvalueerd. Roberts et al (2007) konden alleen voor spierskeletklachten en gastrointestinale klachten een statistisch significant verschil vinden tussen personen die een statine kregen vergeleken met personen die een placebo kregen: 27 vs 26% ($p < 0,01$) respectievelijk 49 vs 40% ($p < 0,01$). Daarnaast vonden ze voor personen >65 jaar die met statines werden behandeld een licht verhoogd risico op kanker, $RR = 1.16$ (95% BI: 1,01-1.22; $p = 0,04$). Levertransaminasen waren niet significant meer verhoogd bij mensen behandeld met statines in vergelijking met personen die een placebo kregen. Law en Rudnicka (2006) vonden voor statines en fibraten een laag risico op rhabdomyolyse, tussen drie tot zeven gevallen per 10.000 persoon-jaren. Het risico op myopathie was ook gering, namelijk elf gevallen per 100.000 persoonjaren. Statines verhogen het risico op perifere neuropathie significant (odds ratio is 1.8 (95% BI: 1.1–3.0). Het attributieve risico van perifere neuropathie is echter gering: ca.12 per 100.000 persoonjaren. Aanwijzingen dat statines cognitief functioneren zouden doen verslechteren of nierziekten kunnen veroorzaken, vonden zij niet. Ook vonden zij geen aanwijzingen voor een carcinogeen effect van statines.

In de PROSPER studie (Shepherd et al, 2002) verschilde de incidentie van ernstige bijwerkingen niet tussen pravastatine en placebo. De groep behandeld met pravastatine had wel een 25% groter risico op kanker ($HR=1.25$; 95% BI: 1.04-1.51; $p=0.02$). De auteurs evalueerden deze vaststelling door middel van een meta-analyse van alle tot dan toe gepubliceerde gerandomiseerde studies met statines en met een duur van langer dan drie jaar. Het risico op kanker nam niet toe met pravastatine (vier studies; $HR=1.06$; 95% BI: 0.96-1.17) of met statines in het algemeen (acht studies; $HR=1.02$; 95% BI: 0.96-1.09).

Volgens een narratieve review (Joy en Hegele, 2009) kan myalgie in tot 10% van de gevallen voorkomen en is rhabdomyolyse zeldzaam bij het gebruik van statines. In de studie van Keech et al (2005) naar de effectiviteit van fenofibraat was er een toename van pancreatitis (0,8% versus 0,5%, $p=0,031$) ten opzichte van placebo en van een longembolie (1,1% versus 0,7%, $p=0,022$).

In de ACCORD studie (ACCORD study group et al, 2010) werden significant meer verhogingen van de levertransaminasen vastgesteld in de fenofibraat-groep (ALT $>$ vijfmaal bovenste normaalwaarde: 0.6% vs. 0.2%; $p=0.03$). Ook een verhoging van het creatinine trad frequenter op in de groep behandeld met fenofibraat (vrouwen: 27.9% vs. 18.7%, $p<0.001$; mannen: 36.7% vs. 18.5%, $p<0.001$). De studiemedicatie moest gestopt worden omwille van een daling van de glomerulaire filtratiesnelheid bij 2.4% in de fenofibraat-groep vs. 1.1% in de placebogroep. De incidentie van microalbuminurie en macroalbuminurie was lager in de fenofibraat-groep (38.2% vs. 41.6%, $p=0.01$, en 10.5% vs. 12.3%, $p=0.04$, respectievelijk).

Conclusie

Niveau 2 Statines en fibraten zijn in het algemeen veilige middelen, die soms gastrointestinale klachten of myalgie, en (zeer) zelden myositis en rhabdomyolyse kunnen veroorzaken.

B Elam et al, 2000 Roberts et al, 2007 Law en Rudnicka, 2006; 2004; Keech et al, 2005

Overige overwegingen

Van de studies die specifiek over zeer ouderen rapporteren betreffende de effectiviteit en de bijwerkingen van lipidenverlagende interventies, is niet op te maken hoeveel patiënten hiervan tot de in deze richtlijn bedoelde kwetsbare of fragiele ouderen behoren. Waarschijnlijk zijn de resultaten van lipiden interventies bij zeer ouderen te vertalen naar kwetsbare of fragiele ouderen om de eenvoudige redenen dat deze ook vast deel hebben uitgemaakt van de oudere studie populatie.

Voor de afweging van de voordelen en nadelen van een lipidenverlagende interventie is het van belang na te gaan op welke termijn de voordelen zich manifesteren. Figuur 5e geeft daarvan een indruk. In het eerste jaar blijkt het effect gering: minimaal 4% en maximaal 15%. Na het eerste jaar blijkt er van een aanzienlijk winst sprake: globaal 25% reductie op een majeur cardiovasculair incident.

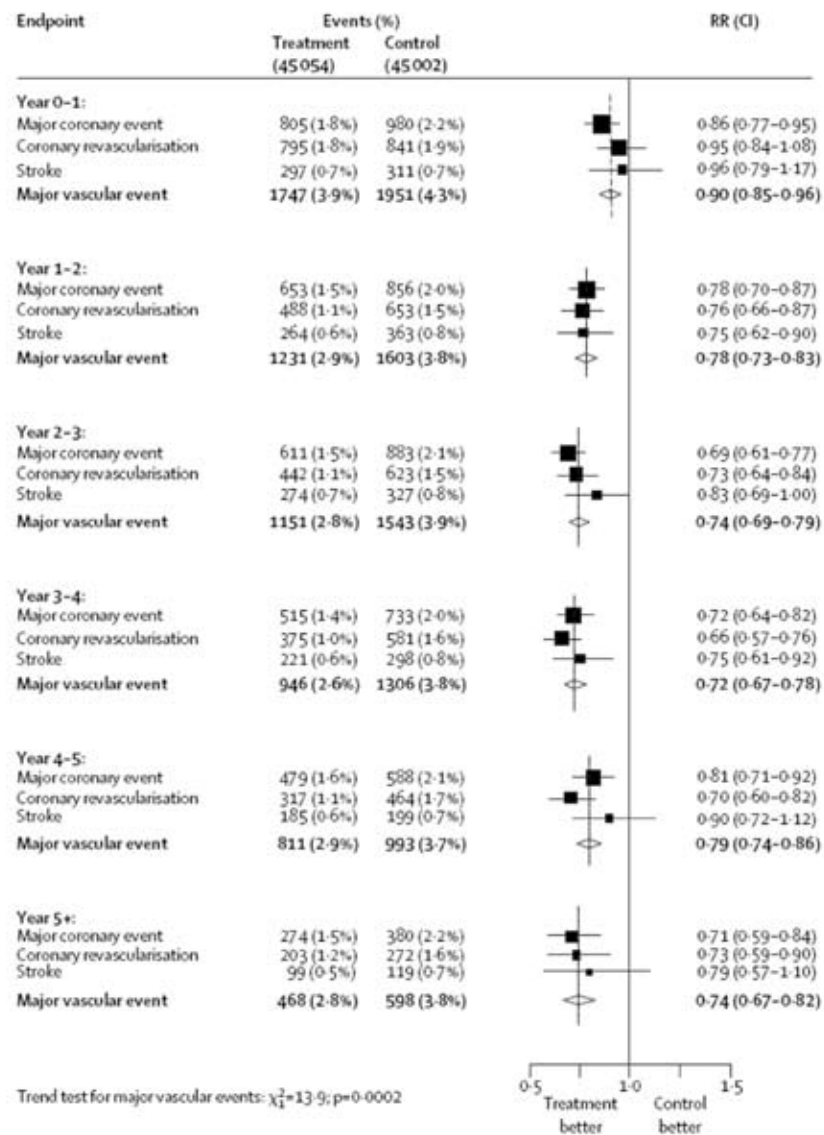


Figure 5e: Proportional effects on major vascular incidenten per mmol/L LDL cholesterol reduction by year for each time period, RRs weighted by trial-specific LDL cholesterol reductions at 1 year relate to participants at risk of a first event (as do percentages). (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, 2005)

Er bestaat geen duidelijkheid over de vraag of lipiden parameters überhaupt gemeten moeten worden en zo ja, in welke frequentie. Het hebben van diabetes mellitus vormt sowieso een indicatie voor een statine behandeling, ook op oudere leeftijd. In de meeste hiervoor beschreven cholesteroltrials is een standaard statinedosis gegeven, die niet werd opgetitreerd op basis van het bereikte lipidenprofiel. Toch worden er in verschillende richtlijnen verschillende streefwaarden genoemd voor het LDL-cholesterol. Hyperlipidemierichtlijn Proeftuin Farmacie Groningen, 2008 houdt <2,5 mmol/l aan; de NICE-richtlijn DM2 <2,0 mmol/l; de American Geriatric Society <2,6 mmol/l, terwijl de NHG-standaard (2006) en CBO-richtlijn cardiovasculair risicomanagement (2010) <2,5 mmol/l aanhouden.

De richtlijnwerkgroep acht een streefwaarde van triglyceriden zeker niet zinvol, omdat de consequenties voor het medicamenteus handelen onduidelijk zijn en omdat farmacologische verlaging van het LDL-cholesterol het primaire doel is. Sterk verhoogde triglyceridenwaarden zijn een risicofactor voor pancreatitis. Er bestaat geen internationale consensus bij welke triglyceridenwaarden actie vereist is. De richtlijn Hypercholesterolemie en Hypertriglyceridemie van de Proeftuin Farmacie Groningen gaat uit van een waarde van >6 mmol/l; dit in navolging van Amerikaanse NCEP ATP III richtlijnen. Brunzell (2007) houdt hogere waarden aan: 11,3 – 16,9 mmol/l. De richtlijnwerkgroep meent dat vanwege ontbreken van consensus een aanbeveling over beleid bij sterk verhoogde triglyceridenwaarden niet op zijn plaats is.

Overige overwegingen

Uit de diverse onderzoeken en richtlijnen blijkt dat simvastatine als eerste keus middel geldt, zie ook de CBO-richtlijn CVRM (2011). Wel dient de voorschrijvend arts op de hoogte te zijn van de interacties met andere geneesmiddelen om evt. bijwerkingen te voorkomen (CYP3A4 systeem).

Aanbevelingen

5q	Voor zover de levensverwachting het rechtvaardigt ($>$ twee jaar) en voor zover de kwetsbare oudere met diabetes mellitus eventuele risico's van medicatie acceptabel vindt, dient ongeacht de LDL- en HDL-cholesterol- en triglyceridenwaarden te worden gestart met een statine met als primair doel het verlagen van het risico op cardiovasculaire problemen.
5r	Het toevoegen van fibraten aan statines wordt ontraden, omdat een combinatietherapie niet effectiever is dan monotherapie.
5s	Indien gemeten en indien dan blijkt dat de triglyceridenspiegel sterk verhoogd is (> 10 mmol/l) kan advies bij een internist worden ingewonnen in verband met het risico van pancreatitis.
5t	Als het nodig wordt gevonden om meer dan een statine te geven raadpleeg dan een internist.
5u	Het meten van de lipidenstatus bij kwetsbare ouderen heeft doorgaans geen klinische consequenties.
5v	Plantensterolen, nicotinezuur(-derivaten) en omega-3-vetzuren worden <i>niet</i> aanbevolen bij kwetsbare ouderen.

Glykemisch management

bij kwetsbare ouderen

Beoordeelde brondocumenten: NHG-standaard DM type 2 (2006); National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update 2008); Stichting Langerhans. Protocol diabeteszorg hoogbejaarden in verzorgings- en verpleeghuizen (2009). Deze brondocumenten zijn aangevuld met overige literatuur, zie toelichting search in paragraaf 13.3 en referenties in de literatuurlijst.

Uitgangsvragen:

- Speelt verhoogde bloedglucose een rol bij vasculaire complicaties op oudere leeftijd?
- In welke mate hebben leeftijd, levensverwachting, comorbiditeit, fragiliteit, bijwerkingen van medicatie invloed op na te streven bloedglucosewaarden?
- Wanneer is insulinetherapie geëigend? Hoe en met welke agentia dient deze te worden ingesteld?
- Wanneer is combinatietherapie geëigend?
- Welke verschillende typen insuline en in welke combinaties zijn beschikbaar voor een optimale behandeling van diabetes mellitus type 2, zowel bij het starten met insuline als bij voortschrijdende insulinedeficiëntie?

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn was het duidelijk dat er voortdurend nieuwe ontwikkelingen waren waarover de richtlijnwerkgroep beslissingen moest nemen zoals:

- de omzetting van de eenheid van de HbA1C-waarde van percentage naar mmol/mol. In de aanbevelingen is de nieuwe HbA1C-waarde opgenomen (met tussen haakjes de oude waarde). In de beschreven studies zijn nog wel de oude waarden vermeld om vergelijking mogelijk te maken bij eventuele raadpleging van de oorspronkelijke publicaties.
- het van de markt halen van rosiglitazon waarover dan ook de eerdere beschrijving van vergelijkende studies uit de definitieve tekst is gehaald.

6.1 Inleiding

In een meta-analyse van 121 prospectieve studies van vasculaire risicofactoren (N=698.782) evalueerde de Emerging Risk Factors Collaboration (2010) de relatie tussen diabetes en nuchtere bloedglucosewaarden enerzijds en fatale en eerste niet-fatale ischemische vasculaire ziekte anderzijds. Zoals verwacht bleek diabetes een belangrijke risicofactor te zijn voor coronaire hartziekte en ischemische beroerte in alle klinisch relevante subgroepen die de auteurs bestudeerden. Bij groepen met een hoger absoluut basisrisico op vasculaire ziekte, zoals ouderen, bleek de verhoging van het risico door diabetes echter minder uitgesproken. Zo vonden de auteurs een 78% hoger risico op coronaire hartziekten in 70-plussers met diabetes ten opzichte van 70-plussers zonder diabetes (HR=1.78; 95% BI 1.54-2.05). De toename van het risico op coronaire hartziekten bij personen tussen 40 en 59 jaar met diabetes bedroeg daarentegen 151% (HR=2.51; 95% BI: 2.25-2.80). Gelijkaardige bevindingen werden gedaan voor het risico op ischemische beroerte (≥ 70 jaar: HR=1.80; 40-59 jaar: HR=3.74).

Conclusie

Niveau 1	Diabetes mellitus en verhoogde nuchtere bloedglucosewaarden zijn bij 70-plussers een risicofactor voor coronaire hartziekte en ischemische beroerte, maar het extra risico ten gevolge van diabetes is minder uitgesproken dan op lagere leeftijd.
A1	Emerging Risk Factors Collaboration, 2010

6.2 Streefwaarden HbA1c bij kwetsbare ouderen

De United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS33, 1998), een RCT van personen van middelbare leeftijd met een recent gediagnosticeerde type 2 diabetes mellitus en nauwelijks co-morbiditeit en met een follow-up van tien jaar, vond een HbA1c van 7.0% (95% BI: 6.2-8.2) in de intensief behandelde groep versus 7.8% (95% BI: 6.9-8.8) in de conventioneel behandelde groep. Een prospectieve observationele studie van 3.642 patiënten die in aanmerking kwamen voor inclusie in de UKPDS studie, en waarvan de meerderheid ook effectief gerandomiseerd werd, heeft laten zien dat reductie van HbA1c met 1% gepaard gaat met een daling van 37% van het risico van microvasculaire complicaties en van 21% van het risico van alle eindpunten gerelateerd aan diabetes mellitus 2 (UKPDS35 Stratton et al, 2000).

In de gerandomiseerde studie zelf toonde de incidentie van retinopathie in de intensief behandelde groep na 6 jaar de eerste verschillen met de controle groep, alle microvasculaire complicaties tesamen toonden pas na 6 en zeker na 9 jaar verschillen met de controle groep (UKPDS 33, 1998). De studie vond geen verschillen in ernstige macrovasculaire complicaties of daaraan gerelateerde sterfte (tabel 6a) met uitzondering van een kleinere groep patiënten met overgewicht die met metformine werden behandeld. De primaire behandeling met metformine leiden in deze groep na circa 6 tot 9 jaar tot een reductie van het aantal hartinfarcten en sterfte (UKPDS 34, 1998).

In een meta-analyse van Stettler et al (2006) werd intensieve glykemische controle vergeleken met conventionele behandeling in patiënten met type 1 diabetes (acht gerandomiseerde vergelijkingen, N=1.800, gemiddelde leeftijd 26.5-42.4 jaar) en type 2 diabetes (zes gerandomiseerde vergelijkingen, N=4.472, gemiddelde leeftijd 48.0-60.2 jaar). Intensieve glykemische controle bij patiënten met type 2 diabetes ging gepaard met een daling van 19% van de incidentie van macrovasculaire incidenten (incidence rate ratio (IRR)=0.81; 95% BI: 0.73-0.91). Deze daling was significant voor perifeer vaatlijden (IRR=0.58; 95% BI:0.38-0.89) en beroerte (IRR=0.58; 95% BI: 0.46-0.74), maar niet voor cardiale incidenten (IRR=0.91; 95% BI: 0.80-1.03). Bij patiënten met type 1 diabetes werd een daling van de incidentie van 62% gerapporteerd (IRR=0.38; 95% BI: 0.26-0.56). Deze daling was significant voor perifeer vaatlijden (IRR=0.39; 95% BI:0.25-0.62) en cardiale incidenten (IRR=0.41; 95% BI:0.19-0.87), maar niet voor beroerte (IRR=0.34; 95% BI: 0.05-2.57). Bij type 2 diabetes nam de winst van intensieve behandeling af met een toenemende diabetesduur (p=0.04) en een hogere leeftijd (p=0.024). Een dergelijk trend was ook aanwezig bij type 1 diabetes patiënten maar net niet statistisch significant.

Na de UKPDS-studie zijn drie studies (ACCORD 2008; ADVANCE 2008 en VADT, 2009) en een vervolg op de UKPDS (Holman 2008) gepubliceerd die meer licht op de vraag van nu van glykemisch controle kunnen werpen (zie de tabel 6a). Eerst worden de eerste drie studies besproken. De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspersonen was bij de start van de studies circa 60-66 jaar; de gemiddelde duur van diabetes was 8-11,5 jaar. Dit betekent dat een substantieel deel van de patiënten niet als 'oud' mag worden beschouwd. Van deze groep had 32-40% een geschiedenis van cardiovasculaire ziekte. Bij de intensief behandelde groep in deze studies was het doel een HbA1C van 6.0% tot 6.5% te realiseren. De bereikte mediane waarde was 6.4 - 6.9% in de intensief behandelde groep en 7.3 - 8.4% in de controlegroep (zie tabel 6a). De mediane duur van de follow-up

was 3.4–5.6 jaar. Al deze patiënten werden behandeld voor hoge bloeddruk en hyperlipidemie en gebruikten acetylsalicylzuur conform de toen courante richtlijnen. De 'glykemische arm van de ACCORD studie' werd voortijdig beëindigd doordat de sterfte in de intensief behandelde (HbA1c <6%) groep was verhoogd: RR=1,22 (95 BI: 1,01-1,46) door een toegenomen cardiovasculaire mortaliteit (RR=1,35; 95% BI: 1,04-1,76). De ADVANCE en VADT studies lieten daarentegen geen verandering zien in de algehele of cardiovasculaire sterfterisico's in de intensief behandelde groepen. Er is kortom geen bewijs dat intensieve behandeling voordelen heeft in termen van vermindering van de cardiovasculaire of macrovasculaire risico's.

Voor wat betreft de reductie van microvasculaire complicaties kon er na vijf jaar van de 3.4 jaar durende ACCORD studie geen verschillen worden gevonden (Ismail-Beigi, 2011). Duckworth et al (2009) hebben ook het effect van intensieve glykemische controle op microvasculaire uitkomsten (retinopathie, nefropathie en nieuwe neuropathie) onderzocht. In het algemeen had intensieve glykemische behandeling gedurende 5.6 jaar geen (positief) effect op deze uitkomstmaten, behalve voor de progressie van albuminurie. In de ADVANCE-studie waren dergelijke gunstige effecten gedurende 4.9 jaar ook alleen voor de progressie van (micro)albuminurie aantoonbaar (The ADVANCE Collaborative Group* 2008).

Dus intensieve glykemische controle leidt in een periode van vijf tot zes jaar niet tot een wezenlijke reductie van microvasculaire complicaties als bijvoorbeeld retinopathie. In twee studies werd alleen een gunstig effect gezien op progressie van albuminurie maar gezien de hoge NNTs (ADVANCE: 4.1% in standaard groep, 2.9% in intensieve groep; ARR = 1.2%, NNT=83.3 en VADT: 5.1% vs. 2.9%; ARR 2.2%, NNT 45.5) is de klinische relevantie zeer beperkt. Daar komt bij dat intensieve glykemische controle ook bijwerkingen geeft. De belangrijkste bijwerking was het verhoogd optreden van hypoglykemie. In de studie van Duckworth et al waren er per 100 patiëntjaren in de controlegroep 383 symptomatische hypoglykemie episoden, terwijl dit aantal in de intensief behandelde groep 1.333 bedroeg (RR=3,5; $p < 0,001$).

In een follow-up studie van de UKPDS-studie zijn Holman et al (2008) bij 3.277 patiënten het langetermijn effect van strikte glykemische controle op macrovasculaire eindpunten nagegaan (zie de tabel 6a). De follow-up duur varieerde van 16 – 30 jaar. Bij de start van de studie bedroeg het mediane HbA1c 7.9% en 8.4% in de intensief behandelde groep die initieel sulfonyleumderivaten-insuline en metformine respectievelijk gebruikte, en 8.5% en 8.9% in de conventioneel behandelde groep die initieel sulfonyleumderivaten-insuline en metformine respectievelijk gebruikte. Na een jaar waren de verschillen tussen de groepen verdwenen. Voor de groep die initieel sulfonyleumderivaten-insuline gebruikte, was de kans op diabetes gerelateerde sterfte 17% (95% BI: 4-27%) lager dan in de groep voor wie geen strikte glucoseregulatie gold, terwijl het risico van een myocardiinfarct 15% lager was (95% BI: 3-26%). De corresponderende cijfers voor de groep, die metformine initieel gebruikte, zijn: een reductie van 30% (95% BI: 8-47%) respectievelijk 33% (95% BI: 11-49%). Dus decennia na een strikte glykemische behandeling trad er een reductie op van ernstige macrovasculaire complicaties en hieraan gerelateerde sterfte, niet alleen dus bij gebruik van metformine, maar ook bij gebruik van SU-derivaten en insuline.

Tabel 6a – Overzicht intensieve glykemische behandelings trials type 2 diabetes.

	UKPDS 33	UKPDS follow-up	ADVANCE	ACCORD	VADT
n	3867	3277	11140	10250	1700
Leeftijd (jaar)	54±8	62±8	66±6	62±7 (40-79)	60±9
Diabetes duur (jaar)	<1	10	8	10	12
Follow-up (jaar)	11 (9-13)	16-30	4.9	3.4	5.6
Uitgangs HbA1c	7.1%	~8.5%	7.5%	8.4%	9.4%
HbA1c	7.0% vs 7.9%	~8%	6.5% vs 7.3%	6.4 vs 7.5%	6.9% vs 8.4%
Eindpunten Primaire uitkomstmaat	Macrovasculair (MI, CVA, overlijden) en Microvasculair (nefropathie, retinopathie)	Macrovasculair (MI, CVA, overlijden) en Microvasculair (nefropathie, retinopathie)	Macrovasculair (MI, CVA, overlijden) en Microvasculair (nefropathie, retinopathie)	Macrovasculair (MI, CVA, overlijden) en Microvasculair (nefropathie, retinopathie)	Macrovasculair (MI, CVA, hartfalen, overlijden) en Microvasculair (nefropathie, retinopathie)
HR (BI 95%) microvasculaire gebeurtenissen	0.75 (0.60-0.93)	0.76 (0.64-0.89)*	0.87 (0.77-0.97)	1.00 (0.88-1.14)	NS behalve micro-albuminurie
HR (BI 95%) macrovasculaire gebeurtenissen	0.84 (0.71-1.00)	0.85 (0.74-0.97)*	0.94 (0.84 -1.06)	0.90 (0.78-1.04)	0.90 (0.70-1.16)
HR (BI 95%) overlijden cardiovasculair	1.02 (0.66-1.57)	0.83 (0.73-0.96)*	0.88 (0.74-1.04)	1.35 (1.04-1.76)	1.32 (0.81-2.14)
HR (BI 95%) overlijden	0.94 (0.70-1.33)	0.87 (0.79-0.96)*	0.93 (0.83-1.06)	1.22 (1.01-1.46)	1.07 (0.81-1.42)
MI=myocard infarct, CVA = cerebrovasculair accident, CHZ=coronaire hartziekte HR = Hazard ratio BI = betrouwbaarheidsinterval, * insuline-SU groep					

Turnbull et al (2009) voerden een meta-analyse uit van de UKPDS-studie (1998), de ACCORD-studie (2008), de ADVANCE-studie (2008) en de VADT-studie (2009). In totaal betrof het 27.049 patiënten met type 2 diabetes met een gemiddelde leeftijd van 62 jaar. Zonder de UKPDS-studie gerekend, waarin enkel patiënten met een nieuwe diagnose van type 2 diabetes werden geïnccludeerd, bedroeg de mediane duur van diabetes negen jaar. Het risico op een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis was met 9% verminderd in de intensief behandelde groep (HR=0.91; 95% BI: 0.84-0.99). Ook het risico op een hartinfarct bleek significant verminderd in de intensief behandelde groep (HR=0.85; 95% BI: 0.76-0.94). Het risico op een beroerte (HR=0.96; 95% BI: 0.83-1.10) of een fataal hartfalen (HR=1.00; 95% BI: 0.86-1.16) verschilde daarentegen niet significant, net als de algehele (HR=1.04; 95% BI: 0.90-1.20), cardiovasculaire (HR=1.10; 95% BI: 0.84-1.42) en niet-cardiovasculaire sterfte (HR=1.02; 95% BI: 0.89-1.18).

Subanalyses toonden aan dat het risico op een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis bij 65-plussers niet significant verminderde met intensieve behandeling (HR=0.93; 95% BI: 0.83-1.04). Ook voor patiënten met een diabetesduur langer dan tien jaar kon geen risicoreductie aangetoond worden (HR=0.93; 95% BI: 0.78-1.10). Voor patiënten met een diabetesduur korter dan vijf jaar daarentegen bleek het risico op een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis met 16% verminderd met intensieve behandeling (HR=0.84; 95% BI: 0.75-0.94).

Deze goed uitgevoerde meta-analyse kreeg kritiek van Emaunele (2010) omwille van de klinische heterogeniteit tussen de vier gerandomiseerde studies. De studiepopulatie van de ACCORD-studie en de VADT-studie had immers een verder gevorderde diabetes, getuige de mediane diabetesduur van tien en twaalf jaar en de hoge HbA1c-waarde bij inclusie (8.4% in de ACCORD-studie, 9.4% in de VADT-studie) ondanks insulinebehandeling bij 35% en 50% van de patiënten respectievelijk. De UKPDS-studie daarentegen includeerde enkel onbehandelde patiënten met een nieuwe diagnose van type 2 diabetes (HbA1c-waarde bij inclusie 7.1%). De patiënten in de ADVANCE-studie hadden weliswaar een mediane diabetesduur van acht jaar, maar de gemiddelde HbA1c-waarde bij inclusie bedroeg 7.5% terwijl slechts 1.5% insuline nam. Zowel in de ACCORD-studie als de VADT-studie werd een verhoogde algehele (HR=1.22 en 1.07 respectievelijk) en cardiovasculaire sterfte (HR=1.35 en 1.32 respectievelijk) vastgesteld ten nadele van intensieve behandeling, hoewel enkel statistisch significant in de ACCORD-studie. In de UKPDS-studie en ADVANCE-studie daarentegen was er een niet-significante trend naar een verminderde algehele sterfte (HR=0.96 en 0.93 respectievelijk) en een neutraal effect op de cardiovasculaire sterfte (HR=1.02 en 0.88 respectievelijk).

Alle tot dusver besproken studies betreffen een relatief jonge populatie met de dominante leeftijdscategorie van 50-70 jaar. In welke mate gelden deze resultaten voor kwetsbare ouderen? Deze zijn immers van overwegend hoge tot zeer hoge leeftijd die kwetsbaar en veelal chronisch ziek zijn vanwege lichamelijke, psychische, communicatieve en/of sociale beperkingen. Het antwoord hierop is niet makkelijk, omdat er geen gecontroleerde klinische studies zijn gevonden naar de effecten van glucoseregulatie op bij patiënten ouder dan 75 jaar.

Er is slechts één op zichzelf staand observationeel onderzoek naar het verband tussen glykemische instelling en macrovasculaire complicaties van een Nederlands cohort oudere diabetespatiënten. In de prospectieve ZODIAC-studie gingen van Hateren et al (2011) de relatie na tussen algehele en cardiovasculaire sterfte enerzijds en glykemische controle anderzijds. Het cohort bestond uit 374 75-plus-sers met type 2 diabetes (mediane leeftijd 80 jaar, mediane diabetesduur acht jaar). Op basis van een multivariate analyse vonden de auteurs voor de totale cohort een stijging van 26% (95% BI: 6-49%) van het risico voor cardiovasculaire sterfte (gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, roken, BMI, diabetesduur, serum creatinine, macrovasculaire verwikkelingen, albuminurie, systolische bloeddruk, ratio totaal/HDL-cholesterol, insulinegebruik) voor elke stijging van het HbA1c met 1%. Een significant verband tussen HbA1c en algehele sterfte werd niet aangetoond. In de subpopulatie met een diabetesduur van vijf jaar of minder ging een stijging van het HbA1c met 1% gepaard met een stijging van 51% (95% BI: 17-95%) van het risico voor algehele sterfte en 72% (95% BI: 19-148%) voor cardiovasculaire sterfte. Dit verband werd niet aangetoond voor een diabetesduur langer dan vijf jaar.

De laatste bijzondere observationele studie is die van Currie et al (2010), die in een retrospectieve cohortstudie zijn nagegaan of er een relatie was tussen algehele sterfte en HbA1c -waarde bij mensen met diabetes mellitus type 2. Er was sprake van twee cohorten. Een cohort (n=27965) waarvan orale monotherapie was gewijzigd in combinatietherapie van orale glucose verlagende middelen en een cohort (n=20005) waarvan de behandeling was aangevuld met insuline. De gemiddelde leeftijd was 64 jaar. De mediane follow-up duur was 3,9 jaar in cohort 1 ('oraal') en 4,4 jaar in cohort 2 ('insuline'). In de analyse werd gecorrigeerd voor bekende prognostische factoren als leeftijd, sekse, roken, cholesterol, cardiovasculair risico en algehele morbiditeit. De uitkomsten van deze studie zijn dat het risico op algehele sterfte het laagst was bij een HbA1c van 58 mmol/mol (7,5%). Maar ook een HbA1c van 62 mmol/mol (7,8) of 65 mmol/mol (8,1) geeft nog geen statistisch significant verhoogde kans op algehele sterfte: hazard ratio's zijn 1,01 (95% BI: 0,87-1,17) respectievelijk 1,07 (95% BI: 0,93-1,24). Ter vergelijking: bij een HbA1c van 46 mmol/mol (6,4%) was de hazard ratio voor algehele sterfte 1,52 (95% CI 1,32; 1,76), bij een HbA1c van 91 mmol/mol (10,5%) was de hazard ratio 1,79 (95% BI: 1,56-2,06). Deze associatie geldt

voor beide cohorten en ook voor een andere onderzochte uitkomstmaat, namelijk de incidentie van manifeste hart- en vaatziekte, zoals myocardinfarct, beroerte, coronaire revascularisatie, arteriële revascularisatie (perifeer of van de halsslagader). Cohort 2 had overigens een groter risico van algehele sterfte dan cohort 1: hazard ratio: 1,49 (95% BI: 1,39-1,59). De resultaten van Currie et al (2010) komen overeen met die van de ACCORD-trial. Ook hier was sprake van een groter risico van sterfte wanneer het HbA1c onder de 58 mmol/mol (7,5%) werd gebracht. Maar hun resultaten komen niet overeen met die van de UKPDS en ADVANCE-studie. De UKPDS-studie bevatte echter weinig deelnemers (15%), die een HbA1c van 48 mmol/mol (6,5%) of minder hadden en de ADVANCE-studie bevatte mogelijk relatief veel deelnemers met een laag cardiovasculair risicoprofiel.

De bevindingen een strikte glykemische van diabetes mellitus pas na 10-20 jaar een risico reductie geeft van ernstige macrovasculaire complicaties wordt ondersteund door de bevindingen van het DCCT/EDIC follow-up cohort van de oorspronkelijke DCCT studie bij patiënten met type 1 diabetes mellitus. In de DCCT-studie (1993) werden 1.441 patiënten met type 1 diabetes op basis van de diabetesduur en aanwezigheid van microvasculaire complicaties ingedeeld in een primaire en secundaire preventie cohort en vervolgens gerandomiseerd naar conventionele behandeling (N=730) of intensieve behandeling (N=711). De gemiddelde leeftijd bedroeg 27 jaar. De gemiddelde diabetesduur bedroeg 2.6 jaar in de primaire preventie cohort en 8.8 jaar in de secundaire preventie cohort. Na een gemiddelde follow-up van zes jaar was het risico op retinopathie met 76% (95% BI: 62-85%) verminderd in de intensief behandelde primaire preventie cohort. Het risico op progressie van retinopathie in de intensief behandelde secundaire preventie cohort verminderde met 54% (95% BI: 39-66%). Intensieve behandeling verminderde het risico op microalbuminurie met 34% ($p=0.04$) in de primaire preventie cohort en met 43% ($p=0.001$) in de secundaire preventie cohort. Het risico op macroalbuminurie was verminderd met 56% ($p=0.01$) in de secundaire preventie cohort. Voor de totale cohort verminderde intensieve behandeling het risico op macrovasculaire ziekte met 41%, zij het niet significant. Van de DCCT-populatie werd 93% langdurig opgevolgd in de DCCT/EDIC studie (2005). Na een gemiddelde follow-up van 17 jaar verminderde intensieve behandeling het risico op cardiovasculaire ziekte met 42% (95% BI: 12-79%; $p=0.02$). Het totale aantal cardiovasculaire incidenten was wel eerder laag (46 incidenten bij 31 intensief-behandelde patiënten vs. 98 incidenten bij 52 conventioneel-behandelde patiënten).

Conclusies

Niveau 2	Het voordeel van intensieve bloedglucoseregulatie neemt af bij langere diabetes duur en een toegenomen leeftijd. A1 Turnbull et al, 2009, Stettler 2006 Vier grote studies (UKPDS-33, ACCORD, ADVANCE, VADT) suggereren dat een intensieve glucose regulatie gedurende vijf tot tien jaar bij diabetespatiënten niet leidt tot een reductie van macrovasculaire complicaties (hartinfarct, beroerte, dood door hart- en vaatziekten). Alleen in de UKPDS-34 leidde een primaire behandeling met metformine bij nieuwe obese DM2 patiënten na circa zes tot negen jaar tot een reductie van het aantal hartinfarcten en sterfte. A1 UKPDS 33/34, 1998; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group 2008 en 2010; ADVANCE Collaborative Group 2008; Duckworth et al 2009 De UKPDS follow-up studie heeft aangetoond dat wanneer er direct na het vaststellen van een type 2 diabetes een strikte bloedglucoseregulatie plaatsvindt hiervan na circa 20 jaar in macrovasculair opzicht profijt is vast te stellen. Een soortgelijke observatie toont de DCCT-EDIC 2005 studie bij type 1 diabetes. B UKPDS 80 Holman et al, 2008; DCCT, 2005 Intensieve glykemische controle leidt op zijn vroegst na zes-negen jaar tot een reductie van microvasculaire complicaties (retinopathie, nefropathie, neuropathie). Bij een follow-up duur van minder dan zes jaar leidt een intensieve glykemische behandeling, waarbij wordt gestreefd naar een HbA1c waarde van <53 mmol/mol (7,0%) bij patiënten met een langer bestaande diabetesduur, niet tot een vermindering van macro- en microvasculaire morbiditeit en mortaliteit, behalve een mogelijk gunstig effect op albuminurie. Deze gaat daarboven gepaard met bijwerkingen, met name meer hypoglykemie. B UKPDS-33, 1998; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group 2008; ADVANCE Collaborative Group, 2008; Duckworth et al, 2009 Er zijn geen gecontroleerde klinische studies naar de effecten van intensieve glucoseregulatie op bij patiënten ouder dan 75 jaar. Bij kwetsbare ouderen is er geen bewijs dat een strikte glykemische regulatie een vermindering geeft van microvasculaire en macrovasculaire complicaties. De winst van een strikte glykemische regulatie in termen van een reductie van hart- en vaatziekten treedt pas na decennia op, deze tijd heeft een kwetsbare oudere niet meer. De observatie dat het minimaal zes-negen jaar duurt voordat er zich bij een nieuwe diabetespatiënt microvasculaire complicaties voordoen, de tijd die een kwetsbare oudere waarschijnlijk ook niet meer heeft, betekent ook dat er om deze reden bij nieuw vastgestelde diabetespatiënten geen strikte glykemische controle hoeft te worden nagestreefd. Bij kwetsbare ouderen met een lange diabetes duur van >5 jaar is een strikte glykemische controle niet zinvol, dat is waarschijnlijk ook het geval bij nieuw vastgestelde diabetes op hogere leeftijd. Intensieve glykemische controle gaat gepaard met bijwerkingen, met name meer hypoglykemie. A1 Turnbull et al, 2009, Stettler 2006 A2 UKPDS 1998; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group 2008 en 2010; ADVANCE Collaborative Group 2008; Duckworth et al 2009; DCCT 1993 B Holman et al, 2008; DCCT 2005 C van Hateren et al, 2011; Currie et al, 2010
----------	---

Overige overwegingen

De 10-jaars follow-up gegevens van de UKPDS-studie leerde dat pas na lange tijd >10-30 jaar strikte glykemische controle gepaard gaat met een vermindering van macrovasculaire incidenten. De observatie dat een goede glykemische controle zich pas na 1 tot 2 decennia manifesteert in cardiovasculaire winst, heeft geleid tot het concept van het zogenaamde 'metabool geheugen' en tot de opvatting dat strikte glykemische controle, zeker in het 1e decennium van een diabetes mellitus nuttig is (Del Prato, 2009). Er is geen bewijs gevonden dat strikte bloedglucoseregulatie boven de leeftijd van 70 jaar nuttig is, omdat er geen gecontroleerde klinische studies zijn naar de effecten van intensieve glucoseregulatie bij patiënten ouder dan 75 jaar. Het voordeel van intensieve bloedglucoseregulatie neemt af bij langere diabetes duur en ook met toegenomen leeftijd. Bovendien is de vraag of er bij een langbestaande diabetesduur (>15 jaar) überhaupt nog winst te boeken is door het verbeteren van de bloedglucose regulatie (VADT, ACCORD, ADVANCE-studies).

Volgens het Protocol Diabeteszorg Hoogbejaarden in verzorgings- en verpleeghuizen (Stichting Langerhans, 2009) wordt 'aangeraden om bij mensen boven de 70 jaar het streefdoel van het HbA1c tot 58 mmol/mol (7,5%) te verhogen en bij mensen boven de 80 jaar tot 64 mmol/mol (8%). Daarnaast kan het verdedigbaar zijn om bij een te verwachten levensduur van minder dan vijf jaar een nog hoger HbA1c te accepteren. Hierbij dient aangetekend te worden dat bij het bestaan van hyperglykemische klachten als moeheid, dorst, minder alert functioneren, vergeetachtigheid, polyurie en/of wazig zien er goede redenen kunnen zijn de glucose toch weer beter te reguleren'.

Voor kwetsbare ouderen, personen met beperkte levensverwachting en anderen met een grotere kans op hypoglykemie, zijn streefwaarden voor HbA1c van minder dan 69 mmol/mol (8,5%) waarschijnlijk niet zinvol voor sterftereductie. Bovendien gaat intensieve glykemische regulatie gepaard met een groter risico op hypoglykemie.

Voor de kwetsbare oudere met diabetes mellitus type 2 acht de werkgroep een streefwaarde van HbA1c van 69 mmol/mol (8,5%) voldoende.

Aanbevelingen

6a	Bij kwetsbare ouderen met diabetes mellitus is het belangrijkste aspect van glykemische instelling het voorkomen van symptomatische hypo- of hyperglykemiën. Er is geen bewijs dat intensieve glykemische behandeling bij kwetsbare ouderen met diabetes mellitus zinvol is. Bovendien geeft dit meer risico op hypoglykemie.
6b	Voor kwetsbare ouderen met een levensverwachting van minder dan vijf tot zes jaar bij wie de nadelen van intensieve glykemische behandeling zwaarder wegen dan de mogelijke langetermijn voordelen, acht de commissie een hogere streefwaarde voor HbA1c van 69 mmol/mol (8,5%) acceptabel.

6.3 Monitoring

Bewaking van bloedglucosewaarden is nodig om glykemische controle te bevorderen. Er werden geen klinische proefbehandelingen gevonden waarin het effect van routinematig meten van HbA1c bij mensen met type 2 diabetes mellitus, is nagegaan. Een in Denemarken uitgevoerde RCT (Larsen et al, 1990) bij personen met type 1 diabetes mellitus liet zien dat vier keer per jaar meten en rapporteren van HbA1c was geassocieerd met lagere HbA1c-waarden na een jaar, in vergelijking met personen wier HbA1c waarden niet werden gemeten.

Conclusie

Niveau 3	Frequenter meten van HbA1c -waarden heeft mogelijk een gunstig effect op HbA1c-waarden bij mensen met diabetes mellitus 1.
B	Larsen et al, 1990

Overwegingen

Op pragmatische gronden neemt de commissie de aanbevelingen uit de NHG-standaard over diabetes mellitus type 2 inzake frequentie van controle van HbA1c over. Daarnaast neemt zij de aanbeveling van de Stichting Langerhans over om bij patiënten met diabetes mellitus die uitsluitend met orale medicatie worden behandeld eens per drie maanden de nuchtere bloedglucose te bepalen en bij patiënten met diabetes mellitus die insuline gebruiken een 4-punts dagcurve (eenmaal per twee-vier weken) te bepalen.

De werkgroep wil het belang van het maken van routine glucose dagcurves bij insuline gebruik benadrukken, omdat deze een goede reflectie vormen van de mate van instelling en nodig zijn om snel en adequaat te kunnen reageren op situaties van hypo- en hyperglykemische ontregelingen.

Aanbevelingen

6c	Bij de oudere patiënt met diabetes mellitus wiens individuele streefwaarden niet worden gehaald, dient zijn HbA1c waarde minimaal twee keer per jaar te worden gecontroleerd. Bij personen, die alleen met orale medicatie worden behandeld, kan controle van HbA1c eens per jaar en nuchtere bloedglucose eens per drie maanden voldoende zijn.
6d	Bij patiënten die insuline gebruiken kan de bloedglucose via een 4-punts dagcurve bepaald worden (eenmaal per twee-vier weken) ten einde adequaat te anticiperen op situaties van hypo- en hyperglykemische ontregelingen.

6.4 Orale glucose verlagende medicatie bij kwetsbare ouderen

6.4.1 Metformine

Effectiviteit

Er zijn overtuigende RCTs uitgevoerd naar de effectiviteit van metformine. Uitkomstmaten kunnen zijn patiënt-relevante uitkomstmaten (zoals mortaliteit en morbiditeit) of intermediaire eindpunten, zoals HbA1c, nuchter glucose, BMI, totaal cholesterol (TC), LDL- en HDL-cholesterol en triglyceriden (TG) (Saenz et al. Cochrane review 2005).

De belangrijkste studie is de UKDPS-trial (median follow-up 10,7 jaar; 54% van de mensen had overgewicht) waarbij metformine werd vergeleken met insuline of sulfonyleureumderivaten. Er bleek een gunstig effect op de algehele sterfte (RR=0,73; 95% BI: 0,55; 0,97), myocardiinfarct (RR=0,61; 95% BI 0,41-0,89) (RR=0,72; 95% BI: 0,54;-0,95) niet op een beroerte (RR=0,59; 95% BI: 0,29- 1,18), perifere vaatlijden (RR=0,74; 95% BI: 0,28- 2,19) en ook niet op microvasculaire complicaties (RR=0,71; 95% BI: 0,49-1,15) (UKPDS 34, 1998).

Wat de intermediaire uitkomstenmaten betreft is metformine vergeleken met placebo, dieet, alfa-glucosidaseremmers, sulfonyleureumderivaten, meglitiniden, thiazolidinedionen, insuline en metformine extended-release. Ook zijn combinaties van rosiglitazon of nateglinide met metformine vergeleken met metformine. Twaalf vergelijkingen voor zes uitkomstmaten (HbA1c, nuchter glucose, TC, LDL, HDL en TG) leveren 72 uitkomsten op. Hiervan zijn er 26 statistisch significant. Metformine lijkt vooral in het voordeel voor verlaging van het HbA1c en LDL-

cholesterol (meeste A2/B studies). (Saenz et al, 2005; Schernthaner et al, 2004; Fujioka et al, 2003; Bailey et al, 2005; Marre et al, 2002; Kvapil et al, 2006). De verlaging van het HbA1c (metformine vs placebo), uitgedrukt als gestandaardiseerd gemiddeld verschil, bedraagt in de meta-analyse van Saenz et al (2005) -0,88 (95% BI: -1,14-0,63).

Bijwerkingen

Metformine geeft regelmatig gastrointestinale klachten. Met name diarree wordt gerapporteerd in studies, in percentages oplopend tot 14%, zie ook NICE-richtlijn 'National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update)'. Twee reviews over metformine (Bailey 1996; Bosi 2009) stellen dat metformine intolerantie door maagdarmklachten dosis afhankelijk is en dat slechts 5% van de mensen echt intolerant is en 50% van de mensen maximale doseringen niet verdraagt.

In een Cochrane review (Salpeter et al, 2010) wijzen gecombineerde gegevens uit 347 vergelijkende proefbehandelingen en cohort studies (gemiddelde leeftijd: 57 jaar; 26% >65 jaar) niet op fatale of niet-fatale gevallen van lactaatacidose; de bovengrens van de werkelijke incidentie werd geschat op 4,3 gevallen per 100.000 patiëntjaren (tegen 5,4 gevallen in de niet-metformine groep). Het gebruik van metformine verhoogt de kans op vitamine B12 deficiëntie, zeker na jaren metforminegebruik. Controle op vitamine B12 deficiëntie is raadzaam (de Jager et al, 2010).

6.4.2 Sulfonylureumderivaten en meglitiniden

De effectiviteit en bijwerkingen van diverse sulfonylureumderivaten al of niet in combinatie met metformine of insuline zijn in diverse studies onderzocht en in tabel 6b en 6c weergegeven. Tabel 6d bevat aandachtspunten bij gebruik van bloedglucoseverlagende middelen.

Tabel 6b – Effectiviteit sulfonylureumderivaten +/- combinatie met metformine of insuline

Vergelijking	Uitkomstmaten			
	Nuchter glucose	HbA1c	LDL	TG
Repaglinide vs glimepiride (sulfonylureumderivaat) (Derosa et al, 2003)	NS	NS	NS	NS
Repaglinide vs glipizide (sulfonyl-derivaat) (Madsbad et al, 2001)	-1,3 vs -0,5 mmol/l (p<0,05)	-0,78% vs -0,19% reductie (p<0,05)	NS	NS
Repaglinide vs glibenclamide (sulfonylureumderivaat) (Esposito al, 2004)	NS	Glibenclamide meer reductie (p<0,001)	NG	NS
Gliclazide (modified release) (sulfonylureumderivaat) vs gliclazide (Lu et al, 2006)	NS	NS	NG	NG
Gliclazide (modified release) (sulfonylureumderivaat) vs glimepiride (Scherthaner et al, 2004)	NS	NS	NS	NS
Insuline lispro vs glibenclamide (Forst et al, 2003)	NS	NG	NG	NG
NPH-insuline (bedtijd) + repaglinide vs NPH-insuline (bedtijd) + gliclazide (Furlong et al, 2003)	NS	NS	NG	NG
Glimepiride vs metformine vs glimepiride + metformine (Charpentier et al, 2001)	Combinatie meer reductie (p<0,001)	Combinatie meer reductie dan afzonderlijke medicatie: -1,04% (95%BI: -0,81; -1,27%) (Glimepiride)-1,6% (95% BI: -0,63; -1,21%) (metformine)	NS	Combinatie meer reductie dan glimepiride (geldt niet voor metformine)

NG=niet geëvalueerd; NS=niet statistisch significant

Tabel 6c – Bijwerkingen sulfonyleureumderivaten +/- combinatie met metformine of insuline

Vergelijking zie literatuur bij tabel effectiviteit	Bijwerkingen
Repaglinide vs glimepiride (sulfonyleureumderivaat)	7% vs 0% milde hypoglykemie ; in beide groepen 3-10% patiënten: infectie bovenste luchtwegen, sinusitis, obstipatie, hoofdpijn, braken en gewrichtspijn
Repaglinide vs glipizide (sulfonyleuriderivaat)	≈16% vs ≈7% (m.n. moeheid en misselijkheid) 15 vs 19% milde hypoglykemie
Repaglinide vs glibenclamide (sulfonyleureumderivaat)	9% vs 13% hypoglykemie
Gliclazide (modified release) (sulfonyleureumderivaat) vs gliclazide	Glicazide groep (modified release): buikpijn (9%, faryngitis (9%) Glicazide: neuropathie (14%) Glicazide groep (modified release): ≈9% meer milde hypoglykemie
Gliclazide (modified release) (sulfonyleureumderivaat) vs glimepiride	Meer hypoglykemie (<3 mmol/l) in glimepiride groep: OR=2,5 (95% BI: 1,4; 4,7)
Insuline lispro vs glibenclamide	Geen significante verschillen in bijwerkingen / hypoglykemie
NPH-insuline (bedtijd) + repaglinide vs NPH-insuline (bedtijd) + gliclazide	Geen significante verschillen in bijwerkingen / hypoglykemie
Glimepiride vs metformine vs glimepiride + metformine	25% vs 29% vs 31% gerapporteerde bijwerkingen. 13% vs 11% vs 22% hypoglykemie (p<0,05)

Tabel 6d – Aandachtspunten bloedglucoseverlagende middelen.

Geneesmiddelengroep	Contra-indicaties	bijwerkingen	gebruikers adviezen
Metformine	relatief bij creatinineklaring <60ml/min; absoluut bij creatinineklaring <30ml/min; leverinsufficiëntie; hypoxie bij hart-/vaatziekten, COPD; slechte voedingstoestand; fors alcoholgebruik	Dosis afhankelijke (voorbijgaande) gastrointestinale bijwerkingen; bij genoemde CI: cave melkzuuracidose, vitamine B12 deficiëntie	dosering voorzichtig opbouwen
Sulfonyleureum(SU-) derivaten	overgevoeligheid voor SU-derivaten en verwante stoffen (sulfonamiden, thiazidediuretica); relatief bij creatinineklaring <60ml/min; absoluut bij creatinineklaring <30ml/min	hypoglykemie; gewichtstoename (2-5 kg); maag-darmklachten; huidreacties; alcoholflushes	

Vervolg – Tabel 6d

Geneesmiddelengroep	Contra-indicaties	bijwerkingen	gebruikers adviezen
Thiazolidinedionen	hartfalen; leverfunctiestoornis (ALAT >2,5 maal referentiewaarde); behandeling met insuline	gewichtstoename (4 kg); vochtretentie (cave gebruik NSAID's), soms resulterend in hartfalen; incidenteel hepatotoxiciteit;	voor start controle leverfunctie, verder leverfunctiecontrole als klinisch beeld aanleiding geeft; cave hartfalen bij hoogrisicopatiënten kan bij creatinineklaring <60 ml/min
Repaglinide	-	hypoglykemie; gewichtstoename	-

(Bewerkte tabel uit de NHG-standaard Diabetes Mellitus type 2 van Rutten et al, 2006)

Conclusies

Niveau 1/2	In vergelijking met sulfonylureumderivaten en insuline heeft metformine op de kortere termijn (<10 jaar) al een gunstig effect op sterfte en macrovasculaire eindpunten, op langere termijn (10-30 jaar) geven allen een reductie van diabetes gerelateerde eindpunten. Studies bevestigen de glucoseverlagende voordelen van metformine in combinatie met alle andere glucoseverlagende medicatie. Sulfonylureumderivaten verlagen het HbA1c effectief. Meglitiniden zijn eveneens effectief qua bloedglucose verlaging, maar hebben geen evidentie op harde eindpunten. Het risico van lactatacidose door metformine is zeer beperkt. Gastrointestinale klachten komen meer voor bij metformine en zijn dosis afhankelijk; vitamine B12 deficiëntie kan bij metformine voorkomen. Hypoglykemie komt meer voor bij sulfonylureumderivaten; A2/B Saenz et al, 2005; Schernthaner et al, 2004; Fujioka et al, 2003; Bailey et al, 2005; Marre et al, 2002; Kvapil et al, 2006; Salpeter et al, 2010; Moses et al, 2001; Derosa et al, 2003; Rosenstock et al, 2004; Madsbad et al, 2001; Esposito, 2004; Lu et al, 2006; Schernthaner et al, 2003; Furlong et al, 2003; Horton, 2004; Charpentier et al, 2001.
------------	---

Overwegingen

De volledige vervanging van eGFR door serum creatinine is niet mogelijk vanwege de onzekerheid waarmee methoden om de eGFR te schatten, bij veel mensen met diabetes mellitus type 2, zijn omgeven. Geadviseerd wordt de metformine te stoppen bij een eGFR <30 ml/min/1,73 m². Metformine kan – in een aangepaste dosering – bij een klaring tussen de 30 en 60 ml/min/1,73 m² gecontinueerd worden, op voorwaarde dat het middel bij braken, diarree en/of dehydratie onmiddellijk wordt gestaakt (Bron: NHG-standaard Diabetes Mellitus type 2). Zie voor (preventie van) nierfunctiestoornissen, paragraaf 7.3. Meglitiniden verlagen de bloedglucosewaarden effectief maar zijn onbewezen op eindpunten in RCTs.

Aanbevelingen

6e	Metformine is middel van eerste keus.
6f	Start behandeling binnen drie maanden met metformine bij een kwetsbare oudere met of zonder overgewicht of obesitas en wiens glucosewaarde niet onder controle is gebracht via alleen leefstijlinterventies (voeding en bewegen).
6g	Continueer het voorschrijven van metformine wanneer de bloedglucose-spiegel onvoldoende daalt en nog een glucoseverlagend medicament (gewoonlijk een sulfonylureumderivaat) wordt toegevoegd.
6h	Start met lage dosering metformine en verhoog deze geleidelijk om het risico op gastrointestinale bijwerkingen zo laag mogelijk te houden.
6i	Wees voorzichtig met het voorschrijven van metformine bij personen, die het risico lopen van een plotselinge verslechtering van de nierfunctie en personen bij wie er het risico bestaat dat de geschatte creatinineklaring onder de 60 ml/minuut/1,73 m ² komt.
6j	Verlaag de dosering van metformine wanneer de geschatte creatinineklaring minder dan 60 ml/minuut/1,73 m ² bedraagt.
6k	Stop met metformine als de geschatte creatinineklaring minder dan 30 ml/minuut/1,73 m ² bedraagt.

Medicatie die de secretie van insuline bevordert:

6l	Voeg een sulfonylureumderivaat toe wanneer de bloedglucosespiegel niet voldoende daalt met metformine.
6m	Continueer het voorschrijven van een sulfonylureumderivaat als de bloedglucosespiegel onvoldoende daalt en een ander oraal toegediend glucoseverlagend medicament wordt toegevoegd.
6n	Middelen met een lange halfwaardetijd moeten vermeden worden, vanwege de kans op langdurige hypoglykemieën. De voorkeur gaat daarom uit naar tolbutamide en gliclazide. Daarbij wordt opgemerkt dat gliclazide MR een langwerkend preparaat is.
6o	Informeer de met een sulfonylureumderivaat behandelde kwetsbare oudere – en bij voorkeur diens verzorgers – over de risico's van hypoglykemie, met name als er sprake is van een vorm van nierfalen.
6p	Overweeg repaglinide aan te bieden aan patiënten met een nierinsufficiëntie (<30 ml/minuut).

6.4.3 DPP-4 remmers

DPP-4 remmers (sitagliptine en vildagliptine) grijpen in op het incretinesysteem en verbeteren zo de glucoseregulatie. Als DPP-4 wordt geremd, wordt de concentratie van bepaalde incretines verhoogd. Dit bewerkstelligt ondermeer een toename van de betacel activiteit en een afname van de alpha cel activiteit. Dat betekent respectievelijk een toename van insuline en een afname van glucagon, die respectievelijk de bloedglucose verlagen en verhogen.

Kleefstra et al (2010) deden een uitgebreide literatuurstudie waar ze een systematische Cochranereview met nadien gepubliceerde studies combineerden. Voor een overzicht van de geïncludeerde studies zie hun tabel 2 van oorspronkelijke artikel.

Zowel sitagliptine als vildagliptine geven een verlaging van het HbA1c in vergelijking met placebo of orale bloedglucoseverlagende middelen (0.6-0.7% daling van het percentage HbA1c). De mate van de daling is mede afhankelijk van de uitgangswaarde van het HbA1c en lijkt voor DPP-4 remmers geringer te zijn dan bij gebruik van de gangbare bloedglucoseverlagende middelen (zie figuur uit artikel Kleefstra, met toestemming van de auteurs overgenomen).

De DPP-4 remmers zijn effectiever dan placebo en ten opzichte van orale bloedglucoseverlagende middelen minder tot even effectief. Wat betreft de bijwerkingen: de Cochranereview liet zien dat het aantal bijwerkingen, waaronder infecties (met name van de bovenste luchtwegen) in de sitagliptinegroep groter was dan in de controlegroep. Latere studies lieten geen grote verschillen zien tussen sitagliptine en vildagliptine en de controlegroepen. Er was geen verschil in het voorkomen van hypoglycemie en tussen de DPP-4 remmers en de andere groepen.

Wel nam het lichaamsgewicht ten opzichte van placebo toe (0.7-0.8 kg). Ook ten opzichte van metformine was er gewichtsstijging. Ten opzichte van pioglitazone en glimepiride was er een gewichtsdaaling. De meeste studies zijn niet specifiek voor kwetsbare ouderen.

Conclusies

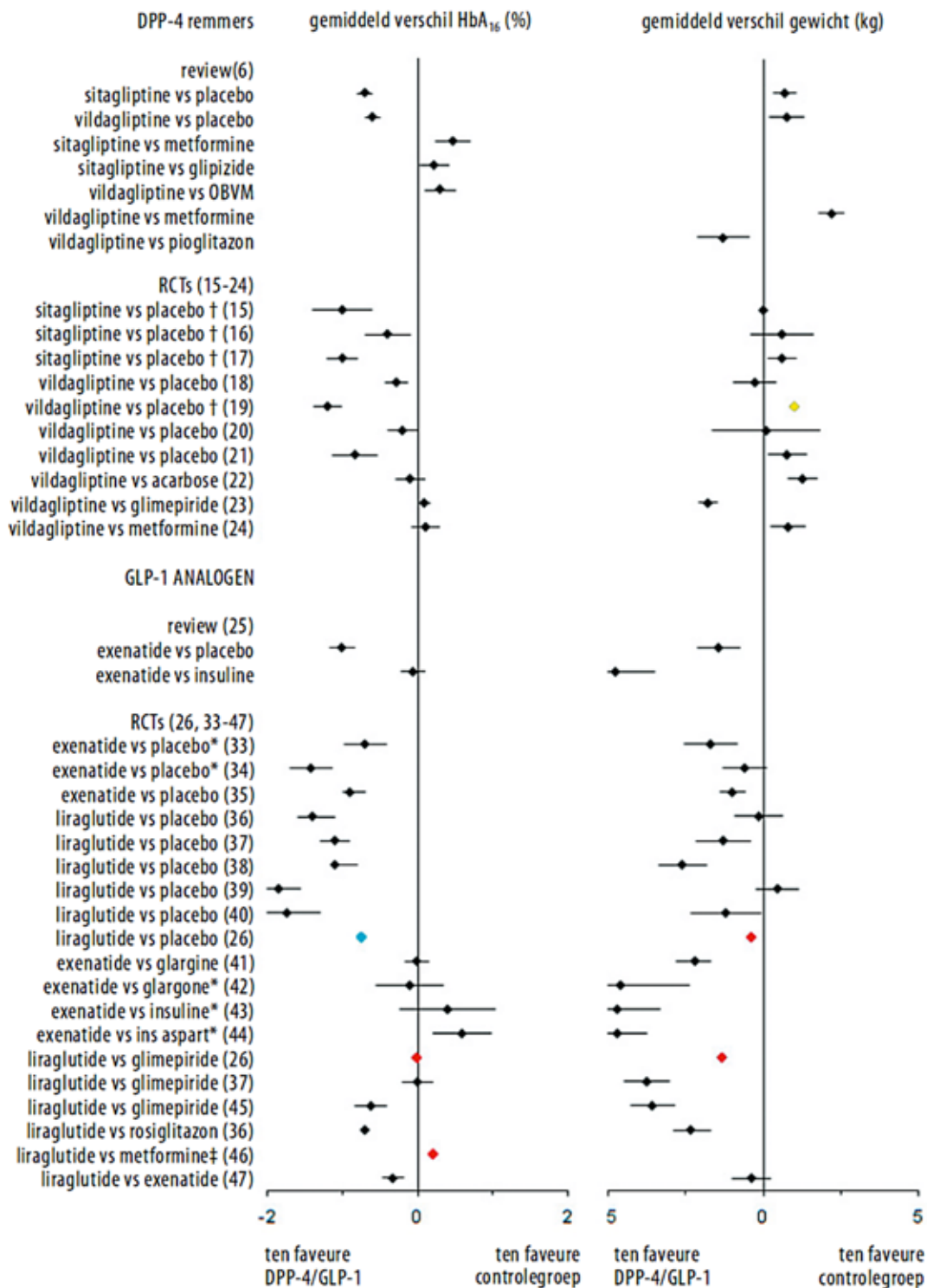
Niveau 2	DPP-4 remmers verlagen het HbA1c in een gelijke mate als andere orale bloedglucose verlagende middelen.
	De effecten van DPP-4 remmers op micro- en macrovasculaire complicaties alsmede mortaliteit zijn nog niet onderzocht.
	De gegevens over veiligheid op langere termijn zijn nog onbekend.
B	Cochrane Database Syst Rev. 2008; Kleefstra et al, 2010,

Overwegingen

Voor kwetsbare ouderen wordt het gebruik van DPP-4 remmers niet geschikt geacht omdat ze onvoldoende voordelen bieden ten opzichte van bestaande middelen en er onvoldoende gegevens zijn over de effectiviteit en veiligheid op langere termijn.

Aanbevelingen

6q	Voor kwetsbare ouderen wordt het gebruik van DPP-4 remmers <i>niet</i> aanbevolen vanwege onvoldoende voordelen ten opzichte van bestaande middelen en onvoldoende gegevens over effectiviteit en veiligheid op langere termijn.
----	--



Forestplot van de effecten op het HbA_{1c} en het lichaamsgewicht van glucagonachtig peptide 1 (GLP-1)-analogen (exenatide en liraglutide) en dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-remmers vergeleken met controle-groepen. † 95%-BI van het gemiddelde verschil in gewicht berekend op basis van ruwe data. * 95%-BI van het gemiddelde verschil in HbA_{1c} en gewicht berekend op basis van ruwe data. ‡ Geen significant verschil tussen beide groepen voor wat betreft het gewicht. Ontleend aan Kleefstra et al (NtvG, 2010;154:A866).

6.4.4 Thiazolidinedionen

Pioglitazon – cardiovasculaire uitkomsten

Een meta-analyse van pioglitazon proefbehandelingen (Lincoff et al, 2007: met hierin opgenomen de PROactive study) wees uit dat pioglitazon een significante afname van het risico (OR=0,82; 95% BI: 0,72-0,94) van sterfte, een myocardiinfarct of een beroerte geeft, maar tegelijkertijd gepaard gaat met een significant hoger risico van ernstig hartfalen (OR=1,41; 95% BI: 1,14-1,76). De OR van 0,82 correspondeert met een NNT van ≈ 74 (95% BI: 49-145) bij een absoluut risico van een myocardiinfarct van 6% en een OR van 1,41 met een NNH van ≈ 177 (95% BI: 100-779) bij een absoluut risico van 2% op ernstig hartfalen.

Pioglitazon – intermediaire uitkomsten

In het onderstaande zullen de resultaten van studies naar pioglitazon, waarin een aantal intermediaire uitkomstmaten onder de loep werden genomen, worden gepresenteerd. Het betreft HbA1c, nuchter glucose, totaal cholesterol, LDL- en HDL-cholesterol, triglyceriden en bijwerkingen. Ook wordt gekeken naar effect op het lichaamsgewicht.

HbA1c

Volgens de systematische review van Richter et al (2006) was er geen verschil met andere actieve glucoseverlagende middelen (metformine, glibenclamide, gliclazide) voor verlaging van het HbA1c. Een meta-analyse behoorde vanwege de heterogeniteit van de uitkomsten in de afzonderlijke studies niet tot de mogelijkheden. In een ander RCT van Mazzone et al (2006), waarin pioglitazon werd vergeleken met glimepiride, beide als monotherapie, kwam na 72 weken wel een verschil naar voren van 0,32% ($p < 0,002$) ten gunste van pioglitazon. In een twee jaar durende follow-up studie van Charbonnel et al (2005) waarin metformine + pioglitazon werd vergeleken met metformine + gliclazide, werden geen significante verschillen in HbA1c gevonden. Een studie van Davidson et al (2006) waarin het toevoegen van verschillende doses pioglitazon (30; 45 mg) aan insulinetherapie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 (wier glucose slecht onder controle is), liet zien dat het HbA1c na 24 weken significant was gedaald in de pioglitazon-groepen: met 1,2% (van 9,9% naar 8,7%, $p < 0,0001$; 'groep van 30 mg') en 1,5% (van 9,7% naar 8,2%; $p < 0,0001$). In een RCT van Mattoo et al (2005) waarin pioglitazon+insuline werd vergeleken met placebo+insuline was er na zes maanden een significant grotere daling (van -6,05; $p < 0,002$) van het HbA1c van patiënten in de pioglitazon+insulinegroep.

Nuchter glucose

De eerder genoemde tweejarige follow-up studie van Charbonnel et al (2005) liet een statistisch significant verschil zien in de daling van het nuchter glucose tussen pioglitazon+metformine en gliclazide+metformine: -1,8 mmol/l versus -1,1 mmol/l ($p < 0,0001$). De studie van Davidson et al (2006) waarin het effect van verschillende doses (30 en 45 mg) pioglitazon naast insuline werd geëvalueerd, liet geen verschillen zien in de vermindering van nuchter glucose. In de RCT van Mattoo et al (2005) waarin pioglitazon+insuline werd vergeleken met placebo+insuline, was er na zes maanden een significant verschil (van 1,8 mmol/l; $p < 0,002$) van het nuchter glucose.

Lipidenwaarden

In de RCT van Mazzone et al (2006) waarin pioglitazon werd vergeleken met glimepiride, beide als monotherapie, kwam na 72 weken een verschil in HDL-cholesterol naar voren van 0,16 mmol/l ($p < 0,001$) ten gunste van pioglitazon. In de tweejarige follow-up studie van Charbonnel et al (2005) waarin metformine + pioglitazon werd vergeleken met metformine + gliclazide, werd een significante verschil in daling (-23 vs -7%, $p < 0,001$) van de triglyceridenwaarden en een significante stijging van het HDL-cholesterol (22 vs 7%, $p < 0,001$) gevonden ten gunste van pioglitazon. Het LDL-cholesterol steeg in de pioglitazongroep met 2% en daalde in de gliclazidegroep met 6% ($p < 0,001$).

De studie van Davidson et al (2006) waarin het toevoegen van verschillende doses pioglitazon (30; 45 mg) aan insulinetherapie werd onderzocht bij patiënten met diabetes mellitus type 2 wier glucose slecht onder controle was, liet na 24 weken geen verschil zien in de lipidenwaarden van beide groepen. In de RCT van Mattoo et al (2005) waarin pioglitazon+insuline werd vergeleken met placebo+insuline was er na zes maanden een significant verschil (van 1,8 mmol/l; $p < 0,002$) in het HDL-cholesterol (0,13 mmol/l, $p < 0,002$) ten gunste van de pioglitazongroep, maar geen verschil in de andere lipidenwaarden.

Lichaamsgewicht

Volgens de systematische review van Richter et al (2006) leidde het gebruik van pioglitazon tot maximaal een gewichtstoename van gemiddeld vier kg en een toename van de BMI met 1,5 kg/m². De tweejarige follow-up studie van Charbonnel et al (2005) liet een toename zien van 2,5 kg in de groep die pioglitazon+metformine kreeg en 1,2 kg in de groep die gliclazide+metformine kreeg. De studie van Davidson et al (2006) waarin het effect van verschillende doses (30 en 45 mg) pioglitazon naast insuline werd geëvalueerd, liet een toename van 2,9 respectievelijk 3,4 kg zien. In de RCT van Mattoo et al (2005) waarin pioglitazon+insuline werd vergeleken met placebo+insuline was er na zes maanden een toename van 4,1 kg respectievelijk 0,20 kg.

Bijwerkingen

Oedeem

Volgens de systematische review van Richter et al (2006) was er een verhoogd risico van oedeem in vergelijking tot de controlegroepen: RR=2,86 (95% BI: 2,14-3,18). In de pioglitazongroep had ruim 14% oedeem, tegen 7% in de controlegroep. Uit een meta-analyse van Berlie et al (2007) blijkt dat rosiglitazon een groter risico geeft op oedeem dan pioglitazon: Odds-ratio=2,74 (95% BI: 2,33-3,14).

Hypoglykemie

Volgens de systematische review van Richter et al (2006) (B niveau- heterogeniteit) gaf het gebruik van pioglitazon wat minder kans op hypoglykemie in vergelijking met een ander glucoseverlagend middel (gebruikt als monotherapie), maar in combinatie met insuline juist wat meer. De grootste trial die in de systematische review is opgenomen, waarin pioglitazon werd vergeleken met een placebo + een of meer glucose verlagende middelen, liet zien dat bij 28% hypoglykemie optrad tegen 20% in de controlegroep.

Overige bijwerkingen

Het lijkt erop dat pioglitazon het HbA1c wat meer verlaagt dan andere middelen: de reductie in hemoglobinegehalte varieerde van 0,5 tot 0,75 g/dl (Richter et al, 2006). De tweejarige follow-up studie van Charbonnel et al (2005) liet zien dat congestief hartfalen in de pioglitazongroep vaker voorkwam dan in de gliclazide-groep: 1,6 vs 0,6%.

Conclusies

Niveau 2	Pioglitazon liet gunstige effecten zien voor cardiovasculaire uitkomsten, maar wel bij een specifieke patiëntenpopulatie (secundaire preventie). A2 Lincoff et al, 2007 B Mazzone et al 2006; Charbonnel, 2005; Mattoo et al, 2005; Oedeem en congestief hartfalen zijn belangrijke risico's van thiazolidinedionen. Ook het risico op fractures, macula oedeem en anemie is verhoogd. B Richter et al, 2007; Kahn et al, 2006; Berlie et al, 2007; Nissen & Wolski, 2007; Diamond, Bax & Kaul, 2007; Home et al, 2009
----------	--

Overwegingen

Volgens de werkgroep is er een beperkte rol weggelegd voor pioglitazon als vervolgstap op glucoseverlagende medicatie. De verhoogde risico's op oedeem en hartfalen maakt pioglitazon niet geschikt om de sulfonyleureumderivaten als vervolgstap te vervangen.

Aanbevelingen

6r	Wanneer de glucoseconcentratie onvoldoende onder controle is (HbA1c > 69 mmol/mol (8,5%)) bij metformine en/of SU-derivaat kan – in overleg met de patiënt of vertegenwoordigers en met diens verzorgers – pioglitazon worden toegevoegd: – als metformine niet wordt verdragen en/of er een contra-indicatie is; – bij gebruik van metformine als het SU-derivaat teveel hypoglykemieën geeft.
6s	Informeer de patiënt die pioglitazon krijgt voorgeschreven dat er oedeem kan optreden en adviseer hem of haar over de stappen die dan moeten worden ondernomen.
6t	Begin niet met pioglitazon of zet deze niet voort als er aanwijzingen zijn voor hartfalen bij de persoon met diabetes.

6.4.5 GLP-1 agonisten: exenatide en liraglutide

Er is voor het onderstaande, met toestemming van de auteurs, gebruikgemaakt van de systematische review van Kleefsta et al (2010).

Glucoseregulatie

De beide GLP-1 analogen, exenatide en liraglutide, gaven een statistisch significante daling van het HbA1c van ongeveer 1% ten opzichte van placebo. Er wordt geen verschil tussen exenatide en insuline waargenomen. Liraglutide gaf in twee studies een sterkere daling van het HbA1c dan orale bloedglucoseverlagende glimepiride. In drie studies vond men geen significant verschil tussen de beide groepen (1x versus metformine en 2x versus glimepiride). In de enige onderlinge vergelijking van de beide GLP-1-analogen gaf liraglutide een sterkere daling van het HbA1c dan exenatide; dit verschil van 0,33% was statistisch significant.

Bijwerkingen

De GLP-1-analogen veroorzaken voornamelijk gastrointestinale bijwerkingen: misselijkheid, braken en diarree. Volgens een Cochrane review trad misselijkheid op bij 41,9% van de patiënten die exenatide gebruikten, vergeleken met 13,4% bij de controlegroep (relatief risico: 3,17; 95%-BI: 2,16-4,64). In later gepubliceerde gerandomiseerde studies varieerde dit percentage van 8,1-48,5 voor de beide GLP-1-analogen. Het ging meestal om niet-ernstige klachten van misselijkheid, met een piek gedurende de eerste acht weken van behandeling en een afname daarna. Volgens de Cochrane review viel ongeveer 4% van de patiënten van de exenatidegroep uit als gevolg van gastrointestinale bijwerkingen. In de gerandomiseerde studies waarin deze uitval werd gerapporteerd liep het percentage uiteen van 0-10%.

Volgens de systematische Cochrane review leidde exenatide niet vaker of minder vaak tot een hypoglykemie dan insuline. In drie later gepubliceerde studies was de frequentie van hypoglykemieën iets lager; in slechts een daarvan schreef men dat het verschil significant was. In twee studies leidde liraglutide vaker tot hypoglykemieën dan placebo; in vier studies werd geen verschil gevonden. In twee studies vergeleek men het totaal aantal hypoglykemieën van alle doseringen liraglutide met dat van de controlegroep. Liraglutide gaf minder vaak een hypoglykemie dan glimepiride, metformine of exenatide.

Lichaamsgewicht

De GLP-1 analogen leiden zowel in vergelijking met placebo als met insuline meestal tot een significante gewichtsreductie. Dit is 0 tot 2.5 kg ten opzichte van placebo en bijna 5 kg ten opzichte van insulinetherapie. Ten opzichte van glimepiride en rosiglitazon is een gewichtsreductie van 1 tot 4 kg in het voordeel van liraglutide waar te nemen.

Beschouwing

De GLP-1-analogen leiden tot een HbA1c-daling van gemiddeld 1% en zijn daarin vergelijkbaar met insuline. GLP-1-analogen geven vooral gastrointestinale bijwerkingen bij een groot deel van de patiënten, met een piek gedurende de eerste acht weken van de behandeling en een afname daarna. GLP-1-analogen geven juist een gewichts-daling van circa 1-1.5 kg ten opzichte van placebo en tot circa 5 kg ten opzichte van insuline. Er zijn nog geen resultaten over microvasculaire of macrovasculaire complicaties of mortaliteit beschikbaar.

Exenatide en liraglutide worden op dit moment uitsluitend vergoed als de maximaal te tolereren doseringen van metformine en een sulfonyleureumderivaat leiden tot onvoldoende glucoseregulatie bij een patiënt met type 2-diabetes en een BMI van >35 kg/m². Daarbij dient het eerste recept te zijn ondertekend door een internist. Een behandeling met exenatide zal € 88 per maand kosten (prijzen op basis van Z-index november 2009). De kosten van liraglutide variëren afhankelijk van de dosering € 44 bij 0.6 mg/dag, € 88 bij 1.2 mg/dag en € 132 bij 1.8 mg/dag.

Conclusie

Niveau 2 Exenatide en liraglutide lijken even effectief in het verlagen van HbA1c als metformine en sulfonyleureumderivaten en onderscheiden zich door een significant gewichtsverlies (1,5 -5,5 kg) in vergelijking met andere medicatie.

Er zijn nog geen resultaten over microvasculaire of macrovasculaire complicaties of mortaliteit beschikbaar.

Misselijkheid lijkt een klinisch relevant probleem maar vaak van voorbijgaande aard.

A2 Kleefstra et al (2010)

Overwegingen

Volgens de werkgroep is er een beperkte rol weggelegd voor exenatide en liraglutide als vervolgstap op glucoseverlagende medicatie. Het kan weliswaar het starten met insuline uitstellen bij mensen die niet te bewegen zijn tot het overstappen op insuline maar van beide GLP-1 analogen zijn de effecten op de langere termijn onbekend. Ook het NHG adviseert daarom terughoudendheid in haar standpunt GLP-agonisten.

Aanbevelingen GLP-1 agonisten: exenatide en liraglutide

6u	Routinematige toepassing van exenatide en liraglutide wordt <i>niet</i> aanbevolen.
6v	Indien exenatide of liraglutide toch als optie wordt overwogen kan dat alleen wanneer er sprake is van: – een overgewicht (BMI van 35 kg/m² of meer). – specifieke problemen van psychologische, biochemische of fysieke aard die voortkomen uit overgewicht. – onvoldoende controle van de glucoseconcentratie (HbA1c > 69 mmol/mol (8,5%) bij kwetsbare ouderen met behulp van metformine en een sulfonyleureumderivaat.

6.5 Insulinetherapie en combinatietherapie

In de Cochrane review van Goudswaard et al (2004a) werden de volgende vergelijkingen onderzocht:

- NPH-insuline + (sulfonyleureumderivaat of sulfonyleureumderivaat + metformine) versus insuline monotherapie (≥ twee dagelijkse injecties);
- NPH-insuline (eenmaal daags) + sulfonyleureumderivaat vs NPH-insuline (eenmaal daags);
- NPH- of mix-insuline (eenmaal daags) + orale glucose verlagende middelen versus insuline (tweemaal daags).

HbA1c

De eerste vergelijking levert geen verschil op in verandering van het HbA1c. De beide andere vergelijkingen laten een verschil in HbA1c-daling zien van 0,3% en 0,4% ($p < 0,05$).

In zes RCTs (Douek et al, 2005; Goudswaard et al, 2004b; Janka et al, 2005; Raz et al, 2005; Stehouwer et al, 2003; Kvapil et al, 2006) werden de volgende vergelijkingen onderzocht:

- Insuline + metformine versus insuline en placebo
- NPH-insuline (bij het slapen gaan) + sulfonyleureumderivaat versus NPH-insuline 30 (tweemaal daags)
- Mix- insuline (tweemaal daags) + metformine versus mix-insuline (tweemaal daags) (alleen deze is A2 rest B)
- Insuline aspart (tweemaal daags) + metformine vs insuline aspart (tweemaal daags)
- Insuline glargine (eenmaal daags) + (sulfonyleureumderivaat of metformine) versus NPH insuline 30/70 (tweemaal daags)
- Insuline aspart 30/70 (tweemaal daags) + pioglitazon versus insuline aspart 30/70 (tweemaal daags).

Ook deze RCTs laten een grotere HbA1c-daling zien met een gecombineerde therapie: 0,33% – 0,60% ($p < 0,01$).

Insulinedosering

De combinatie van insuline met een oraal glucose verlagend middel was volgens de Cochrane review geassocieerd met een significant lagere insulinedosis. In het RCT van Douek et al uit 2005 (A2) werd dezelfde trend gerapporteerd.

Welbevinden en kwaliteit van leven

In de studies waarin welbevinden en kwaliteit van leven werden onderzocht bleken er geen statistisch significante verschillen tussen insuline in combinatie met orale glucose verlagende middelen en insuline monotherapie. Nochtans was er een trend waarneembaar: meer welbevinden bij patiënten in de groep van gecombineerde middelen.

Lichaamsgewicht

In de meeste studies was er minder gewichtstoename met combinatietherapie dan met insuline monotherapie.

In een latere RCT van Kooy et al (2009) werd bij mensen in de leeftijdsklasse van 30-80 jaar met diabetes mellitus type 2 die insuline gebruikten (n=390), nagegaan wat het effect van toevoegen van metformine was op combinaties van micro- en/of macrovasculaire eindpunten. De combinatie van microvasculaire eindpunten betreft progressie van retinopathie, progressie van nefropathie en progressie van neuropathie. De combinatie van macrovasculaire eindpunten betreft myocardinfarct, hartfalen, veranderingen in het ECG, acuut coronair syndroom, diabetische voet, beroerte, een TIA, perifere vaatlijden, perifere vaatreconstructie, PTCA, CABG, plotselinge dood en niet-traumatische amputatie. De follow-up duur was gemiddeld 4,3 jaar. Op de combinatie van micro- en macrovasculaire eindpunten had het toevoegen van metformine geen effect (hazard ratio: 0,92; 95% BI: 0,72-1,18), evenmin op een combinatie van microvasculaire eindpunten (hazard ratio: 1,04 (95% BI: 0,75-1,44). Echter wel op een combinatie van macrovasculaire eindpunten (hazard ratio: 0,61; 95% BI: 0,40-0,94), al is de geschatte effectgrootte vanwege de relatief kleine studieomvang tamelijk onnauwkeurig.

Hypoglykemie en andere bijwerkingen

Hypoglykemie kwam in het algemeen in de groepen waarin insuline werd gecombineerd met een oraal glucose verlagend middel even vaak voor, met een uitzondering: insuline monotherapie met NPH 30/70 gaf significant meer bijwerkingen. Enkele studies (Goudswaard et al 2004b; Janka et al, 2005) geven percentages in de range van vier tot tien versus 3% tot 4%. Ook in de studie van Kooy et al (2009) werd gevonden dat insuline+metformine groep hypoglykemie even vaak voorkomt als in de insuline+placebogroep.

In de meeste studies was er geen verschil in bijwerkingen tussen combinatietherapie en insuline monotherapie. In een studie van Raz et al in 2005 (Insuline aspart 30/70 + pioglitazon versus insuline aspart 30/70) traden echter meer bijwerkingen op in de groep die combinatietherapie kreeg. Ook het percentage mensen dat oedeem ontwikkelde was hoger: 6% versus 0%.

Conclusie

Niveau 1/2

Combinatietherapie – insuline met metformine of met een sulfonylureumderivaat – is effectiever dan insuline monotherapie in termen van daling van het HbA1c: circa 0,3% – 0,6% meer reductie, en geeft niet meer bijwerkingen.

A2 Goudswaard et al, 2004; Douek et al, 2005

B Stehouwer et al, 2003; Kvapil et al, 2006; Janka et al, 2005; Raz et al, 2005; Kooy et al, 2009

Aanbevelingen

6w	Bij het starten van therapie met basale insuline (starten met eenmaal daags langwerkend insuline): – continueer het gebruik van metformine en een sulfonyleureumderivaat; – evalueer het gebruik van een sulfonyleureumderivaat als hypoglykemie optreedt.
6x	Bij het starten van therapie met mix-insuline: – continueer het gebruik van metformine; – continueer initieel het gebruik van een sulfonyleureumderivaat, maar evalueer en staak het gebruik bij optreden van hypoglykemie.
6y	Staak het gebruik van pioglitazon wanneer met insuline wordt begonnen.

6.5.1 Effectiviteit van (combinaties van) typen insulines

De volgende vergelijkingen zijn onderzocht:

- mix-insuline versus NPH-insuline
- humane mix insuline versus analoge mix-insuline
- meervoudige analoge insuline-injecties versus basale of mix-insuline
- insuline glargine versus NPH-insuline, mix-insuline of meerdere dagelijkse injecties.

Mix-insuline versus NPH-insuline

HbA1c nuchter glucose en glucose postprandiaal

In twee studies (Christiansen et al 2003; Kilo et al, 2003) was er geen verschil in de mate van daling van het HbA1c. In een derde studie van Ceriello et al (2007) bleek de combinatie van lispro en NPH-insuline (bij het naar bed gaan) tot een grotere reductie van het HbA1c te leiden. Op nuchter glucose werden in geen van de studies significante verschillen gevonden. In twee studies was de toename van de glucosespiegel postprandiaal in de mix-insulinegroepen significant minder dan in de NPH-insuline-groepen, terwijl de derde studie geen verschillen vond.

Lichaamsgewicht

In twee studies is het lichaamsgewicht onderzocht (Kilo et al, 2003; Ceriello et al, 2007). In geen van deze studies werden significante verschillen gezien.

Lipiden

In één van de drie studies werd gerapporteerd over cholesterolwaarden (Ceriello et al, 2007). De 'lisprogroep' bleek een significant lager LDL-cholesterol te hebben; idem voor de LDL-/HDL-cholesterolratio.

Bijwerkingen

In twee studies (Christiansen et al, 2003; Kilo et al, 2003) werd de conclusie getrokken dat bijwerkingen, zoals hypoglykemie, in dezelfde mate optraden. In de derde studie van Ceriello et al (2007) bleek hypoglykemie 's nachts minder vaak voor te komen bij patiënten die mix-insuline kregen.

Humane mix-insuline versus analoge mix-insuline

HbA1c, nuchter glucose en glucose postprandiaal

In vier studies (Kilo et al, 2003; Boehm et al, 2002; Boehm et al, 2004; Abrahamian et al, 2005) werden geen significante verschillen gevonden. In een studie van Schernthaner et al (2004) gaf de 'lisprogroep' een grotere reductie te zien: HbA1c na twaalf weken is 60 mmol/mol (7,6%) versus 65 mmol/mol (8,1%) ($p=0,021$). Voor nuchter glucose vonden twee studies geen significante verschillen. In de derde studie van Schernthaner et al (2004) was nuchter glucose lager in de humane mix-insulinegroep: 147 vs 178 mg/dl ($p<0,001$). Voor glucose postprandiaal wijzen de drie RCTs die hierover rapporteren, in alle gevallen op een gunstig effect van insuline aspart in vergelijking met humane insuline. De toename van glucose na drie maaltijden varieerde in de insuline aspart groepen van 25 - 30 mg/dl in de eerste groep

versus 37-42 mg/dl in de andere groep ($p < 0,02$).

Lichaamsgewicht

In geen van de studies werden significante verschillen gerapporteerd.

Bijwerkingen

Ernstige hypoglykemie kwam in de meeste studies dezelfde mate voor. In één studie echter – de enige studie die langer dan één jaar duurde – bleek ernstige hypoglykemie in de insuline aspartgroep bij 0% van de mensen op te treden tegen 10% ($p < 0,04$) in groep die humane mix-insuline kreeg (Boehm et al, 2004). Andere bijwerkingen lijken niet in frequentie te verschillen.

Meervoudige analoge insuline-injecties versus basale of mix-insuline

HbA1c, nuchter glucose en glucose postprandiaal

Analoog mix-insuline verlaagde in een studie van Joshi et al (2005) het HbA1c meer dan de basale insuline: 1,58% versus 1,16% ($p < 0,05$) na twaalf weken. Van de personen die analoge mix-insuline gebruikten, had 46% na twaalf weken een HbA1c < 53 mmol/mol (7%) tegen 32% van degenen die basale insuline gebruikten. Voor nuchter glucose en glucose postprandiaal lijken beide insuline regimes even effectief.

Lichaamsgewicht

In beide groepen trad er geen significante verandering van het lichaamsgewicht op.

Bijwerkingen

Het percentage patiënten met niet-ernstige hypoglykemie was significant lager in de groep die basale insuline gebruikte: 17% versus 58% ($p < 0,05$).

Insuline glargine (al of niet in combinatie met orale glucose verlagende medicatie) versus NPH-insuline, mix-insuline of meervoudige dagelijkse injecties (alle wel of niet in combinatie met orale glucose verlagende medicatie).

Geen van de studies liet significante verschillen zien tussen insuline glargine en NPH-insulinegroepen voor het percentage patiënten dat de streefwaarde van HbA1c bereikte, of van de insulinedosis, het lichaamsgewicht, hypoglykemie overdag of bijwerkingen (Rosenstock et al, 2005; Horvath et al, 2007; Yki et al, 2006; Eliaszewitz et al, 2006; Roskamp, 2003; Pan et al, 2007). Alleen de studie van Pan et al liet een grotere reductie van HbA1c in de insuline glargine groep: 0,99% versus 0,77% ($p < 0,003$). In de meeste studies gaf insuline glargine een geringer risico op hypoglykemie.

In zeven studies werden betere uitkomsten van HbA1c waargenomen in de mix-insulinegroepen in vergelijking met insuline glargine (Raskin et al, 2005; Malone et al, 2004 en 2005; Jacober et al, 2006; Kann et al, 2006; Kazda et al, 2006; Raskin et al 2007). Zo bereikte 30 – 66% de streefwaarde van < 53 mmol/mol (7%) in vergelijking met 12 – 41% in de insuline glargine groep (in alle studies $p < 0,05$). Voor glucose zijn de uitkomsten minder consistent: in vier studies werd een significant verschil ten gunste van insuline glargine gevonden, in drie studies werd geen verschil gevonden.

In vijf studies nam het lichaamsgewicht meer toe bij degenen die mix-insuline kregen, variërend van 0,8 tot 5,6 kg versus 0 tot 3,5 kg in de insuline glargine groep, bij een studieduur van zes-acht maanden. In twee studies was er geen verschil. Voor het optreden van hypoglykemie lieten bijna alle studies gunstiger uitkomsten zien voor de insuline glargine groep. Voor het aantal episoden per patiënt in een periode van 30 dagen varieerde dit in de insuline glargine groepen van 0,39 tot 2,57 en in de andere groepen van 0,68 tot 3,98. Andere bijwerkingen van de medicatie verschilden niet significant.

Toediening van insuline glargine 's ochtends versus 's avonds

In de studie van Standl et al (2006) werden geen verschillen waargenomen in de incidentie van nachtelijke hypoglykemie. Qua HbA1c, nuchter glucose en het percentage patiënten dat de streefwaarde haalde werden geen verschillen gezien tussen beide regimes.

Insuline glargine versus intensieve orale therapie

Gerstein et al (2006) vergeleken de huidige behandeling met daaraan toegevoegd insuline glargine met intensieve orale glucose verlagende medicatie. HbA1c, nuchter glucose en lipiden gaven betere uitkomsten te zien in de glargine groep: HbA1c-reductie is 1,55% versus 1,25% ($p = 0,005$) in de orale therapie groep, daling nuchter glucose 3,89 mmol/l versus 2,31 mmol/l ($p = 0,0001$), triglykeride spiegels daalden met 1,08 mmol/l versus 0,47 mmol/l ($p = 0,02$), cholesterol-waarden daalden met 0,38 mmol/l versus 0,11 mmol/l ($p = 0,015$).

Insuline detemir versus NPH-insuline of insuline glargine

(Gebaseerd op Type 2 diabetes: newer agents (NICE, 2009))

In de review van Horvath et al (2007) zijn twee proefbehandelingen opgenomen over insuline detemir. In twee proefbehandelingen (Montanana et al, 2007; Philis-Tsimikas et al, 2006) is insuline detemir onderzocht. In Rosenstock et al (2008) werd insuline glargine vergeleken met insuline detemir.

Een meta-analyse liet geen statistisch significante verschillen voor HbA1c zien tussen insuline detemir vergeleken met NPH-insuline: gemiddelde verschil was 0,07% HbA1c (95% BI: -0,03; 0,18). De meta-analyse liet daarentegen een statistisch significant lager percentage hypoglykemie (alle vormen tezamen genomen) zien voor insuline detemir ten opzichte van NPH-insuline: RR=0,68; 95% BI 0,54; 0,86). Voor ernstige hypoglykemie was er geen verschil, maar wel – en dit ten gunste van insuline detemir – voor gedurende de nacht optredende hypoglykemie: RR=0,54; (95% BI: 0,42-0,68). Ten opzichte van NPH-insuline gaf insuline detemir een gewichtsreductie van 0,8 tot 1,6 kg. Tussen insuline glargine en insuline detemir werden geen statistisch significante verschillen gevonden in effectiviteit voor reductie van HbA1c en hypoglykemie.

Insuline detemir versus mix-insuline versus prandiaal insuline

In 2007 publiceerde Holman et al de resultaten van de eerste fase van de zogeheten 4-T studie. Deze eerste fase beliep een periode van één jaar. In 2009 zijn door Holman et al de resultaten over een periode van drie jaar gerapporteerd. De onderzoeksdeelnemers waren personen ($N=708$), die minstens een jaar diabetes type 2 hadden en geen insuline gebruikten. De gemiddelde leeftijd was 62 jaar; de sekseratio (m/v): 64%. De body mass index was 29,8 kg/m². Het initiële HbA1c was 53 mmol/mol (7%) tot 86 mmol/mol (10%), terwijl een ieder de maximaal toelaatbare doses metformine en sulfonyleureum had. Studiedeelnemers werden random toegewezen aan bifasische insuline (tweemaal daags), prandiaal insuline (driemaal daags) en insuline detemir (eenmaal daags). Deze multicentre trial werd niet dubbelblind uitgevoerd. Het percentage uitvallers was 18,4% in de loop van drie jaar, min of meer gelijk verdeeld over de drie groepen. Het percentage studiedeelnemers dat zich terugtrok, was het grootst in de groep die prandiaal insuline gebruikte (11,7% versus 5-8,5% in de beide andere groepen). Primaire uitkomstmaat van deze studie was het HbA1C. Binnen een jaar convergeerden de groepen en bleven gedurende de daarop volgende twee jaar stabiel op 52 mmol/mol (6,9%) (95% BI: 6, 8; 7,1); er waren geen significante verschillen tussen de drie groepen. Secundaire uitkomstmaten waren lichaamsgewicht en (ernstige) bijwerkingen.

Lichaamsgewicht

In de drie groepen was sprake van gewichtstoename. De minste gewichtstoename vond plaats in insuline detemir groep (3,6 kg in drie jaar versus ca. 6 kg in de andere groepen).

Bijwerkingen

Het aantal hypoglykemische incidenten was het minst in de insuline detemir groep. Afhankelijk van de ernst van de hypoglykemie varieerde dit in de insuline detemir groep van 1,7 tot 2,7 incidenten per persoon en per jaar. In de beide andere groepen waren de cijfers: 3,0 tot 3,8 (bifasische insuline) en 5,5 tot 5,7 (prandiaal insuline). Er was geen verschil in sterfte in de periode van drie jaar tussen de drie groepen. Voor alle ernstige bijwerkingen (20 condities of aandoeningen variërend van buikpijn tot angina pectoris) bij elkaar genomen kwam de bifasische insuline groep het ongunstigst voor de dag: 44,7% versus 33% in beide andere groepen.

Conclusies

Niveau 2	Mix-insuline lijkt in vergelijking tot NPH-insuline het HbA1c effectiever te verlagen maar gaat tegelijkertijd gepaard met een groter risico op hypoglykemieën. Analoge mix-insuline heeft een gunstiger effect op glucose post-prandiaal en op reductie van hypoglykemie dan humane insuline. B Christiansen et al, 2003; Kilo et al, 2003; Boehm et al, 2002; Boehm et al, 2004; Abrahamian et al, 2005; Schernthaner et al, 2004; Holman, 2009
Niveau 4	De literatuur biedt nauwelijks informatie over optimale insuline regimes voor mensen bij wie het functioneren van de eilandjes van Langerhans verder is verslechterd, bijvoorbeeld drie-vijf jaar na de start van insulinetherapie. D Mening werkgroep
Niveau 2	Insuline glargine en insuline detemir zijn voor HbA1c-reductie niet effectiever dan NPH-insuline, maar gaan gepaard met een lager risico op hypoglykemie dan NPH-insuline. Tussen insuline glargine en insuline detemir bestaan waarschijnlijk geen verschillen in reductie van HbA1c en hypoglykemie. Mix-insuline geeft een grotere reductie van HbA1c dan langwerkend insuline, maar daar staat een grotere incidentie van hypoglykemie en gewichtstoename tegenover. B Rosenstock et al, 2005; Horvath et al, 2006; Eliaschewitz et al, 2006; Roskamp, 2003; Pan et al, 2007; Raskin et al, 2005; Malone et al, 2004; Malone et al, 2005; Jacober, Scism & Zagar, 2006; Kann et al, 2006; Kazda et al, 2006; Raskin et al, 2007; Montanana et al, 2007; Philis-Tsimikas et al, 2006; Rosenstock et al, 2008; Horvath et al, 2007

Aanbevelingen

6z	Wanneer het met andere maatregelen niet is gelukt om de HbA1c onder controle te krijgen < 69 mmol/mol (8,5%) – een en ander afhankelijk van leeftijd, levensverwachting en wensen/voorkeuren van de kwetsbare oudere – bespreek dan de voor- en nadelen van insulinetherapie.
6za	Bied bij de start van de insulinetherapie een gestructureerd educatieprogramma aan (zie hoofdstuk 9 Diabeteseducatie en voeding).
6zb	Bij de start van insulinetherapie zijn er verschillende opties: – Begin met NPH-insuline (bij het naar bed gaan of tweemaal daags naar behoefte); – Overweeg als alternatieven insuline glargine of insuline detemir, als eenmaal daags injecteren met een langwerkend insuline voordelen heeft boven tweemaal daags injecteren met NPH-insuline, of als er sprake is van nachtelijke hypoglykemieën bij het in de avond toedienen van NPH-insuline; – Overweeg tweemaal daags humane mix-insuline, dit laatste met name wanneer het HbA1c > 75 mmol/mol (9%) is; – Overweeg analoge mix-insuline wanneer: - directe injectie voor een maaltijd wenselijk is, of - hypoglykemie problematisch is.
6zc	Overweeg over te schakelen van NPH-insuline op een insuline glargine of insuline detemir bij personen die kampen met ernstige (nachtelijke) hypoglykemie.
6zd	Houd iemand die een basaal insuline regime (NPH-insuline of een langwerkend analoog insuline) heeft goed in de gaten vanwege mogelijke behoefte aan maaltijd insuline. Als het bloedsuiker niet onder controle is te krijgen (d.w.z. niet conform de afgesproken streefwaarde) pas dan een intensiever regime toe: maaltijd + basale insuline.
6ze	Houd iemand die mix-insuline eenmaal of tweemaal daags gebruikt goed in de gaten op basis van dagcurves. Zo kan tijdig het overstappen op maaltijd + basale insuline worden overwogen, als de glucosewaarde niet onder controle is te krijgen.

Preventie van complicaties bij kwetsbare ouderen met Diabetes Mellitus

Beoordeelde brondocumenten: California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus (2003); CBO-richtlijn Polyneuropathie (2005); CBO-richtlijn Retinopathie (2006); CBO-richtlijn Diabetische voet (2006); CBO-richtlijn Nefropathie (2006); National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update 2008). Zie verder de toelichting van de search in paragraaf 13.3 en referenties in de literatuurlijst.

Uitgangsvragen:

- Welke complicaties komen voor bij kwetsbare ouderen met diabetes mellitus?
- Hoe zijn complicaties van DM bij kwetsbare ouderen te voorkomen?
- Welk lichamelijk en laboratoriumonderzoek is nodig om de aard en ernst van complicaties vast te stellen?
- Wanneer is onderzoek van nierfunctie aangewezen?

7.1 Diabetische retinopathie

Twee RCTs bij volwassenen hebben laten zien dat het opsporen en behandelen van diabetische retinopathie de progressie van diabetische oogaandoeningen en visusdaling vermindert (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1978; Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985). De literatuur suggereert dat de oogarts het meest sensitief screent op diabetische retinopathie (Singer et al 1992; Hutchinson et al, 2000).

Conclusie

Niveau 2 Opsporen van diabetische retinopathie door een oogarts verkleint de kans op progressie van diabetische retinopathie. Er zijn hierover geen studies bekend bij ouderen.

B Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1978, 1985; Singer et al, 1992; Hutchinson et al, 2000

Aanbeveling

7a De kwetsbare oudere bij wie diabetes mellitus wordt geconstateerd dient een oogonderzoek (met verwijde pupil) te krijgen, uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van een oogarts.

Frijters meldde mondeling op basis van de ongepubliceerde gegevens van de RAI database (VUmc) dat eind 2009 19,8% van de bewoners van verpleeg- en verzorgingshuizen lijdt aan diabetes mellitus, en 1,3% heeft diabetische retinopathie.

Uit onderzoek van Kohner et al (2001) komt naar voren dat weinig patiënten met diabetisch mellitus type 2 (maar zonder diabetische retinopathie) fotocoagulatie behoeven gedurende de daarop volgende drie tot zes jaar: 0,2% respectievelijk 1,1%. Personen met microaneurysma's in één oog (geconstateerd bij de eerste evaluatie) behoeven fotocoagulatie met een frequentie van 0,0% en 1,9% na drie respectievelijk zes jaar, terwijl personen met microaneurysma's in beide ogen

fotocoagulatie behoeven met een frequentie van 1,2% en 3,6% na drie respectievelijk zes jaar. Personen met ernstiger retinopathie behoeven fotocoagulatie in significant hogere percentages: 15,3% en 25,2% na drie respectievelijk zes jaar. Bij een follow-up duur van twaalf jaar zijn er significante verschillen in tijdsverloop tot aan fotocoagulatie tussen personen bij wie initieel wel of geen diabetische retinopathie was geconstateerd ($p < 0.001$). Het zij opgemerkt dat de analyse niet de prevalentie van andere veelvuldige behandelbare leeftijdsgebonden oogaandoeningen vermeldt of onderzocht heeft, zoals glaucoom, cataract en maculadegeneratie. Deze aandoeningen zijn zeer gebruikelijk bij personen met diabetisch mellitus.

Conclusie

Niveau 3 De prevalentie van retinopathie bij kwetsbare ouderen lijkt laag te zijn.

C Kohner et al, 2001; Frijters, 2011

Overige overwegingen

Volgens Protocol van Langerhans wordt geadviseerd om bij kwetsbare ouderen met diabetes eenmaal per twee jaar fundusscreening uit te voeren als niet eerder retinopathie is vastgesteld.

De CBO-richtlijn Retinopathie (2006) adviseert jaarlijks fundusonderzoek te verrichten bij mensen die één of meer van de volgende risicofactoren hebben: langer dan tien jaar diabetes, van negroïde of Hindoestaanse herkomst, abdominale obesitas, dyslipidemie, micro-albuminurie of proteïnurie, mensen met symptomen van een oogaandoening; aanwijzingen voor retinopathie, glaucoom of cataract, $HbA1C \geq 64$ mmol/mol; type 1 diabetes mellitus; bloeddruk $\geq 140/80$ mmHg. Omdat in de praktijk vrijwel alle kwetsbare ouderen hieronder vallen doet de werkgroep de onderstaande aanbeveling. Hierbij zij opgemerkt dat "onder verantwoordelijkheid van een oogarts" ook kan betekenen dat dit bijvoorbeeld op lokatie wordt gedaan door een optometrist.

Aanbeveling

7b Als na het eerste oogonderzoek bij de diagnose diabetes mellitus blijkt dat er geen sprake is van retinopathie lijkt vervolgcontrole hierop niet noodzakelijk, tenzij klachten ontstaan. Als in dat eerste oogonderzoek wel retinopathie wordt geconstateerd dient vervolgcontrole plaats te vinden onder verantwoordelijkheid van de oogarts.

7.2 Diabetische voet

Het RCT van Litzelman et al (1993), waarin een interventie bestaande uit educatie van patiënt en zorgaanbieder gecombineerd met een teambenadering werd toegepast, vond echter een toename van de frequentie van voetonderzoeken bij routine bezoeken en een vermindering van serieuze voetlesies (odds ratio van 0,41; $P=0,05$). Bovendien vonden verschillende niet-gecontroleerde studies (Bild et al, 1989) een daling in het aantal amputaties nadat uitgebreide voetzorgprogramma's waren geïmplementeerd. Regelmatige voetonderzoeken maken het mogelijk diabetische neuropathie en voetlaesies te identificeren en kunnen ook progressie van zweren en amputatie voorkomen. Er zijn echter geen data waarmee een optimaal interval voor voetonderzoek kan worden bepaald.

Conclusie

Niveau 4	Er zijn aanwijzingen dat intensieve controle van de onderste extremiteiten van kwetsbare ouderen met diabetes mellitus ulceratie en amputatie reduceert of voorkomt.
D	Mening richtlijnwerkgroep.

Overige overwegingen

Volgens de CBO-richtlijn Diabetische voet dient de frequentie van de voetcontrole volgens de Simm's classificatie plaats te vinden, zie tabel 7a. De werkgroep neemt deze aanbeveling over.

Tabel 7a – Gemodificeerde Simm's classificatie

Classificatie	Risicoprofiel	Controlefrequentie
0	Geen verlies PS of PAV.	1x per 12 maanden
1	Verlies PS of PAV, zonder tekenen van lokaal verhoogde druk.	1x per 6 maanden
2	Verlies PS in combinatie met PAV en/of tekenen van lokaal verhoogde druk.	1x per 3 maanden
3	Ulcus of amputatie in voorgeschiedenis.	1x per 1-3 maanden

PS = protectieve sensibiliteit; PAV = perifere arterieel vaatlijden. Bron: CBO richtlijn Diabetische voet, 2006

Aanbeveling

7c	De kwetsbare oudere met diabetes mellitus moet minimaal jaarlijks een zorgvuldig onderzoek van de voet hebben waarin aandacht wordt geschonken aan de integriteit van de huid, eventuele botmisvorming, verminderde sensatie en verminderde doorbloeding. Wanneer een van de bovenstaande punten geconstateerd is, wordt geadviseerd minimaal een keer per drie maanden of zonodig vaker te controleren. Verder is goede voetverzorging door verzorgend personeel van belang, alsmede dagelijkse observatie en rapportage van voetafwijkingen door verzorgend en verplegend personeel. Wanneer een pedicure betrokken is dient deze te beschikken over een Diabetesaantekening.
----	---

7.3 Diabetische nefropathie

Belangrijke vragen zijn hoe vaak en op welke manier de mogelijkheid van diabetische nefropathie moet worden nagegaan en hoe vaak en op welke manier de progressie van nefropathie moet worden nagegaan. Bij personen bij wie nefropathie wordt ontdekt, speelt de vraag hoe verdere progressie kan worden voorkomen en wanneer verwijzing naar een nefroloog geboden is.

Onder diabetische nefropathie verstaat men de vorm van nierschade die optreedt bij mensen met diabetes mellitus ten gevolge van de diabetes. Diabetische nefropathie wordt veelal gekenmerkt door hypertensie, proteïnurie en een langzaam voortschrijdende nierinsufficiëntie, die onbehandeld met een gemiddelde GFR verlies van 1 ml/min/maand (12 ml/jaar) tot een terminale nierinsufficiëntie

leidt. Deze zal uiteindelijk nierfunctievervangende therapie (dialyse of niertransplantatie) behoeven.

Meting van de nierfunctie

In het prospectieve onderzoek van Vergeer et al (2009) onder 275 verpleeghuispatiënten met opname-indicaties 'psychogeriatric', 'somatic', 'reactivering' en 'dubbelproblematiek' (een combinatie van een psychiatrische en een somatische indicatie) werd de nierfunctie door schatting van de creatinineklaring met de CG en van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) met de MDRD-formule bepaald.

In dit onderzoek werd een nierfunctiestoornis met een klaring minder dan 60 ml/min als klinisch relevant beschouwd. Volgens de schatting van de nierfunctie met de CG-formule had 47% van de patiënten een klinisch relevante nierfunctiestoornis. Volgens de schatting op basis van de MDRD-formule was de prevalentie van klinisch significante nierfunctiestoornissen 21%. Van belang in dit verband is dat in de MDRD-formule het lichaamsoppervlak standaard als 1,73 m² wordt meegenomen. Voor de populatie van deze ouderen geldt waarschijnlijk vanwege hun lager lichaamsgewicht (vaak <70 kg) een kleiner lichaamsoppervlak.

Als de GFR volgens de MDRD-berekening binnen de referentiewaarden valt bij een patiënt met een laag lichaamsgewicht (<70 kg) meent de werkgroep in navolging van Vergeer et al (2009) dat herberekening met de Cockcroft-Gault formule dan wel correctie van de uitkomst van de MDRD-formule voor het lichaamsoppervlak aangewezen is.

In een studie van Baskar et al (2006) onder 4.303 personen met diabetes bleek dat naarmate de GFR daalde (>90, 90–60, 60–30 and <30 ml/min per 1.73 m²) het percentage personen met abnormale waarden van serumcreatinine (>120 µmol/l) progressief steeg van 0% naar 1%, 37%, respectievelijk 100%, evenals het percentage met abnormale albuminurie (albumine:creatinine ratio >3.5 mg/mmol): 33%, 27%, 42% en 77%.

Verder werd gevonden dat van de 1.296 personen met een GFR <60, 42% een abnormaal serum-creatinine had, 45% abnormale albuminewaarden had en 62% of een abnormaal serumcreatinine of een abnormale albumine:creatinine ratio (ACR) had.

Anders gezegd, een op creatinine en ACR gebaseerde strategie zou bij 38% van de personen met diabetes een bestaand risico op nierziekte gemist hebben, aangezien zij normale waarden hadden voor beide ondanks een significant beperkte GFR van <60 ml/min per 1.73 m². Deze studie liet tevens zien dat het percentage dat werd gemist met serumcreatinine of ACR, bij vrouwen groter was dan bij mannen.

Screening op nefropathie

Albuminurie (proteïnurie) kan worden onderverdeeld in microalbuminurie, gedefinieerd als albumineverlies van 20-200 mg/24 uur of albumine:creatinine ratio (ACR) 2.5 tot 25 mg/mmol (voor vrouwen geldt 3.5 als ondergrens) en macroalbuminurie (proteïnurie), albumineverlies van >200 mg/24 uur of ACR >25 mg/mmol.

Het meten van microalbuminurie is bij volwassenen een sensitieve maat voor het vroegtijdig vaststellen van een beginnende diabetische nefropathie. Daarnaast is het ook een voorspeller van een hogere kans op cardiovasculaire gebeurtenissen. Deze risico's gelden echter over een langere perioden van 5-10 jaar. De associatie is beschreven in patiënten van 60-75 jaar (Damsgaard et al, 1990; O'Hare et al, 2010) maar er zijn geen studies bekend naar de klinische relevantie van het meten van microalbuminurie op hogere leeftijd. De ontwikkeling van micro- naar macroalbuminurie duurt gemiddeld tien jaar. Patiënten die pas op hogere leeftijd DM krijgen lopen slechts een klein risico om nierinsufficiëntie te ontwikkelen. Derhalve is de werkgroep van mening dat screening op micro-albuminurie bij kwetsbare ouderen niet zinvol is.

Nierfunctievervangende behandeling

Een beslissing tot hemodialyse behandeling vergt zorgvuldige overweging bij kwetsbare ouderen omdat dit veel impact heeft op de mate van zelfstandig functioneren. Een studie van Jassal et al (2009) uit Canada rapporteert over 80-plussers die in dialyse komen dat 30% binnen zes maanden hulp afhankelijk wordt. De helft van de patiënten is binnen twee jaar overleden. Dit aandeel is het grootst (78%) bij patiënten die in verpleeghuizen verblijven en 71% van de patiënten die thuis hulp krijgen. Dialyse gaat gepaard met een aanzienlijke functiebeperking en een hoge mortaliteit.

Een andere studie van Kurella Tamura et al (2009) bevestigt deze resultaten voor verpleeghuis patiënten want zij identificeerden 3702 patiënten die met dialyse startten en vonden dat de start van nierfunctievervangende therapie gepaard ging met een aanzienlijke en blijvende vermindering in functionele status. Opnieuw bleek dat 50% van deze mensen overleden was na 9-12 maanden.

Nierfunctievervangende therapie door middel van hemodialyse gaat bij kwetsbare ouderen in een groot aantal gevallen gepaard met functionele achteruitgang en is geassocieerd met een hoge mortaliteit. Dit zijn overwegingen die meegenomen moeten worden bij verwijzing naar de nefroloog, in ieder geval in de communicatie met de patiënt en zijn of haar familie. Bovendien is het beleid bij diabetische nefropathie een goede glykemische instelling en vooral een zo adequaat mogelijk bloeddrukregulatie. Als deze consequent opgevolgd wordt zoals in deze richtlijn aangegeven, dan wordt er met in acht nemen van de beperkingen een voldoende inspanning geleverd om een terminale nierinsufficiëntie te voorkomen.

Conclusie

Niveau 2	Schatting van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) is een goede parameter voor de huidige nierstatus bij mensen met diabetes mellitus type 2. Screeningsstrategieën voor nierziekte, die zijn gebaseerd op albuminurie of serumcreatinine, lopen gerede kans een substantieel percentage personen te missen met een GFR <60 ml/min/1.73 m ² . B Vergeer et al, 2009; Baskar et al, 2006; Banerjee et al, 2005;
----------	--

Overige overwegingen

De richtlijnwerkgroep neemt de aanbevelingen van de CBO-richtlijn Nefropathie over om bij een klaring van <30ml/min/1,73m² naar een nefroloog te verwijzen, als tenminste nierfunctie-vervangende therapie nog aan de orde is. Een kritische beschouwing van de toegevoegde waarde hiervan versus de belasting van nierfunctievervangende therapie dient dan plaats te vinden. Bij een klaring >30 en <60 ml/min/1,73m² kan overleg met een nefroloog worden overwogen. Hierbij dient te worden aangemerkt dat de progressie van deze situatie naar een terminale nierinsufficiëntie langzaam verloopt (max. ongeveer 12/ml/min/jaar). Indien de patiënt en/of zijn vertegenwoordigers aangeven te zijner tijd nierfunctievervangende therapie te willen overwegen adviseert de commissie consultatie van een nefroloog.

De commissie is van oordeel dat het meten van microalbuminurie bij kwetsbare ouderen niet zinvol is. Voor het monitoren van diabetische nefropathie volstaat een jaarlijkse meting van serum creatinine en afgeleide eGFR, en een urineportie op proteïnurie, kwantitatief dat wil zeggen in gram per liter.

Aanbevelingen

7d	Een diabetische nefropathie wordt gekarakteriseerd door hypertensie, proteïnurie en langzaam optreden nierfunctieverlies. Monitoren op diabetische nefropathie kan door middel van een jaarlijkse meting van het serum creatinine en proteïnurie in een portie urine.
7e	Bepaal in dat geval jaarlijks het serumcreatinine, schat de GFR met gebruikmaking van de MDRD-formule en bepaal de albumine: creatinine ratio. Bij een patiënt van < 70 kg dient herberekening met de cockcroft-gault-formule dan wel correctie van de uitkomst van de MDRD-formule voor het lichaamsoppervlak plaats te vinden.
7f	Overweeg verder onderzoek of verwijzing naar een nefroloog bij klaring van <60 ml/min, proteïnurie en wanneer een van de volgende punten van toepassing is: – bloeddruk is bijzonder hoog of therapieresistent – persisterende microscopische hematurie (macroscopische hematurie hoort bij de uroloog) – de GFR is dramatisch verslechterd (klaring van <30 ml/min) of er is een voortschrijdende nierinsufficiëntie bij een bekende diabetische nefropathie (waarbij de patiënt te zijner tijd in aanmerking komt voor nierfunctievervangende therapie).
7g	Start ACE-remmers met de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen en titreer naar de volledige dosis bij alle personen bij wie er sprake is van proteïnurie.
7h	Vervang een ACE-remmer door een angiotensine II antagonist bij een persoon met een abnormale ACR indien een ACE-remmer slecht wordt verdragen.

7.4 Diabetische neuropathie

Volgens de CBO-richtlijn Polyneuropathie (2005) is polyneuropathie een symmetrische aandoening van perifere zenuwen, die wordt gekenmerkt door sensibele en/of motorische afwijkingen die in de regel distaal meer dan proximaal en aan de benen meer dan aan de armen aanwezig zijn. Bij een polyneuropathie zijn per definitie meerdere zenuwen betrokken. Een polyneuropathie in het kader van diabetes mellitus en/of ernstige nierinsufficiëntie wordt gekarakteriseerd door langzaam progressieve, symmetrische, distale, sensibele en motorische klachten. De meest voorkomende presentaties van diabetische polyneuropathie zijn pijn, paresthesieën en loopstoornissen (Boulton, 1983; Partanen, 1995).

De CBO-richtlijn benoemt als kenmerkende klachten van neuropathie: tintelingen, prikkelingen, pijn, doof gevoel, verminderd gevoel en verminderde kracht, afwezige achillespeesreflex, verlaagde reflexen, sensibiliteitsstoornissen en krachtsvermindering.

Prevalentie van diabetische neuropathie

De CBO-richtlijn Polyneuropathie (2005) vermeldt dat de prevalentie van polyneuropathie bij patiënten met diabetes mellitus afhankelijk is van een aantal risicofactoren en ongeveer 20% ('range' 5,5-42%) bedraagt. De kans op een diabetische polyneuropathie neemt toe met het aantal jaren dat de patiënt diabetes mellitus heeft, met een slechte glykemische regulatie en met de aanwezigheid van andere systemische afwijkingen (nefro- en retinopathie).

Een recent Nederlands pilot-onderzoek in een verpleeghuis (van Kollenburg, 2010) liet zien dat tussen de 10-16% van de patiënten neuropathische pijn of mogelijk neuropathische pijn had. Een pijnlijke diabetische neuropathie kwam bij 0,7% (zeker) -2,8% (zeker en mogelijk) van de diabeten voor.

Diagnosestelling en verwijzing bij diabetische neuropathie

De richtlijnwerkgroep neemt de volgende aanbevelingen over uit de CBO-richtlijn polyneuropathie over:

7i	Bij alle patiënten met verdenking op een polyneuropathie moet: – in de anamnese ten minste worden gevraagd naar sensibele, motorische en autonome klachten, de verdeling van deze klachten en naar problemen met de coördinatie; een neurologisch onderzoek worden verricht dat ten minste het volgende omvat: 1 sensibiliteitsonderzoek van alle kwaliteiten, waarbij er moet worden gelet op symmetrie en een gradiënt van distaal naar proximaal; 2 reflexen; 3 onderzoek van de kracht. Daarnaast moet er worden gelet op 4 het voorkomen van autonome verschijnselen. – de anamnese en het neurologisch onderzoek worden bij voorkeur verricht door een arts met voldoende ervaring in het verrichten van het neurologisch onderzoek – met de gegevens die op deze wijze worden verkregen uit anamnese en neurologisch onderzoek, kan met hoge betrouwbaarheid de klinische diagnose polyneuropathie worden gesteld.
7j	Bij patiënten met diabetes mellitus is het EMG <i>niet</i> noodzakelijk voor het stellen van de diagnose polyneuropathie indien het klinisch beeld en het beloop passen bij de onderliggende aandoening.
7k	Bij patiënten met diabetes mellitus dient nader onderzoek plaats te vinden naar een mogelijk andere oorzaak voor de polyneuropathie als er sprake is van de volgende alarmsymptomen: een acuut begin, asymmetrie, veel pijn, een voornamelijk proximale aandoening, overwegend motorische klachten, of snelle progressie van motorische klachten.
7l	Verwijzing naar een neuroloog is gewenst als aanvullend onderzoek nodig is naar een mogelijk andere oorzaak voor de polyneuropathie bij bovengenoemde alarmsymptomen. Ook bij zeer ernstige pijn, die dan wel proximaal, snel progressief of resistent is tegen de gebruikelijke eerstelijns middelen, is verwijzing naar een neuroloog geïndiceerd.
7m	Hoewel op grond van de huidige literatuur intensieve diabetesbehandeling is aan te bevelen ter voorkoming of verbetering van een diabetische (pijnlijke) polyneuropathie, adviseert de richtlijnwerkgroep de aanbevelingen over de instelling van de diabetes zoals gegeven in hoofdstuk 6 te volgen. Daarmee wordt dan afgeweken van de eerdere CBO-richtlijn Polyneuropathie die anders dan deze richtlijn niet specifiek gericht is op kwetsbare ouderen.

Behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie

Gelijktijdig met de ontwikkeling van deze Verenso-richtlijn 'Verantwoorde Diabeteszorg bij kwetsbare ouderen' is de Verenso-richtlijn 'Herkenning en behandeling van chronische pijn bij kwetsbare ouderen (2011)' ontwikkeld. Daarin is ook de effectiviteit van de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie beoordeeld op basis van verschillende studies en richtlijnen. Deze richtlijnwerkgroep heeft er daarom voor gekozen om de aanbevelingen over de behandeling van neuropathische pijn over te nemen uit de Verenso-richtlijn 'Herkenning en behandeling van chronische pijn bij kwetsbare ouderen'.

Aanbeveling over behandeling pijnlijke diabetische polyneuropathie

7n	Voor de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie zijn nortriptyline, duloxetine, gabapentine en pregabaline behandelingsopties. De werkgroep adviseert om als eerste duloxetine of nortriptyline te gebruiken.
----	--

Geriatrische syndromen en diabetes mellitus

Beoordeelde brondocumenten: American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, American Academy of Orthopedic Surgeons Panel on Falls Prevention. Guideline for the prevention of falls in older persons (2001); California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus (2003); CBO-richtlijn valincidenten bij ouderen, preventie van (2004); CBO- richtlijn Urine incontinentie bij vrouwen (2010); Multidisciplinaire Richtlijn Pijn, Herkenning en behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen (2011);

Uitgangsvraag:

- Welke comorbiditeit compliceert de behandeling van diabetes mellitus?

8.1 Inleiding

Vier geriatrische syndromen zijn geselecteerd voor deze diabetes mellitus-richtlijn. Dit zijn polyfarmacie, depressie, cognitieve beperkingen en valincidenten. Twee andere geriatrische syndromen, namelijk pijn en urine-incontinentie, komen in andere richtlijnen aan de orde. Dit zijn de Verenso-richtlijn Herkenning en behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen (2011) en de Landelijke multidisciplinaire CBO-richtlijn Urine incontinentie bij vrouwen (2010).

Criteria voor de keuze voor polyfarmacie, depressie, cognitieve beperkingen en valincidenten waren:

- 1 er is bewijs dat het specifieke syndroom vaker voorkomt bij mensen met diabetes mellitus dan onder de algemene bevolking, of
- 2 er is, bij afwezigheid van duidelijke schattingen van de prevalentie, een sterke pathofysiologische reden om te denken dat personen met diabetes mellitus meer risico op zo'n syndroom hebben, of
- 3 de werkgroep is van mening dat zo'n syndroom in deze richtlijn thuishoort.

Omdat er maar weinig bewijs uit RCTs is om hierop aanbevelingen voor screening van welke leeftijdsgroep dan ook te baseren, zijn de aanbevelingen om te screenen op veel voorkomende geriatrische syndromen bij ouderen met diabetes mellitus gebaseerd op expert opinie. Bij het opstellen van de aanbevelingen is rekening gehouden met de logistieke complexiteit om integrale zorg te bieden aan alle ouderen met diabetes mellitus door een tijdsbestek van drie tot zes maanden aan te houden voor de initiële evaluatie. In deze richtlijn wordt dit tijdsbestek aangeduid als de 'initiële evaluatieperiode'.

8.2 Polyfarmacie

Kwetsbare ouderen met diabetes mellitus lopen risico op bijwerkingen van geneesmiddelen, geneesmiddeleninteracties en interacties tussen ziekte en geneesmiddel. Er is sprake van polyfarmacie bij chronisch gebruik van vijf of meer geneesmiddelen. Polyfarmacie is een belangrijk probleem voor kwetsbare ouderen met diabetes mellitus, die verscheidene geneesmiddelen kunnen gebruiken voor de behandeling van hyperglykemie, hyperlipidemie of hypertensie.

Behandelaars dienen zorgvuldig ieder geneesmiddel na te gaan dat de patiënt bij opname of eerste contact gebruikt, zo ook daarna, en te documenteren of de patiënt ieder geneesmiddel gebruikt zoals voorgeschreven. Voor alle geneesmiddelen waarvan het gebruik bij opname of eerste bezoek wordt vastgesteld en voor ieder nieuw geneesmiddel dat wordt voorgeschreven, moet de indicatie in het medisch dossier worden vastgelegd. Zowel patiënten als hun verzorgers dienen conform de WGBO informatie te krijgen over de verwachte voordelen, risico's en potentiële bijwerkingen van ieder geneesmiddel.

Oudere personen met diabetes mellitus lopen extra risico op bijwerkingen van geneesmiddelen en interacties tussen geneesmiddelen vanwege de medicamenteuze behandeling van én hyperglykemie én hyperlipidemie én hypertensie. De beschikbaarheid van een geactualiseerde medicatielijst, inclusief zelfmedicatie, stelt de behandelaar in staat de huidige behoefte aan medicatie en potentiële interacties te beoordelen en wegen te vinden om de medicatietrouw te bevorderen. In een RCT van Hanlon et al (1996) bleek dat het geregeld laten beoordelen van een medicatielijst door een apotheker de zorg van ouderen verbeterde door een significante afname van ongeschikte medicatievoorschriften twaalf maanden na begin van de interventie ($P < 0,001$).

Eenzelfde conclusie werd in een Nederlandse prospectieve studie van Stuijt et al (2008) ($n=30$) in een verpleeghuis getrokken. Een medicatiereview door een apotheker leidde tot een significant verbetering van de Medication Appropriateness Index ($p=0,013$).

Conclusie

Niveau 2/3	Geregelde beoordeling door een apotheker van de medicatie van ouderen met diabetes mellitus vermindert ongeschikte medicatievoorschriften en problemen gerelateerd aan de medicatie.
	B Hanlon et al, 1996
	C Stuijt et al, 2008

Aanbevelingen

8a	Structureel overleg tussen apotheker en behandelaar dient met het oog op evaluatie van de medicatie plaats te vinden.
8b	De behandelaar dient bij de oudere persoon met diabetes mellitus gericht te vragen naar gebruikte zelfmedicatie.

8.3 Depressie

Ouderen met diabetes mellitus hebben meer kans op een depressie. Er is bewijs dat een depressie bij ouderen onvoldoende onderkend en behandeld wordt in de eerste lijn (Newman et al, 1999; Dealberto et al, 1997). Bij de eerste presentatie van een oudere met diabetes mellitus dient de behandelaar de patiënt te onderzoeken op symptomen, die kunnen wijzen op een depressie.

Hij kan daarbij gebruik te maken van de volgende twee screeningsvragen:

- 1 Had u de afgelopen maand vaak last van gevoelens van neerslachtigheid, depressiviteit of wanhoop? Ja/nee
- 2 Had u de afgelopen maand vaak weinig belangstelling voor of plezier in het doen van dingen? Ja/nee

Ook kan een gestandaardiseerd screeningsinstrument gebruikt worden.

Depressie komt meer voor bij personen met diabetes mellitus – in vergelijking met een controlegroep zonder diabetes tweemaal zo vaak – en is een belemmering voor zelfmanagement over diabetes mellitus (Peyrot en Rubin, 1997; Anderson et al, 2001; Ciechanowski et al, 2000). In een retrospectieve studie van Finkelstein et al (2003) bleken na controle van leeftijd, sekse en etniciteit, oudere volwassenen met diabetes mellitus significant vaker een ernstige depressie te ontwikkelen dan andere oudere volwassenen.

Voor oudere volwassenen is er sprake van onderdiagnostiek en onderbehandeling van depressieve symptomen. Zo zou nog geen 10% van ouderen met een depressie en nog geen 5% met ernstige depressieve symptomen antidepressiva krijgen (Newman en Hassan, 1999; Dealberto et al, 1997). De gegevens over de relatie tussen screening op depressie in een klinische setting en patiëntrelevante uitkomsten zijn gemengd. In een RCT van Williams et al (1999) met patiënten van middelbare leeftijd, die werden gescreend met een enkele vraag of een vragenlijst, herstelden weliswaar meer mensen dan in de controlegroep van een depressie, maar dit was niet significant (OR=0,7; 95% BI: 0,4; 1,3). Ook de gemiddelde verbetering van depressieve symptomen verschilde niet significant van die van de controlegroep (gemiddelde verandering in GDS-scores: -2,4 vs -2,1; P = 0,5). Het is van belang op te merken dat diverse studies slechtere uitkomsten van diabetes mellitus-zorg hebben laten zien bij patiënten met een niet-herkende depressie (Lustman et al 1997 en 2000; Lustman en Clouse, 2002).

Conclusie

Niveau 2	Depressie komt ongeveer tweemaal zo vaak voor bij personen met diabetes mellitus en zou een belemmering kunnen vormen voor zelfmanagement bij diabetes. B Peyrot en Rubin, 1997; Anderson et al, 2001 C Ciechanowski et al, 2000
Niveau 4	De gegevens over de relatie tussen screening op depressie in een klinische setting en patiëntrelevante uitkomsten zijn niet eenduidig. D Mening werkgroep Diverse studies hebben slechtere uitkomsten van diabetes mellitus-zorg laten zien bij patiënten met een niet-herkende depressie. B Lustman et al, 2000 B/C Lustman et al, 1997 D Lustman en Clouse, 2002

Aanbeveling

- 8c** De kwetsbare oudere met diabetes mellitus heeft een verhoogd risico op een depressie en dient derhalve onderzocht te worden op een depressie gedurende de initiële evaluatieperiode (eerste drie maanden bij opname of na eerste contact) en wanneer er een onverklaarde achteruitgang in de klinische status optreedt. Hiervoor kan een gevalideerd instrument gebruikt worden. Depressie kan een belemmering voor zelfmanagement zijn.

8.4 Cognitieve beperkingen

Ouderen met diabetes mellitus lopen meer risico op cognitieve beperkingen (Gregg et al, 2000). Niet herkende cognitieve beperkingen kunnen de mate waarin de patiënt in staat is zijn leefstijl te veranderen en zijn voorgeschreven medicatie in te nemen, beperken. Daarom is het belangrijk dat de behandelaar in de initiële evaluatieperiode screent op cognitieve beperkingen en tevens bij iedere verandering in de klinische status van de patiënt, met name als zelfzorg en zelfmanagement moeilijker blijken te worden. Er zijn diverse gevalideerde screeningsinstrumenten beschikbaar om vast te stellen in welke mate van cognitieve beperkingen sprake is. Verzorgers kunnen eveneens een waardevolle bron van informatie zijn. Betrokkenheid van een verzorger bij diabetes mellitus-voorlichting en diabetes mellitus-management kan de sleutel zijn tot succesvol management bij ouderen met diabetes mellitus en met cognitieve beperkingen.

Diverse studies wijzen erop dat diabetes mellitus (in het bijzonder type 2) gepaard kan gaan met een verminderd cognitief functioneren bij ouderen, hetgeen tot uiting komt in geheugenproblemen en verminderde verbale vaardigheden (U'Ren et al, 1990; Worrall et al, 1993; Ott et al, 1996; Strachan et al, 1997; Stewart en Liolitsa, 1999; Bent, 2000; Ryan en Geckle, 2000; Sinclair et al, 2000; Gregg et al, 2000).

In een patiëntcontrole onderzoek van Sinclair et al (2000) onder ouderen met en zonder diabetes mellitus (n=789) bleken de eersten een kleinere kans te hebben op een MMSE-score van meer dan 24 punten dan ouderen zonder diabetes mellitus. De odds-ratio was 0,54 ($P < 0,0005$). De kloktest liet zien dat 65% en 72% van de diabetespatiënten de cijfers en wijzers goed hadden, vergeleken met 76% en 84% van de controlegroep. Dit geeft een odds-ratio van 0,59 respectievelijk 0,52 ($P < 0,001$; $P < 0,0005$). Het is dus van belang alert te zijn op signalen van verminderd cognitieve functioneren wanneer behandeldoelen worden besproken. In een ander patiëntcontrole-onderzoek van Worrall et al (1993) onder ouderen met en zonder diabetes mellitus (n=90) werden beide groepen aan twee tests onderworpen: de gemodificeerde MMSE (3MS) en de Delayed Word Recall test (DWR). Ouderen met diabetes mellitus haalden met de tests een score van 75,6 respectievelijk 3,9; de controles haalden een score van 79,5 respectievelijk 4,7 ($t = 3,04$; $p = 0,013$ respectievelijk $t = 3,52$; $p = 0,012$).

Een prospectief cohortonderzoek van Maggi et al (2009) onder ouderen in de leeftijd van 65 tot 84 jaar (n=5.632) laat de volgende resultaten zien. Bij aanvang van de studie hadden vrouwen met diabetes aanzienlijk slechtere scores op alle cognitieve tests in vergelijking met vrouwen zonder diabetes (bijvoorbeeld MMSE: 0,85 versus 0,88; $P = 0,0002$). De minimale en maximale score op MMSE is 0 respectievelijk 30. Hier worden scores als ratio weergegeven. Een score van 24 correspondeert met $24/30 = 0,8$ maar zij toonden geen verslechtering in de loop van de tijd. Mannen met diabetes daarentegen scoorden op cognitieve tests bij aanvang van de studie niet slechter dan mannen zonder diabetes, maar mannen met diabetes hadden een verhoogd risico op cognitieve achteruitgang in de loop der tijd, met name op het vlak van langetermijngeheugen en aandacht/concentratie. Achteruitgang in langetermijngeheugen in periode van vier jaar is bij vrouwen met en zonder diabetes 1,10 versus 0,08 ($p = 0,014$), terwijl het risico op vermindering van aandacht / concentratie bij vrouwen met diabetes bijna een factor twee ($OR = 1,96$; 95% BI: 1,07-3,56) groter is. Dit is gemeten met Prose Memory

Test. Scores variëren van 0 (geen herinnering) en 16 (perfecte herinnering). Hogere niveaus van HbA1c gingen gepaard met slechtere prestaties op geheugen-tests bij follow-up. Dit geldt voor mannen en vrouwen.

Conclusie

Niveau 2/3	Diabetes mellitus geeft bij ouderen een verhoogde kans op verminderd cognitief functioneren.
B/C	Maggi et al, 2009; Sinclair et al, 2000; Worrall et al, 1993

Aanbeveling

8d	Evaluatie van het cognitief functioneren van ouderen met diabetes dient onderdeel te zijn van de initiële evaluatie, bij de evaluatie van complicaties van diabetes en bij een opmerkelijke verandering van de klinische status. Van een veranderde klinische status is ook sprake indien de oudere persoon met diabetes mellitus steeds meer moeite met zelfzorg heeft.
----	--

Zoals eerder werd opgemerkt, kunnen geneesmiddelen ook het cognitief functioneren beperken en dient een beoordeling van de medicatielijst plaats te vinden als er tekenen zijn die wijzen op cognitieve beperkingen (zie polyfarmacie). Diverse studies hebben laten zien dat cognitieve beperkingen verband kunnen houden met diabetes mellitus en dat hyperglykemie een oorzaak van cognitieve beperkingen is die te behandelen valt. In een niet-vergelijkend onderzoek van Meneilly et al uit 1993 werd vastgesteld dat ouderen (n=16) met onbehandelde diabetes mellitus type 2 (die gedurende tenminste twee weken een glucoseverlagend middel kregen – hun nuchter glucose daalde van 13,8 mmol/L naar 8,4 mmol/L) significant beter scoorden op uiteenlopende tests voor cognitief functioneren. In een niet-gerandomiseerde, gecontroleerde trial van Gradman et al uit 1993 (n=30), waarin voor diabetes mellitus type 2 behandelde en niet-behandelde ouderen werden vergeleken, een verband tussen glykemische behandeling, beter onthouden van woorden en beter leergedrag.

Conclusie

Niveau 3	Hypo- of hyperglykemieën kunnen het cognitief functioneren in negatieve zin beïnvloeden.
C	Meneilly et al, 1993; Gradman et al, 1993

Aanbeveling

8e	Bij (verergering van) cognitieve beperkingen bij kwetsbare ouderen met diabetes mellitus is het van belang alert te zijn op hypo- of hyperglykemieën en hypotensie.
----	---

8.5 Valincidenten

Ouderen die vallen, lopen meer risico op morbiditeit, mortaliteit en functieverlies (Tinetti et al, 1986; Robbins et al, 1989; American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, American Academy of Orthopedic Surgeons Panel on Falls Prevention, 2001). Ouderen met diabetes mellitus lopen meer risico op valincidenten (Kelsey et al, 1992; Morley, 1998; Schwartz et al, 2001; Cummings et al, 1995). Mogelijke risicofactoren voor valincidenten bij ouderen met diabetes mellitus zijn fragiliteit en functieverlies, visuele beperkingen, perifere neuropathie, hypoglykemie, en polyfarmacie (Schwartz et al, 2001; Gregg, 2002; American Geriatrics Society British Geriatrics Society, American Academy of Orthopedic Surgeons Panel on Falls Prevention, 2001).

Aanbeveling

- | | |
|----|---|
| 8f | Ouderen met diabetes mellitus dienen te worden gescreend op valrisico, met aandacht voor hun mogelijkheden om vallen te voorkomen. Zie verder de CBO-richtlijn Valincidenten en de indicatoren uit het Normenkader Verantwoorde Zorg. |
|----|---|

Diabeteseducatie en voeding

bij kwetsbare ouderen

Beoordeelde brondocumenten: Nationaal Kompas Volksgezondheid (2009), NDF-Voedingsrichtlijn bij diabetes (2010). Deze brondocumenten zijn aangevuld met overige literatuur, zie toelichting search in paragraaf 13.3 en referenties in de literatuurlijst.

Uitgangsvragen:

- Welke factoren beïnvloeden de therapietrouw?
- Waaruit bestaat een goede diabeteseducatie?

9.1 Therapietrouw van ouderen met diabetes

Vermeire et al (2007) gingen in een zogeheten meta-etnografie, een techniek voor de synthese van kwalitatieve studies, na welke factoren van invloed zijn op het al of niet naleven van behandel-voorschriften. De synthese van Vermeire et al (2007) is gebaseerd op de resultaten van 39 focusgroepen (N=246; gemiddelde leeftijd: 64 jaar (range: 40 – 80)) gehouden in zeven Europese landen. De onderzoekers identificeerden vijf hoofdthema's: beloop van diabetes, informatie, persoon en context, lichaamsbeeld en relatie met de zorgverlener. De hoofdthema's kunnen met de volgende citaten worden geïllustreerd (tabel 9a):

Hoofdthema	Illustrerende citaten
Beloop van diabetes	"Ik voel mij goed, waarom zou ik moeten afvalen? Als ik afval, voel mij misschien slechter en word ik misschien ziek, wat dan?"
Informatie	"Vaak krijg ik geen informatie of uitleg. Als ik dat wel krijg, vermindert dat mijn angst en zorgen. Dat vind ik positief".
Persoon en context	"Als mensen uit mijn sociale omgeving zich over mijn eetgewoonten uitlaten, of geen begrip hebben voor mijn dieet, dan vind ik dat vervelend".
Lichaamsbeeld	"Ik herken hyperglykemie niet bewust. Fysiek merk je er niets van. Dat vermindert mijn motivatie om regelmatig mijn medicijnen in te nemen of veel te bewegen, voedselpatroon aan te passen of meer insuline te spuiten".
Relatie met de zorgverlener	"Sommige dokters staan niet open voor een discussie over de behandeling. Voor mij is dat, niet vrijuit kunnen spreken het grootste probleem".

Williams, Manias en Walker (2008) noemen in een (niet-systematisch) overzicht van de literatuur als oorzaken van gebrekkige therapietrouw:

- bijwerkingen van medicatie
- problemen met medicatiegebruik vanwege onvoldoende instructie, slecht geheugen, onenigheid over nut van behandeling
- polyfarmacie
- geringe geletterdheid
- onvoldoende sociale steun
- depressie.

Bangalore et al (2007) hebben in een systematische review van retrospectieve studies en klinische proefbehandelingen onderzocht of de combinatie van medicijnen in een vaste dosis (bijvoorbeeld een pil van enalapril+hydrochloorthiazide vs enalapril en hydrochloorthiazide als twee pillen) de therapietrouw verbetert. Zij vonden negen studies die aan de selectiecriteria voldeden, waarvan twee deelstudies betrekking hadden op diabetespatiënten. Patiënten waren tussen 40 en 68 jaar oud. In de twee deelstudies was het percentage van de dagen dat men beschikt over medicatie, gerekend over zes maanden, de uitkomstmaat. In deze retrospectieve studies hadden de patiënten met een combinatie in vaste dosis een therapietrouw van 77/87% versus 54/71% bij patiënten zonder combinatie in een vaste dosis: een reductie van 23-24%. Indirect bevestigen deze resultaten dat polyfarmacie en complexiteit van de medicatie bijdragen aan een geringe therapietrouw.

Conclusie

Niveau 3	Polyfarmacie, complexe medicatie, bijwerkingen van medicatie, depressies en een laag opleidingsniveau hebben een negatief effect op therapietrouw. Een combinatie van geneesmiddelen in vaste dosis kan therapietrouw bevorderen.
	C Bangalore et al (2007)
	D Williams et al (2008)
	Kwalitatief onderzoek wijst erop dat de zorgverlener therapietrouw zou kunnen bevorderen onder meer door gedetailleerde informatie te geven over het beloop van de aandoening en door de details van de behandeling goed door te spreken.
	C Vermeire et al (2007)

9.2 Aanpak goede diabeteseducatie

In een systematische review hebben Duke et al (2009) de effectiviteit van individuele diabeteseducatie onderzocht bij personen met diabetes mellitus type 2. De effectiviteit werd gemeten in termen van metabole controle, kennis van diabetes en psychosociale uitkomsten na tenminste zes maanden vanaf de start van de interventie. Interventies betroffen individuele directe (face-to-face) educatievormen; controlegroepen kregen usual care, routinematige voorlichting of groepseducatie. Zij vonden zes studies waarin individuele educatie met usual care werd vergeleken (N=998) en drie studies waarin individuele met groepseducatie werd vergeleken (N=361). De gemiddelde leeftijd in de RCTs varieerde van 52 tot 65 jaar. De meeste studies waren van matige kwaliteit. De interventies zijn lang niet altijd duidelijk beschreven en lijken nogal te variëren. Sommige interventies duurden één jaar, andere zes maanden. In sommige studies was sprake van zes sessies in zes maanden van ongeveer 25 minuten per sessie. Onderwerpen die ter sprake kwamen: dieet, lichamelijke activiteit, gewichtsreductie, gebruik van orale agentia, hypo- en hyperglykemie, medicatietrouw, urine testen, voetzorg. In de zes studies waarin individuele face-to-face educatie

met usual care werd vergeleken was er geen statistisch significant verschil in HbA1c in een periode van 12 tot 18 maanden (in de meeste studies was er in beide gevallen van een lichte daling sprake: 0,2-0,6%). In drie studies met als gezamenlijk kenmerk HbA1c-uitgangswaarden van meer dan 64 mmol/mol, levert individuele educatie wel voordeel op: een gewogen gemiddeld verschil in HbA1c van -0,3% (95% BI: -0,5; -0,1). In de twee studies waarin individuele met groepseducatie wordt vergeleken, is er geen significant verschil in HbA1c na 12-18 maanden (in beide gevallen is er een lichte daling). Significante verschillen tussen individuele educatie en usual care op de BMI en bloeddruk werden niet gevonden. Er waren te weinig studies om een uitspraak over het effect van individuele educatie op kennis van diabetes en psychosociale uitkomsten te doen.

Conclusie

Niveau 2/3

Er lijken bij personen met diabetes mellitus type 2 geen verschillen tussen individuele en groepseducatie voor wat betreft het verlagen van het HbA1c. In beide gevallen is meestal sprake van een daling (<0,6%). Voor personen met een HbA1c van meer dan 64 mmol/mol (8%) lijkt individuele educatie effectiever. Aard en omvang van de interventies lijken nogal te verschillen.

B/C Duke et al, 2009

Overige overwegingen

Volgens de NHG-standaard diabetes mellitus type 2 (2006) bestaat de 'ideale educatie uit een gedragsinterventie die praktisch en haalbaar is. Daarnaast moet de educatie de individuele behoeften en gewoonten van de patiënt respecteren en daarop aansluiten. Ook moet de educatie worden ingebed in een structurele vorm van zorg'. Bij patiënten van allochtone herkomst is ook kennisoverdracht zinvol'. Bij kwetsbare ouderen met diabetes mellitus kunnen cognitieve beperkingen een serieuze belemmering zijn voor educatie. Belangrijk is daarom de mantelzorger/familie en de verzorgenden te informeren.

Aanbeveling

- | | |
|----|--|
| 9a | De kwetsbare oudere met diabetes mellitus en bij voorkeur diens mantelzorger/familie en zorgverleners, dient bij de diagnose de volgende informatie over hypo- en hyperglykemie te krijgen, met periodieke evaluatie: <ul style="list-style-type: none">- factoren die hypo- en hyperglykemie uitlokken- preventie daarvan- symptomen en bewaking- behandeling- wanneer een lid van het zorgteam te waarschuwen. |
| 9b | Houd hierbij rekening met eventuele cognitieve beperkingen van de kwetsbare oudere. |
| 9c | Bied de kwetsbare oudere tevens een op gedragsverandering gerichte interventie aan. Tot onderwerpen van gedragsverandering behoren de opvattingen van de patiënt over gezondheid en ziekte, de voor- en nadelen van bepaald gedrag en de uitvoerbaarheid van verandering daarvan. |
| 9d | Houd rekening met de individuele behoeften en gewoonten van de kwetsbare oudere. |

9.3 Zelfmanagement en monitoring

Bode et al (1999) zijn in een pilotstudie bij negen personen met DM1 en HbA1c-waarden van meer dan 69 mmol/mol (8,5%) nagegaan of continue monitoring van glucose de glykemische controle zou kunnen verbeteren. Personen droegen gedurende twee éénwekelijkse perioden een glucosemonitor. Het HbA1c zakte van 85 mmol/mol (9,9%) naar 73 mmol/mol (8,8%) ($p < 0,0006$) na vijf weken, maar de hoeveelheid insulinegebruik nam niet af.

Nathan et al (1996) zijn in een dwarsdoorsnedeonderzoek van zowel insuline- (N=183) als niet-insulineafhankelijk (N=255) type 2 diabetespatiënten in 1985 en 1993 nagegaan of de mate van glykemie (geïndiceerd door HbA1c) in de loop der tijd was veranderd en of veranderingen in wijze van controle hiermee verband zouden kunnen houden. In de groep van insulinegebruikende patiënten van 1985 was het HbA1c 80 mmol/mol (9,5%) en in de groep van 1993 73 mmol/mol (8,77%) ($P < 0,05$). In de groep van niet-insulinegebruikende patiënten was er sprake van borderline statistische significantie (8,75% versus 8,35% in 1985 respectievelijk 1993; $P = 0,09$). Uit een lineair regressiemodel kwam naar voren dat een hogere frequentie van zelf-monitoring insuline injecties geassocieerd was met lagere HbA1c bij insulinegebruikende patiënten. Karter et al (2001) hebben in een dwarsdoorsnedeonderzoek gekeken naar de relatie tussen de mate van glucosemonitoring (met behulp van een strip) en HbA1c bij volwassen patiënten met diabetes mellitus. Referentiekader hierbij waren de aanbevelingen van de American Diabetes Association uit 1997: tenminste driemaal daags voor patiënten met diabetes mellitus type 1 en dagelijks voor farmacologische (insuline of orale agentia) behandelde patiënten met diabetes mellitus type 2. De resultaten van de analyse zijn in de volgende tabel (tabel 9b) samengevat.

Tabel 9b – Effect van zelfmanagement op HbA1c

Table 2. Adjusted Glycosylated Hemoglobin (HbA_{1c}) Levels among Those Who Adhered or Did not Adhere to Recommended Self-monitoring Guidelines*

Group	Adjusted HbA _{1c} Level (95% Confidence Interval)		Difference between Groups (95% Confidence Interval)	P Value
	Adherent	Nonadherent		
Type 1 diabetes, N = 1159	7.7 (7.6, 7.9)	8.7 (8.6, 8.9)	1.0 (0.8, 1.3)	0.0001
Insulin-treated Type 2 diabetes, N = 5552	8.2 (8.2, 8.3)	8.8 (8.8, 8.9)	0.6 (0.5, 0.7)	0.0001
Oral agent only-treated, N = 12,786	8.1 (8.0, 8.2)	8.7 (8.7, 8.7)	0.6 (0.5, 0.7)	0.0001
Type 2 diabetes				
Diet-controlled Type 2 diabetes, N = 4815	7.7 (7.6, 7.8)	8.1 (8.0, 8.2)	0.4 (0.3, 0.6)	0.0001

* Adjusted for age, sex, ethnicity, educational attainment, block group annual income and occupation class, years since diabetes diagnosis, diabetes therapy refill adherence, number of daily insulin injections (insulin users only), clinic appointment "no show" rate, annual eye exam attendance, self-reported exercise and diet as diabetes therapy, smoking status, alcohol consumption, and hospitalization and emergency room visit during the baseline year. See Methods for definitions of "adherent" and "nonadherent."

Een meer intensieve controle blijkt gepaard te gaan met een daling van het HbA1c van 0,4 tot 1,0%. Met name bij patiënten, die met insuline of orale agentia behandeld worden, is de daling meer uitgesproken. Welschen et al (2005) hebben door een systematische review van RCTs onderzocht welk effect zelf-monitoring door mensen die orale medicatie gebruiken (die niet insulineafhankelijk waren) had op HbA1c, kwaliteit van leven en patiënttevredenheid. Zij vonden zes RCTs van matige kwaliteit. Patiënten waren tussen de 40 en 75 jaar oud. In vier RCTs werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen de zelf-monitoring en de controlegroep. In twee RCTs werd een statistisch significant verschil ten gunste van de zelf-monitoring groep gevonden van 0,4 respectievelijk 0,5%. In twee RCTs werd ook gekeken naar kwaliteit van leven/welzijn: in zowel experimentele als controlegroep nam de kwaliteit van leven toe; er waren geen statistisch significante verschillen tussen beiden.

Conclusie

Niveau 2/3	Zelf-monitoring bij insulinegebruikende diabetes patiënten verbetert mogelijk de glykemische controle.
C	Bode et al ,1999;
B/C	Nathan et al, 1996; Karter et al, 2001; Welschen et al, 2005.

Overige overwegingen

Zelf-monitoring veronderstelt dat de kwetsbare oudere voldoende cognitief intact is. Zelf-monitoring is wel enigszins gangbaar in verzorgingshuizen maar niet in een verpleeghuissetting. Een belemmering hierin is dat patiënten die uitsluitend zijn ingesteld op orale medicatie hun strips niet vergoed krijgen.

Aanbeveling

9e	Het is zinvol dat de kwetsbare oudere zijn eigen glucosewaarden controleert en beoordeelt indien hij daartoe psychisch en fysiek in staat is, omdat de glykemische controle erdoor kan verbeteren. De wijze van monitoring van de kwetsbare oudere, die zijn of haar bloed-glucose bewaakt, dient routinematig te worden geëvalueerd door huisarts/ praktijkondersteuner of specialist ouderengeneeskunde bij voorkeur samen met de patiënt en diens mantelzorger/familie.
----	---

9.4 Lichaamsbeweging

Thomas et al (2006) hebben door een meta-analyse onderzocht of oefenprogramma's (meer lichaamsbeweging) bij mensen met diabetes mellitus type 2 effect hebben op onder meer HbA1c (of nuchter glucose), buikvet, BMI, bloedlipiden, bloeddruk. Zij vonden 14 RCTs (N=377), die geschikt waren voor een meta-analyse en meest van middelmatige kwaliteit waren. De gemiddelde leeftijden in de proefbehandelingen varieerden van 45 tot 68 jaar. Enkele karakteristieken van de interventies zijn in bijgaande tabel (tabel 9c) weergegeven. De duur van de interventies varieerde van acht weken tot zes maanden.

Het verschil in HbA1c tussen de interventie- en de controlegroep was -0.62 (95% BI: -0.91; -0.33) ten voordele van de interventiegroep. Ook nam bij de interventiegroep het buikvet af: het verschil tussen interventie- en controlegroep was -45.54 cm² (95% BI: -63.76, -27.31) evenals de triglyceriden: -0.25 mmol/l (95% BI: -0.48, -0.02). Cholesterolwaarden, BMI's, nuchter glucose en bloeddruk verschilden niet tussen beide groepen. Er zijn geen aanwijzingen dat de hoogte van de gemiddelde leeftijd invloed had op deze uitkomsten. In de meeste studies werd de aan- of afwezigheid van bijwerkingen van de interventies niet gerapporteerd. In een enkele studie werd spierskeletpijn gerapporteerd.

Conclusie

Niveau 2	Interventies zoals meer (intensief) bewegen door ouderen die orale medicatie gebruiken leiden waarschijnlijk tot een daling van het HbA1c, van de triglyceridenspiegel en buikvet.
B	Thomas et al, 2006 (systematische review van meerdere RCTs)

Tabel 9c – Effectiviteit bewegingsprogramma's bij diabetes mellitus

Interventie	Aantal malen per week	Duur van iedere sessie	Intensiteit
Oefenen	3 (met supervisie)	onbekend	Progressieve weerstandstraining
Oefenen	3	75 min	65-75% van maximale hartslag + weerstandstraining
Oefenen	5	20 min	75% VO2 max
Oefenen	3 (met supervisie)	onbekend	Progressieve weerstandstraining
Oefenen	3	55 min	Progressieve weerstandstraining
Oefenen	4 (3 met supervisie en 1 zonder)	>30 min	2 sessies lopen bij 65-75% VO2 max. 2 sessies progressieve weerstandstraining
Oefenen	3	60 min	Weerstandstraining afgewisseld met fietsen op 85% van maximale hartslag
Oefenen	3	35-55 min	50-85% van VO2 max.
Oefenen	3 (2 met en 1 zonder supervisie)	50 min	Matige intensieve aërobe oefeningen (lopen, roeien en fietsen)
Oefenen	5-7	45 min	70% van VO2 max (lopen, joggen en skiën)
Oefenen	3 (met supervisie)	>20 min	Weerstandstraining; lopen <60-79% VO2 max
Qi-gong (combinatie van specifieke bewegingspatronen en ademhalingstechnieken)	14	120 min	Matig inspannend
Oefenen	4	60 min	Matig inspannend
Oefenen	3	40-45 min	Weinig intensief

Bron: Thomas et al (2006).

Overige overwegingen

De klinische relevantie van de hiervoor beschreven interventies is waarschijnlijk voor een substantieel deel van de kwetsbare ouderen met diabetes beperkt. Ook zijn nadelige gevolgen van oefeningen bij patiënten met multimorbiditeit (cardiovasculaire problemen, longproblemen, artrose, etc.) geenszins uit te sluiten.

Aanbeveling

- 9f De fysieke activiteit van kwetsbare ouderen met diabetes mellitus dient regelmatig te worden geëvalueerd. De patiënt dient te worden geïnformeerd over de baten van meer bewegen en over de mogelijkheden om dit te bevorderen. Hierbij moet rekening worden gehouden met potentiële negatieve effecten van meer bewegen en met (ernstige) lichamelijke beperkingen om meer te bewegen.

9.5 Voeding

De richtlijn 'goede voeding 2006' van de Gezondheidsraad zijn in beginsel ook van toepassing op kwetsbare ouderen. In algemene zin komt deze richtlijn neer op: zorg voor een gevarieerde voeding met ruim groente, fruit en volkoren graanproducten. Eet regelmatig vis en magere zuivel- en vleesproducten. Beperk het gebruik van producten met een hoog gehalte aan verzadigde en enkelvoudig trans-onverzadigde vetzuren, keukenzout, voedingsmiddelen en dranken met gemakkelijk vergistbare suikers en dranken met een hoog gehalte aan voedingszuren. Drink niet te veel alcohol. Naarmate de ouderen meer afhankelijk worden van zorg, gebruiken zij minder energie. Zij hebben daardoor vaak ook een lagere inname van energie en voedingsstoffen. Een ontoereikende vitaminestatus komt veelvuldig voor bij niet-zelfstandig wonende zorgbehoevende ouderen en verpleeghuisbewoners. Voor vrouwen boven de 80 jaar wordt het percentage met een ontoereikende vitamine D status geschat op 65% (Ooms, 1994).

In een RCT (Miller et, 2002) is nagegaan of een voedingsinterventie bij mensen (leeftijd: 65+) met diabetes type 2 (tenminste een jaar hiermee bekend) en zonder functionele beperkingen, effect had op bloedglucose en lipoproteïnewaarden. 64-68% van de proefpersonen had meer dan alleen een hogeschoolopleiding genoten. 60-67% maakt gebruik van orale hypoglykemische middelen, 11% van insuline en 4-15% van insuline én orale agentia. De voornaamste elementen van deze tien weken durende interventie (een groepsessie van 1,5 tot 2 uur per week), die werd gegeven door een geregistreerd diëtiste zijn in het volgende overzicht weergegeven.

Major Instructional Components of the Intervention

- An overview was provided of the concepts to be discussed at the beginning of each session; concepts were summarized again at the end of each session.
- Only a few new concepts were introduced during each group session (e.g., types and dietary sources of carbohydrate).
- New concepts were related to concepts taught previously to illustrate relationships among concepts and to reinforce prior learning (e.g., how to use the carbohydrate counting method for meal planning).
- Participants applied concepts during individual and group activities (e.g., prepared several meals using the carbohydrate counting method).
- Participants assessed their current eating patterns in relation to dietary goals (e.g., assessed their carbohydrate intake for the previous day and compared intake to dietary recommendations).
- The content for each weekly lesson was provided to participants in written format for reinforcement and review.
- Participants were encouraged to monitor food intake, medications administered, exercise performed, and blood glucose values daily.
- Monitoring records were reviewed weekly by program staff and written feedback was provided.
- A weekly goal and reward were established by each participant.
- Opportunities were provided for participants to share "success stories" with each other during the group sessions.

Resultaat van deze trial was dat zowel in de interventie- als controlegroep voor de meeste eindpunten verbeteringen te zien waren, maar dat alleen voor nuchter glucose en HbA1c de verbeteringen significant groter waren dan in de controlegroep: nuchter glucose -1,4 mg/dL versus 18,8 mg/dL (controle versus interventie; $P < 0,05$) en 0,0% versus -0,5% (controle versus interventie; $P < 0,01$). De uitkomsten van deze trial laten zich moeilijk extrapoleren naar kwetsbare ouderen. Ten eerste gaat het hier om een groep van hoogopgeleide mensen met diabetes. Ten tweede betreft het personen zonder functionele beperkingen. Ten derde hadden de meesten al eens enige vorm van diabeteseducatie genoten. Volgens de CBO-richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol (2009) verlaagt matig alcoholgebruik het risico op coronaire hartziekten en geldt dit zowel voor patiënten die orale medicatie gebruiken als voor niet-diabeten. Op grond onder meer hiervan luidt de aanbeveling dat matig gebruik van alcohol aan mensen die orale medicatie gebruiken niet hoeft te worden ontraden. De NDF Voedingsrichtlijn uit 2010 stelt dat alcohol de gluconeogenese remt, wat een vertraagd hypoglykemisch effect heeft.

De werkgroep voegt hieraan toe dat gelijktijdig eten van langzaam opneembare koolhydraten van belang is om een eventuele hypoglykemie te voorkomen.

Overige overwegingen

Voedingseducatie is voor (geïstitutionaliseerd wonende) kwetsbare ouderen waarschijnlijk om verschillende redenen van beperkte waarde. Een deel van de kwetsbare ouderen heeft mogelijk te veel cognitieve beperkingen om de aangeboden informatie op waarde te schatten en te verwerken.

Het is ook belangrijk dat verzorgenden en verplegend personeel alert zijn op voedingsproblemen. De diëtist kan ingeschakeld worden bij overgewicht, ongewenst gewichtsverlies en risico op ondervoeding, slechte eetlust, eetproblemen, hypo's en schommelende bloedglucosewaarden.

Doel daarbij is een zo optimaal mogelijke kwaliteit van leven door het voorkomen van hypo's; aandragen alternatieven om de voedingstoestand niet onnodig te laten verslechteren en afstemmen van medicatie (DM) en voeding.

Goede mondzorg is ook essentieel bij ouderen met diabetes mellitus (zie voor adviezen de richtlijn mondzorg). Bij slikproblemen, die ook de inname van voedsel kunnen belemmeren, kan ook de logopedist ingeschakeld worden.

Aanbeveling

- | | |
|----|--|
| 9g | Het voedingspatroon en de voedingsstatus (o.a. mogelijke deficiëntie B12) van de kwetsbare oudere met diabetes dient regelmatig te worden geëvalueerd. Advies dient te worden gegeven aan patiënten en hun mantelzorgers over het voedingspatroon. De diëtist is daarvoor de aangewezen persoon. |
|----|--|

9.6 Medicatievoorlichting

Er is bewijs uit kwalitatief onderzoek van Bernardini et al (2001) dat oudere personen onjuiste informatie over hun medicatie kunnen ontvangen. Bijsluiters over de medicatie komen vaak niet tegemoet aan wat ouderen verlangen aan leesbaarheid: veel wordt afgedrukt op papier van slechte kwaliteit en in kleine letters. Daarnaast is de taal die wordt gebezigd over bijvoorbeeld bijwerkingen voor velen te gecompliceerd en voor misverstanden vatbaar. Uit een kwalitatief onderzoek onder 325 ouderen kwam naar voren dat 39% de bijsluiters bij het geneesmiddel niet kon lezen en 67% de tekst niet volledig begreep (Moisan et al, 2002).

Patiënten willen graag dat de informatie toegesneden is op hun specifieke (individuele) situatie en dat de informatie de balans van de voor- en nadelen aangeeft. Patiënten willen niet dat schriftelijke informatie de plaats inneemt van mondelinge informatie door degene die de medicatie voorschrijft (Raynor 2007). Of educatie over medicatie ook klinische uitkomsten bij ouderen verbetert is niet geheel duidelijk. In een RCT van Weinberger et al (1995) bij ouderen met diabetes werd een door verpleegkundigen gecoördineerde interventie uitgevoerd. De interventie bestond uit telefonisch contact tenminste eens per maand met speciale aandacht voor medicatieregime en tekenen van hypo- en hyperglykemie. Uitkomstmaten waren: nuchter glucose, GHb, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (SF-36) en diabetes gerelateerde symptomen na één jaar. Het nuchter glucose was lager in de interventiegroep (174,1 mg/dL vs 193,1 mg/dL, $p = 0.011$), evenals het GHb (10,5% vs 11,1%, $p = 0.046$), maar er was geen enkel verschil voor gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en diabetes gerelateerde symptomen.

Conclusie

Niveau 3	Standaardinformatie (bijvoorbeeld uit bijsluiters) over medicatie voldoet voor veel kwetsbare ouderen met diabetes niet. Er is behoefte aan op de patiënt toegesneden informatie. In hoeverre medicatie-educatie de diverse klinische uitkomsten en kwaliteit van leven gunstig beïnvloedt, is nog onduidelijk. C Bernardini et al, 2001; Moisan et al, 2002 ; Raynor et al, 2007 B Weinberger et al, 1995
----------	--

Overige overwegingen

Het is van belang ook de familie en verzorging te betrekken bij educatieve activiteiten vooral als er cognitieve beperkingen in het spel zijn.

Aanbevelingen

9h	Bij wijziging van (medicatie)beleid dient de kwetsbare oudere met diabetes mellitus bij voorkeur samen met diens mantelzorger/familie zowel mondelinge als schriftelijke voorlichting te krijgen over het doel van de medicatie, hoe dit te gebruiken, de gebruikelijke en belangrijke bijwerkingen, met periodieke evaluatie. Belangrijk is dat patiënten en hun mantelzorger/familie weten bij wie ze eventuele vragen kunnen stellen.
9i	De schriftelijke voorlichting moet rekening houden met kwetsbare ouderen (begrijpelijke tekst en aangepaste lettergrootte).

9.7 Effectiviteit educatieprogramma's

In een systematische review van Valk et al (2005) van negen RCTs is de effectiviteit van educatieve interventies geëvalueerd. In vier proefbehandelingen werd de effectiviteit van intensieve met die van korte educatieve interventies vergeleken. In twee van deze proefbehandelingen werden klinische eindpunten geëvalueerd. Eén studie betrof hoog-risico patiënten, namelijk patiënten met een infectie van de voet, ulceratie of eerdere amputatie, die werden verwezen naar een podotherapeut of chirurg. De intensieve interventie betrof groepseducatie gedurende een uur met diaprojectie door een podotherapeut, terwijl de korte educatie bestond uit routinematige voorlichting. Na één jaar bleek in de 'intensieve groep' een significante reductie van het risico op zweren en amputatie te zijn opgetreden: Odds ratio van 0,28 (95% BI: 0,13-0,59) respectievelijk 0,32 (95% BI: 0,14-0,71). In de andere RCT die geen hoogrisicogroep betrof, werden na zeven jaar geen significante verschillen in de incidentie van zweren en amputatie gevonden. In een RCT werd voetzorgeducatie als onderdeel van algemene diabeteseducatie vergeleken met 'usual care' en gekeken naar klinische eindpunten. Na circa 1,5 jaar was er geen significant verschil in het optreden van zweren of verrichten van amputaties: OR= 0,75 (95% BI: 0,10-5,55). In een RCT werd complexe educatie, inclusief voetzorg en gericht op zowel patiënten als artsen vergeleken met 'usual care'. Het aantal ernstige voetlesies was mindere in de 'complexe educatiegroep': OR: 0,41 (95% BI: 0,16-1,00), maar voor alle voetlesies bijeengenomen was er geen significant verschil. Dit gold ook voor amputaties.

Conclusie

Niveau 3	De RCTs waarin het effect van educatie op het optreden van voet-zweren is nagegaan, zijn van zeer matige methodologische kwaliteit. Bij hoogrisico groepen vermindert educatie mogelijk het optreden van voetulcera en beperkt het amputaties.
C	Valk et al, 2005

Overige overwegingen

Naast de regelmatige controle door de verzorgenden kan de voetzorg bij kwetsbare ouderen met diabetes worden verzorgd door gespecialiseerde praktijk- of diabetesverpleegkundigen, praktijkondersteuners, podotherapeuten, pedicure met diabetesaantekening en/of orthopedisch schoenmaker. Zie ook hoofdstuk 7 voor de noodzaak hiervan.

Aanbeveling

9j	De oudere patiënt met diabetes en iedere zorgverlener dient voorlichting te krijgen over risicofactoren voor voetulcera en amputatie. Het fysieke en cognitieve vermogen van de patiënt voor adequate voetzorg dient periodiek geëvalueerd te worden.
----	---

Palliatief of symptomatisch beleid en diabetes mellitus

Uitgangsvragen

- Wat moet het palliatieve dan wel symptomatische beleid zijn bij diabetespatiënten met gevorderde dementie?
- Wat moet het medisch beleid zijn bij kwetsbare ouderen met diabetes mellitus in de laatste levensfase.

Diabetes mellitus komt vanzelfsprekend ook veel voor bij patiënten met een gevorderde dementie en patiënten in de laatste levensfase. Het doel van behandeling zal dan verschuiven van curatieve of ziekte modifierende aanpak tot het voorkomen en eventueel behandelen van symptomen.

Voor de definitie van de begrippen palliatief en symptomatisch wordt verwezen naar de handreiking: “zorgvuldige zorg rondom het levenseinde”, van AVVV, NVVA en Sting, 2006.

10.1 Palliatief dan wel algemeen symptomatisch beleid bij gevorderde dementie

Bij patiënten met een gevorderde dementie biedt de behandeling van diabetes mellitus extra uitdagingen: behandelen volgens de richtlijnen komt dan niet overeen met het beoogde doel van de behandeling, namelijk niet schaden en behandelen binnen de mogelijkheden van de patiënt. Het behandelplan zal afhankelijk zijn van de mogelijkheden, prognose en het eetgedrag van de patiënt, dat soms beïnvloed kan zijn door de dementie. Van groot belang is het de wensen van de patiënt en zijn familie helder te krijgen. Belangrijkste doel is het voorkomen van hypo-, en hyperglykemieën. Insuline en orale medicatie kunnen soms geïndiceerd zijn afhankelijk van de klachten van de patiënt (Holmes et al, 2008).

Conclusie

Er is geen literatuur gevonden over problemen met eten en drinken door diabetespatiënten met gevorderde dementie.

Overige overwegingen

De werkgroep adviseert op basis van haar praktijkervaring:

- Te streven naar hoger basisniveau glucose (HbA1c): >69 mmol/mol (8,5%) om hypoglykemieën te voorkomen.
- Bij weigering van medicatie of intake: afspraken opnemen in behandelplan hoe medicatie wordt aangepast bij niet eten!
- Pas insuline toedienen nadat patiënt gegeten heeft, aangepaste dosering afspreken indien er minder gegeven wordt dan gebruikelijk. Instellen op orale medicatie (cave nierfunctie).
- Als een patiënt regelmatig minder of wisselend eet/drinkt, is het verstandig geen orale medicatie voor te schrijven, die hypoglykemieën kunnen veroorzaken zoals SU-derivaten. Metformine is in dit kader wel veilig (cave nierfunctie).
- Indien insuline wordt voorgeschreven bij een dementerende patiënt die een wisselende intake heeft, heeft het de voorkeur te behandelen met een langwerkend insuline, eventueel bijregelen met kortwerkende insuline, afhankelijk van de intake en zo mogelijk glucosecontrole. Het enige doel is dan om de overlast van hyperglykemie te beperken. Voor wat betreft orale medicatie geldt dat geen middelen moeten worden verstrekt die hypoglykemieën kunnen veroorzaken (SU-derivaten).

Het Landelijk Expertisecentrum Verpleging en Verzorging (LEVV) publiceerde de richtlijn: 'Omgaan met afweergedrag bij eten en drinken van bewoners met dementie', richtlijn voor verzorgenden niveau 3. Deze richtlijn is niet gericht op diabetes mellitus, maar biedt goede handvatten en een stappenplan bij dementerende patiënten, die moeite hebben met eten en/of drinken.

Aanbevelingen

- | | |
|-----|---|
| 10a | De commissie adviseert om pragmatisch om te gaan met diabetes mellitus bij patiënten met (gevorderde) dementie. Het belangrijkste behandeldoel verandert van scherpere instelling en voorkomen van complicaties op lange termijn naar het bieden van comfort, zo min mogelijk (medicamenteuze) belasting van de patiënt en het voorkomen van complicaties door hypo-/ hyperglykemieën. Voor de instelling op langere termijn kan gestreefd worden naar een minder scherpe instelling (zie het hoofdstuk 9 over glykemische controle). |
| 10b | Afspraken moeten worden opgenomen in een behandelplan: bijvoorbeeld medicatieaanpassing bij weigering medicatie of eten, en hoe hiermee dient te worden omgegaan. |

10.2 Diabetes mellitus en de laatste levensfase

Omdat diabetes mellitus veel voorkomt bij de oudere populatie en veel bewoners blijvend zijn opgenomen in het verpleeghuis en daar zullen overlijden, zal zich regelmatig de vraag voordoen hoe omgegaan moet worden met medicatie, dieet en leefregels van patiënten met diabetes mellitus, die een palliatief of symptomatisch beleid hebben, dan wel (pre)terminaal worden. Diabetes kan de levenskwaliteit van de (pre)terminale patiënt op verschillende manieren beïnvloeden:

- Hyperglykemie: hyperglykemische klachten: zoals oa dorst, polyurie, vermoeidheid en verlaagd bewustzijn.
- Hypoglykemie: onplezierig en potentieel gevaarlijk. Moeilijk te behandelen bij verminderde eetlust, misselijkheid, braken of moeilijke veneuze toegangsweg; Glucagon is minder tot niet effectief bij de cachectische patiënt vanwege afwezige glycogeen voorraad.
- Corticosteroiden (symptoomcontrole: pijn, misselijkheid, verhoogde intracraniale druk, verminderde eetlust) kunnen hyperglykemie veroorzaken of verergeren.

Patiënten en familie hebben in het algemeen veel moeite gedaan om te leven met hun diabetes. Aanpassen aan een verruimd regime kan moeilijkheden opleveren (McCoubrie, 2004).

Er bestaan weinig tot geen evidencebased richtlijnen over dit onderwerp. Een literatuurresearch leverde enkele artikelen op, waarvan een review, en een aantal retrospectieve onderzoeken en expert opinion richtlijnen.

Quinn et al (2006) vonden in hun review geen evidencebased richtlijnen, die specifiek waren voor diabetesmanagement in het licht van palliatieve zorg. In de praktijk wordt het beleid nu bepaald door de ervaring van de behandelende arts of verpleegkundige of op gepubliceerde aanbevelingen, die gebaseerd zijn op individuele expert opinion. Quinn verrichtte tevens een twee fasen onderzoek, door interviewen van focusgroepen en een cross sectional survey (vragenlijsten rondgestuurd aan tien palliatieve zorgsettings). Uit haar resultaten bleek, dat een derde van de ondervraagde artsen en verpleegkundigen zich niet zeker voelden over hoe te handelen bij patiënten met diabetes mellitus en gevorderde kanker, maar ook niet doorverwezen. Ongeveer de helft van de artsen maakten een behandelplan voor de diabetespatiënt gedurende de laatste levensweken. Circa 90% vond het controleren van glucoses belangrijk in de laatste levensfase en het streven was naar een glucosespiegel tussen 5 en 20 mmol/L, bij een levens-

verwachting van enkele weken of meer. In type I DM is insuline noodzakelijk om ketoacidose te voorkomen, maar de doses kunnen aangepast worden aan de omstandigheden (vaak alleen langwerkende insuline toedienen en de kortwerkende aanpassen). Bij type 2 diabetes mellitus bestaat er nog steeds het risico van hyperglykemie, zelfs als men niet eet. Het gevaar van diabetes mellitus door steroïden is moeilijk te voorspellen, maar treedt waarschijnlijk sneller op bij langwerkende steroïden. En vaak na de maaltijd en op het eind van de dag. Indien er infrequent of niet gecontroleerd wordt, kan dit resulteren in symptomen, die zowel bij het stervensproces als de diabetes horen en daardoor verkeerd worden behandeld (zoals duizeligheid, lethargie en misselijkheid). Frequentie van controle varieerde sterk, afhankelijk van de stadium van de ziekte, type diabetes en het soort praktijk. Sommige praktijken controleerden altijd bij opname, anderen alleen wanneer er hyperglykemische symptomen optraden. In de laatste levensdagen hing controle af van de toestand en de symptomen die de patiënt aangaf en of de symptomen ontstonden door hyperglykemie. Haar advies is om consensus-based richtlijnen te ontwikkelen.

McCoubrie et al verrichtten een retrospectief onderzoek van 42 dossiers van terminaal zieke patiënten met diabetes mellitus. Management en controle van de diabetes varieerden sterk. Er was weinig terug te vinden over communicatie met patiënt en/of familie over het diabetesbeleid. Bij 32 van de 42 patiënten werden bloedsuikers gecontroleerd tot en zelfs tot op de dag van overlijden.

Hun advies voor het beleid bij diabetes mellitus bij terminaal zieke patiënten met een levensverwachting van enkele weken tot maanden luidt:

- Bij ouderen met DM die insuline gebruiken: insuline dosis verminderen (bij gewichtsverlies, verminderde calorie intake bij anorexia of braken). Lage dosis continueren om ketoacidose te voorkomen.
- Bij diabetes mellitus type 2: dosis halveren of stoppen. Liefst kortwerkende SU-derivaten (zoals gliclazide). Metformine liever niet vanwege gastrointestinale bijwerkingen.

Ford-Dunn (2006) onderzocht de meningen van specialisten (palliative care consultants) en internisten gespecialiseerd in diabetes mellitus (diabetes consultants) over diabetes mellitus regulatie in de palliatieve fase van palliatieve zorg. Op basis van casusbeschrijvingen werden vragen gesteld over diabetes management, frequentie van controles en bij welke waarde een interventie gedaan zou worden.

Resultaten

Zoals bij alle behandelbeslissingen tijdens de laatste levensfase, zal iedere patiënt een eigen behandelplan moeten krijgen, aangepast aan de wensen van de patiënt/familie en de visie van de behandelaar. Duidelijk is, dat voor sommige diabetespatiënten en hun familie, het continueren van de behandeling als erg belangrijk wordt ervaren. Dit moet gerespecteerd en begeleid worden.

Bij orale medicatie

Wanneer patiënt terminaal wordt en orale intake minimaal is, stop diabetesbehandeling en stop glucosemetingen. Wanneer de patiënt symptomen laat zien, die mogelijk door hyperglykemie komen, kan overwogen worden een glucose te controleren en eventueel te behandelen.

Bij insulinegebruik

Als insuline wordt gecontinueerd (geen bewijs voor aanbevelingen voor/tegen stoppen insuline), gebruik eenmaal daags langwerkende, of twee keer middel-langwerkende insuline om symptomatische hyperglykemie te voorkomen met een minimum aan controle en hypo's. Het lijkt zinvol de dosis aan te passen tot $\frac{1}{2}$ of $\frac{2}{3}$ van de gebruikelijke dosis van langwerkende of middellangwerkende insuline (om de verminderde intake op te vangen). Controleer de glucose eenmaal daags.

Ford-Dunn et al (2006) publiceerden ook een retrospectief onderzoek over de vraag of patiënten nu daadwerkelijk hoge bloedsuikers ontwikkelden in de laatste levensdagen, na staken van alle medicatie. Zij onderzochten retrospectief 18 patiënten met diabetes mellitus type 2 (twee alleen met dieet, twaalf met orale medicatie en vier met insuline). Geïnccludeerd werden patiënten in een duidelijke terminale fase, bij wie medicatie gestaakt was en waar glucosecontroles waren verricht. Resultaat was, dat de glucosespiegel niet omhoog ging in stervende patiënten met diabetes mellitus type 2, zelfs na het staken van hun medicatie (zowel tabletten, als insuline). Hieruit kan men afleiden, dat het staken van alle behandeling mogelijk is, zonder bijeffecten van hyperglykemie.

Conclusie

In de palliatieve zorg is diabetes mellitus veel voorkomend, maar weinig onderzocht. De bestaande onderzoeken zijn niet evidencebased, maar op basis van expert opinion of als clinical guideline gepubliceerd. Het behandelen van diabetes mellitus in de laatste levensfase lijkt triviaal, maar blijkt uit bovenstaande onderzoeken in Angelsaksische landen (Engeland en Australië) toch tot veel vragen en soms ook onzekerheid bij de behandelaars te leiden. Organisatorisch zijn er uiteraard grote verschillen met de Nederlandse palliatieve zorg in verpleeghuizen.

Aanbevelingen

10c	De behandeling van diabetes mellitus in de laatste levensfase kan ingedeeld worden in twee fases, aan de hand van de levensverwachting (langer of korter) en hangt uiteraard volledig af van de wensen en de toestand van de patiënt. Behandeling is gericht op comfort en voorkomen van bijwerkingen van de behandeling.
10d	Het is belangrijk om onderhoudsmedicatie vooral in de terminale fase te blijven evalueren: – bij kwetsbare ouderen met diabetes mellitus die insuline gebruiken: insuline dosis verminderen tot helft of tweederde van de eerdere dosis (eventueel extra aanpassen bij gewichtsverlies of verminderde voedingsintake bij anorexie of braken). In ieder geval is het nodig een lage dosis insuline te continueren om ketoacidose te voorkomen. – bij kwetsbare ouderen met diabetes mellitus die orale medicatie gebruiken is voorzichtigheid geboden met middelen die meer aanleiding geven tot hypoglykemieën, zoals de SU derivaten. Dit geldt met name bij achteruitgang van de leverfunctie: overweeg om metformine en SU derivaten te halveren of te stoppen. Houd bij metformine rekening met gastrointestinale bijwerkingen (misselijkheid en anorexie!).
10e	Voor beide groepen (langere of kortere levensverwachting in palliatieve fase) geldt dat de noodzaak om lange termijncomplicaties te voorkomen niet meer aanwezig is, waardoor het doel van de diabetes mellitus-behandeling verandert: – versoepel eventuele voedingsbeperkingen; – zo min mogelijk bloedglucose controles. Strakke aanbevelingen zijn niet zinvol, doorgaans kan in de laatste levensfase bij het gebruik van orale medicatie eenmaal per week en bij insuline tweemaal per week met een glucosecontrole worden volstaan, afhankelijk van intake en conditie van de patiënt. – richt op bloedglucoses tussen 10 en 20 mmol/l, vermijd hypoglykemie. – verminder de dosis van orale medicatie wanneer de eetlust en/of het gewicht afnemen. – houd bij gebruik van metformine rekening met gastrointestinale bijwerkingen. – evalueer de noodzaak van corticosteroïden en wees alert op symptomen van hyperglykemie. – besteed aandacht aan vroege herkenning en behandeling van orale candida infectie of andere infecties. – bespreek en leg deze maatregelen uit aan patiënt en familie en noteer in dossier. – overweeg verwijzing/overleg met palliatief team.
10f	Bij een levensverwachting van slechts enkele dagen geldt dat: – als de patiënt bij bewustzijn is en de hyperglykemie symptomatisch is: controle glucose en bijregelen met kortwerkende insuline bij glucose > 20 mmol/l. – als patiënt niet bij bewustzijn is, in principe alle medicatie stopzetten (na bespreken met familie) en geen glucosecontroles meer doen.

Organisatie

van verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen

Beoordeelde brondocumenten: NHG-Standaard Diabetes Mellitus type 2 (2006); de NDF-Zorgstandaard: Transparantie en kwaliteit van diabeteszorg voor mensen met diabetes type 2 (2007); Stichting Langerhans. Protocol diabeteszorg hoogbejaarden in verzorgings- en verpleeghuizen (2009). Deze brondocumenten zijn aangevuld met overige literatuur, zie referenties in de literatuurlijst.

Uitgangsvragen

- Welke actoren zijn nodig voor optimale diabeteszorg in de diverse settings en welke verantwoordelijkheden en taken dienen zij te hebben?
- Welke kennis en vaardigheden zijn nodig om verantwoordelijkheden en taken te vervullen?
- Welke rol kunnen regionale netwerken spelen?

11.1 Actoren en hun verantwoordelijkheid en taken

Multidisciplinaire samenwerking is een voorwaarde voor het leveren van goede zorg, behandeling en begeleiding van ouderen met diabetes mellitus. Elk gebied vereist specifieke deskundigheid. Binnen de samenwerking dient duidelijk te zijn wie verantwoordelijk is voor welk deel van de zorg; hoe behandelplannen worden vastgelegd en hoe de onderlinge communicatie verloopt. Om de kwaliteit van zorg voor ouderen met diabetes mellitus te optimaliseren kan, met deze richtlijn als leidraad, een plan van aanpak en de implementatie ervan worden ontwikkeld.

Actoren voor optimale diabeteszorg

Huisarts: Is behandelaar en medisch eindverantwoordelijk voor het behandelplan van patiënten thuis en in het verzorgingshuis.

Praktijkondersteuner (POH): In veel huisartspraktijken is een POH aanwezig. Tweederde van alle patiënten met diabetes mellitus had in 2006 contact met een POH (Lemmens et al, 2008). Ook in het verzorgingshuis is de POH van de huisarts betrokken. De taken waarmee hij is belast omvatten vrijwel altijd diabetes mellitus, naast meestal ook de zorg voor patiënten met astma/COPD of hart/ vaatziekten (Houweling et al, 2006). Dit wordt mede veroorzaakt door het feit dat in de honoreringsstructuur een vergoeding is voor de POH, mits hij de controle van minimaal twee categorieën chronische patiënten op zich neemt. De POH werkt onder de verantwoordelijkheid van de huisarts.

Specialist ouderengeneeskunde: Richt zich vooral op kwetsbare ouderen en chronisch zieken, die in een verpleeghuis verblijven of in kleinschalige woonvoorzieningen. Specialist ouderengeneeskunde werken ook in verzorgingshuizen en ook steeds vaker in de zorg voor thuiswonende ouderen (extramurale zorg). Cure en care waarbij het behouden of bereiken van een zo optimaal mogelijk functioneren en kwaliteit van leven voorop staan, staan centraal. De specialist ouderengeneeskunde is medisch eindverantwoordelijk voor het behandelplan van patiënten in het verpleeghuis.

Nurse Practitioner (NP)/ Verpleegkundig specialist (VS): In de toekomst zal de specialist ouderengeneeskunde steeds meer gaan samenwerken met een NP. NP's zijn geschoold (tweejarige HBO-Mastersopleiding) om zelfstandig te werken in het grensgebied van het medische en het verpleegkundige domein. Na afronding is de NP Master in Advance Nursing Practice en kan de NP zich laten registreren als VS, een verpleegkundig expert. Voor het verpleeghuis /ouderenzorg betekent dit het specialisme 'chronische zorg'.

Praktijkverpleegkundige in het verpleeghuis: Sinds 2005 zijn de praktijkverpleegkundigen (ouderenzorg) in het verpleeghuis in opkomst en in 2009 werd 16,1% van specialisten ouderengeneeskunde ondersteund door een praktijkverpleegkundige (Bloemendaal et al, 2009). De praktijkverpleegkundige kan diabeteszorg overnemen van de arts; volgens protocol en onder eindverantwoordelijkheid van de arts. Een praktijkverpleegkundige is een post-HBO opgeleide verpleegkundige met kennis, inzicht en vaardigheden om triage, spreekuren en consulten te doen, maar ook de deskundigheid van een zorgteam in een instelling te bevorderen.

Diabetesverpleegkundige: Zowel in de huisartspraktijk, het verzorgingshuis als het verpleeghuis wordt soms een diabetesverpleegkundige ingezet (in dienst of betrokken vanuit de thuiszorg).

Physician assistant (PA): Sinds 2000 een nieuw beroep op HBO-masters niveau. De PA's maken onderdeel uit van het medisch domein en ondersteunen de artsen door medische taken voor een brede categorie patiënten binnen één specialisme zelfstandig uit te voeren. PA's voeren doorgaans geen verpleegkundige taken uit. PA's werken soms in een huisartsenpraktijk, nog zelden in de verpleeghuiszorg.

Verzorgende en/of verpleegkundige: De verzorgende en/of verpleegkundige draagt zorg voor een adequate uitvoering van de diabetescontroles bij de patiënt, aan de hand van afspraken zoals vastgelegd conform het protocol vastgesteld in het zorgleefplan. De verzorgende en/of verpleegkundige is bekwaam voor het prikken van de bloedsuiker en het spuiten van insuline. De verzorgende en/of verpleegkundige reageert adequaat op verschijnselen die duiden op een hypo of een hyper, of andere problemen die samenhangen met diabetes mellitus en schakelt zo nodig de praktijkverpleegkundige of arts in.

Multidisciplinaire teams (andere relevante disciplines): Voor de complexe diabeteszorg bij kwetsbare ouderen in de thuissituatie, verzorgingshuis of verpleeghuis is een multidisciplinaire aanpak nodig van tenminste de behandelend arts (huisarts of specialisten ouderengeneeskunde), verzorgenden en de POH-er of diabetes- of praktijkverpleegkundige. Daarnaast kan - afhankelijk van specifieke problemen bij de individuele diabetespatiënt - in de eerste lijn een diëtist, fysiotherapeut, ergotherapeut, (ouderen)psycholoog of podotherapeut worden geraadpleegd. En uiteraard in de tweede lijn afhankelijk van het vraagstuk een internist, neuroloog, klinisch geriatrater of oogarts. Het aantal betrokken disciplines verschilt per individuele patiënt. De hoofdbehandelaar blijft verantwoordelijk voor de medische zorg en het behandelplan, hierbij de belasting voor de patiënt in relatie tot de algehele conditie, overige diagnoses en ziekteprognose in acht nemend. Afsproken wordt welke (para)medici ingeschakeld dienen te worden en multidisciplinair wordt overlegd tijdens een multidisciplinair overleg (2x per jaar).

Taakverschuiving

Taakdelegatie bij diabeteszorg leidt tot verbetering van kwaliteit en de inzet van ondersteuners heeft een positief effect op de kwaliteit van zorg (Carey en Courtenay, 2007). Daarnaast kan taakverschuiving substantiële tijdswinst opleveren voor de arts (Bloemendaal et al, 2009). Veelal vervult de ondersteuner een brugfunctie tussen de behandelend arts en de verzorgenden en patiënten. Daarnaast is de ondersteuner vaker aanwezig. Hierdoor is er meer tijd en aandacht voor de patiënten, meer continuïteit in de zorg en kan er meer scholing en coaching van verzorgenden en verpleegkundigen plaatsvinden, waardoor zij hun kennis en vaardigheden verbeteren. Daarnaast wordt ook de zorginbreng in de artsenvakgroep als kwaliteitsverbetering beschouwd. Bij de herschikking van taken in de

zorg speelt de wet BIG een belangrijke rol. Deze wet stelt eisen aan de kwaliteit van beroepsuitoefening in de gezondheidszorg en aan de wijze waarop taken mogen worden overgedragen. Algemene aanwijzingen, instructies en aandachtspunten moeten in protocollen vastliggen.

Huisartsenpraktijk

In de huisartsenpraktijk zullen de patiënten door de praktijkondersteuner (POH) besproken moeten worden met de huisarts na het houden van een spreekuur. Hierbij komen de bevindingen van de praktijkverpleegkundige, het uitschrijven van recepten en de eventuele verwijzingen naar andere hulpverleners aan bod. De POH kan zelf selecteren welke patiënten besproken worden. Wanneer de patiënt stabiel is ingesteld en er geen andere problemen zijn, kan nabespreking achterwege blijven. Wel is het zinvol dat de arts de patiënt eenmaal per jaar zelf ziet. Dit kan bijvoorbeeld bij de jaarcontrole waarbij ook uitgebreider laboratoriumonderzoek wordt verricht. Door het vastleggen van gegevens in de computer zijn de huisarts en andere personen binnen de praktijk op de hoogte van de bevindingen tijdens het verpleegkundig spreekuur. De praktijkverpleegkundige kan zo nodig doorverwijzing regelen naar bijvoorbeeld een diëtiste, pedicure, podotherapeut of oogarts.

Conform de verschillende standaarden NHG-Standaard Diabetes Mellitus type 2 (2006) en de NDF-Zorgstandaard: Transparantie en kwaliteit van diabeteszorg voor mensen met diabetes type 2 (2007) wordt de zorg voor de ongecompliceerde patiënt met diabetes type 2 protocollair binnen de huisartsenpraktijk verricht, mits de expertise in de praktijk beschikbaar is. Daarnaast is insulinetherapie steeds meer gemeengoed aan het worden in de eerstelijns. Dit komt mede door de sterke groei van het aantal patiënten met diabetes mellitus type 2 én de opkomst van de POH. Insulinetherapie is ook goed uit te voeren in de eerstelijns. De NHG-Standaard stelt dat de huisarts insulinebehandeling kan toepassen, indien is voldaan aan een aantal randvoorwaarden, zoals:

- protocollaire opzet van de zorg;
- sluitend registratie-, afspraak- en oproepsysteem;
- structurele samenwerking met praktijkondersteuner, wijk- of diabetesverpleegkundige, diëtist en internist;
- afstemming van de zorg met andere hulpverleners, zoals podotherapeut en internist-nefroloog;
- periodieke evaluatie van bovengenoemde aspecten.

Gecompliceerde patiënten met diabetes staan onder behandeling van de specialist in de tweedelijns. Op het snijvlak van de eerste- en tweedelijns rijzen problemen, vooral bij ouderen die vaak ook hulp thuis nodig hebben. De tweedelijns artsen doen geen huisbezoeken, diabetesverpleegkundigen wel. De wijkverpleegkundige met voldoende expertise is hierbij zowel voor de huisarts als de internist onmisbaar. Het gaat bij deze oudere diabetespatiënten om continue, systematische, langdurige, multidisciplinaire zorg. Niet alleen de somatische diagnostiek is hierbij essentieel. De functionele, maatschappelijk/ sociale, psychiatrische en communicatieve diagnostiek zijn hierbij even belangrijk. Wat kan de patiënt nu, wat zou nog gewenst en haalbaar zijn en hoe is dat te realiseren? Dit vereist een integrale manier van werken waarbij – naast de arts – verpleegkundige, diëtist, fysiotherapeut, ergotherapeut en anderen (bijvoorbeeld oogarts, podotherapeut, psycholoog) samenwerken. Het is belangrijk dat de huisarts voor deze groep de regiefunctie heeft, met name als het gaat om medicatiebewaking.

Aanbevelingen

- 11a** Voor thuiswonende kwetsbare ouderen met diabetes mellitus is multidisciplinaire zorg nodig, geregisseerd door de huisarts met een grote rol voor de praktijkondersteuner. Structurele samenwerking met de diverse disciplines – eventueel ook met de specialist ouderengeneeskunde – is van groot belang. Structureel overleg tussen apotheker en behandelaar dient met het oog op evaluatie van de medicatie plaats te vinden.

Verzorgingshuis

In verzorgingshuizen is de prevalentie van diabetes mellitus 20 tot 30%; omgekeerd blijkt 30% van de bejaarden met diabetes boven de 80 jaar in een verzorgingshuis te verblijven (Protocol diabeteszorg hoogbejaarden in verzorgings- en verpleeghuizen. Stichting Langerhans, 2009).

In verzorgingshuizen wordt het grootste deel van de medische zorg door een huisarts gedaan, veelal in samenwerking met een POH. Voor ontregelingen en andere problemen wordt door de verzorgenden de huisarts ingeschakeld. Buiten 'kantooruren' kan een beroep gedaan worden op de huisartsenpost (HAP). De verzorgenden missen nogal eens elementaire basiskennis en er zijn veelal geen protocollen aanwezig. De afgelopen jaren zijn verschillende projecten gestart om de diabeteszorg in verzorgingshuizen te verbeteren, zoals het 'Protocol diabeteszorg hoogbejaarden in verzorgings- en verpleeghuizen'.

Aanbevelingen

- 11b** Scholing en kennis van verzorgenden, verpleegkundigen en artsen is belangrijk en protocollen zijn een voorwaarde voor goede kwaliteit van zorg. De praktijkondersteuner kan in het verzorgingshuis zowel de huisarts als ook de verzorgenden ondersteunen (bijvoorbeeld door het geven van scholing). Ook in verzorgingshuizen kan zonodig de specialist ouderengeneeskunde adviseren over de zorg aan patiënten met complexe problematiek.

Verpleeghuis

De specialist ouderengeneeskunde is medisch eindverantwoordelijk voor de diabeteszorg en stelt het behandelplan op. Voor de uitvoering van de diabeteszorg kan de praktijkverpleegkundige ingezet worden. In sommige verpleeghuizen verleent de praktijkverpleegkundige zelf aan de patiënt een consult. De praktijkverpleegkundige maakt afspraken met de arts over reguliere periodieke controles en legt dit vast in het zorgleefplan. De praktijkverpleegkundige let op de specifieke aandachtspunten bij ouderen met diabetes mellitus (valneiging, hypo's, cognitie en/of depressie, orthostatische hypotensie, eetpatroon en mogelijkheid tot bewegen). Ze houdt ook toezicht op het gebruik van goede prikpenningen, (geijkte) bloedglucosemeters, en insulinepenningen. Om de kwaliteit en samenhang te bewaken is een goede samenwerking tussen de behandelaar en de eerst verantwoordelijk verzorgende of teamleider van groot belang. Een mogelijkheid zou ook kunnen zijn het aanstellen van een verzorgende of verpleegkundige, die de diabeteszorg als aandachtveld heeft (Shojania et al, 2006). Ook hier geldt dat vastlegging van gegevens in een elektronisch dossier het delen van bevindingen tussen verschillende disciplines vergemakkelijkt.

Knelpunten

Specifieke diabetescontroles, zoals het jaarlijks doen van een gedetailleerd voetenonderzoek, worden meestal niet gedaan. Door de hoge werkdruk bij de artsen schieten kwartaalcontroles erbij in. Verzorgenden en verpleegkundigen missen hiervoor specifieke kennis. Multidisciplinaire samenwerking verloopt niet altijd optimaal. De zorg van ouderen met diabetes mellitus kan verbeterd worden door gestructureerde diabetescontroles.

Tabel 11a – Mogelijke taakverdeling van arts en praktijkverpleegkundige in het verpleeghuis bij diabetes mellitus (*Theeuwes, 2007*)

Taken / resultaatgebieden	Arts	Praktijkverpleegkundige
Signaleren	V	C
Diagnostiek		
Anamnese volgens protocol		V
Lichamelijk onderzoek volgens protocol	V	I
Aanvullend onderzoek volgens protocol	V	C
Beoordelen lichamelijk onderzoek volgens protocol	V	I
Beoordelen aanvullend onderzoek volgens protocol	V	C
Behandeling instellen	V	
Vervolgbehandeling volgens protocol	V	C
Vervolgbehandeling buiten protocol	V	
Controles volgens protocol regelen		V
Dagcurves prikken		V
Verwijzing diëtiste		V
Voetinspectie		V
Laboratorium-controle		V
Controle oogarts	V	C
Beoordelen controles		
Dagcurves beoordelen volgens protocol		V
Gewichtsverloop		V
Resultaten voetinspectie		V
Resultaten lab. Onderzoek	V	
Resultaten RR controle		V
Educatie patiënt		V
Scholing verpleging		V

V = verantwoordelijke, I = geïnformeerde, C = te consulteren

Aanbevelingen

- 11c** Specialistische diabeteszorg door praktijkverpleegkundige of andere gespecialiseerde verpleegkundige is een goede aanvulling voor de zorg aan de patiënt in verzorgings- en verpleeghuizen. Goede multidisciplinaire afstemming en samenwerking zijn essentieel. De communicatielijnen binnen het multidisciplinair team moeten kort en laagdrempelig zijn. Daarnaast is structureel overleg tussen apotheker en behandelaar van belang om medicatie te evalueren.

11.2 Benodigde kennis en vaardigheden

Op basis van de Wet BIG zorgen de arts en praktijkverpleegkundige zelf voor hun eigen professionele bijscholing op het gebied van diabeteszorg. Ze zijn verantwoordelijk voor het bijhouden van (en inspelen op) nieuwe ontwikkelingen en/of behandelmethoden. De verzorgenden moeten jaarlijks bijgeschoold worden op specifieke diabetesonderwerpen, bijvoorbeeld 'het doen van een betrouwbare glucosemeting' en het 'spuiten van insuline met de insulinepen'. Deze scholingen kunnen worden gegeven door de praktijk- of diabetesverpleegkundige of nurse practitioner.

Andere aanvullende scholingsonderwerpen:

- diabetes algemeen
- ontregeling van de bloedsuiker
- voedingsadvies bij diabetes mellitus
- voetverzorging bij diabetes

11.3 Betekenis van lokale netwerken

Zorgaanbieders zoeken steeds vaker samenwerkingsverbanden om te komen tot betere organisatie van zorg en dus tot een beter product. Deze samenwerkingsverbanden kunnen optimale zorg- en dienstverlening aan de patiënt realiseren. Bijvoorbeeld door het ontwikkelen en implementeren van ketenzorgprogramma's om zorgprocessen beter te laten aansluiten.

Huisartsen gaan steeds meer over op het vormen van een diabetes zorggroep (DZG). Dit houdt in dat een aantal (10-30) huisartsen met elkaar afspraken maken hoe de diabeteszorg wordt ingevuld. Zij krijgen dan een budget van de zorgverzekeraars waaruit de gehele ketenzorg moet worden gefinancierd. De DZG sluit zorgcontracten met de overige hulpverleners: diëtist, fysiotherapeut, laboratorium, oogarts (oogfundusfotografie). Alle ingeschreven patiënten met diabetes mellitus waar de huisarts hoofdbehandelaar is, vallen onder deze projecten, dus ook de bewoners van verzorgingshuizen. In het verpleeghuis zijn in het algemeen de andere benodigde disciplines aanwezig en is alleen het maken van goede afspraken over de zorg nodig. Oogfunduscontrole moet hier meestal wel apart geregeld worden met de desbetreffende specialist uit een ziekenhuis. Dit kan ook door middel van de optometrist aan huis.

Zorgverlening loopt beter en sneller als de zorg in samenhang wordt aangeboden. Uitgangspunt hierbij is de wens van ouderen met diabetes mellitus om zo lang en zo goed mogelijk zelfstandig te kunnen functioneren in de eigen woonomgeving. Een samenwerkingsverband kan ook een rol vervullen in het aanbieden van kennis en advies.

Er zijn voorbeelden vanuit het programma DiabeteszorgBeter (Noordoost Nederland) met een gestructureerde ketenaanpak van de diabeteszorg. Hierbij vormt het kenniscentrum voor Ketenzorg een centrale schakel. Het kenniscentrum geeft mogelijkheden voor onderwijs, innovatie en advies en draagt bij aan ontwikkeling en implementatie van ICT-toepassingen. Maar ook samenwerking met apothekers, bijvoorbeeld om kwaliteit te verbeteren van informatieoverdracht, polyfarmacie, therapietrouw en organisatie van farmaceutische zorg.

Vanuit een zorginstelling met goede diabeteszorg kan ook een advies- en behandelcentrum ingericht worden met mogelijkheden van consulten voor ouderen met diabetes mellitus in de regio. Naast een consult bij een specialist ouderengeneeskunde en een praktijkverpleegkundige, kan de oudere met diabetes mellitus ook een beroep doen op andere deskundigen, zoals een diëtist, fysiotherapeut, ergotherapeut, psycholoog. De huisarts blijft dan echter de hoofdbehandelaar.

Indicatoren

verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen

Bron: P. Shekelle en S. Vijan. Quality Indicators for the Care of Diabetes Mellitus in Vulnerable Elders. JAGS 2007; 55:S312–S317.

12.1 Toelichting

De kwaliteit van zorg kan met behulp van verschillende instrumenten worden vastgesteld, zoals via bij- en nascholing, visitatie, certificatie, audits en kwaliteits-indicatoren. Een indicator is een meetbaar element (meestal een getal, percentage of ratio) van zorgverlening dat een signalerende functie heeft met betrekking tot de kwaliteit van de betreffende zorg(verlener). Een kwaliteitsindicator is daarmee geen directe maat voor kwaliteit, maar wijst eerder op een bepaald aspect van het functioneren en kan daarom aanleiding zijn tot nader onderzoek. Het gaat hier dan ook om de kern van de kwaliteitszorg: het meten van kwaliteit op onderdelen van zorg en vervolgens op grond van die meting het eventueel invoeren van verbeteringen.

Voor de kwaliteit van zorg worden drie belangrijke dimensies onderscheiden: structuur, proces en uitkomst van zorg. Overeenkomstig dit onderscheid worden indicatoren als volgt ingedeeld:

- A structuurindicatoren: geven informatie over de organisatie/equipage van een systeem en/of de omstandigheden. Een voorbeeld van dit type indicator is: 'De behandelend arts laat bij alle opname van kwetsbare ouderen in het verzorgingshuis of verpleeghuis een nuchtere bloedglucose- en/of een HbA1c-bepaling doen'.
- B procesindicatoren: volgen een serie incidenten tijdens een onderzoek en/of behandeling. Een voorbeeld van een dergelijke indicator: 'Percentage kwetsbare ouderen met diabetes mellitus bij wie tijdens twee opeenvolgende consulten een verhoogde systolische bloeddruk (>160 mmHg) werd gemeten, bij wie binnen een maand een behandelplan is gemaakt waarin wordt beschreven of, en zo ja hoe, de bloeddruk wordt behandeld (streefwaarde: 90%) uitzondering: omkeerbare oorzaken van de hoge bloeddruk of andere rechtvaardiging van de verhoogde bloeddruk'.
- C uitkomstindicatoren: richten zich op product c.q. effect van de geleverde zorg. De werkgroep is van mening dat bij deze richtlijn geen effectieve en onderbouwde uitkomstindicatoren te formuleren zijn.

Kwaliteitsindicatoren kunnen zowel voor interne sturing als voor externe verantwoording worden gebruikt. Zorgaanbieders kunnen met indicatoren de kwaliteit van de zorg bewaken en verbeteren. En bepalen welke verbeteracties prioriteit hebben. Met indicatoren kunnen instellingen ook rekenschap aan verzekeraars, beleidsmakers en consumenten over hun zorgverlening afleggen.

De kwaliteitsindicatoren in deze richtlijn zijn interne indicatoren en gericht op het meten en verbeteren van de kwaliteit van de zorg(verlener). De kwaliteitsindicatoren zijn opgesteld aan de hand van de aanbevelingen in deze richtlijn. Daarbij is gekeken naar het te verwachten verbeterpotentieel. Dat wil zeggen: kwaliteitsindicatoren zijn ontwikkeld voor die onderdelen van het zorgproces waarbij verwacht wordt dat daar de meeste winst te behalen is.

In de literatuur is gezocht naar kwaliteitsindicatoren die speciaal bedoeld zijn voor kwetsbare ouderen met diabetes mellitus en een uitwerking zijn van de eigen kernaanbevelingen. Dit heeft het volgende artikel opgeleverd: Shekelle P en Vijan

S. Quality Indicators for the Care of Diabetes Mellitus in Vulnerable Elders. JAGS 2007; 55:S312–S317.

Dit artikel is vervolgens gebruikt voor het opstellen van aanvullende potentiële indicatoren. De richtlijnwerkgroep heeft daarna een voorstel met verschillende indicatoren beoordeeld op:

- a. Mogelijkheid voor betrokken zorgverleners om de uitkomst van de indicator te beïnvloeden
- b. Relevantie voor patiënten en zorgverleners
- c. Heldere concrete definities van de opgestelde indicator en de samenstellende elementen
- d. Indicator gebaseerd op sterke of zwakke aanbevelingen
- e. Eventuele risico's / nadelen door gebruik van de opgestelde indicator
- f. Mate waarin benodigde gegevens voor indicator beschikbaar of makkelijk te registreren zijn

In paragraaf 12.2 wordt beschreven welke indicatoren zijn geselecteerd en haalbaar zijn gebleken. Als men binnen de organisatie kwaliteit van diabeteszorg wil meten kan (een keuze van) deze indicatoren daarvoor en hulpmiddel zijn. Hiervoor wordt argumentatie aangegeven in de bijgevoegde tabel. De werkgroep is overigens van mening dat hiervoor een geautomatiseerd (behandel)dossier een randvoorwaarde is.

12.2 Geselecteerde Indicatoren

Structuurindicatoren

1. De behandelend arts laat bij alle opnames van kwetsbare ouderen in het verzorgingshuis of verpleeghuis een nuchtere bloedglucose- en/of een HbA1c bepaling doen (ja/nee).
2. Alle kwetsbare ouderen en hun mantelzorger/familie ontvangen bij vaststelling van de diagnose diabetes mellitus goede* diabeteseducatie.
**Deze betreft de wijze van behandeling van diabetes, factoren die hypo- en hyperglykemie uitlokken, de preventie daarvan, symptomen en monitoring, mogelijkheid en wijze van zelfzorg, wenselijkheid van beweging en juiste voedingspatroon, mogelijkheid van complicaties en preventie daarvan. Deze diabeteseducatie wordt afgestemd op het cognitieve vermogen van de patiënt (ja/nee).*
3. Bij de periodieke evaluatie van de gezondheidstatus van de kwetsbare oudere met diabetes mellitus wordt altijd ook het cognitief en fysiek functioneren, het medicatiebeleid, het voedingspatroon en de voedingstatus alsmede de mogelijkheid van zelfzorg door de patiënt betrokken (ja/nee).

Procesindicatoren

4. Percentage kwetsbare ouderen met diabetes mellitus bij wie tijdens twee opeenvolgende consulten een verhoogde systolische bloeddruk (>160 mmHg) werd gemeten, bij wie binnen een maand een behandelplan is gemaakt waarin wordt beschreven of, en zo ja hoe, de bloeddruk wordt behandeld (streefwaarde: 90%). Uitzondering: omkeerbare oorzaken van de hoge bloeddruk of andere rechtvaardiging van de verhoogde bloeddruk.
5. Percentage kwetsbare ouderen bij wie na diagnose diabetes mellitus een fundusonderzoek is gedaan onder verantwoordelijkheid van een oogarts (streefwaarde: 90%).
6. Percentage kwetsbare ouderen met diabetes mellitus en bij wie minstens jaarlijks een voetonderzoek is gedaan (streefwaarde: 90%).
7. Percentage kwetsbare ouderen met diabetes mellitus en met proteïnurie aan wie een ACE-remmer of angiotensine-receptor blocker is voorgeschreven (streefwaarde: 90%).
8. Percentage artsen, verpleegkundigen en verzorgenden betrokken bij de zorg voor oudere mensen met diabetes dat jaarlijks geschoold is om symptomen van diabetes mellitus bij kwetsbare ouderen te herkennen en te behandelen c.q. te verzorgen (streefwaarde: 90%).

Tabel 12a – Argumentatie werkgroep voor geselecteerde kwaliteitsindicatoren

Indicator	Setting	Relevantie patiënten & zorg-verleners	Heidere concrete definities indicator	gebaseerd op sterke of zwakke aanbevelingen	Risico's / nadelen bij gebruik indicator
De behandelend arts laat bij opname van kwetsbare ouderen in het verzorgingshuis of verpleeghuis een nuchtere bloedglucose- en/of een HBA1c bepaling doen	Verzorgingshuis/ verpleeghuis	Ja	Ja	Zwak	Nee
Alle kwetsbare ouderen en hun mantelzorg/familie ontvangen bij vaststelling van de diagnose diabetes mellitus goede diabetes-educatie.	Alle	Ja	Ja	Zwak	Nee
Bij de periodieke evaluatie van de gezondheidstatus van de kwetsbare oudere met diabetes mellitus wordt altijd ook het cognitief en fysiek functioneren, het medicatiebeleid, het voedingspatroon en de voedingstatus alsmede de mogelijkheid van zelfzorg door de patiënt betrokken	Alle	Ja	Ja	Verschillend	Nee
% kwetsbare ouderen met diabetes mellitus bij wie tijdens twee opeenvolgende consulten een verhoogde systolische bloeddruk (>160 mmHg) werd gemeten, bij wie de bloeddruk binnen 1 maand (non-) farmacologisch wordt behandeld	Alle	Ja	Ja	Sterk	Nee
% kwetsbare ouderen bij wie na diagnose diabetes mellitus een fundusonderzoek is gedaan onder verantwoordelijkheid van een oogarts	Alle	Ja	Ja	Zwak	Nee
% kwetsbare ouderen met diabetes mellitus en bij wie minstens jaarlijks een voetonderzoek is gedaan.	Alle	Ja	Ja	Zwak	Nee

Vervolg – Tabel 12a

Indicator	Setting	Relevantie patiënten & zorg-verleners	Heldere concrete definities indicator	gebaseerd op sterke of zwakke aanbevelingen	Risico's / nadelen bij gebruik indicator
% kwetsbare ouderen met diabetes mellitus en met proteïnurie aan wie een ACE-remmer of angiotensine-receptor blocker is voorgeschreven	Alle	Ja	Ja	Sterk	Nee
% artsen, verpleegkundigen en verzorgenden betrokken bij de zorg voor oudere mensen met diabetes dat jaarlijks geschoold is om symptomen van DM bij kwetsbare ouderen te herkennen en te behandelen cq te verzorgen	Alle	Ja	Ja	Redelijk	Nee

Verantwoording

werkwijze, juridische consequenties en herziening

13.1 Verantwoording werkwijze richtlijnwerkgroep

In de eerste bijeenkomst is de taakopdracht vastgesteld en het onderwerp en de patiëntendoelgroep verder afgebakend op basis van een knelpuntanalyse onder verschillende partijen die te maken krijgen met kwetsbare ouderen met diabetes die thuis of in verzorgings- of verpleeghuizen wonen. In de tweede bijeenkomst werden de werkgroepleden ingewerkt in de EBRO-methodiek van richtlijnontwikkeling, en werden de PICO-uitgangsvragen uitgewerkt en geprioriteerd, en werden taken over de werkgroepleden verdeeld.

De wetenschappelijke onderbouwing van de huidige richtlijn is in belangrijke mate gebaseerd op literatuur uit bestaande (buitenlandse) richtlijnen. Aangezien geen van deze richtlijnen specifiek betrekking heeft op kwetsbare ouderen heeft de richtlijnwerkgroep steeds de toepasbaarheid van deze evidentie voor kwetsbare ouderen beoordeeld. Waar de commissie van oordeel was dat dit niet of slechts ten dele het geval was, is dit onder het kopje overige overwegingen geëxpliciteerd. Daarbij is rekening gehouden met bestaande Nederlandse publicaties zoals de NHG-standaard diabetes mellitus, de NIV-richtlijnen en het protocol van de Stichting Langerhans.

Na verschillende searches werd de evidence in gevonden literatuur beoordeeld met de EBRO-methodiek door de richtlijnmethodoloog Hans de Beer. Zie paragraaf 13.2 voor de brondocumenten, wijze van beoordeling en algemene zoekstrategieën. In paragraaf 13.3 zijn de aanvullende zoekstrategieën per hoofdstuk weergegeven.

De samenvatting van de literatuur, de overige overwegingen en de aanbevelingen zijn in zes bijeenkomsten door de werkgroepleden becommentarieerd en vervolgens tekstueel aangepast. De vernieuwde versies zijn nogmaals ter discussie voorgelegd. Na verwerking van de commentaren zijn de conceptteksten door de werkgroepleden geaccordeerd en voorgelegd aan de Verenso-commissie richtlijnontwikkeling die de concept richtlijn heeft getoetst aan de taakopdracht en op de wijze waarop literatuur is gezocht en beoordeeld.

De richtlijn is vervolgens ter commentaar voorgelegd aan beroepsbeoefenaren van de betrokken beroepsgroepen en aan organisaties en personen met expertise op het gebied van verantwoorde diabeteszorg, verpleegkundige vraagstukken en het patiëntenperspectief.

Er is een proefimplementatie uitgevoerd om de richtlijn te toetsen aan de praktijk van specialisten ouderengeneeskunde, huisartsen en verpleegkundigen. Vervolgens is de conceptringlijn aangepast en ter autorisatie voorgelegd.

13.2 Brondocumenten en beoordeling van literatuur

Bij adaptatie van richtlijnen geldt als uitgangspunt dat de richtlijn recent moet zijn, omdat anders het gevaar bestaat van veroudering van een deel van de evidence waarop de aanbevelingen zijn gebaseerd. Onderzoek van (Shekelle, 2001) wijst uit dat niet meer dan 90% van door literatuur onderbouwde aanbevelingen na circa 3,6 jaar nog valide zijn. Daarom is in augustus 2009 in PubMed en in de database van het Guidelines International Network gezocht naar Engelstalige evidencebased richtlijnen met betrekking tot management

van diabetes mellitus bij (kwetsbare) ouderen, die vanaf 1 januari 2007 werden gepubliceerd:

- in Guidelines International Network: met trefwoord diabetes in combinatie met Guidelines;
- op <http://www.artsenapotheker.nl/richtlijnen>: met trefwoord diabetes;
- op websites van British Geriatric Society en American Geriatric Society: met trefwoord diabetes;
- n PubMed: (diabetes mellitus) AND English(lang) AND ("aged"(MeSH Terms) OR "aged, 80 and over"(MeSH Terms)).

In de gevonden documenten is handmatig gekeken of de gevonden richtlijnen specifiek voor ouderen waren bedoeld. Vervolgens is beoordeeld in hoeverre de gevonden richtlijnen evidencebased waren door systematische literatuursearches te doen, de methodologische kwaliteit van de literatuur te beoordelen en het graderen van aanbevelingen / conclusies.

Omdat er geen relevante richtlijnen gevonden werden geldend voor (kwetsbare) ouderen werd daarna gezocht naar Engelstalige evidencebased richtlijnen met betrekking tot management van diabetes mellitus bij (kwetsbare) ouderen, die vanaf 1 januari 2000 werden gepubliceerd.

Dit leverde de publicatie op: Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA; California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc. 2003 May;51(5 Suppl Guidelines):S265-80. Deze richtlijn was vanwege de gedateerdheid van veel literatuur beperkt bruikbaar voor adaptatie. Wel is deze AGS richtlijn als volgt benut:

1. In deze richtlijn wordt sterk benadrukt dat de baten van een interventie zich veelal na verloop van tijd manifesteren en dat deze tijd te lang kan duren voor groepen van ouderen met een (zeer) beperkte levensverwachting: 'For older persons, whose life expectancy may be shorter than the time needed to benefit from an intervention, a key clinical issue is the expected time horizon for benefit from specific interventions' (pag.266). De richtlijnwerkgroep heeft- waar dit relevant was - deze time-to-benefit steeds geïncorporeerd in de overige overwegingen, die naast het beschikbare bewijs uit de literatuur zijn gebruikt voor het formuleren van aanbevelingen.
2. In deze richtlijn worden diverse geriatrische syndromen genoemd, zoals cognitieve stoornissen, polyfarmacie of depressie, die het bieden van gepaste zorg rond diabetes mellitus in de weg kunnen staan, wanneer deze niet herkend worden. De richtlijnwerkgroep vond deze thema's belangrijk genoeg om daaraan in de eigen richtlijn aandacht te schenken.
3. Deze richtlijn is benut als een frame voor het ordenen van de richtlijntekst, en tot slot.
4. Het hoofdstuk over preventie van complicaties is voor wat betreft de onderdelen diabetische voet en diabetische retinopathie een bewerking van de tekst uit deze richtlijn. Hierbij is overigens rekening gehouden met de aanbevelingen uit relevante Nederlandse richtlijnen.

Vanwege het ontbreken van latere evidencebased diabetes richtlijnen specifiek voor (kwetsbare) ouderen is daarna in augustus 2009 gezocht naar evidence-based diabetes richtlijnen zonder leeftijdsbeperking, in PubMed en in de database van het Guidelines International Network. Van de gevonden richtlijnen kwam de NICE-richtlijn 'National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008', als meest evidence-based richtlijn naar voren: de literatuurzoekstrategie is gedocumenteerd, de wijze waarop de beoordeling van de (methodologische kwaliteit van de) literatuur geschiedde, wordt beschreven; voorts zijn er evidence-tabellen beschikbaar waarin de studies samengevat en beoordeeld worden. Bovendien is er een helder onderscheid tussen conclusies op basis van de evidentie en de overwegingen die een rol hebben gespeeld in het opstellen van aanbevelingen.

De NICE-richtlijn is voor een aantal onderdelen gebruikt en bewerkt:

- paragraaf over antihypertensiva in hoofdstuk over cardiovasculair risicomanagement;
- hoofdstuk over farmacologische glykemische controle;
- paragraaf over diabetische nefropathie in hoofdstuk over preventie van complicaties.

De literatuur uit de NICE-richtlijn is geactualiseerd op basis van literatuur die hetzij in PubMed of Cochrane Library (Cochrane Reviews) is gevonden hetzij door werkgroepleden werd aangedragen.

Bij het formuleren van overige overwegingen en aanbevelingen is ook gebruik gemaakt van enkele Nederlandse of andere buitenlandse richtlijnen. Dit betreft de NHG-standaard over Diabetes mellitus type 2, de richtlijnen Diabetische Nefropathie, Polyneuropathie en Diabetische voet en Diabetische Retinopathie, Clinical Guidelines for type 2 Diabetes Mellitus van de European Union Geriatric Medicine Society, Conceptrichtlijn Behandeling van tabaksverslaving Herziening, Hyperlipidemierichtlijn Proeftuin Farmacie Groningen, Richtlijn Dementie, richtlijn Goede voeding van de Gezondheidsraad, richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol, De LEVV-richtlijn Omgaan met afweergedrag bij eten en drinken van bewoners met dementie en het protocol Diabeteszorg in verzorgingshuizen en verpleeghuizen van de Stichting Langerhans.

Op basis van de titels en de abstracts is geselecteerd welke artikelen een mogelijk antwoord op de uitgangsvraag konden geven. Het volledige artikel werd vervolgens opgevraagd en beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek. Vervolgens werd de mate van bewijs gegradeerd aan de hand van de hieronder beschreven indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies.

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste	twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau	
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

De beschouwing van de gepubliceerde literatuur is samengevat in een conclusie, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven. Hiervoor is de volgende indeling gehanteerd:

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2, met consistent resultaat
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Naast het bewijs uit de literatuur zijn ook andere aspecten van belang om te komen tot een aanbeveling. Deze aspecten zijn onder andere het patiëntenperspectief, organisatorische aspecten en kosten. Deze worden besproken onder het kopje 'overige overwegingen'.

De uiteindelijke aanbeveling is het resultaat van de wetenschappelijke conclusie, waarbij de overige overwegingen worden betrokken. Hierbij dient te worden opgemerkt dat een wetenschappelijke conclusie met een lage bewijskracht alsnog kan leiden tot een sterke aanbeveling.

13.3 In paragraaf 13.3 staan de aanvullende zoekstrategieën voor specifieke paragrafen vermeld:

2 – Diagnostiek van DM bij kwetsbare ouderen

Beoordeeld brondocument: NHG-standaard DM type 2 (2006) aangevuld met met overige gevonden en aangedragen literatuur, zie referenties in de literatuurlijst.

3 – Screenen op diabetes mellitus en andere cardiovasculaire risicofactoren

Beoordeelde brondocumenten: European Union Geriatric Society: Clinical Guidelines for type 2 Diabetes Mellitus (2004); Gezondheidsraad Screening op type 2 diabetes (2004); NHG-standaard DM type 2 (2006); AMDA. The Challenges and Opportunities of Managing Diabetes in Long-Term Care (2008). Deze brondocumenten zijn aangevuld met overige literatuur, zie referenties in de literatuurlijst.

4 – Symptomen van Hypo- en hyperglykemie bij kwetsbare ouderen

Beoordeelde brondocumenten: NHG-standaard DM type 2 (2006); AMDA. The Challenges and Opportunities of Managing Diabetes in Long-Term Care (2008), www.diabetesfederatie.nl. Gezocht in Medline en aangevuld met overige gevonden en aangedragen literatuur, zie referenties in de literatuurlijst.

5 – Cardiovasculair risicomanagement bij kwetsbare ouderen met DM

Beoordeelde brondocumenten: American Geriatric Society. Guidelines for Improving the Care of the Older Person with Diabetes Mellitus (2003); European Diabetes Working Party for Older People 2001-2004 (2004). Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus; NHG-standaard DM type 2 (2006); National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update 2008); American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (2008); Stichting Langerhans. Protocol diabeteszorg hoogbejaarden in verzorgings- en verpleeghuizen (2009); CBO-richtlijn Behandeling van tabaksverslaving (herziening 2009). ADA/AHA/ACC/ACCF. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Incidenten in People With Diabetes (2010); CBO-richtlijn Hartfalen (2010); CBO-richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (update verwacht 2011). Deze brondocumenten zijn aangevuld met overige literatuur, zie toelichting search hieronder en referenties in de literatuurlijst.

5.5.1 – Voedingstherapie

Aanvullend gezocht in PubMed

- d.d. 24-12-2009 met trefwoorden meta-analysis(tw) AND plant sterols(tw)
- d.d. 24-12-2009 met trefwoorden: plant sterols(tw) AND safety(tw) AND systematic(sb).

5.5.2 – Lipidenverlagende medicatie

Aanvullend in PubMed gezocht naar systematische reviews op basis van Related Articles van Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, Faas FH, Anderson JW. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). Arch Intern Med. 2002 Dec 9-23;162(22):2597-604. PubMed PMID: 12456232.

5.5.3 – Bijwerkingen van lipidenverlagende interventies

Aanvullend gezocht in PubMed naar attitudes met trefwoorden: Statins/adverse effects (Mesh) AND systematic(sb) AND elderly, en Niacin/adverse effects"(Mesh) AND elderly AND systematic(sb)

6 – Glykemisch management kwetsbare ouderen met DM

Beoordeelde brondocumenten: NHG-standaard DM type 2 (2006); National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update 2008); Stichting Langerhans. Protocol diabeteszorg hoogbejaarden in verzorgings- en verpleeghuizen (2009). Deze brondocumenten zijn aangevuld met overige literatuur, zie toelichting search hieronder en referenties in de literatuurlijst.

6.2 – Monitoring

Aanvullend gezocht in PubMed d.d. 3 december 2009. Trefwoorden: ("frequency"(All Fields)) AND monitoring(All Fields) AND ("hemoglobin a, glycosylated"(MeSH Terms) OR "glycosylated hemoglobin a"(All Fields) OR "hba1c"(All Fields)) AND ("aged"(MeSH Terms) OR "aged"(All Fields) OR "elderly"(All Fields)).

7 – Preventie van Diabetische retinopathie en Diabetische voet bij kwetsbare ouderen

Beoordeelde brondocumenten: California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus (2003); CBO-richtlijn Retinopathie (2006); CBO-richtlijn Diabetische voet (2006); CBO-richtlijn Nefropathie (2006); National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update 2008). Zie toelichting search hieronder en referenties in de literatuurlijst.

7.1 / 7.2 – Preventie van Diabetische retinopathie en Diabetische voet bij kwetsbare ouderen

Bron: Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA; California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc. 2003 May;51(5 Suppl Guidelines):S265-80. Zie toelichting search hieronder en referenties in de literatuurlijst. Aanvullend gezocht in PubMed d.d. 17-05-2010. Trefwoorden: diabetes (tw) AND (prevention (tw)) AND (ulceration(tw) OR amputation(tw)).

7.3 – Diabetische nefropathie

Bron: National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008' Literatuur update in PubMed d.d. 17-05-2010. Trefwoorden: diabetes (tw) AND (prevention (tw)) AND (ulceration(tw) OR amputation(tw)).

8 – DM en geriatrische syndromen

Beoordeelde brondocumenten: American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, American Academy of Orthopedic Surgeons Panel on Falls Prevention. Guideline for the prevention of falls in older persons (2001); California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus (2003); CBO-richtlijn valincidenten bij ouderen, preventie van (2004), CBO- richtlijn Urine incontinentie bij vrouwen (2010); Verenso-Richtlijn Pijnherkenning en behandeling bij kwetsbare ouderen (verwacht in 2011). Zie toelichting search hieronder en referenties in de literatuurlijst.

8.2 – Polyfarmacie

Aanvullend gezocht in PubMed 15-03-10 o.b.v. related articles van Hanlon et al, 1996

9 – Diabeteseducatie en voeding bij kwetsbare ouderen

Beoordeelde brondocumenten: Nationaal Kompas Volksgezondheid (2009), NDF-Voedingsrichtlijn bij diabetes (2010). Deze brondocumenten zijn aangevuld met overige literatuur, zie toelichting serach hieronder en referenties in de literatuurlijst.

9.1 – Therapietrouw van ouderen met diabetes

Aanvullend gezocht in PubMed d.d. 7 januari 2010 met (*Patiënt Education as Topic (Mesh) OR "Patiënt Compliance"(Mesh)) AND diabetes mellitus (tw) AND elderly AND meta-analysis(tw), en met "Patiënt Compliance"(Mesh)) AND elderly AND meta-analysis(tw)

9.2 – Aanpak goede diabeteseducatie

Bronnen: RIVM: Nationaal Kompas Volksgezondheid. www.voedingscentrum.nl
Aanvullend gezocht in PubMed

- d.d. 11-01-2010 m.b.v. related articles van Padgett D, Mumford E, Hynes M, Carter R. Meta-analysis of the effects of educational and psychosocial interventions on management of diabetes mellitus. J Clin Epidemiol. 1988;41(10):1007-30).
- d.d. 14-01-2010 naar systematische reviews ob.v. related articles van Agurs-Collins TD, Kumanyika SK, Ten Have TR et al. A randomized controlled trial of weight reduction and exercise for diabetes management in older African-American subjects. Diabetes Care 1997;20:1503-1511.
- d.d. 11-01-2010 naar systematische reviews met behulp van related articles van Litzelman DK, Slemenda CW, Langefeld CD, Hays LM, Welch MA, Bild DE, Ford ES, Vinicor F. Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patiënts with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1993 Jul 1;119(1):36-41.

10 – Diabetes mellitus en palliatief of symptomatisch beleid

Beoordeeld brondocument: LEVV-richtlijn Omgaan met afweergedrag bij eten en drinken van bewoners met dementie (2009). Dit brondocument is aangevuld met overige literatuur, zie toelichting search hieronder en referenties in de literatuurlijst. Aanvullend gezocht in PubMed met trefwoorden diabetes mellitus, terminal, palliative, dementia and palliative care, advanced cancer.

11 – Organisatie van zorg

Beoordeelde brondocumenten: NHG-Standaard Diabetes Mellitus type 2 (2006); de NDF-Zorgstandaard: Transparantie en kwaliteit van diabeteszorg voor mensen met diabetes type 2 (2007); Stichting Langerhans. Protocol diabeteszorg hoogbejaarden in verzorgings- en verpleeghuizen (2009) Deze brondocumenten zijn aangevuld met overige literatuur, zie referenties in de literatuurlijst.

12 – Indicatoren voor verantwoorde diabeteszorg

brondocument: P. Shekelle en S. Vijan. Quality Indicators for the Care of Diabetes Mellitus in Vulnerable Elders. JAGS 2007; 55:S312-S317.

13.4 Juridische aspecten

De juridische betekenis van richtlijnen ligt op het verlenen van kwalitatief verantwoorde zorg. Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op evidence gebaseerde aanbevelingen. Een zorgverlener dient aan deze standaard te voldoen om verantwoorde zorg te verlenen. De aanbevelingen zijn hoofdzakelijk gebaseerd op de 'gemiddelde kwetsbare oudere' en daardoor kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie afwijken van de richtlijn. Soms is afwijken van de richtlijn zelfs noodzakelijk als de situatie van de patiënt dat vereist. Afwijkingen komen minder vaak voor dan door de beroepsgroep wordt ingeschat. Afwijking van in richtlijnen opgenomen normen dienen beargumenteerd te worden. Het is daarom sterk aan te raden deze argumentatie ook kort en duidelijk in het dossier aan te tekenen.

13.5 Herziening

Als hiervoor subsidie beschikbaar is zal na vijf jaar (2016) een herziening plaatsvinden, tenzij ontwikkelingen op het gebied van diabeteszorg bij kwetsbare ouderen en de beoordeling van de klinische relevantie hiervan een eerdere herziening noodzakelijk maken.

Nieuwe wetenschappelijke inzichten worden beoordeeld op de wijze, die op dat moment gebruikelijk is. Wijzigingen die tot doel hebben de inhoud van de aanbevelingen te veranderen (herzieningen), worden ter autorisatie aangeboden aan de autorisatiecommissies van de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen. Wijzigingen die geen inhoudelijke verandering van de aanbeveling tot gevolg hebben (bijstellingen), worden niet ter autorisatie aangeboden. Het gaat hier bijvoorbeeld om extra literatuuronderbouwingen. Het bureau van Verenso bewaakt dit proces.

Lijst van gehanteerde afkortingen

ACC American College of Cardiology

ACCF American College of Cardiology Foundation

ACE-remmers Medicijnen die de werking van angiotensine-converting enzyme (ACE) remmen

ACR albumine:creatinine ratio

ADA American Diabetes Association

AGS American Geriatrics Society

AHA American Heart Association

AMDA American Medical Directors Association

AVVV Nu Verpleging & Verzorging Nederland (V&VN) genoemd, zie www.venvn.nl

BI Betrouwbaarheidsinterval zie ook bijlage A glossarium

Wet BIG Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg

BMI De Body Mass Index (BMI) is een index voor het gewicht in verhouding tot lichaamslengte. De BMI geeft een schatting van het gezondheidsrisico van het lichaamsgewicht.

ATT Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration

CBAG Coronary artery bypass grafting (CABG) ook wel bypassoperatie genoemd

CBO bv Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg, voorheen centraal begeleidingsorgaan

CCTC Cholesterol treatment trialist collaborators

CG-formule Formule Cockcroft-Gault, voor uitleg en betekenis zie 7.3

Cochrane Library / Cochrane review

Verzameling databanken voortgekomen uit de Cochrane Collaboration, met als belangrijkste bestanden: a) Cochrane Database of Systematic Reviews, hiervan staan de meeste samenvattingen ook in PubMed en b) Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), dit zijn op kwaliteit beoordeelde systematische reviews die geen Cochrane reviews zijn

CHZ Coronaire hartziekten

CI Creatinine index

COPD 'Chronic Obstructive Pulmonary Disease' = een verzamelnaam voor chronische obstructieve longziekten waaronder bronchitis long emfyseem en astma

CVRM Cardiovasculair Risicomanagement

CVA Cardiovasculair accident

DPP-4 remmers dipeptylpeptidase-4 remmers, voor werking zie 6.4.3

DM Diabetes Mellitus te verdelen in type 1 (T1DM) en type 2 (DM2)

DWR Delayed Word Recall test om cognitieve stoornissen mee te signaleren

DZG Diabeteszorggroep, zie uitleg in 11.3

EBRO-methodiek Methodiek voor het ontwikkelen van evidencebased richtlijnen, zie toelichting in hoofdstuk 8 van deel 2 van de richtlijn

ECG Elektrocardiogram

Ephor Expertisecentrum pharmacotherapie bij ouderen

GDS Geriatric Depression Scale = screeningsschaal voor depressie specifiek ontwikkeld voor ouderen

GFR Glomerular filtration rate = glomerulaire filtratiesnelheid

GLP-1 analogen Glucagon-like peptide-1, voor werking zie 6.4.5

GTT Glucose tolerantie test

HAP Huisartsenpost

HbA1c HbA1c is de afkorting voor geglyceerd hemoglobine. De hoeveelheid HbA1c geeft een beeld van de gemiddelde bloedglucosespiegel over de afgelopen 2 tot 3 maanden

HDL-cholesterol High-density lipoprotein (HDL)

HR Hazard ratio, zie uitleg in bijlage A glossarium

LDL-cholesterol Low-density lipoprotein (HDL)

LEVV Landelijk Expertisecentrum Verpleging en Verzorging

LOC LOC Zeggenschap in zorg is een grote cliëntenorganisatie in oa verzorging en verpleging, thuiszorg en welzijn, zie www.loc.nl

MDRD-formule Modification of diet in renal disease-formule= formule, voor uitleg en betekenis zie 7.3

MI Myocard infarct

MMSE Mini-Mental State Examination (MMSE). Meetinstrument dat gebruikt wordt om te screenen en de ernst van cognitieve stoornissen vast te stellen.

NDF Nederlandse Diabetesfederatie

NHG Het Nederlands Huisartsen Genootschap zie www.nhg.org

NNH Number needed to harm. Dit getal geeft aan hoeveel behandelde personen aanleiding geven tot één negatieve uitkomst (d.w.z. een schadelijke nevenwerking of dood) door een interventie of behandeling.

NNT Number needed to treat. Getal dat aangeeft hoeveel personen moeten worden behandeld gedurende de bestudeerde termijn om één extra geval van een bepaalde ziekte te genezen of te voorkomen.

NP Nurse Practitioner, zie uitleg in 11.1

NPH-insuline Neutral Protamine Hagedorn = middellang werkende insuline, voor werking zie 6.5.1

NSAID's Niet-steroïde ontstekingsremmende pijnstillers

NICE National Institute of Clinical Excellence, zie www.nice.org.uk

NIV Nederlandse Internisten Vereniging

NOG Nederlands Oogheelkundig Genootschap

NVKNF Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie

NVN Nederlandse Vereniging voor Neurologie

NVVA Nu Verenso, specialisten in ouderengeneeskunde, zie www.verenso.nl

PICO-methode Specifiek formuleren van vier elementen (Patiënt Interventie Controle Outcome) van een specifieke klinische vraag waarmee kan worden gezocht in de wetenschappelijke literatuur.

PA Physician assistant, zie uitleg in 11.1

POH Praktijkondersteuner huisarts

PTCA Percutane Transluminale Coronaire Angioplastiek ook wel dotteren genoemd

RCT Randomized Controlled Trial = Gerandomiseerd onderzoek met controlegroep

RR Relatief risico, zie ook bijlage A Glossarium

SBP Systolic blood pressure = systolische bloeddruk

SSRI's De selectieve serotonine-heropnameremmers (Engels: Selective serotonin reuptake inhibitor, acroniem SSRI) zijn een subklasse in de groep van antidepressiva.

SU-derivaat Sulfonylureumderivaat

TC Total cholesterol

TG triglyceriden

UKPDS United Kingdom Prospective Diabetes Study

VS Verpleegkundig specialist, zie uitleg in 11.1

WHO World Health Organization

WGBO Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst

Literatuurlijst

Literatuurreferenties per hoofdstuk en op alfabetische volgorde. Publicaties worden eenmalig op alfabetische volgorde genoemd ook al worden deze vaker geciteerd.

Hoofdstuk 1 Inleiding

- Baan CA, van Baal PHM, Jacobs-van der Bruggen MAM, Verkley H, Poos MJJC, Hoogenveen RT en Schoemaker CG. Diabetes mellitus in Nederland: schatting van de huidige ziektelast en prognose voor 2025. NED TIJDSCHR GENEESKD. 2009;153:A580
- Baan CA, Poos MJJC. Hoe vaak komt diabetes mellitus voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>>Gezondheid en ziekte\ Ziekten en aandoeningen\ Endocriene, voedings- en stofwisselingsziekten en immuunstoornissen\ Diabetes mellitus, 24 juni 2009.
- Baan CA. Zijn er verschillen tussen etnische groepen in Nederland? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>>Gezondheid en ziekte\ Ziekten en aandoeningen\ Endocriene, voedings- en stofwisselingsziekten en immuunstoornissen\ Diabetes mellitus, 21 juni 2009.
- Brown JS, Seeley DG, Fong J et al. Urinary incontinence in older women. Who is at risk? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Obstet Gynecol 1996;87:715-721
- Bruin Agaath, Protocolaire diabeteszorg door de praktijkverpleegkundige in het verpleeghuis. Amsterdam, 2007
- Curb JD, Pressel SL, Cutler JA et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. JAMA 1996;276:1886-1892
- Frijters L. Mondelinge mededeling over prevalentie van diabetes bij 2233 bewoners van 8 verpleeghuizen en 12 verzorgingshuizen die deelnemen aan RAI database VUmc (peildatum eind 2009).
- Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE. Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. Diabetes Care 1993;16: 1167-1178
- Goddijn PP, Bilo HJ, Feskens EJ et al. Longitudinal study on glycaemic control and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus referred for intensified control. Diabet Med 1999;16:23-30
- Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL. Diabetic neuropathy. Scope of the syndrome. Am J Med 1999;107:2S-8S
- Gregg EW, Yaffe K, Cauley JA et al. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med 2000;160:174-180
- Grover SA, Coupal L, Zowall H et al. Cost-effectiveness of treating hyperlipidemia in the presence of diabetes: Who should be treated? Circulation 2000;102:722-727.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-234
- Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG et al. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Am J Epidemiol 1992;135:477-489
- Morley JE. The elderly type 2 diabetic patient: Special considerations. Diabet Med 1998;1(Suppl. 4):S41-S46
- Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, versie 4.3, 6 april 2011
- Peyrot M, Rubin RR. Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. Diabetes Care 1997;20:585-590

- Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614–620
- Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: A prospective study. *Diabetes Care* 2002;25: 1749–1754.
- Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:32–38.
- Shekelle PG, MacLean CH, Morton SC et al. ACOVE quality indicators. *Ann Intern Med* 2001;135:653–667.
- Shorr RI, Franse LV, Resnick HE et al. Glycemic control of older adults with type 2 diabetes: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–94. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:264–267
- Songer TJ. Disability in diabetes. In: Harris MI, Cowie CC, Stern MP et al. *Diabetes in America*, 2nd Ed. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1995, pp. 259–282.
- Stichting Langerhans. Protocol Diabeteszorg Hoogbejaarden in verzorgings- en verpleeghuizen, 2009
- United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853
- United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703–713
- Van de Mheen PJ. Prevalentie van diabetes mellitus in verzorgingstehuizen. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM), 1989.
- Vinik AI. Diabetic neuropathy. Pathogenesis and therapy. *Am J Med* 1999; 107:17S–26S

Hoofdstuk 2 Diagnostiek van diabetes mellitus bij kwetsbare ouderen

- Houweling ST, Kleefstra N, van Ballegooie E, Miedema K, Rischen R, Heeg JE. Diagnostiek van diabetes mellitus: beperkte plaats voor draagbare glucosemeters. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005;149:694–7
- NHG-standaard Diabetes mellitus type 2, tweede herziening, 2006

Hoofdstuk 3 Screenen op diabetes mellitus en andere cardiovasculaire risicofactoren

- AMDA. The Challenges and Opportunities of Managing Diabetes in Long-Term Care. *Journal of the American Medical Directors Association* Volume 9, Issue 4, Supplement 1, May 2008, Pages 1–20.
- Baan CA, Schoemaker CG, Jacobs-van der Bruggen MAM, Hamberg-van Reenen HH, Verkleij H, Heus S, Melse JM. Diabetes tot 2025. Preventie en zorg in samenhang. RIVM, 2009
- Boer JMA. Characteristics of non-Insulin-dependent diabetes mellitus in elderly men: Effect modification by family history. *International Journal of Epidemiology* 1996; 25: 394–402.
- European Union Geriatric Medicine Society. Clinical Guidelines for type 2 Diabetes Mellitus, 2004: 26
- Frijters L. Mondelinge mededeling over prevalentie van diabetes bij 2233 bewoners van 8 verpleeghuizen en 12 verzorgingshuizen die deelnemen aan RAI database VUmc (peildatum eind 2009).
- Franse LV, Di Bari M, Shorr RI, Resnick HE, van Eijk JT, Bauer DC, Newman AB, Pahor M; Health, Aging, and Body Composition Study Group. Type 2 diabetes in older well-functioning people: who is undiagnosed? Data from the Health, Aging,

- and Body Composition study. *Diabetes Care*. 2001 Dec; 24(12):2065-70.
- Gezondheidsraad. Screening op type 2 diabetes. Den Haag: Gezondheidsraad, 2004; publicatie nr 2004/16: 31.
 - NHG-standaard Diabetes mellitus type 2, tweede herziening, 2006
 - Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-620.
 - Sandbaek A, Griffin SJ, Rutten G, Davies M, Stolk R, Khunti K, Borch-Johnsen K, Wareham NJ, Lauritzen T. Stepwise screening for diabetes identifies people with high but modifiable coronary heart disease risk. The ADDITION study *Diabetologia* (2008) 51:1127-1134
 - Stolk RP, Pols HA, Lamberts SW, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE. Diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, and hyperinsulinemia in an elderly population. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 1997 Jan 1;145(1):24-32.
 - Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Estimated benefits of glykemic control in microvascular complications in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 1997 Nov 1;127(9):788-95.
 - Waugh N, G Scotland, P McNamee, M Gillett, A Brennan, E Goyder, R Williams en A John. Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modeling. *Health Technology Assessment* 2007; Vol. 11: No. 17.

Hoofdstuk 4 Symptomen van hypo- en hyperglykemie bij kwetsbare ouderen

- AMDA. The Challenges and Opportunities of Managing Diabetes in Long-Term Care. *Journal of the American Medical Directors Association* Volume 9, Issue 4, Supplement 1, May 2008, Pages 1-20.
- Jaap AJ, Jones GC, McCrimmon RJ, Deary IJ, Frier BM. Perceived symptoms of hypo-glycaemia in elderly Type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabet Med* 1998; 15: 398- 401.
- Meneilly GS, Cheung E, Tuokko H. Altered responses to hypoglykemia of healthy elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1341-1348.
- NHG-standaard Diabetes Mellitus Type 2; 2006.
- Resnick B. Diabetes management: the hidden challenge of managing hyperglykemia in long term care settings. *Annals of Long Term Care*. 2005;13(8): 26-32
- The Challenges and Opportunities of Managing Diabetes in Long-Term Care. *Journal of the American Medical Directors Association* Volume 9, Issue 4, Supplement 1, May 2008, P1-20.
- www.diabetesfederatie.nl.

Hoofdstuk 5 Cardiovasculair risicomanagement bij kwetsbare ouderen met DM

- ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1563-74.
- Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 1;51(1):37-45.
- American Diabetes Association, American Heart Association, American College of Cardiology and American College of Cardiology Foundation. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Incidenten in People With Diabetes. Position Statement of the American Diabetes Association, a Scientific Statement of the American Heart Association, and an Expert Consensus Document of the American College of Cardiology Foundation Document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* published online May 27, 2010; DOI: .1161/CIR.0b013e3181e3b133.

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 2008. Diabetes care, volume 31, supplement 1, S12 – S54.
- American Geriatric Society. Guidelines for Improving the Care of the Older Person with Diabetes Mellitus (2003). JAGS 51:S265–S280.
- Amir O, Hassan Y, Sarrieff A, Awaisu A, Abd Aziz N, Ismail O. Incidence of risk factors for developing hyperkalemia when using ACE inhibitors in cardiovascular diseases. Pharm World Sci. 2009 Jun;31(3):387-93. Epub 2009 Mar 3
- Andersen S, Bröchner-Mortensen J, Parving HH et al. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. Diabetes Care 2003;26(12):3296–3302.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy—I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994;308:81–106.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration: Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009 May 30;373(9678):1849-60.
- Baker WL, Baker EL, Coleman CI. The effect of plant sterols or stanols on lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2009 May;84(2):e33-7.
- Bakris GL, Fonseca V. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. The Journal of the American Medical Association 2004;292(18):2227–2236.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008 May 1;358(18):1887-98.
- Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ. 2008 Oct 16;337:a1840.
- Bommel van T, Gussekloo J, Westendorp RG, Blauw GJ. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. J Hypertens. 2006 Feb;24(2):287-92.
- Bruggs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009 Jun 30;338:b2376. doi: 10.1136/bmj.b2376. Review.
- Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol. 2005 Jan 18;45(2):185-97
- Black HR, Elliott WJ, Grandits G et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. The Journal of the American Medical Association 2003; 289(16):2073–2082.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, Bulpitt C, Chalmers J, Fagard R, Gleason A, Heritier S, Li N, Perkovic V, Woodward M, MacMahon S. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular incidenten in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2008 May 17;336(7653):1121-3
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (2005). Effects of Different Blood Pressure-Lowering Regimens on Major Cardiovascular Incidenten in Individuals With and Without Diabetes Mellitus. Results of Prospectively Designed Overviews of Randomized Trials. ARCH INTERN MED 165; 1410 – 1419.

- Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanickolas PJ, Akl EA, Wu P, Blechacz B, Bassler D, Wei X, Sharman A, Whitt I, Alves da Silva S, Khalid Z, Nordmann AJ, Zhou Q, Walter SD, Vale N, Bhatnagar N, O'Regan C, Mills EJ, Bucher HC, Montori VM, Guyatt GH. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ*. 2009 Feb 16;338.
- Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, Staessen JA, Gueyffier F. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertension* 2010, 28:1366–1372
- Brewster LM, Van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic Review: Antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med* 2004;141:614-627.
- Brunzell, John D. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2007;357:1009-17.
- Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366(9502): 2026–2033
- CBO-richtlijn Behandeling van tabaksverslaving, herziening 2009.
- CBO-richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (update verwacht in 2011)
- CBO-richtlijn Hartfalen (2010)
- CBO-Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade, 2003
- Chen JT, Wesley R, Shamburek RD, Pucino F, and Csako G. Meta-Analysis of Natural Therapies for Hyperlipidemia: Plant Sterols and Stanols versus Policosanol. *Pharmacotherapy* 2005;25(2):171–183.
- Chew EY. Nutritional supplement use and age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 1995 Jun;6(3):19-24. Review.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008 Jan 12;371(9607):117-25.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78
- Dahlöf B. Prevention of cardiovascular incidenten with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895–906
- Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2482–2494.
- Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Duchateau GS, Meijer L, Zock PL, Geleijnse JM, Trautwein EA. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr*. 2009 Feb;139(2):271-84
- Derosa G, Cicero AF, Gaddi A et al. Effects of doxazosin and irbesartan on blood pressure and metabolic control in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2005;45(6):599–604
- Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ*. 2000 Nov 11;321(7270):1183-7.
- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004 Jun 26;328(7455):1519.
- Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes. *Diabetes Care*, Volume 27, Supplement 1, January 2004.
- Earnshaw SR, Scheiman J, Fendrick AM, McDade C, Pignone M. Cost-utility of aspirin and proton pump inhibitors for primary prevention. *Arch Intern Med*. 2011 Feb 14;171(3):218-25.
- Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, Garg R, Johnson C, Egan D, Kostis JB, Sheps DS, Brinton EA. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glykemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: A randomized trial. *Arterial Disease Multiple Intervention Trial*. *JAMA*. 2000 Sep 13;284(10):1263-70.
- Ephor. Ontwikkeling Formularium Geriatrie, Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt in het Farmacotherapeutisch Kompas – Eindrapportage – Augustus 2008

- European Diabetes Working Party for Older People 2001-2004 (2004). Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus.
- Gaetano de G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: A randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357:89-95
- Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl. 1):S80-S81.
- HARM-WRESTLING, VWS. 2009: 7.
- Harpaz D, Gottlieb S, Graff E et al. Effects of aspirin treatment on survival in non-insulin-dependent diabetic patients with coronary artery disease. Israeli Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. *Am J Med* 1998;105: 494-499
- Hartstichting. Diabetes en hart- en vaatziekten Cijfers en feiten Deel 2: Prevalentie van risicofactoren, mortaliteit en morbiditeit. *Hart Bulletin*, jaargang 36, nr. 3, juni 2005, 83-86.
- Hartweg J, Perera R, Montori VM, Dinneen SF, Neil AHAWN, Farmer AJ. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD003205. DOI: 10.1002/14651858.CD003205.pub2.
- Van Hateren KJ, Landman GW, Kleefstra N, Groenier KH, Kamper AM, Houweling ST, Bilo HJ. Lower blood pressure associated with higher mortality in elderly diabetic patients (ZODIAC-12). *Age Ageing*. 2010;39:603-9
- Hebert PR, Hennekens CH. An overview of the 4 randomized trials of aspirin therapy in the primary prevention of vascular disease. *Arch Intern Med* 2000;160:3123-3127.
- Hsiao FY, Tsai YW, Huang WF, Wen YW, Chen PF, Chang PY, Kuo KN. A comparison of aspirin and clopidogrel with or without proton pump inhibitors for the secondary prevention of cardiovascular events in patients at high risk for gastrointestinal bleeding. *Clin Ther*. 2009 Sep;31(9):2038-47.
- Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE 3rd et al. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999; 159:1248-1253.
- Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med*. 2009 Jun 16;150(12):858-68
- Katan MB, Grundy SM et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003;78(8):965-978.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular incidenten in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 26;366(9500):1849-61
- Stichting Langerhans. Protocol Diabeteszorg Hoogbejaarden in verzorgings- en verpleeghuizen, 2009
- Law, M., Rudnicka, A.R. Statin Safety: A Systematic Review. *Am J Cardiol* 2006;97(suppl):52C-60C
- Lenders JW, Hoefnagels WH, Thien T. Orthostatische hypotensie bij ouderen. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1990 Jun 30;134(26):1252-4.
- Lev EI. Aspirin resistance transient laboratory finding or important clinical entity? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:678-680.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2001; 345(12):851-860.
- Lindholm LH, Ibsen H. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):1004-1010.
- Mann JF, Gerstein HC, Yi QL et al. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized study. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003;14(3):641-647.
- Molander L, Lövheim H, Norman T, Nordström P, Gustafson Y. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Oct;56(10):1853-9.

- Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly (Review). The Cochrane Library 2010, Issue 12 Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD000028. Review.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 Diabetes: national guideline for management in primary en secondary care (update 2008).
- NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2, 2006.
- NHG-Standaard Stoppen met roken, 2007.
- Oates DJ, Berlowitz DR, Glickman ME, Silliman RA, Borzecki AM. Blood pressure and survival in the oldest old. J Am Geriatr Soc. 2007 Mar;55(3):383-8.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patiënts with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. The Journal of the American Medical Association 2003;290(21):2805-2816.
- Pikilidou MI, Lasaridis AN, Sarafidis PA, Tziolas IM, Zebekakis PE, Dombros NV, Giannoulis E. Blood pressure and serum potassium levels in hypertensive patiënts receiving or not receiving antihypertensive treatment. Clin Exp Hypertens. 2007 Nov;29(8):563-73.
- Proeftuin Farmacie Groningen (PFG). Hyperlipedemierichtlijn 2008.
- Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet. 2007 Dec 1;370(9602):1829-39.
- Reboldia G, Gentile G, Angelib F, Verdecchia P. Blood pressure lowering in the oldest old. J Hypertension 2010, 28:1373-1376
- Roberts, C. G. P., E. Guallar, and A. Rodriguez. Efficacy and Safety of Statin Monotherapy in Older Adults: A Meta-Analysis. Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES 2007, Vol. 62A, No. 8, 879-887
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, Faas FH, Anderson JW. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). Arch Intern Med. 2002 Dec 9-23;162(22):2597-604.
- de Ruijter W, Westendorp RG, Assendelft WJ, den Elzen WP, de Craen AJ, le Cessie S, Gussekloo J. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. BMJ. 2009 Jan 8;338-3083.
- Saini SD, Schoenfeld P, Fendrick AM, Scheiman J. Cost-effectiveness of proton pump inhibitor cotherapy in patiënts taking long-term, low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention. Arch Intern Med. 2008 Aug 11;168(15):1684-90; discussion 1691.
- Santilli F, Rocca B, De Cristofaro R, Lattanzio S, Pietrangelo L, Habib A, Pettinella C, Recchiuti A, Ferrante E, Ciabattini G, Davì G, Patrono C. Platelet cyclooxygenase inhibition by low-dose aspirin is not reflected consistently by platelet function assays: implications for aspirin "resistance." J Am Coll Cardiol 2009;53:667- 677.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002 Nov 23;360(9346):1623-30.
- Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD000165.
- Strippoli GF, Bonifati C, Craig M et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;(4):CD006257.
- Strippoli GF, Craig M, Craig JC. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005;(4):CD004136.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009; 52: 2288-98.
- Verhoeven S, Bilo HJG, van Hateren KJJ, Houweling ST, Kleefstra N, van Meete-

- ren J Protocol diabeteszorg hoogbejaarden in verzorgings- en verpleeghuizen (2009). *Diabetes specialist* 31, 1-31.
- van Vliet P, van de Water W, de Craen AJ, Westendorp RG. The influence of age on the association between cholesterol and cognitive function. *Exp Gerontol*. 2009 Jan-Feb;44(1-2):112-22.
 - Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003 Jun 28;326(7404):1419. Erratum in: *BMJ*. 2006 Sep;60(9):823. *BMJ*. 2003 Sep 13;327(7415):586
 - Wang C, Chung M, Lichtenstein A, Balk E, Kupelnick B, DeVine D, Lawrence A, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease. *Evid Rep Technol Assess Number* 94.
 - Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B, Kropiwnicka A, Drzewoski J. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)-its relation to metabolic control. *Thromb Res* 2004;113: 101-113;
 - Weingärtner O, Böhm M, Laufs U. Controversial role of plant sterol esters in the management of hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2009 Feb;30(4):404-9.
 - Yeomans N, Lanas A, Labenz J, van Zanten SV, van Rensburg C, Rácz I, Tchernev K, Karamanolis D, Roda E, Hawkey C, Naucclér E, Svedberg LE. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol*. 2008 Oct;103(10):2465-73. Epub 2008 Jul 12.

Hoofdstuk 6 Glykemisch management bij kwetsbare ouderen

- Abrahamian H, Ludvik B, Schernthaner G et al. Improvement of glucose tolerance in type 2 diabetic patients: traditional vs. modern insulin regimens (results from the Austrian Biaspart Study). *Hormone & Metabolic Research* 2005;37(11):684-689.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574
- Bailey CJ, Bagdonas A, Rubes J et al. Rosiglitazone/metformin fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clinical Therapeutics* 2005;27(10):1548-1561.
- Berlie HD, Kalus JS, Jaber LA. Thiazolidinediones and the risk of edema: a meta-analysis. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2007;76(2):279-289.
- Boehm BO, Home PD, Behrend C et al. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients (erratum appears in *Diabetic Medicine*.2002 Sep;19(9):797). *Diabetic Medicine* 2002;19(5):393-399.
- Boehm BO, Vaz JA, Brondsted L et al. Long-term efficacy and safety of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *European Journal of Internal Medicine* 2004;15(8):496-502.
- Bosi E. Metformin – the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? *Diabet Obes Metab* 2009;11 (Suppl2): 3-9
- Ceriello A, Del PS, Bue VJ et al. Premeal insulin lispro plus bedtime NPH or twice-daily NPH in patients with type 2 diabetes: acute postprandial and chronic effects on glykemic control and cardiovascular risk factors. *Journal of Diabetes & its Complications* 2007;21(1):20-27.
- Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005;48(6):1093-1104
- Charpentier G, Fleury F, Kabir M et al. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 2001;18(10):828-834.

- Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, Zagar T, Poole CD. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010 Feb 6;375(9713):481-9
- Christiansen JS, Vaz JA, Metelko Z. Twice daily biphasic insulin aspart improves postprandial glycaemic control more effectively than twice daily NPH insulin, with low risk of hypoglycaemia, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2003;5(6):446-454.
- Davidson JA, Perez A, Zhang J. Addition of pioglitazone to stable insulin therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes: results of a double-blind, multicentre, randomized study. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2006;8(2):164-174
- DeFronzo RA, Ratner RE, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(5):1092-1100.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977
- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643
- Del Prato S. Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? *Diabetologia*. 2009 Jul;52(7):1219-26.
- Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L et al. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clinical Therapeutics* 2003;25(2):472-484.
- Diamond GA, Bax L, Kaul S. Uncertain effects of rosiglitazone on the risk for myocardial infarction and cardiovascular death. *Ann Intern Med*. 2007 Oct 16;147(8):578-81. Epub 2007 Aug 6.
- Douek IF, Allen SE, Ewings P et al. Continuing metformin when starting insulin in patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Diabetic Medicine* 2005;22(5):634-640.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. (VADT) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
- Emanuele NV. Duration of diabetes, glucose control and cardiovascular risk. *Diabetologia*. 2010 Jan;53(1):214-5
- Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Archives of Medical Research* 2006;37(4):495-501
- The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-22
- Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R; Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2004 Jul 13;110(2):214-9.
- Forst T, Eriksson JW, Strotmann HJ et al. Metabolic effects of mealtime insulin lispro in comparison to glibenclamide in early type 2 diabetes. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 2003;111(2):97-103.
- Frijters L. Mondelinge mededeling over prevalentie van diabetes bij 2233 bewoners van 8 verpleeghuizen en 12 verzorgingshuizen die deelnemen aan RAI database VUmc (peildatum eind 2009).
- Fujioka K, Pans M, Joyal S. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus switched from twicedaily immediate-release metformin to a once-daily extended-release formulation. *Clinical Therapeutics* 2003;25(2):515-529.
- Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV et al. Comparison of repaglinide vs. gliclazide in combination with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral hypoglycaemic agents. *Diabetic Medicine* 2003;20(11):935-941.
- Gerstein HC, Yale JF, Harris SB et al. A randomized trial of adding insulin glargine

- vs. avoidance of insulin in people with type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabetic Medicine* 2006;23(7):736–742
- Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE et al. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004a;(4):CD003418
 - Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff P et al. Starting insulin in type 2 diabetes: continue oral hypoglykemic agents? A randomized trial in primary care. *Journal of Family Practice* 2004b;53(5):393–399.
 - Van Hateren KJ, Landman GW, Kleefstra N, Drion I, Groenier KH, Houweling ST, Bilo HJ. Glycaemic control and the risk of mortality in elderly type 2 diabetic patients (ZODIAC-20). *Int J Clin Pract* 2011 65:415-9
 - Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Oct 9;359(15):1577-89.
 - Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009 Oct 29;361(18):1736-47
 - Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2007 Oct 25;357(17):1716-30.
 - Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet.* 2009 Jun 20;373(9681):2125-35. Epub 2009 Jun 6.
 - Horton ES, Foley JE, Shen SG et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with nateglinide and metformin in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Current Medical Research & Opinion* 2004;20(6):883–889.
 - Horvath K, Jeitler K, Berghold A et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(2):CD005613.
 - Ismail-Beigi F et al for the ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 419–30
 - Jager de J, Kooy A, Lehert P, Sulffele MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2010;340.
 - Jacober SJ, Scism BJ, Zagar AJ. A comparison of intensive mixture therapy with basal insulin therapy in insulin-naïve patients with type 2 diabetes receiving oral antidiabetes agents. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2006;8(4):448–455.
 - Janka HU, Plewe G, Riddle MC et al. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(2):254–259.
 - Joshi SR, Kalra S, Badgandi M et al. Designer insulins regimens in clinical practice – pilot multicenter Indian study. *Journal of the Association of Physicians of India* 2005;53(Sept):775–779.
 - Kann PH, Wascher T, Zackova V et al. Starting insulin therapy in type 2 diabetes: twice-daily biphasic insulin aspart 30 plus metformin versus once-daily insulin glargine plus glimepiride. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 2006;114(9):527–532.
 - Kazda C, Hulstrunk H, Helsberg K et al. Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mixtard mixture vs. basal therapy with insulin glargine: a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Journal of Diabetes & its Complications* 2006;20(3):145–152.
 - Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glykemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28(5):1083–1091
 - Kilo C, Mezitis N, Jain R et al. Starting patients with type 2 diabetes on insulin therapy using once-daily injections of biphasic insulin aspart 70/30, biphasic

- human insulin 70/30, or NPH insulin in combination with metformin. *Journal of Diabetes & its Complications* 2003;17(6):307–313.
- Kleefstra N, van Hateren KJ, Houweling ST, Verhoeven S, Kooy A, Goudswaard AN en Bilo HJ. Nieuwe bloedglucoseverlagende middelen bij type 2-diabetes. Een literatuuroverzicht. *NED TIJDSCHR GENEESKD.* 2010;154:A886.
 - Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffelé MG, Donker AJ, Stehouwer CD. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patiënts with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 23;169(6):616-25.
 - Kvapil M, Swatko A, Hilberg C et al. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: an effective combination in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2006;8(1):39–48
 - Larsen ML, Horder M, Mogensen EF. Effect of long-term monitoring of glycosylated hemoglobin levels in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;323:1021–1025.
 - Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular incidenten in patiënts with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *The Journal of the American Medical Association* 2007;298(10):1180–1188
 - Lu CH, Chang CC, Chuang LM et al. Double-blind, randomized, multicentre study of the efficacy and safety of gliclazide-modified release in the treatment of Chinese type 2 diabetic patiënts. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2006;8(2):184–191.
 - Madsbad S, Kilhovd B, Lager I et al. Comparison between repaglinide and glipizide in Type 2 diabetes mellitus: a 1-year multicentre study. *Diabet Med.* 2001 May;18(5):395-401.
 - Malone JK, Kerr LF, Campaigne BN et al. Combined therapy with insulin lispro mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patiënts with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clinical Therapeutics* 2004;26(12):2034–2044.
 - Malone JK, Bai S, Campaigne BN et al. Twice-daily pre-mixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patiënts with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2005;22(4): 374–381
 - Marre M, Van GL, Usadel KH et al. Nateglinide improves glycaemic control when added to metformin monotherapy: results of a randomized trial with type 2 diabetes patiënts. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2002;4(3):177–186.
 - Mattoo V, Eckland D, Widel M et al. Metabolic effects of pioglitazone in combination with insulin in patiënts with type 2 diabetes mellitus whose disease is not adequately controlled with insulin therapy: results of a six-month, randomized, double-blind, prospective, multicenter, parallel-group study. *Clinical Therapeutics* 2005;27(5):554–567
 - Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *The Journal of the American Medical Association* 2006;296(21):2572–2581
 - Montanana CF, Herrero, CH, Fernandez, MR. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than with NPH insulin in basal-bolus therapy of overweight type 2 diabetes patiënts: the PREDICTIVE-BMT trial. *Diabetologia* 2007;50: S40
 - Moses RG, Gomis R, Frandsen KB et al. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glykemic control in therapy-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(1):11–15.
 - Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007 Jun 14;356(24):2457–71. Epub 2007 May 21. Erratum in: *N Engl J Med.* 2007 Jul 5;357(1):100..
 - NICE-richtlijn 'National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008:61-63.
 - Pan CY, Sinnassamy P, Chung KD et al. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian type 2 diabetes patiënts. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2007;76(1):111–118.
 - Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in

- poorly controlled type 2 diabetes. *Clinical Therapeutics* 2006;28: 1569-81
- Raskin P, Allen E, Hollander P et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005;28(2):260-265.
 - Raskin PR, Hollander PA, Lewin A et al. Basal insulin or premix analogue therapy in type 2 diabetespatiënten. *European Journal of Internal Medicine* 2007;18(1):56-62
 - Raz I, Stranks S, Filipczak R et al. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 30 combined with pioglitazone in type 2 diabetes poorly controlled on glibenclamide (glyburide) monotherapy or combination therapy: an 18-week, randomized, open-label study. *Clinical Therapeutics* 2005;27(9):1432-1443
 - Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K et al. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(4):CD006060
 - Rosenstock J, Hassman DR, Maddar RD et al. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 2004;27(6):1265-1270.
 - Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M et al. Reduced hypoglykemia risk with insulin glargine: a metaanalysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(4):950-955.
 - Rosenstock J, Davies M, Home PD et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51: 408-16
 - Roskamp R. Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in type 2 diabetic patiënten. *Diabetic Medicine* 2003;20(7):545-551.
 - Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;(3):CD002966.
 - Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter (posthumous) EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD002967. DOI: 10.1002/14651858.CD002967.pub3.
 - Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patiënten with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89(12):6068-6076
 - Schernthaner G, Kopp HP, Ristic S et al. Metabolic control in patiënten with type 2 diabetes using Humalog Mix50 injected three times daily: crossover comparison with human insulin 30/70. *Hormone & Metabolic Research* 2004;36(3):188-193.
 - Standl E, Maxeiner S, Raptis S et al. Once-daily insulin glargine administration in the morning compared to bedtime in combination with morning glimepiride in patiënten with type 2 diabetes: an assessment of treatment flexibility. *Hormone & Metabolic Research* 2006;38(3):172-177
 - Stehouwer MH, DeVries JH, Lumeij JA et al. Combined bedtime insulin – daytime sulphonylurea regimen compared with two different daily insulin regimens in type 2 diabetes: effects on HbA1c and hypoglycaemia rate – a randomised trial. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2003;19(2):148-152.
 - Stettler C, Allemann S, Jüni P et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152: 27-38).
 - Stichting Langerhans. Protocol Diabeteszorg Hoogbejaarden in verzorgings- en verpleeghuizen, 2009
 - Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
 - Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascularoutcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288-98.
 - United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patiënten with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853

- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854
- Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–412.
- VADT: Duckworth W, Abairra C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–39.
- Yki JH, Kauppinen MR, Tiikkainen M et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49(3):442–451.

Hoofdstuk 7 Preventie van complicaties bij kwetsbare ouderen met DM

- Banerjee S, Ghosh US, Saha SJ. Role of GFR estimation in assessment of the status of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Journal of the Association of Physicians of India* 2005;53:181–4
- Baskar V, Venugopal H, Holland MR et al. Clinical utility of estimated glomerular filtration rates in predicting renal risk in a district diabetes population. *Diabetic Medicine* 2006;23(10):1057–1060.
- Bild DE, Selby JV, Sincock P et al. Lower-extremity amputation in people with diabetes. *Epidemiol Prevention Diabetes Care* 1989;12:24–31.
- CBO-richtlijn Retinopathie (2006)
- CBO-richtlijn Diabetische voet (2006)
- CBO-richtlijn Nefropathie (2006)
- Damsgaard EM, Frøland A, Jørgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ*. 1990 Feb 3;300(6720):297–300.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: The second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology* 1978;85:82–106.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796–1806.
- Frijters L. Mondelinge mededeling over prevalentie van diabetes bij 2233 bewoners van 8 verpleeghuizen en 12 verzorgingshuizen die deelnemen aan RAI database VUmc (peildatum eind 2009).
- Hutchinson A, McIntosh A, Peters J et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy—a systematic review. *Diabet Med* 2000;17:495–506.
- Jassal SV, Chiu E, Hladunewich M. Loss of Independence in Patients Starting Dialysis at 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2009; 361:1612–1613
- Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ et al. Relationship between the severity of retinopathy and progression to photocoagulation in patients with type 2 diabetes mellitus in the UKPDS (UKPDS 52). *Diabet Med* 2001;18:178–184
- Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM, Yaffe K, Landefeld CS, McCulloch CE. Functional Status of Elderly Adults before and after Initiation of Dialysis. *N Engl J Med* 2009; 361:1539–1547
- Litzelman DK, Slemenda CW, Landefeld CD et al. Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:36–41.
- O'Hare AM, Hailpern SM, Pavkov ME, Rios-Burrows N, Gupta I, Maynard C, Todd-Stenberg J, Rodriguez RA, Hemmelgarn BR, Saran R, Williams DE. Prognostic implications of the urinary albumin to creatinine ratio in veterans of different ages with diabetes. *Arch Intern Med*. 2010 Jun 14;170(11):930–6.
- Poggio ED, Wang X, Greene T et al. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005;16(2):459–466.
- Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C et al. A simplified Cockcroft-Gault formula

- to improve the prediction of the glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes & Metabolism* 2006;32(1):56–62.
- Singer DE, Nathan DM, Fogel HA et al. Screening for diabetic retinopathy. *Ann Intern Med* 1992;116:660–671.
 - Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ et al. UKPDS 50. Risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44:156–163.
 - Vergeer WJ, Achterberg WP, Wiltink EH, Geers AB, de Vet HC. Estimation of kidney function in a nursing home. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009 Apr 11;153(15):698–703.
 - Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2000;283:889–896.

Hoofdstuk 8 Diabetes mellitus en geriatrische syndromen

- American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, American Academy of Orthopedic Surgeons Panel on Falls Prevention. Guideline for the prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:664–672.
- Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24:1069–1078.
- Bent N, Rabbitt P, Metcalfe D. Diabetes mellitus and the rate of cognitive ageing. *Br J Clin Psychol* 2000;39:349–362
- CBO-richtlijn Urine incontinentie bij vrouwen (2010).
- CBO-richtlijn valincidenten bij ouderen, preventie van (2004)
- Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: Impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med* 2000;160:3278–3285.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767–773.
- Dealberto MJ, Seeman T, McAvay GJ et al. Factors related to current and subsequent psychotropic drug use in an elderly cohort. *J Clin Epidemiol* 1997;50:357–364
- Finkelstein EA, Bray JW, Chen H et al. Prevalence and costs of major depression among elderly claimants with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26: 415–420.
- Gradman TJ, Laws A, Thompson LW et al. Verbal learning and/or memory improves with glykemic control in older subjects with non-insulindependent diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:1305–1312.
- Gregg EW, Yaffe K, Cauley JA et al. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 2000;160:174–180.
- Gregg EW, Mangione CM, Cauley JA et al. Diabetes and incidence of functional disability in older women. *Diabetes Care* 2002;25:61–67.
- Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP et al. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *Am J Med* 1996;100:428–437.
- Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG et al. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Epidemiol* 1992;135:477–489.
- Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE et al. Effects of nortriptyline on depression and glykemic control in diabetes: Results of a double-blind, placebocontrolled trial. *Psychosom Med* 1997;59:241–250
- Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS et al. Fluoxetine for depression in diabetes: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2000;23:618–623.
- Lustman PJ, Clouse RE. Treatment of depression in diabetes: Impact on mood and medical outcome. *J Psychosom Res* 2002;53:917–924.

- Maggi S, Limongi F, Noale M, Romanato G, Tonin P, Rozzini R, Scafato E, Crepaldi G; ILSA Study Group. Diabetes as a risk factor for cognitive decline in older patiënts. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(1):24-33. Related article van Worrall et al (1993) in PubMed (gezocht 15-03-2010).
- Meneilly GS, Cheung E, Tessier D et al. The effect of improved glykemic control on cognitive functions in the elderly patiënt with diabetes. *J Gerontol* 1993;48:M117-M121
- Morley JE. The elderly type 2 diabetic patiënt: Special considerations. *Diabet Med* 1998;1(Suppl. 4):S41-S46
- Newman SC, Hassan AI. Antidepressant use in the elderly population in Canada: Results from a national survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54A:M527-M530.
- Ott A, Stolk RP, Hofman A et al. Association of diabetes mellitus and dementia. The Rotterdam Study. *Diabetologia* 1996;39:1392-1397
- Peyrot M, Rubin RR. Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. *Diabetes Care* 1997;20:585-590.
- Robbins AS, Rubenstein LZ, Josephson KR et al. Predictors of falls among elderly people. Results of two population-based studies. *Arch Intern Med* 1989;149:1628-1633.
- Ryan CM, Geckle M. Why is learning and memory dysfunction in type 2 diabetes limited to older adults? *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:308-315.
- Ryan CM, Freed MI, Rood JA, Cobitz AR, Waterhouse BR, Strachan MW. Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Feb;29(2):345-51. Related article van Gradman (1993) PubMed: 17-03-2010.
- Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:32-38.
- Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus. Impact on diabetes self-management and use of care services. All Wales Research into Elderly (AWARE) Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:203-212.
- Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet Med* 1999;16:93-112
- Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM et al. Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care* 1997;20:438-445.
- Stuijt CC, Franssen EJ, Egberts AC, Hudson SA. Appropriateness of prescribing among elderly patiënts in a Dutch residential home: observational study of outcomes after a pharmacist-led medication review. *Drugs Aging*. 2008;25(11):947-54.
- Tinetti ME, Williams TF, Mayewski R. Fall risk index for elderly patiënts based on number of chronic disabilities. *Am J Med* 1986;80:429-434.
- U'Ren RC, Riddle MC, Lezak MD et al. The mental efficiency of the elderly person with type II diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:505-510.
- Verenso-richtlijn Pijnherkenning en Pijnbehandeling bij kwetsbare ouderen (verwacht in 2011)
- Williams JW Jr, Mulrow CD, Kroenke K et al. Case-finding for depression in primary care: A randomized trial. *Am J Med* 1999;106:36-43
- Worrall G, Moulton N, Briffett E. Effect of type II diabetes mellitus on cognitive function. *J Fam Pract* 1993;36:639-643.
- Yesavage JA. Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:709-711.

Hoofdstuk 9 Diabeteseducatie en voeding bij kwetsbare ouderen

- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007 Aug;120(8):713-9.
- Bernardini C, Ambrogi V, Fardella G, Perioli L, Grandolini G. How to improve the readability of the patient package leaflet: a survey on the use of colour, print size and layout. *Pharmacol Res.* 2001 May;43(5):437-44.
- Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999 Dec;46(3):183-90.
- Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD005268.
- Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen. Den Haag: 2003g; 10. Bron voor de in deze alinea genoemde literatuur is RIVM, Nationaal Kompas Volksgezondheid. http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o3153n19088.html datum: 14 januari 2010.
- Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, D'Agostino RB Jr, Ferrara A, Liu J, Selby JV. Self-monitoring of blood glucose levels and glykemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. *Am J Med.* 2001 Jul;111(1):1-9.
- Miller CK, Edwards L, Kissling G, Sanville L. Evaluation of a theory-based nutrition intervention for older adults with diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc.* 2002 Aug;102(8):1069-81.
- Moisan J, Gaudet M, Grégoire JP, Bouchard R. Non-compliance with drug treatment and reading difficulties with regard to prescription labelling among seniors. *Gerontology.* 2002 Jan-Feb;48(1):44-51.
- Nathan DM, McKittrick C, Larkin M, Schaffran R, Singer DE. Glykemic control in diabetes mellitus: have changes in therapy made a difference? *Am J Med.* 1996 Feb;100(2):157-63
- NDF. Voedingsrichtlijn bij diabetes (2010)
- Ooms ME. Osteoporosis in elderly women: vitamin D deficiency and other risk factors (thesis). Amsterdam: University Amsterdam, 1994
- Raynor DK, Blenkinsopp A, Knapp P, Grime J, Nicolson DJ, Pollock K, et al. A systematic review of quantitative and qualitative research on the role and effectiveness of written information available to patients about individual medicines. *Health Technol Assess* 2007;11(5).
- Thomas D, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD002968. DOI: 10.1002/14651858.CD002968.pub2.
- Valk GD, Kriegsman DM, Assendelft WJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD001488.
- Vermeire E, Hearnshaw H, Rätsep A, Levasseur G, Petek D, van Dam H, van der Horst F, Vinter-Repalust N, Wens J, Dale J, Van Royen P. Obstacles to adherence in living with type-2 diabetes: an international qualitative study using meta-ethnography (EUROBSTACLE). *Prim Care Diabetes.* 2007 Feb;1(1):25-33.
- Weinberger M, Kirkman MS, Samsa GP, Shortliffe EA, Landsman PB, Cowper PA, Simel DL, Feussner JR. A nurse-coordinated intervention for primary care patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: impact on glykemic control and health-related quality of life. *J Gen Intern Med.* 1995 Feb;10(2):59-66.
- Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WAB, Bouter LM. Selfmonitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD005060. DOI: 10.1002/14651858.CD005060.pub2.
- Williams A, Manias E, Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. *Journal of Advanced Nursing* 2008; 63(2), 132-143

Hoofdstuk 10 Diabetes mellitus en palliatief of symptomatisch beleid

- AVVV, NVVA en Sting. Handreiking Zorgvuldige zorg rondom het levenseinde”, 2006.
- Ford-Dunn S, Smith A, Quin J. Management of diabetes during the last days of life: attitudes of consultant diabetologists and consultant palliative care physicians in the UK. *Palliat Med.* 2006 Apr;20(3):197-203.
- Holmes HM, Sachs GA, Shega JW, Hougham GW, Cox Hayley D, Dale W. Integrating palliative medicine into the care of persons with advanced dementia: identifying appropriate medication use, *JAGS* 2008;56;1306-1311
- Landelijk Expertisecentrum Verpleging en Verzorging (LEVV) 'Omgaan met afweergedrag bij eten en drinken van bewoners met dementie', richtlijn voor verzorgenden niveau 3. 2009 LEVV
- Mccoubrie R, Jeffrey D, Paton C, Dawles L. Managing Diabetes Mellitus In Patiënts With Advanced Cancer: A Case Note Audit And Guidelines. *European Journal Of Cancer Care* 2004; 14, 244-248.
- Quinn K, Hudson P, Dunning T. Diabetes management in patiënts receiving palliative care. *J Pain Symptom Manage.* 2006 Sep;32(3):275-86.

Hoofdstuk 11 Organisatie van verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen

- Bloemendaal I, Albers D, Kroon de S, Dekker A. Taakverschuiving bij de medische zorg vanuit het verpleeghuis. *Prismant* 2009.
- Carey N, Courtenay M. A review of the activity and effects of nurse-led care in diabetes. *J Clin Nurs.* 2007 Nov;16(11C):296-304.
- Houweling ST, Kleefstra N, Van Ballegooie E, Verhoeven S, Bilo HJG, Meyboom-de Jong B. Taakverschuivingen in de eerstelijns diabeteszorg. Een enquête onder ruim vierhonderd praktijkondersteuners. *Huisarts Wet* 2006;49(3):118-22.
- Lemmens, L.; Spreeuwenberg, P.; Rijken, M. Kerngegevens Zorg 2007: Nationaal Panel Chronisch zieken en Gehandicapten. Utrecht: NIVEL, 2008. 81 p.
- NHG-Standaard Diabetes Mellitus type 2 (2006)
- NDF-Zorgstandaard: Transparantie en kwaliteit van diabeteszorg voor mensen met diabetes type 2 (2007)
- Shojania KG, Ranji SR, McDonald KM et al. Effects of Quality Improvement Strategies for Type 2 diabetes on Glykemic control; A Meta-Regression Analysis, *JAMA* 2006; 296(4):427-440.
- Stichting Langerhans: Verhoeven S, Bilo HJG, Van Hateren KJJ, Houweling ST, Kleefstra N, Van Meeteren NJ. Protocol diabeteszorg hoogbejaarden in verzorgings- en verpleeghuizen (2009)
- Theeuwes C. Richtlijn diabetescontrole door de praktijkverpleegkundige Zorgcentrum Oranjehaave, Breda, 2007

Hoofdstuk 12 Indicatoren verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen

- P. Shekelle en S. Vijan. Quality Indicators for the Care of Diabetes Mellitus in Vulnerable Elders. *JAGS* 2007; 55:S312-S317.

Hoofdstuk 13 Verantwoording werkwijze, juridische consequenties en herziening

- Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA; California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc. 2003 May;51(5 Suppl Guidelines):S265-80.
- Clinical Guidelines for type 2 Diabetes Mellitus van de European Union Geriatric Medicine Society,
- Conceptrichtlijn Behandeling van tabaksverslaving Herziening (in ontwikkeling)
- Hyperlipidemierichtlijn Proeftuin Farmacie Groningen (in ontwikkeling)
- LEVV-richtlijn Omgaan met afweergedrag bij eten en drinken van bewoners met dementie (2009)
- Managing diabetes in the long term care setting. Clinical Practice Guideline van de American Medical Directors Association (2008)
- NHG-standaard over Diabetes mellitus type 2 (2006)
- NICE-richtlijn 'National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, (2008)
- CBO-richtlijnen Diabetische Nefropathie (2006), Polyneuropathie (2005) en Diabetische voet (2006) en Diabetische Retinopathie (2006)
- Richtlijn Dementie (2005)
- Richtlijn Goede voeding van de Gezondheidsraad (2006)
- GGZ-richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol (2009)
- Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S et al. Validity of the Agency for Health Care Research and Quality of Clinical Practice Guidelines: how quickly do guidelines become outdated. JAMA 2001;286 (12):1461-1467
- Stichting Langerhans: Verhoeven S, Bilo HJG, Van Hateren KJJ, Houweling ST, Kleefstra N, Van Meeteren NJ. Protocol diabeteszorg hoogbejaarden in verzorgings- en verpleeghuizen. (2009)

Bijlagen

- Durso SC. Using Clinical Guidelines Designed for Older Adults With Diabetes Mellitus and Complex Health Status. JAMA 2006; 295(16): 1935-1940

Glossarium

Betrouwbaarheidsinterval (BI)

Een manier om de zekerheid over de uitkomsten van een studie weer te geven m.b.v. statistische technieken. Een betrouwbaarheidsinterval beschrijft een reeks van mogelijke uitkomsten (van een behandeling of interventie) die overeenkomen met de resultaten van een studie. Een breed betrouwbaarheidsinterval geeft aan hoe onzeker men is over de werkelijke grootte van een klinisch effect en wordt met name gezien in studies met te weinig patiënten. Waar betrouwbaarheidsintervallen smal zijn, wijzen ze op meer precieze schattingen van het effect en grotere aantallen patiënten. Een '95%' betrouwbaarheidsinterval wordt geïnterpreteerd als de reeks van uitkomsten waarvan we met een zekerheid van 95% kunnen zeggen dat het werkelijke effect hierbinnen ligt.

Hazard ratio (HR)

Een hazard ratio (HR) is de relatieve kans op een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van een Coxregressiemodel.

Incidentie

Aantal personen in een populatie die ziekte X ontwikkelen op een bepaald moment gedeeld door de omvang van de totale populatie.

Prevalentie

Aantal personen in een populatie op een bepaalde moment met ziekte X gedeeld door de omvang van de totale populatie

Relatief risico (RR)

Risico op een bepaalde gebeurtenis (bijv. een bijwerking van een medicament) in groep A vergeleken met het risico in een andere groep B. Wanneer het risico op een gebeurtenis in beide groepen identiek is, is het relatief risico gelijk aan één. In een studie waarin twee behandelingen worden vergeleken, betekent een relatief risico van twee dat patiënten die één van de behandelingen krijgen een twee keer zo groot risico hebben op een ongewenste uitkomst als degenen die de andere behandeling krijgen.

Heterogeniteit (I^2)

De I^2 van Higgins berekent het percentage variatie tussen studies dat te wijten is aan heterogeniteit en niet aan toeval. Dit is belangrijk bij het poolen van verschillende studies in een meta-analyse. De I^2 is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten. Een waarde van $I^2 < 0,25$ wijst op geringe heterogeniteit, tussen 0,25 en 0,50 gaat het om matige en boven de 0,50 om sterke heterogeniteit.

Patiëntgericht zorgplan

voor ouderen met diabetes en complexe zorgbehoeften

Gebaseerd op Durso (2006)

- Schat van de patiënt diens levensverwachting in vergelijking met de gemiddelde levensverwachting van personen in die leeftijdsgroep naar sekse, door te kijken naar de aanwezigheid of afwezigheid van een ongewoon goede of slechte gezondheid en mate van functioneren.
- Stel de zorgdoelen van de patiënt en diens behandelvoorkeuren vast.
- Beoordeel en behandel geriatrie syndromen in overeenstemming met de doelen van de patiënt en het effect dat deze kunnen hebben op de behandeling van andere medische condities.
- Help de patiënt om behandelopties voor diabetes mellitus en andere medische condities te prioriteren in overeenstemming met diens doelen en behandelvoorkeuren en de grootte en latentietijd van de verwachte netto-baten tegen de achtergrond van zijn algehele gezondheidstoestand.
- Denk eraan dat voor kwetsbare ouderen met diabetes en afwezigheid van significante ziekte of invaliditeit, intensievere behandeling van bloeddruk en lipidenwaarden binnen twee-drie jaar vruchten afwerpt.
- Overweeg intensieve glykemische streefwaarden voor kwetsbare ouderen met een levensverwachting van meer dan acht jaar en een laag risico op hypoglykemie, en voor degenen die bestaande microvasculaire complicaties hebben en van intensievere glykemische behandeling in een korter tijdsbestek kunnen profiteren.
- Kwetsbare ouderen, degenen met een zware ziektelast, degenen die moeite hebben met therapietrouw, degenen met significante risico's vanwege intensieve behandeling van macrovasculaire en microvasculaire risico's, of degenen met een korte levensverwachting hebben waarschijnlijk meer baat bij symptomatische behandeling en strategieën om de kwaliteit van leven te verbeteren.

Voedingstherapie

Katan et al (2003) hebben door een meta-analyse onderzocht hoe effectief plantensterolen en plantenstanolen het LDL-cholesterol verlagen. Bij personen in de leeftijdscategorie van 50-60 jaar blijkt dit 9,6% (95% BI: 8,4; 10,7) te bedragen, bij een dosering van 2 gram per dag. Dit effect wordt binnen enkele weken bereikt. Er is ook een additief effect van stanolen en sterolen ten opzichte van andere LDL-cholesterolverlagers, zoals statines. Daarnaast lijkt het toevoegen van stanolen of sterolen aan een statine effectiever dan het verdubbelen van de dosering van een statine. In een latere meta-analyse (Baker et al, 2009) is voor mensen met diabetes (type 2) het LDL-cholesterol verlagend effect van sterolen/stanolen nagegaan. Dit blijkt 9% te bedragen. In een andere latere meta-analyse van Demonty et al (2009) werd een gemiddelde verlaging van het LDL-cholesterol becijferd van 8,8%, afgerond 9%, bij een dosering van 2,15 gram plantensterol. Zij hebben ook gekeken naar de invloed van de aard van de voedingsmiddelen op het LDL-cholesterol en de frequentie van inname. Hoewel zuivel wat meer effect lijkt te hebben, is dit niet significant.

Verminderen plantensterolen en -stanolen nu ook het optreden van cardiovasculaire incidenten? Er zijn, voor zover de richtlijncommissie bekend, geen interventiestudies met plantensterolen die reductie van cardiovasculaire gebeurtenissen hebben aangetoond (Weingärtner et al, 2009).

Bijwerkingen plantensterolen en -stanolen

Uit de resultaten van een systematische review (Chen 2005) leiden plantensterolen en -stanolen, hoewel ze in vetoplosbare stoffen moeten worden geïncorporeerd, niet tot een toename van het lichaamsgewicht of BMI. Evenmin werd een verhoging van de bloeddruk, polsfrequentie, aspartaat-aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline fosfatase, totaal eiwit, glucose, ureum, creatinine, urinezuur, gamma-glutamyltransferase of C-reactief eiwit gerapporteerd bij patiënten, die in de experimentele arm van RCTs werden geïncorporeerd. Er werd echter in één studie een toename van TSH gezien. Voor zover bijwerkingen werden gerapporteerd, betroffen deze voornamelijk gastrointestinale klachten als dyspepsie, diarree en obstipatie. De bijwerkingen waren mild van aard.

Conclusie

Niveau 2	Plantensterolen verlagen weliswaar het LDL-cholesterol, maar er zijn geen interventiestudies met plantensterolen die reductie van cardiovasculaire gebeurtenissen hebben aangetoond.
B	Demonty et al, 2009 (meta-analyse); Baker et al, 2009 (meta-analyse); Katan et al, 2003 (meta-analyse)
Niveau 2	Voor zover bijwerkingen van plantensterolen en -stanolen werden gerapporteerd, betroffen deze voornamelijk gastrointestinale klachten als dyspepsie, diarree en obstipatie. De bijwerkingen waren mild van aard.
B	Chen, 2005 (systematische review)

Aanbevelingen

p.	Plantensterolen worden niet aanbevolen, omdat bij kwetsbare ouderen geen bewijs gevonden is voor de effectiviteit ervan.
----	--



2011



verenSo

Mercatorlaan 1200
3528 BL Utrecht

Postbus 20069
3502 LB Utrecht

T 030 28 23 481
F 030 28 23 494

info@verenSo.nl
www.verenSo.nl