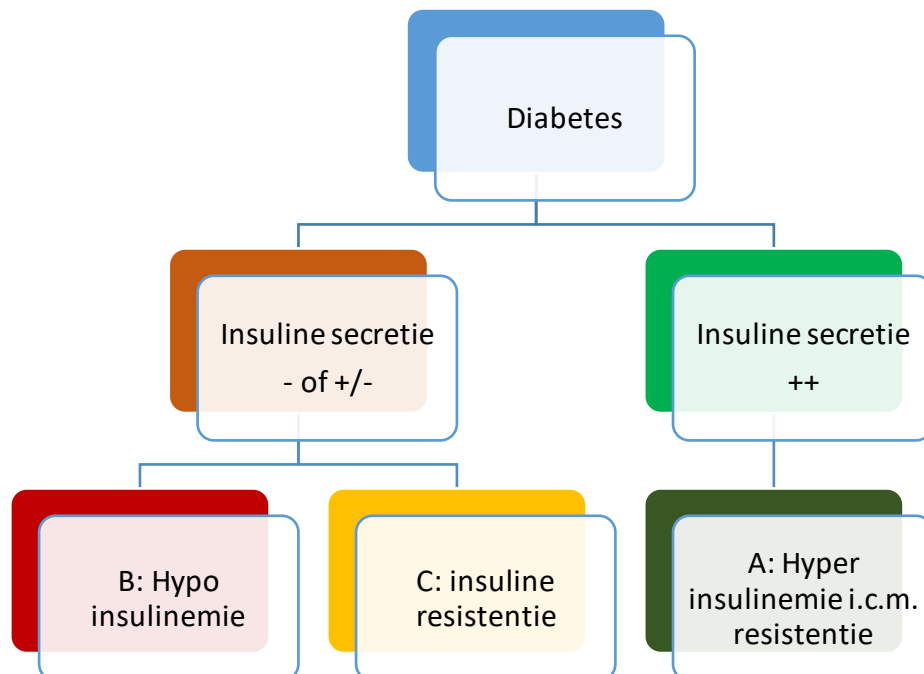


Protocol Diabetypering 2.0

(een praktische handleiding)



Auteur: J.M. Krijger-Dijkema, apotheker

Versie oktober 2022

Inhoud

Doel diabetes subtypering	3
Mogelijke doelgroepen diabetes subtypering	4
Voorstel voor stroomschema diabetes subtyperen bij DIAGNOSE:	5
Uitwerking (mogelijke) behandelingen & verhoogde risico's	7
Groep A: Hyperinsulinemie (nuchter) in combinatie met insulineresistentie.....	7
Groep B: (mogelijk/vermoeden) hypo-insulinemie bij diagnose	10
Groep C: de 'restgroep'	12
(Voorstel) Follow-up groep A en C	16
(Voorstel) Beleid bij bestaande DM2 patiënten: 'HERDIAGNOSE'	19
Bijlagen (overzicht)	21
Bijlage 1: Invulformulier diabetes typering	23
Bijlage 2: Leefstijl anamnese	24
Bijlage 3: Indeling subgroepen/classificatie diabetes volgens Ahlqvist	25
Bijlage 4: (Co) medicatie die belemmerend kan zijn bij leefstijlinterventie	26
Bijlage 5: Protocol nuchtere insuline of C-peptide meting	27
Bijlage 6: Aandachtspunten interpretatie uitkomsten insuline/c-peptide meting	28
Bijlage 6A: Afkapwaarden insuline of C-peptide meting	29
Bijlage 6B: Insuline uitslagen: bij mensen zonder versus met DM2	30
Bijlage 6C: valkuilen bij interpretatie uitslagen insuline of C-peptide	31
Bijlage 7: Berekeningen Insuline resistentie (IR) en bètacelfunctie	32
Bijlage 8: ADA/EASD Consensus report: diagnose diabetes Type 1 (T1D), 2021	33
Bijlage 9: ADA/EASD Consensus report 2022 DM2. IMPACT van beweging en slaap.	35
Bijlage 10: Buikomvang/middelomtrek waarden in relatie tot etniciteit	36
Bijlage 11: Kennis clip links (youtube)	37
Bijlage 12: Interpretatie Orale Glucose Tolerantie Test met insulinemetingen bij DM2	38
Referenties:	40

© 2022, J.M. (Anne-Margreeth) Krijger-Dijkema, auteur

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur. Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16b Auteurswet 1912 jº het besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij Besluit van 23 aug 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprerecht. Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatie- of andere werken (artikel 16 Auteurswet 1912), in welke vorm dan ook, dient men zich eerst tot de auteur te wenden. (<https://www.linkedin.com/in/anne-margreeth-krijger-4698aa1a/>).

Doel diabetes subtypering (2.0)



Doelen mbt subtypes/subgroepen onderscheiden:

1. Onderscheid maken op individuele onderliggende pathofysiologie:
 - a. Op enerzijds **hypo-** en anderzijds **hyperinsulinemie**: wie hebben baat bij (toedienen van) insuline en wie hebben dit (waarschijnlijk) niet nodig?
 - b. Mate van **insulineresistentie** van lever en/of spieren: twee belangrijke organen bij de glucoseregulatie.
2. Onderscheid maken op risicogroepen:
 - a. Groep met verhoogd risico **op retinopathie en neuropathie**¹
 - b. Groep met verhoogd risico **op nefropathie, NAFLD, coronaire HVZ, CVA**²

Waarom subtypering bij diabetes? :

A. Richting voor gepersonaliseerde behandeling:

Diabetes subtypering geeft **richting** aan de (gepersonaliseerde) behandeling van diabetes: zowel mbt leefstijl interventie als de farmacotherapie:

- o Welke mensen hebben baat bij (tijdig) **exogene insuline** en welke – bij voorkeur niet?
- o Bij welke patiënten moet je hoog/fors inzetten op **leefstijlinterventies** omdat ze hierdoor kans hebben op remissie en bij welke patiënten zijn leefstijlinterventies aanvullend/ondersteunend aan de farmacotherapie?
- o Bij welke subgroepen is alertheid geboden i.v.m. een **verhoogd risico** op bepaalde complicaties ?

B. Effect van een interventie/behandeling volgen:

Diabetes subtypering geeft **inzicht** in het effect van de behandeling (leefstijl/ medicamenteus) op zowel de onderliggende pathofysiologie als de symptomen (ontregelde bloedglucoses), zowel voor de patiënt als de zorgverlener. Deze bio feedback is daarmee ondersteunend voor de behandeling van de individuele oorzaak van de verhoogde bloedglucoses. Kortom: **persoonsgerichte zorg**.



¹ Ahlqvist et al (Lancet 2018): **SIDD** groep, zie ref [7] & bijlage 3. Tevens ref [38][39].

² Ahlqvist et al (lancet 2018): **SIRD** groep, zie ref [7] & bijlage 3. Tevens ref [38][39].

Mogelijke doelgroepen diabetes subtypering

Overweeg een diabetes subtypering uit te voeren³:

1

Bij laag BMI (<25 kg/m²) e/o jonge leeftijd (< 35 jaar) bij de diagnose diabetes: ivm vermoeden diabetes type 1. bepaal dan ook Anti-GAD.

2

Bij hoog HbA1c bij diagnose (> 80 mmol/mol) oftewel hoge nuchtere glucoses (> 12 mmol/l) : ivm vermoeden deficiëntie

3

Vóórfgaand aan start van insulinebehandeling bij mensen met een risicovolle buikomvang e/o BMI > 30 kg/m²: ivm uitsluiten of er sprake is van hyperinsulinemie

4

Bij onvoldoende resultaat leefstijlinterventie: ivm verhogen motivatie in geval van resistentie & tijdig insuline kunnen starten in geval van deficiëntie.

5

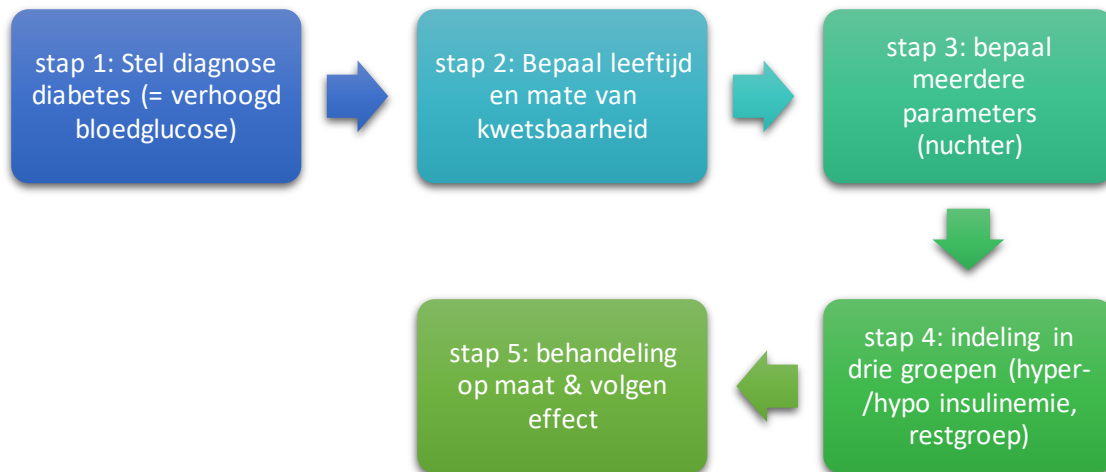
Bij vermoeden LADA: Als optie van insulinebehandeling zich snel aandient omdat dieet en tabletten (of GLP-1) weinig effect hebben en/of bij aanwezigheid andere autoimmuunziekten (schildklier, vitiligo, bijnier, coeliakie)

6

Op verzoek van de patient zelf en bereidheid om evt. extra kosten laboratorium te betalen.

³ Zie ook bijlage 1: invulformulier diabetestypering.

Voorstel⁴ voor stroomschema diabetes subtyperen bij **DIAGNOSE**:



Stap 1: Identificeer diabetespatiënt:

Bepaal de bloedglucose*. De diagnose diabetes kan worden gesteld bij [2]:

- Hyperglykemische klachten en een willekeurige bloedglucose $\geq 11,1$ mmol/l
- Hyperglykemische klachten en een nuchtere bloedglucose $\geq 7,0$ mmol/l
- Een nuchtere bloedglucose $\geq 7,0$ mmol/l op twee verschillende dagen

Indien diagnose diabetes -> ga naar stap 2.

* let op: bij acute hyperglykemie (= bloedglucose > 15 mmol/l) -> volg de beslisboom: https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-02/beslisboom_hyperglykemie_in_de_acute_fase_0.pdf



Stap 2: Wat is de leeftijd e/o mate van kwetsbaarheid op moment van diagnose? Bij:

- **Gering geschatte levensverwachting (< 1 jaar) [3]:** Subtyperen is niet nodig/zinvol. Hoofdbehandeldoel is het voorkomen van hypo- en hyperglykemie. Bloedglucosewaarden van 6-15 mmol/l (in de laatste levensdagen tot 20 mmol/l) zijn acceptabel, mits zonder klachten. Het HbA1c hoeft niet meer bepaald te worden. Overweeg medicatie bij klachten.
- **Kwetsbaar en ≥ 70 jaar) [3]:** Waarschijnlijk is subtyperen niet nodig/zinvol (tenzij vermoeden DM1/LADA). Bloedglucosewaarden van 6-15 mmol/l en HbA1c-waarden van 58-69 mmol/mol zijn acceptabel, mits geen klachten van hypo- of hyperglykemie. Overweeg medicatie bij klachten (of bij bestaande diabetes dosisverlaging of stoppen medicatie bij de ontwikkeling of progressie van kwetsbaarheid).
- **Ouder dan 70 jaar en vitaal (levensverwachting > 5 jaar):** ga naar stap 3. Let op: indien de diagnose DM pas gesteld wordt na de leeftijd van 80 jaar, is er geen associatie met een verminderde overleving t.o.v. mensen zonder diabetes [9]. Waarschijnlijk is subtyperen bij diagnose vanaf 80 jaar niet nodig/zinvol (tenzij vermoeden DM1/LADA).
- **Jonger dan 70 jaar:** ga naar stap 3



⁴ Let op: dit protocol is een voorstel, geen officiële 'richtlijn'. Dit voorstel is gebaseerd op o.a. de resultaten van dr Kraft (ref 8) en de publicatie van Ahlqvist et al (ref 7), gecombineerd met de bestaande standaarden en protocollen van het NHG (ref 1, 2, 3, 11) en de EASD/ADA (ref 22,34). Het dient derhalve als aanvulling op de huidige behandelrichtlijnen voor diabetes type 2 (DM2). Commentaar/feedback op dit voorstel wordt verwelkomd door de auteur.

Tip: gebruik voor stap 2, 3 en 4 het invulformulier diabetestypering, zie bijlage 1.

Stap 3a: Overweeg met name subtypering indien bij diagnose ...

- ➔ hoge glucosewaarden (= Nuchtere glucose > 12 mmol/l⁵) en/of
- ➔ laag BMI (< 25 kg/m²) en/of
- ➔ lage leeftijd (< 35 jaar)
- ➔ Vermoeden LADA (o.a. bij aanwezigheid andere auto immuunziekten)

3b: Bepaal vervolgens meerdere parameters:

- Nuchtere glucose (tegelijk meten met ->)
- Nuchtere insuline en/of C-peptide⁶ (NB: volg het **protocol 'nuchter meten'**, bijlage 5)
- HbA1c
- BMI, gewicht en buikomvang
- Lipidenprofiel (-> TG/HDL-ratio)
- nierfunctie (eGFR) indien C-peptide bepaald wordt en:
 - er sprake is van een verminderde nierfunctie en/of er geen recente nierfunctie bekend is
- Anti-GAD65 indien:
 - Hoge nuchtere glucosewaarden bij diagnose (> 12 mmol/l)
 - BMI < 25 bij diagnose en/of leeftijd < 35 jaar bij diagnose.
 - vermoeden LADA

Let op (= essentieel): Laat de patiënt 1 dag voorafgaand aan én op de dag van de metingen een **leefstijlanamnese** invullen (zie bijlage 2).

Stap 4: Beoordeel de parameters in relatie tot elkaar, bereken HOMA2-B en IR & categoriseer in 3 groepen (A, B en C):

A: identificeer mensen met hyper insulinemie (& insulineresistentie)

- Nuchter insuline ≥ 30 mE/l of C-peptide ≥ 2nmol/l⁷ i.c.m. nuchter glucose ≥ 7 mmol/l
- HOMA2-B >115%

B: identificeer mensen met – mogelijk- hypo insulinemie:

- Hoog HbA1c (≥ 80)⁸ i.c.m. lage nuchtere insuline (< 8 mE/l) of C peptide (< 0,6 nmol/l)
- Anti-GAD65 positief
- Leeftijd bij diagnose < 35 jaar
- HOMA2-IR < 1,6 én HOMA2-B < 100%

C: identificeer 'rest' groep (= m.n. insuline resistentie):

- Verhoogd bloedglucose (nuchter glucose ≥ 7 mmol/l) i.c.m. laag tot (matig) verhoogd nuchtere insuline (8- 30 mE/l) of C peptide (0,6-2 nmol/l)
- HOMA2-IR > 1,6 én HOMA2-B < 115%

Stap 5: Bepaal per subgroep de gewenste behandeling (leefstijl e/o medicatie) en mogelijke risico's op complicaties & volg de effecten van de interventie.

Zie de volgende bladzijden voor de uitwerking per groep (A, B of C).

⁵ Een HbA1c van 75 mmol/mol komt overeen met gem. bloedglucose van 12 mmol/l. bron: (stichting) Diep.info.

⁶ Zie bijlage 6 over voor- en nadelen insuline versus C peptide bepaling.

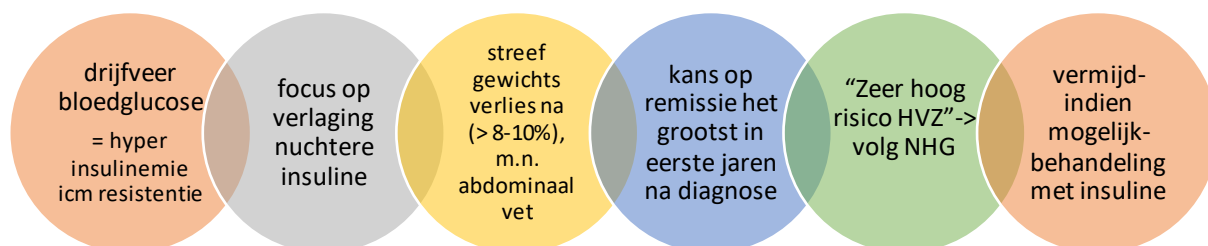
⁷ Zie bijlage 6A over afkappunten insuline & C peptide.

⁸ Afkappunt 'hoog HbA1c' bij 80 mmol/mol op basis van publicaties Ahlqvist [7] en Sliker [33].

Stap 5: Uitwerking (mogelijke) behandelingen & verhoogde risico's

Groep A: Hyperinsulinemie (nuchter) in combinatie met insulineresistentie.

= Nuchter insuline ≥ 30 mE/l of C peptide ≥ 2 nmol/l i.c.m. nuchter glucose ≥ 7 mmol/l ⁹
= HOMA2B $> 115\%$ ¹⁰



I. De focus van de behandeling dient gericht te zijn op verlagen van de nuchtere insuline spiegels

- Beoordeel de ingevulde leefstijlanamnese(s) en bespreek opties mbt leefstijl interventie(s)¹¹. Biedt ondersteuning op maat aan volgens het stepped care principe: heeft iemand voldoende aan zelfhulpboeken of ondersteunde apps, of is er behoefte aan begeleiding of coaching op individueel of groepsniveau, en is aanpassing van medicatie onder begeleiding van een zorgverlener (POH, huisarts, apotheker) nodig?
- Voeding, beweging, ontspanning (stress reductie) en slaap zijn belangrijke leefstijlpijlers waarnaar gekeken moet worden. Dit geldt ook voor stoppen met roken. Waarom?
 - **Stressreductie.** Door stress kan de insulineresistentie toenemen en daardoor weer de insulinebehoefte, wat leidt tot een verhoogde insuline afgifte [37].
 - **Verbetering van slaapkwaliteit en -kwantiteit.** Slecht en te weinig slaap zorgt voor toename van de insuline resistentie¹² en daardoor toename van de insuline afgifte.
 - **Aanpassing voeding& drinken:** Vermijd zoveel mogelijk voedsel & drinken dat de insuline afgifte (fors) stimuleert & eet/drink niet de hele dag door. Maar zorg wel voor een gevarieerd en gebalanceerd voedingspatroon¹³, bij voorkeur in overleg met/ onder begeleiding van een diëtiste. N.B.:
 - Let op inname macronutriënten: (snelle) koolhydraten stimuleren insuline afgifte het meest, eiwitten in mindere mate, vetten het minst. (zie bijv. https://en.wikipedia.org/wiki/Insulin_index)
 - Intermitterend vasten/ time restricted eating kan helpen om de insuline spiegels te verlagen. Per individu dient de meest geschikte vorm gevonden te worden. Denk hierbij ook aan drankinname (alcohol, gezoete dranken)
 - **Meer beweging/training.** Dit is gunstig op veel gebieden: stressvermindering, beter slapen, daling glucosespiegels; zoals bijvoorbeeld nuchter bewegen, lang zitten vermijden (iedere 30 minuten onderbreken)¹⁴ of wandelen vlak na een maaltijd (zodat postprandiale stijging van de bloedglucose minder hoog is, en daardoor ook

⁹ Voorstel voor afkapwaarden, gebaseerd op publicaties Kraft [8] en Ahlqvist [7] & criteria diagnose stelling NHG standaard diabetes [2]. Zie tevens bijlage 6A.

¹⁰ Afkappunt gebaseerd op Stidsen et al [32].

¹¹ Raadpleeg bijv. NHG standaard diabetes: niet medicamenteuze adviezen [11].

¹² Raadpleeg EASD/ADA consensus report management diabetes 2, 2022 [34].

¹³ Raadpleeg bijv. NDF voedingsrichtlijn en toolkit persoonsgerichte voedingszorg [4][5].

¹⁴ Het 2022 EASD/ADA consensus report DM2 adviseert iedere 30 minuten het zitten te onderbreken, zie bijlage 9.

de afgifte van insuline)¹⁵. Krachttraining zorgt voor toename of behoud van spiermassa, wat gunstig is voor de glucoseregulatie. (zie bijlage 9)

- **Stoppen met roken:** Roken veroorzaakt en verergert insuline resistentie¹⁶, wat leidt tot een verhoogde insuline afgifte.
- **Optioneel:** patiënt zelf regelmatig bloedglucoses laten meten om het effect van diverse leefstijl interventies (zoals bepaalde voeding of soort beweging) op de bloedglucose te kunnen ervaren. Helaas wordt dit niet altijd vergoed.

➤ Farmacotherapie bij hyperinsulinemie:

- Géén voorkeur/ **indien mogelijk vermijden:** middelen die een verdere verhoging geven van de (nuchtere) insuline spiegel (zoals *sulfonylureumderivaten en (middel-) langwerkende insulines*).
 - Raadpleeg de (herziene) NHG standaard diabetes voor de (overige) medicamenteuze opties, o.a. voor 'hoog risicogroepen' (HVZ e/o CNS) [1].
- **Beoordeel comedatie** die een belemmerende invloed kan hebben op de (leefstijl) behandeling, zoals corticosteroiden, psychofarmaca, bètablokkers, en of er alternatieven mogelijk zijn (zie bijlage 4). Bij voorkeur in overleg met/ onder begeleiding van een apotheker.
- **Bij bestaande DM2 én gebruik SUD's, SGLT-2, insulines:** verlaag of staak (preventief) bepaalde medicatie afhankelijk van mate van koolhydraatbeperking of bij intermitterend vasten -> volg hiervoor de handleiding van Arts en Leefstijl 'Medicatie afbouw bij DM2' [36].

II. Inschatten risico's op complicaties/comorbiditeit: deze subgroep A met (nuchter) hyperinsulinemie heeft overlap met de Severe Insulin Resistant Diabetes (SIRD)-groep van Ahlqvist.¹⁷

- **SIRD-groep** heeft verhoogd risico: vette lever (NAFLD), nefropathie, myocardinfarct en CVA.
- Hoge insulinespiegels verhogen het risico op hypertensie, want insuline stimuleert o.a. de terugsorptie van natrium door de nier.
- Volg de risico inventarisatie NHG standaard diabetes:
<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2#volledige-tekst-risico-inventarisatie>

III. Monitoring effect in de eerste 3 maanden na start leefstijlinterventie: buikomvang, gewicht, Nuchtere Insuline/C-peptide en nuchtere glucose, HbA1c, glucosecurves, leefstijlanamnese.

- Iedere 2 tot 4 weken: buikomvang en gewicht (laten) meten.
 - **Buikomvang:** streven vrouw < 88 cm (liefst < 80) & man < 102 cm (liefst < 94), maar afname t.o.v. vorige meting is ook al gunstig. Let op: afh v etniciteit zijn er andere streefwaarden (bijlage 10).
 - **Gewicht :** streven is afname ≥ 8-10%¹⁸, maar afname t.o.v. vorige meting is ook al gunstig.
 - Let op: juist het viscerale vet rondom de buikorganen moet naar beneden. Als het gewicht naar beneden gaat en de buikomvang niet dan kan het zijn dat de patiënt met name spiermassa inlevert. Dit is onwenselijk. Besteed dan extra aandacht aan duur- en krachttraining. Het gebeurt regelmatig dat de buikomvang

¹⁵ Raadpleeg bijv. NDF toolkit persoonsgerichte beweegzorg [6].

¹⁶ Zie NHG standaard DM2 [1]

¹⁷ Zie bijlage 6A voor afkapwaarden C-peptide resp. insuline + bijlage 6 en 6C: voor en nadelen C peptide/insuline.

¹⁸ Een gewichtsverlies ≥ 8-10% geeft een aanzienlijke kans op remissie van DM2 [29][30][34][35]

sneller naar beneden gaat dan het gewicht, het meten van de buikomvang werkt in dat geval erg motiverend.¹⁹

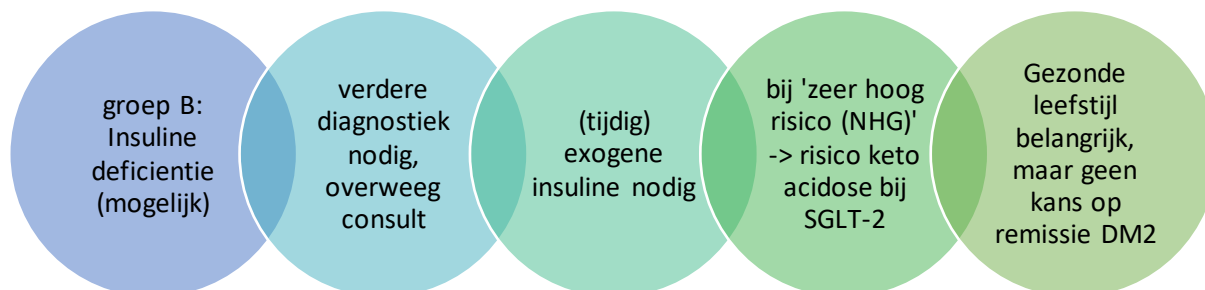
- **Nuchter Insuline/C-peptide** na 3 maanden (tegelijk meten met nuchtere glucose):
 - streven is Insuline ≤ 8 mE/l resp C- peptide 0,26- 0,62 nmol/l bij een goede glucoseregulatie, maar afname t.o.v. vorige meting is al gunstig.
- **Bloedglucose regulatie:** nuchter, curves, Time-in-range (TIR), HbA1c.
 - **HbA1c** na 3 maanden: streefwaarde zie NHG.
 - Evt. TIR indien Flash glucose monitoring in gebruik is.
 - Indien (bepaalde) bloedglucose verlagende medicatie in gebruik is en afgebouwd wordt, is monitoring van de bloedglucose nodig via:
 - **4- of 7-punts bloedglucose curves**, 1 tot 2 keer per week óf **curves via Flash Glucose Monitoring (FGM)**: zie handleiding medicatieafbouw [36].
 - **Nuchtere glucose:** tijdens afbouwen en na 3 maanden.¹⁹
 - <7 mmol/L: dit is het streven. Bloedglucose verlagende medicatie kan verder afgebouwd worden, indien deze (nog) in gebruik is.
 - 7-10 mmol/L: effect langer afwachten.
 - 10-15 mmol/L: tijdelijk accepteren als er nog sprake is van verandering in buikomvang/gewichtsreductie bij de patiënt. De verwachting is dat de glucosewaarde dan ook zal verbeteren. Indien dit niet het geval is dan de leefstijlanamnese afnemen en kijken of er oorzaken aan te wijzen zijn waardoor het omkeren stagneert. Wanneer dit niet het geval is, overweeg het herstarten of ophogen van de medicatie. Wanneer iemand klachten ervaart van de hoge glucosewaarde dan eerder medicatie ophogen/herstarten.
 - >15 mmol/L: onacceptabel, neem een leefstijlanamnese af, beoordeel dagcurves en bespreek het evt. ophogen of herstarten van de medicatie.
 - Let op: Volgens de handleiding 'medicatie afbouw' [36] blijkt dat de nuchtere glucosewaarde (vermoedelijk door insulineresistentie in de lever) vaak lang relatief hoog blijft terwijl de glucosewaarde overdag (en daarmee het HbA1c) wel daalt. De nuchtere glucosewaarde volgt later, dit kan wel maanden tot jaren duren. Daarom is het advies iedere 12 weken het HbA1c te meten en niet direct bij een (licht) verhoogde nuchtere glucosewaarde de medicatie te herstarten, zeker niet als de patiënt nog een afname in buikomvang en/of gewicht laat zien.
- **Leefstijlanamnese** (laten) invullen:
 - Na 3 maanden: 2 tot 3 dagen invullen, voorafgaand aan consult.
 - Tijdens afbouwen medicatie indien afvallen stagneert en/of bloedglucosewaarden te hoog blijven (>15 mmol/l).
- Beoordeel op basis van het HbA1c (\leq of > 53 mmol/mol) of iemand tot de 'responders' of de 'non-/onvoldoende responders' behoort. Zie verder **Follow up vanaf blz. 16.**
- Overige reguliere controles (<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2#volledige-tekst-controles>).

¹⁹ Zie handleiding 'medicatieafbouw bij koolhydraatbeperking bij DM2' [36].

(Vervolg stap 5: uitwerking mogelijke behandeling en verhoogde risico's)

Groep B: (mogelijk/vermoeden) hypo-insulinemie bij diagnose²⁰

= zeer hoog HbA1c (≥ 80) i.c.m. lage nuchtere insuline (< 8 mE/l) of C peptide ($< 0,6$ nmol/l)
= antiGAD-65 positief
= leeftijd < 35 jaar.
= HOMA2-IR $< 1,6$ én HOMA2-B $< 100\%$



I. Consulteer evt. kaderarts/consultatieteam diabetes of internist om te achterhalen in hoeverre de alvleesklier nog functioneert en of verdere diagnostiek nodig is.

Volg hierbij de volgende stappen [22]:

- beoordeel de nuchtere glucosewaarde & bereken de HOMA2-IR en HOMA2-B²¹:
 - Bij een glucosewaarde > 15 mmol/l, volg eerst de beslisboom 'acute ontregeling': https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-02/beslisboom_hyperglykemie_in_de_acute_fase_0.pdf en **ga daarna evt. verder met stap 2**
 - Bij een glucosewaarde ≤ 15 mmol/l :
 - Indien anti-GAD 65 reeds bepaald óf indien HOMA2-IR $< 1,6$ én HOMA2-B $< 100\%$: **Ga naar stap 2 (= antistoffen bepaling)**
 - indien HOMA2-IR $> 1,6$ -> **ga verder met groep C (blz 12.)**. let op, er kan wel degelijk sprake zijn van insulinedeficiëntie, maar er is ook insuline resistentie.
- Antistoffen bepaling:
 - Bepaal eerst anti-GAD65: indien positief -> T1D (= type 1 diabetes), LADA.
 - En indien anti-GAD65-negatief -> bepaal anti-ZnT8 en anti- IA2. Positief? -> T1D
*N.B.: op deze wijze is maar 5-10% van de T1D patiënten antistof negatief.*Bij antistoffen uitslag negatief -> **ga verder met stap 3 of 4** (afh van leeftijd).
- Leeftijd diagnose diabetes < 35 jaar & antistoffen negatief? -> waarschijnlijk T1D, onderzoek: Zijn er tekenen van **mono genetische** diabetes? (zie bijlage 8)

 - Indien ja: bepaal evt. C-peptide (willekeurig), indien dit nog niet gedaan is:
 - indien $> 0,2$ nmol/l: genetisch onderzoek -> MODY?, NIDDM?
 - indien $< 0,2$ nmol/l -> diagnose = T1D
 - Indien nee: zijn er tekenen van **DM2?** (zie bijlage 8)
 - Indien nee -> diagnose= T1D
 - Indien ja -> **ga verder met 4a** (= overweeg C-peptide bepaling).

²⁰Voorstel voor afkapwaarden, gebaseerd op publicaties Kraft [8], Ahlqvist [7], Stidsen [32], Slieker [33] & criteria diagnose stelling NHG standaard diabetes [2] . Zie tevens bijlage 6A.

²¹ downloaden via: <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/download.php>

4. Leeftijd diagnose > 35 jaar & antistoffen negatief?
- a. **Overweeg – indien nog onbekend- C peptide bepaling** ²²
- Indien < 0,2 nmol/l -> diagnose= T1D
 - Indien > 0,2 nmol/l -> is HOMA2-IR< 1,6 én HOMA2-B < 100%? ¹⁶:
Zo ja: zeer waarschijnlijk hypo insulinemie: T1D?, MODY?, SIDD ?
 Overweeg bij C peptide waarden tussen 0,2 en 0,6 nmol/l : herhaling (nuchter) C-peptide test of glucagon stimulatietest (veelal 2^e lijns onderzoek). Zo nee: Ga verder met groep C (blz. 12)

II. Inschatten risico's op complicaties/comorbiditeit: deze groep B heeft overlap met de SAID (=Severe auto immuun diabetes) e/o SIDD (= severe Insulin- deficient diabetes) groepen Ahlqvist.²³

- **SAID** groep: verhoogd risico op retinopathie en chronische nierschade (afh v. uitgangs eGFR)
- **SIDD-groep:** verhoogd risico op retinopathie en neuropatie
- Volg de risico inventarisatie NHG standaard: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2#volledige-tekst-risico-inventarisatie>

III. behandeling:

Indien er géén sprake is van hypo-insulinemie of T1D: zie verder groep C. Anders:

- Bij type 1 diabetes (T1D): insuline behandeling nodig. Volg landelijke behandelrichtlijnen.
- Bij gebleken hypo-insulinemie/insuline deficiëntie (en geen T1D):
 - Stel de behandeling bij op geleide van de hoogte van de bloedglucoses (= HbA1c, Time-in-range, nuchtere bloedglucoses, curves). Start tijdig de **insuline behandeling**.
 - Raadpleeg de (herziene) NHG standaard diabetes voor de overige medicamenteuze behandelopties, o.a. voor bepaalde **hoog risicogroepen** (zoals HVZ e/o CNS). Wees extra alert op het risico van ketoacidose bij gelijktijdig gebruik SGLT-2 remmer [1].
 - Beoordeel de ingevulde leefstijlanamnese(s) en bespreek opties mbt gezondere leefstijl op het gebied van stressreductie, slaapverbetering, beweging, roken, voeding en drinken ²⁴. let op: **leefstijlinterventies** zullen in dit geval *aanvullend* zijn aan de medicamenteuze behandeling, maar geven geen remissie van diabetes.
 - Beoordeel **comedicatie** die een negatieve invloed kan hebben op de glucoseregulatie, zoals corticosteroïden, psychofarmaca, bètablokkers, en of er alternatieven mogelijk zijn (zie bijlage 4). Bij voorkeur in overleg met/ onder begeleiding van een apotheker.

IV. Monitoring/follow up bij hypo-insulinemie /insuline deficiëntie (en geen T1D), via:

- HbA1c: streefwaarde zie NHG-standaard.
- (Evt.) Time in Range, bij gebruik continue bloedglucosemeting (FGM, CGM)²⁵.
- Overige reguliere controles (<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2#volledige-tekst-controles> of [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetes mellitus/dm type 1.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetes_mellitus/dm_type_1.html)).
- Wees extra bedacht op retino- en neuropathie (vergelijkbaar met SIDD-groep).
- Regelmatig invullen van leefstijlanamnese(s): treedt er verbetering op of niet?
- Wees alert op het risico van keto acidose bij gebruik SGLT-2 remmer.

²² De EASD/ADA consensus T1D (2021) adviseert C peptide bepaling pas te overwegen na 3 jaar na diagnose [22].

²³ Zie bijlage blz 23: indeling subgroepen Ahlqvist [7], zie ook [38][39].

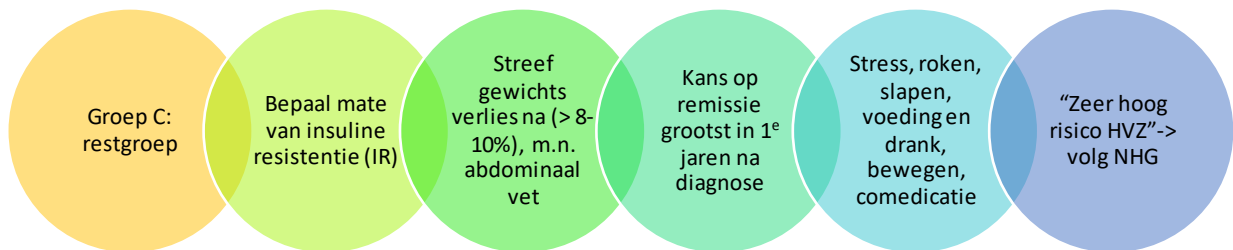
²⁴ Raadpleeg bijv. NDF voedingsrichtlijn en toolkit voedingszorg [4][5] en NDF toolkit beweegzorg [6] en bijlage 9.

²⁵ FGM= flash glucose monitoring. CGM= continue glucose monitoring

(Vervolg stap 5: uitwerking mogelijke behandeling en verhoogde risico's)

Groep C: de 'restgroep' (belangrijkste drijfveer verhoogde bloedglucose is insuline resistentie)

= Nuchtere insuline (8- 30 mE/l) of C peptide (0,6- 2 nmol/l) & nuchtere glucose ≥ 7 mmol/l ²⁶



I. Bereken de HOMA2-IR en HOMA2-B ²⁷:

- Indien HOMA2-IR < 1,6 én HOMA2-B < 100% : vermoeden hypo-insulinemie. Ga verder met groep B, stap 2 (= antistoffen bepaling).
- Indien HOMA2-IR > 1,6 én HOMA2-B < 115% -> ga verder met II.

II. Is er sprake van insuline resistentie van de lever, vervetting buikorganen? Beoordeel:

→ BMI i.c.m. buikomvang:

- Hoe hoger de BMI (>25 kg/m²), hoe groter de kans op insulineresistentie. Maar met name vet rondom de organen (visceraal) en in de organen (ectopisch) is metabool onregelend, subcutaan vet is minder 'schadelijk'. Dit kun je niet aflezen aan de BMI: neem daarom altijd de buikomvang mee in de beoordeling ->
- Vergrootte buikomvang: bij mannen > 94 cm, bij vrouwen > 80 cm ²⁸.
Risicovolle buikomvang: bij mannen > 102 cm, bij vrouwen > 88 cm.
Hoe groter de buikomvang, hoe hoger het risico op insuline resistentie.

→ Bereken de (lever)resistentie m.b.v. de nuchtere insuline/C-peptide via de HOMA-2 ²⁹

- HOMA2-IR-uitslag: <1: geen resistentie; van 1 – 1,9: 'normale grenzen';
 ≥ 2 : insulineresistentie; ≥ 3 : significante insuline resistentie.
- Let op, gebruik de juiste eenheden:
 - Insuline: van pmol/L naar mU/L (=mE/L), deel door (\div) 6.945
 - Glucose: van mmol/L naar mg/dL, vermenigvuldig met (x) 18

→ TG/HDL ratio (bereken evt. via <https://www.thebloodcode.com/calculators/>) ³⁰, Indien:

- 0,2- 0,8: optimaal bereik (metabool gunstig)
- >0,8-1,3: er is sprake van enige insuline resistentie**
- > 1,3: significante insuline resistentie en verhoogd cardiovasculair risico.**

A. Indien er **GEEN** aanwijzingen zijn voor insulineresistentie van de lever/vervetting buikorganen: nadere diagnostiek nodig. Zie stappen bij groep B. Tip: om risico op MODY in te schatten

<https://www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModyCalculator>

B. Indien er **WEL** aanwijzingen zijn voor insulineresistentie van de lever: zie III.

²⁶ Voorstel voor afkapwaarden, gebaseerd op publicaties Kraft [8] en Ahlqvist [7] & criteria diagnose stelling NHG standaard diabetes [2]. Zie tevens bijlage 6A voor afkapwaarden insuline resp. C peptide.

²⁷ Gebaseerd op Stidsen [32].

²⁸ Zie bijlage 10 ivm buikomvang en etniciteit

²⁹ downloaden via: <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/download.php> of via <https://www.thebloodcode.com/calculators/>. Zie ook bijlage 7 voor de rekenformules.

³⁰ Let op t.a.v. invoeren van juiste eenheden: TG/HDL ratio van mmol/l naar mg/dl, vermenigvuldig met 2,28 [28]

III. De focus van de behandeling dient gericht te zijn op het verlagen van de Insuline resistentie/vervetting buikorganen:

- Beoordeel de ingevulde leefstijlanamnese(s) en bespreek opties mbt leefstijl interventie(s)³¹. Biedt ondersteuning op maat aan volgens het stepped care principe: heeft iemand voldoende aan zelfhulpboeken of ondersteunde apps, of is er behoefte aan begeleiding of coaching op individueel of groepsniveau, en is aanpassing van medicatie onder begeleiding van een zorgverlener (POH, huisarts, apotheker) nodig?
- Voeding, beweging, ontspanning(stress reductie) en slaap zijn leefstijlpijlers waarnaar gekeken moet worden. Dit geldt ook voor stoppen met roken:
 - **Afvallen is essentieel ($\geq 8-10\%$ gewichtsverlies)**³², zodat vervetting van de (buik)organen en spieren afneemt. Zorg daarbij voor een gevarieerd en gebalanceerd voedingspatroon, bij voorkeur in overleg met/ onder begeleiding van een diëtiste ³³. Hierbij dient de vetmassa af te nemen, niet de spier- en de botmassa. Bespreek daarom de inname van:
 - Alcohol, omdat dit bijdraagt aan verdere leververvetting
 - Fructose, omdat dit bijdraagt aan verder leververvetting. Fructose komt veel voor in bewerkte voeding en in fris- en vruchtendranken.
 - De macronutriënten via voeding of drank. (Snelle) koolhydraten stimuleren insuline afgifte het meest, eiwitten in mindere mate, vetten het minst. (zie https://en.wikipedia.org/wiki/Insulin_index). Verhoogde insulinespiegels stimuleren de glycogeen- en vetopslag en verergeren de resistentie.
 - Intermitterend vasten/ time restricted eating kan helpen om de insuline spiegels te verlagen. Per individu wordt de meest geschikte vorm bepaald.
 - **Stressreductie**. Door stress kan de insulineresistentie toenemen [37].
 - **Verbetering van slaapkwaliteit en –kwantiteit**. Slecht en te weinig slaap zorgt voor toename van de insuline resistentie ³⁴.
 - **Meer beweging**. Dit is gunstig op veel gebieden: stressvermindering, beter slapen, afvallen, daling glucosespiegels; zoals bijvoorbeeld nuchter bewegen, lang zitten vermijden ³⁵ (iedere 30 minuten onderbreken) of wandelen vlak na een maaltijd (zodat postprandiale stijging van de bloedglucose minder hoog is) ³⁶. Krachttraining zorgt voor toename of behoud van spiermassa, wat gunstig is voor de glucoseregulatie (zie ook bijlage 9).
 - **Stoppen met roken**: Roken veroorzaakt en verergeret insuline resistentie [1].
 - **Optioneel**: patiënt zelf regelmatig bloedglucoses laten meten om het effect van diverse leefstijl interventies (zoals bepaalde voeding of soort beweging) op de bloedglucose te kunnen ervaren. Helaas wordt dit niet altijd vergoed.
- Farmacotherapie:
 - Géén voorkeur/ indien mogelijk vermijden: bloedglucose verlagende middelen die gewichtstoename geven, met als gevolg (verdere) vervetting van de organen (zoals **sulfonylureumderivaten, insulines**).

³¹ Raadpleeg bijv. NHG standaard diabetes: niet medicamenteuze adviezen [11].

³² Een gewichtsverlies $\geq 8-10\%$ geeft een aanzienlijke kans op remissie van DM2 [29][30][34][35].

³³ Raadpleeg bijv. NDF voedingsrichtlijn en toolkit persoonsgerichte voedingszorg [4][5][10].

³⁴ Raadpleeg EASD/ADA consensus report management diabetes 2, 2022 [34].

³⁵ Het EASD/ADA consensus report DM2 adviseert iedere 30 minuten het zitten te onderbreken, zie bijlage 9.

³⁶ Raadpleeg bijv. NDF toolkit persoonsgerichte beweegzorg [6].

- Raadpleeg de NHG standaard diabetes voor de (overige) medicamenteuze behandelopties, o.a. voor bep. hoog risicogroepen (zoals HVZ e/o CNS) [1].
- **Beoordeel comedificatie**, die een belemmerende invloed kan hebben op de (leefstijl) behandeling, zoals corticosteroiden, psychofarmaca, bètablokkers, en of er alternatieven mogelijk zijn (zie bijlage 4). Bij voorkeur in overleg met/ onder begeleiding van een apotheker.
- **Bij bestaande DM2 én gebruik SUD's, SGLT-2, insulines**: verlaag of staak (preventief) bepaalde medicatie afhankelijk van mate van koolhydraatbeperking of bij intermitterend vasten -> volg hiervoor de handleiding van Arts en Leefstijl 'Medicatie afbouw bij DM2' [36].

IV. Inschatten risico's op complicaties/comorbiditeit ³⁷ : groep C heeft overlap met de MOD (mild obesity-related diabetes), MARD (=mild age-related diabetes) en SIRD-groep (= Severe insulineresistant diabetes) van Ahlqvist. Deze groepen hadden nml **allemaal leverinsuline resistentie** (HOMA2-IR) in verschillende mate.

- **SIRD-groep** heeft een verhoogd risico op: vette lever (NAFLD), nefropathie en myocardiinfarct/CVA (ook afh van leeftijd en geslacht).
- **MOD-groep** heeft een gemiddeld risico op complicaties
- **MARD-groep** heeft een hoog risico op myocardiinfarct/CVA (ook afh van leeftijd en geslacht)
- Volg de risico inventarisatie NHG standaard:
<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2#volledige-tekst-risico-inventarisatie>

V. Monitoring effect in de eerste 3 maanden na start leefstijlinterventie: buikomvang, gewicht, nuchtere glucose, HbA1c, glucosecurves, leefstijlanamnese.

- Iedere 2 tot 4 weken: buikomvang en gewicht (laten) meten.
 - **Buikomvang**: streven vrouw < 88 cm (liefst < 80) & man < 102 cm (liefst < 94), maar afname t.o.v. vorige meting is ook al gunstig. Let op: afh v etniciteit zijn er andere streefwaarden (bijlage 10, blz 34).
 - **Gewicht** : streven is afname ≥ 8-10% ³⁸, maar afname t.o.v. vorige meting is ook al gunstig.
 - Let op: juist het viscerale vet rondom de buikorganen moet naar beneden. Als het gewicht naar beneden gaat en de buikomvang niet dan kan het zijn dat de patiënt met name spiermassa inlevert. Dit is onwenselijk. Besteed dan extra aandacht aan duur- en krachttraining. Het gebeurt regelmatig dat de buikomvang sneller naar beneden gaat dan het gewicht, het meten van de buikomvang werkt in dat geval erg motiverend.³⁹
- Bloedglucose regulatie: nuchter, curves, Time-in-range (TIR), HbA1c.
 - **HbA1c** na 3 maanden: streefwaarde zie NHG.
 - Evt. TIR indien Flash glucose monitoring in gebruik is.
 - Indien (bepaalde) bloedglucose verlagende medicatie in gebruik is en afgebouwd wordt, is monitoring van de bloedglucose nodig via:
 - **4- of 7-punts bloedglucose curves**, 1 tot 2 keer per week óf **curves via Flash Glucose Monitoring (FGM)**: zie handleiding medicatieafbouw [36].

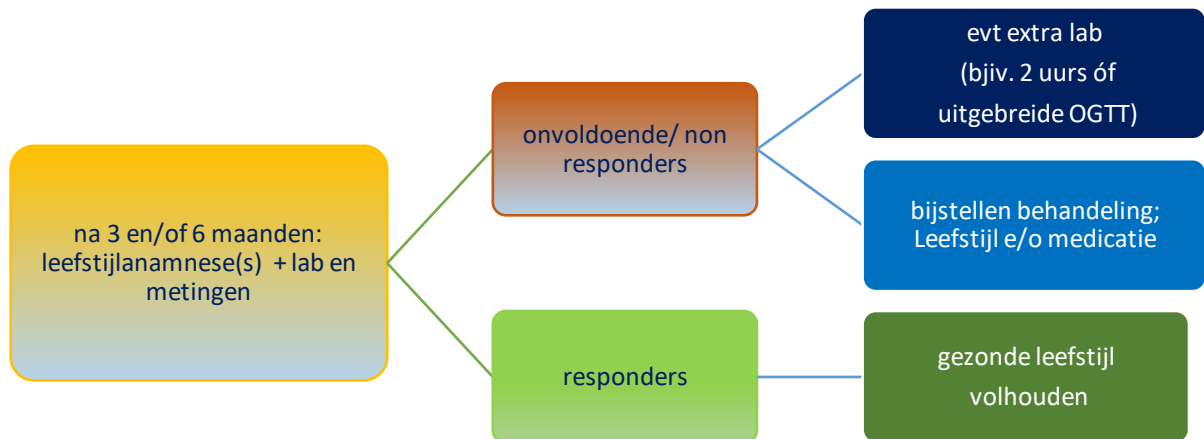
³⁷ Zie bijlage 3: subgroepen Ahlqvist [7] en [38][39].

³⁸ Een gewichtsverlies ≥ 8-10% geeft een aanzienlijke kans op remissie van DM2 [29][30][34][35].

³⁹ Zie handleiding 'medicatieafbouw bij koolhydraatbeperking bij DM2' [36].

- **Nuchtere glucose:** tijdens afbouwen en na 3 maanden [36]:
 - <7 mmol/L: dit is het streven. Bloedglucose verlagende medicatie kan verder afgebouwd worden, indien deze (nog) in gebruik is.
 - 7-10 mmol/L: effect langer afwachten.
 - 10-15 mmol/L: tijdelijk accepteren als er nog sprake is van verandering in buikomvang/gewichtsreductie bij de patiënt. De verwachting is dat de glucosewaarde dan ook zal verbeteren. Indien dit niet het geval is dan de leefstijlanamnese afnemen en kijken of er oorzaken aan te wijzen zijn waardoor het omkeren stagneert. Wanneer dit niet het geval is, overweeg het herstarten of ophogen van de medicatie. Wanneer iemand klachten ervaart van de hoge glucosewaarde dan eerder medicatie ophogen/herstarten.
 - >15 mmol/L: onacceptabel, neem een leefstijlanamnese af, beoordeel dagcurves en bespreek het evt. ophogen of herstarten van de medicatie.
 - Let op: Volgens de handleiding ‘medicatie afbouw’ [36] blijkt dat de nuchtere glucosewaarde (vermoedelijk door insulineresistentie in de lever) vaak lang relatief hoog blijft terwijl de glucosewaarde overdag (en daarmee het HbA1c) wel daalt. De nuchtere glucosewaarde volgt later, dit kan wel maanden tot jaren duren. Daarom is het advies iedere 12 weken het HbA1c te meten en niet direct bij een (licht) verhoogde nuchtere glucosewaarde de medicatie te herstarten, zeker niet als de patiënt nog een afname in buikomvang en/of gewicht laat zien.
- **Leefstijlanamnese** (laten) invullen:
 - Na 3 maanden: 2 tot 3 dagen invullen, voorafgaand aan consult.
 - Tijdens afbouwen medicatie indien afvallen stagneert en/of bloedglucosewaarden te hoog blijven (>15 mmol/l).
- Beoordeel op basis van het HbA1c (\leq of $>$ 53 mmol/mol) of iemand tot de ‘responders’ of de ‘non-/onvoldoende responders’ behoort. Zie verder Follow up vanaf blz. 16.
- Overige reguliere controles (<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2#volledige-tekst-controles>).

(Voorstel) Follow-up groep A en C



Deel de patient (na 3 tot 6 maanden) in op responder of non-/onvoldoende responder (op leefstijlinterventie):

- **Responders:** $\text{HbA1c} \leq 53 \text{ mmol/mol}$ én afname of géén bloedglucoseverlagende medicatie. Ga verder met I.
- **Onvoldoende/non- responders:** $\text{HbA1c} > 53 \text{ mmol/mol}$. Ga verder met II.

I: Responders

- Ga zo door!
- Bespreek of er behoefte is aan extra ondersteuning om de gezonde(re) leefstijl vol te houden en welk aanbod (lokaal, online, groep/individueel, hulpmiddelen) passend is & in welke mate deze vergoed wordt.
- Bespreek mogelijke verdere afbouw BG gnm (zie handleiding hiervoor [36]).
- Leg uit dat veel mensen hun diabetes kunnen omkeren door leefstijl, maar ook dat niet iedereen in remissie kan komen (= zonder gnm). Iemand is pas in remissie indien gedurende 2 jaar het $\text{HbA1c} < 48 \text{ mmol/mol}$ (zonder glucoseverlagende medicatie).
- Blijf monitoren op buikomvang & gewicht/BMI en de reguliere controles (conform NHG) .
- Laat 2 of 3 leefstijlanamneses invullen voorafgaand aan ieder volgend consult/spreekuur

II: Non-/ onvoldoende responders

Ga na of er verbetering is opgetreden t.o.v vorige situatie/metingen:

- a. Is de bloedglucose regulatie verbeterd t.o.v vorige meting? (HbA1c en/of time-in-range?) en/of
- b. Is er verbetering opgetreden m.b.t. afname van gewicht/BMI én buikomvang? Hoeveel %?

Zo ja, dit is metabool gunstig, probeer dit te continueren. Verdere afname van buikomvang/gewicht zal waarschijnlijk een gunstige invloed hebben op de glucose regulatie [36]:

- Indien gemiddelde bloedglucoses niet hoger dan 15 mmol/l : continueer of intensiveer leefstijlinterventies. Indien > 15 mmol/l: (overweeg) ophogen bloedglucoseverlagende medicatie.
- Bespreek of er behoefte is aan extra ondersteuning om de gezonde(re) leefstijl vol te houden en welk aanbod (lokaal, online, groep/individueel, hulpmiddelen) passend is
- Leg uit dat veel mensen hun diabetes kunnen omkeren door leefstijl, maar ook dat niet iedereen in remissie kan komen (= zonder gnm).
- Bespreek mogelijke verder afbouw BG gnm (zie handleiding hiervoor [36]).

Monitoring:

- Blijf monitoren op buikomvang & gewicht/BMI en de reguliere controles (conform NHG) .
- Laat 2 of 3 leefstijlanamneses invullen voorafgaand aan ieder volgend consult/spreekuur.

Zo Nee: Probeer de reden/oorzaken te achterhalen & laat extra bepalingen doen

- Laat extra bepalingen doen: Nuchtere insuline e/o C-peptide⁴⁰ i.c.m. nuchtere glucose (en evt eGFR en lipidenprofiel),
- En laat 2 of 3 leefstijlanamneses invullen (waarvan 1 op de dag voorafgaand en op de dag van insuline/c peptide metingen): zijn hier veranderingen opgetreden? Waar is winst te behalen?
- Beoordeel de uitslagen: Is de nuchtere insuline of C-peptide gedaald of gestegen?
- Bereken daarna HOMA2-IR en HOMA2-B: zijn deze gedaald , gestegen of gelijk gebleven? En (evt) TG/HDL?
- Breng (belemmerende) comediatie in kaart.
- Is gewicht en buikomvang gelijk gebleven of toegenomen?
- Is er sprake (geweest) van infecties/ontstekingen/ziekte?
- Hoe is de therapietrouw BG medicatie?
- Bij injectie (GLP-1/insuline): gebeurt dit correct? Verkeerd bewaard?

Bespreek vervolgens met de patient:

- Het verloop van het gewicht/buikomvang: indien dit gelijk is gebleven of toegenomen, kan dit oorzaak zijn van onvoldoende respons.
- De uitslagen m.b.t. mate van resistentie en hoogte nuchtere waarden:
 - HOMA2-IR. Is deze toegenomen t.o.v vorige meting? Streven is < 2, maar afname t.o.v. vorige meting is ook al gunstig .
 - TG/HDL: is deze toegenomen t.o.v vorige meting? streven is < 0,8 maar afname t.o.v. vorige meting is ook al gunstig.(= maat van resistentie)
 - Insuline of C peptide nuchter: streven is ≤ 8 mE/l resp ≤ 0,6 nmol/l bij een goede glucoseregulatie, maar afname t.o.v. vorige meting is ook al gunstig. Er is duidelijk sprake van hyperinsulinemie bij nuchtere insuline > 30 mE/l en nuchtere C-peptide > 2 nmol/l.
- De (vermoedelijke) oorzaak of oorzaken van de onvoldoende respons op de behandeling en of hier iets aan te doen is.
- De leefstijlanamnese(s): bespreek op welke leefstijlgebieden (nog) winst te behalen valt en of de patiënt hiermee aan de slag wil/kan.

⁴⁰ voorkeur C-peptide indien met exogene insuline behandeld wordt (bij bestaande DM2)

- Of er behoefte is aan extra ondersteuning om de gezonde(re) leefstijl vol te houden en welk aanbod (lokaal, online, groep/individueel, hulpmiddelen) passend is.
- Dat veel mensen hun diabetes kunnen omkeren door leefstijl, maar ook dat niet iedereen in remissie kan komen (= zonder gnm)
- De medicamenteuze opties (ook w.b. 'belemmerende' comedicaatie, bijlage 4)

Monitoring:

- Blijf monitoren op buikomvang & gewicht/BMI en de reguliere controles (conform NHG) .
- Laat 2 of 3 leefstijlanamneses invullen voorafgaand aan ieder volgend consult.
- Overweeg periodiek (iedere 3 tot 6 maanden) de nuchtere insuline/C-peptide icm glucose te bepalen, zolang er onvoldoende of geen respons is op de leefstijl.
- Beoordeel steeds opnieuw of er sprake is van responder of non/onvoldoende responder en volg de adviezen bij de follow-up.
- Overweeg consult bij kaderarts/consultatieteam of postprandiale insulinemeting(en) een optie zijn ⁴¹ om inzicht te krijgen in zowel **mate van betacelfunctioneren** ná inname van nutriënten, als in mate van **spierinsuline resistentie**, via een aangepaste OGTT (75 gram glucose) test ⁴²:
 - 2-uurs OGTT: gelijkend op reguliere OGTT, waarbij tegelijk glucose & insuline gemeten wordt op t=0 en t= 2 uur + extra glucosemetingen⁴³ gedurende 2 uur uitgevoerd worden, **óf**
 - Uitgebreide OGTT/Kraft curve (= 5 metingen insuline & glucose, iedere 30 min: t=0, 30, 60, 90, 120 min)

NB. Een 2-uurs OGTT is in de praktijk gemakkelijker te organiseren dan een uitgebreide OGTT.

Zie bijlage 12 voor de interpretatie van de genoemde OGTT testen.

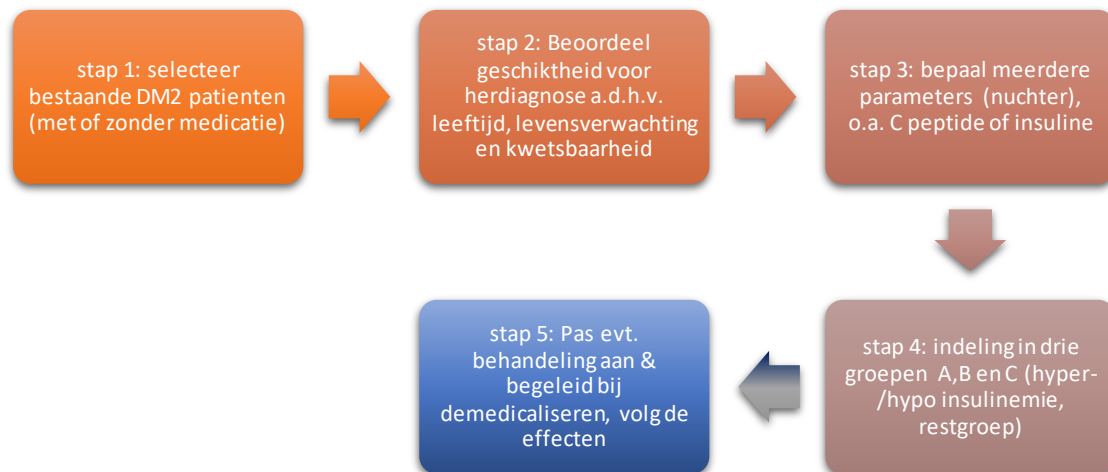
⁴¹ Let op: Deze extra insuline metingen zijn geen goede optie voor gebruikers van exogene insuline. En helaas ontbreken duidelijk afkapwaarden voor C-peptide bij een OGTT. Zie ook bijlage 7 en 12.

⁴² OGTT= orale glucose tolerantie test. Let op: een **uitgebreide OGTT** (= 5 metingen insuline & glucose) of een **2- uurs meting** (van insuline & glucose) kunnen alleen uitgevoerd worden na goede afspraken met het laboratorium (en mbt begeleiding van de patiënt).

⁴³ De extra glucosemetingen kunnen uitgevoerd worden via point-of-care tests (POCT) op t=0, 30, 60, 90 en 120 minuten of via flash-glucose-meting (FGM)

(Voorstel) ⁴⁴ Beleid bij bestaande DM2 patiënten: **HERDIAGNOSE**

➔ Deel bestaande DM2 patiënten opnieuw in: groep A, B of C



Tip: gebruik voor stap 1 t/m 4 het invulformulier diabetestypering, zie bijlage 1.

Stap 1: Selecteer diabetespatiënt:

Overweeg diabetes subtyperen indien*:

- De leefstijlinterventie(s) onvoldoende resultaat hebben, om enerzijds uit te sluiten of er sprake is van deficientie, anderzijds om uit te sluiten of er sprake is van hyperinsulinemie. N.B. wees alert bij hoge doses basale insuline injecties (> 0,4 E/kg/dag).
- Voorafgaand aan de start van insuline behandeling bij mensen met een risicovolle buikomvang en/of BMI > 30 kg/m².
- Vermoeden van LADA ivm weinig effect orale bloedglucose verlagende medicatie of GLP-1 en/of aanwezigheid autoimmuunziekten (o.a. schildklier, vitiligo, coeliakie)
- Patient deze wens heeft en de kosten van diagnostiek geen belemmering zijn.
-> ga naar stap 2.

* let op: bij acute hyperglykemie (= bloedglucose > 15 mmol/l) -> volg de beslisboom: https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-02/beslisboom_hyperglykemie_in_de_acute_fase_0.pdf

Stap 2: Wat is de leeftijd, mate van kwetsbaarheid en levensverwachting? Bij:

- **Gering geschatte levensverwachting (< 1 jaar)**[3]: Subtyperen is niet nodig/zinvol. Hoofdbehandeldoel is het voorkomen van hypo- en hyperglykemie. Bloedglucosewaarden van 6-15 mmol/l (in de laatste levensdagen tot 20 mmol/l) zijn acceptabel, mits zonder klachten. Het HbA1c hoeft niet meer bepaald. Overweeg aanpassing medicatie bij klachten.
- **Kwetsbaar en ≥ 70 jaar** [3]: Waarschijnlijk is subtyperen niet nodig/zinvol (tenzij vermoeden DM1/LADA). Bloedglucosewaarden van 6-15 mmol/l en HbA1c-waarden van 58-69 mmol/mol zijn acceptabel, mits geen klachten van hypo- of hyperglykemie. Overweeg aanpassing medicatie

⁴⁴ Let op: dit protocol is een voorstel, geen officiële 'richtlijn'. Dit voorstel is gebaseerd op o.a. de resultaten van dr Kraft (ref 8) en de publicatie van Ahlqvist et al [7], gecombineerd met de bestaande standaarden en protocollen van het NHG [1][2][3][11] en de EASD/ADA [22][34]. Het dient derhalve als aanvulling op de huidige behandelrichtlijnen voor diabetes type 2 (DM2). Overweeg herdiagnose bij reeds bestaande DM2 op basis van dit voorstel. Commentaar/feedback op dit voorstel wordt verwelkomd door de auteur.

bij klachten of diabetes dosisverlaging resp. stoppen van medicatie bij de ontwikkeling of progressie van kwetsbaarheid.

- **Ouder dan 70 jaar en vitaal (levensverwachting > 5 jaar):** Op welke leeftijd is de diagnose diabetes gesteld? Bij < 80 jaar: ga naar stap 3. Let op: indien de diagnose DM pas gesteld wordt na de leeftijd van 80 jaar, is er geen associatie met een verminderde overleving t.o.v. mensen zonder diabetes [9]. Waarschijnlijk is subtyperen bij diagnose vanaf 80 jaar niet nodig/zinvol (tenzij vermoeden DM1/LADA).
- **Jonger dan 70 jaar:** ga naar stap 3

Stap 3: Bepaal meerdere parameters:

- Nuchtere glucose (tegelijk meten met ->)
- Nuchtere insuline óf C-peptide (NB: bij gebruik insuline injecties heeft C peptide voorkeur)⁴⁵
 - Let op: volg het **protocol** voorafgaand aan insuline- of c peptide meting (bijlage 5)
 - **Overleg bij insulinegebruikers met het consultatieteam of diabetestypering zinvol is.**
- HbA1c (reeds bepaald bij stap 1)
- BMI, gewicht en buikomvang
- Lipidenprofiel (-> TG/HDL-ratio)
- Anti-GAD65 bij vermoeden LADA
- nierfunctie (eGFR) indien C-peptide bepaald wordt en er sprake is van een verminderde nierfunctie & er geen recente nierfunctie bekend is.

Let op (= essentieel): Laat de patiënt op dag voorafgaand en op de dag van de metingen een **leefstijlanamnese** invullen (zie bijlage 2).

Stap 4: Beoordeel de parameters, bereken HOMA2 & categoriseer in 3 groepen (A, B en C)⁴⁶ :

Groep A (= <i>hyperinsulinemie</i>): Nuchtere C peptide ≥ 2 nmol/l of nuchtere insuline ≥ 30 mE/ of HOMA2B > 115%
Zie verder blz. 7 (<u>stap 5</u>) & probeer (langwerkende) insulines e/o SUD's af te bouwen*
Groep B (= <i>mogelijk hypo insulinemie</i>): nuchtere C peptide < 0,6 nmol/l of nuchtere insuline < 8 mE/l of HOMA2 IR < 1,6 én HOMA2-B < 100% , antiGAD positief.
Zie verder blz. 10 en evt. 12 (<u>stap 5</u>)
Groep C (= <i>restgroep</i>): Nuchtere C peptide 0,6 - 2 nmol/l of nuchtere insuline 8 – 30 mE/l of HOMA2-IR > 1,6 én HOMA2-B < 115%
Zie verder blz. 12. (<u>stap 5</u>)

Stap 5 (zie vanaf blz. 7, 10 of 12): pas eventueel de behandeling aan (leefstijl e/o medicatie) & begeleid bij demedicaliseren*, volg de effecten.

*Let op: zie hiervoor het **kennisdocument** bloedglucose verlagende medicatie [3] en volg de '**Handleiding medicatie afbouw bij DM2**'⁴⁷ van Arts & Leefstijl bij (starten/wijzigen) koolhydraatbeperking, in verband met veilig gebruik/afbouwen van bloedglucose verlagende medicatie [36].

⁴⁵ N.B.: de C-peptide waarde kan lager uitvallen bij gebruik (langwerkende) insulines i.v.m. mogelijke onderdrukking endogene insuline productie. Maar bij een verminderde nierfunctie kan de C-peptide waarde juist hoger uitvallen, doordat C-peptide voornamelijk via de nieren geklaard wordt. Zie bijlage 6C.

⁴⁶ Dit is een voorstel. Zie tevens bijlage 6A voor afkapwaarden insuline resp. C peptide.

⁴⁷ Exclusiecriteria: DM1, ernstige levercirrose, eGFR < 30 ml/min/1,73m², recent MI (< 3 mnd). Pas op met koolhydraatbeperking bij HbA1c > 86 mmol/mol [36].

Bijlagen

1. Invulformulier diabetes typering	blz. 22
2. Leefstijl anamnese formulier	blz. 24
3. Classificatie/subgroepen volgens Ahlqvist studie.	blz. 25
4. (Co) medicatie belemmerend bij leefstijlinterventie	blz. 26
5. Patiënt instructie nuchter insuline of C-peptide meting	blz. 27
6. Aandachtspunten interpretatie Insuline/C-peptide meting	blz. 28
a. Afkapwaarden insuline/C-peptide meting	blz. 29
b. Insuline uitslagen bij mensen zonder en met DM2	blz. 30
c. Valkuilen	blz. 31
7. Berekeningen/formules insuline resistentie en bètacelfunctie	blz. 32
8. ADA/EASD-consensus 2021: diagnose diabetes type I	blz. 33
9. ADA/EASD-consensus 2022: beweging bij DM2	blz. 35
10. Buikomvang/middelomtrek in relatie tot etniciteit	blz. 36
11. Kennisclip links (youtube)	blz. 37
12. Interpretatie OGTT testen met insuline én glucose	blz. 38
o Referenties/bronnen	blz. 40

Bijlage 1: Diabetes typering DM2 invulformulier

Auteurs: Jaap Kroon en Anne-Margreeth Krijger, oktober 2022.

STAP 1: BEPAAL OF PATIËNT IN AANMERKING KOMT VOOR DIABETES TYPERING

Omcirkel indien van toepassing!	Overweeg diabetestypering	diabetestypering is waarschijnlijk niet zinvol
Bij laag BMI (<25 kg/m ²) en/of jonge leeftijd (< 35 jaar) bij de diagnose diabetes	√	
Bij hoog HbA1c bij diagnose (> 80 mmol/mol), oftewel hoge nuchtere glucose (> 12 mmol/l)	√	
Vóórafgaand aan start van insuline-behandeling bij mensen met risicovolle buikomvang	√	
Bij onvoldoende resultaat leefstijlinterventie	√	
Bij vermoeden LADA ivm weinig effect orale middelen of GLP-1 e/o aanwezigheid auto-immuunziekte (o.a. schildklier, coeliakie, vitiligo)	√	
Kwetsbare oudere		√
Gering geschatte resterende levensverwachting (<1 jaar)		√
Diagnose diabetes gesteld na 80 ^{ste} levensjaar		√
Komt de patiënt in aanmerking voor subtypering?		
<input type="radio"/> Ja: ga door naar stap 2 <input type="radio"/> Nee: stop met dit formulier		

STAP 2: BEPAAL DE VOLGENDE PARAMETERS/WAARDEN

(lab) waarden	
1. Nuchtere insuline (mE/l) of nuchtere C-peptide (nmol/l)*	<input type="radio"/>
2. Nuchtere glucose (<u>tegelijk gemeten met 1.</u>)	<input type="radio"/>
3. HbA1c (mmol/mol)	<input type="radio"/>
4. Lipidenprofiel: TG/HDL	<input type="radio"/>
5. BMI (kg/m ²)/gewicht	<input type="radio"/>
6. Buikomvang (cm)	<input type="radio"/>
7. Anti-GAD65 indien:	<input type="radio"/>
- Hoge glucose bij diagnose (= Gluc nuchter >12 mmol/l)	
- BMI < 25 en/of leeftijd < 35 jaar bij diagnose.	
- vermoeden LADA	<input type="radio"/>
8. nierfunctie (eGFR) indien C-peptide* bepaald wordt en:	
- er sprake is van een verminderde nierfunctie &	
- er geen recente nierfunctie bekend is	

* let op: de C peptide uitslag kan onbetrouwbaar zijn bij (ernstige) nierfunctiestoornissen, omdat C-peptide voornamelijk via de nieren gemetaboliseerd wordt.

Bereken vervolgens de HOMA2-B en HOMA2 -IR met behulp van de nuchtere glucose én nuchtere insuline/C-peptide waarden via <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/download.php>

calculator	Uitslag
HOMA2-B (%)	
HOMA2-IR	

Ga door naar stap 3 ->

STAP 3: BEPAAL DE BELANGRIJKSTE PATHOFYSIOLOGISCHE DRIJFVEER VAN DE VERHOOGDE BLOEDGLUCOSES

Omcirkel indien van toepassing!	Aanwijzing voor hyperinsulinemie	Aanwijzing/ mogelijk insuline deficiëntie	Aanwijzing voor insuline resistentie
Leeftijd bij diagnose <35 jr		√	
Anti-GAD positief		√	
HbA1c bij diagnose > 80 mmol/mol		√	
BMI bij diagnose < 25 kg/m ²		√	
Buikomvang bij diagnose risicovol: Vrouwen > 88cm, Mannen >102 cm			√
Toename gewicht en/of buikomvang t.o.v waarden bij diagnose			√
Triglyceriden/HDL (in mmol/l) > 0,8			√
C- peptide nuchter < 0,2 nmol/l		√	
C-peptide nuchter > 2 nmol/l	√		√
Insuline nuchter ≥ 30 mE/l	√		√
HOMA2-B >115 % (NB normaal = 100%)	√		√
HOMA2-IR < 1,6 én HOMA2-B < 100%		√	
HOMA2-IR > 2 (NB: geen resistentie=1,0)			√
Wat is de meest waarschijnlijke pathofysiologische drijfveer?			
<ul style="list-style-type: none"> ○ Insuline deficiëntie (= groep B) ○ Insuline resistentie (= groep C) ○ Combinatie hyperinsulinemie en insulineresistentie (= Groep A) 			

STAP 4: KIES DE MEEST GESCHIKTE BEHANDEL STRATEGIE OP BASIS VAN DRIJFVEER BLOEDGLUCOSE

Pathof. drijfveer	Samenvatting behandelstrategie (raadpleeg protocol voor volledige versie!)
Insuline deficiëntie/ hypo insulinemie (=groep B)	<p>Ga naar bladzijde 10 van het DLAM- protocol. Kort samengevat:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ (Overweeg) consultatie bij de kaderarts/consultatieteam of de internist ➤ Start tijdig met insuline bij gebleken deficiëntie. ➤ Indien 'Zeer hoog risico HVZ' volgens NHG standaard DM2: volg stappenplan NHG, maar wees alert bij SGLT-2 op risico/ keto acidose bij gebleken insuline deficiëntie. ➤ Gezonde leefstijl is belangrijk, maar zal diabetes niet in remissie brengen.
Insuline resistentie (= groep C)	<p>Ga naar bladzijde 12 van het DLAM- protocol. Kort samengevat:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Zet hoog in op een gezonde(re) leefstijl en focus op - duurzaam- gewichtsverlies (> 8-10% van het lichaamsgewicht) zodat de vetmassa in en rondom de buik-organen afneemt. Hierbij dient spier- en botmassa niet af te nemen, wat mn bij ouderen een aandachtspunt is (tip: kracht- en duurtraining). ➤ Probeer factoren te vermijden/verminderen die insulineresistentie laten toenemen, zoals: stress, roken, slecht slapen, ongezonde voeding & drank, te weinig beweging, en let ook op medicatie die gewichtstoename geeft of bewegen belemmert. ➤ Stem de begeleiding bij leefstijlverandering af op de wensen en zorgbehoefte van de patiënt (volgens het 'stepped care principe') ➤ Onthoud dat de kans op remissie het grootst is in de eerste jaren (binnen 4 tot 6 jaar) na de diagnose diabetes. Maar reversie (=omkering) van diabetes is altijd haalbaar met een gezonde(re) leefstijl. ➤ Indien 'Zeer hoog risico HVZ' volgens NHG standaard DM2: volg stappenplan NHG
Combi hyper-insulinemie en resistentie (= A)	<p>Ga naar bladzijde 7 van het DLAM- protocol. Kort samengevat:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Zie alle punten hierboven bij resistentie! Én focus op verlaging van de nuchtere insulinespiegel. ➤ Vermijd, indien mogelijk, behandeling met insuline. Want de verhoogde bloedglucoses worden niet veroorzaakt door een insuline tekort.

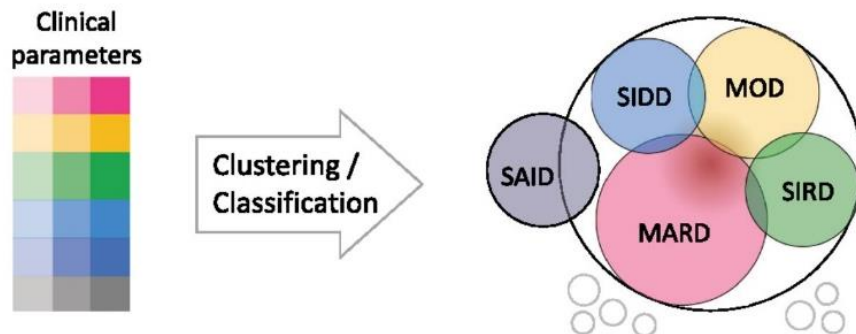
Bronnen/literatuur: zie protocol DLAM 2.0 .

Bijlage 2: Leefstijl anamnese volgens Arts en Leefstijl & Voeding leeft©

Naam:			Dag en datum:		Werkdag : ja/nee*	Dag: 1/2/3
Eten én drinken	Ontbijt:	Tussendoor	Lunch	Tussendoor	Avondeten (= diner)	Tussendoor
Bloedsuiker meting (eventueel)	Nuchter (=lege maag): 1,5-2 uur na ontbijt:		Voor de lunch: 1,5-2 uur na lunch:		Voor diner: 1,5-2 uur na diner:	
Alcohol, drugs, sigaretten	Ochtend (aantal & wat):		Middag (aantal & wat):		Avond (aantal & wat):	
Beweging <i>*doorhalen wat niet van toepassing is.</i>	Ochtend Voor/na* ontbijt Soort beweging: Duur:		Middag Voor/na* lunch Soort beweging: Duur:		Avond Voor/na* avondeten Soort beweging: Duur:	
Slaap	Van: uur totuur Kwaliteit (0= heel slecht, 10= heel goed) Waarom/waardoor goed of slecht geslapen?				Diabetesmedicatie? (Tijdstip & middel): - - - -	
stress	Cijfer: (0= geen stress, 10= heel veel stress) Waarover/waardoor stress? (ziekte, werk, familie, omgeving?)				Wat valt op? Wat zou er anders kunnen om doelen te bereiken? - - - -	

Bijlage 3: Indeling subgroepen/classificatie diabetes volgens Ahlqvist

Zie referentie [7].



➤ 6 variabelen (klinische parameters) gemeten **bij de diagnose**:

- HbA1c
- Leeftijd
- **Anti GAD65**
- BMI
- **HOMA –B** (maat betacelfunctie)
- **HOMA IR** (maat IR-lever)

NB. voor HOMA-index is nuchtere **insuline** of **C-peptide** meting nodig (zie bijlage 7)!

(let op: getal tussen haakjes is de standaard deviatie)

Cluster		%	Eigenschappen
SAID	Severe Auto Immune Diabetes	6	Leeftijd bij diagnose: 50 (18) jaar, BMI: 27 (6), insulinedeficiëntie, HOMA2-B: 57% (45), HOMA2-IR: 2,2 (1,6), HbA1c bij diagnose 80 (31), aanwezigheid anti-GAD65 (Laag) c peptide nuchter (gem) 0,5 nmol/l.
SIDD	Severe Insulin Deficient Diabetes	18	Leeftijd bij diagnose: 57 (11) jaar, BMI: 29 (5), insulinedeficiëntie, HOMA2-B: 48% (29), HOMA2-IR: 2,5, HbA1c bij diagnose: 102 (19), negatieve anti-GAD65 C- peptide nuchter (gem) 0,8 nmol/l.
SIRD	Severe Insulin Resistent Diabetes	15	Leeftijd bij diagnose: 65 (9) jaar, BMI 34 (54), fors verhoogde insulineresistentie, HOMA2-B: 150% , HOMA2-IR: 5,5 (2,7), HbA1c bij diagnose: 54 (15) hoog c peptide nuchter (gem) > 2 nmol/l. !!!
MOD	Mild Obesity-Related Diabetes	22	Leeftijd bij diagnose: 49 (10) jaar, BMI 36 (5), verhoogde insulineresistentie, HOMA2-B: 95%, HOMA2-IR: 3,4 (1,2), HbA1c bij diagnose: 58 (16) c peptide nuchter (gem) 1,4 nmol/l.
MARD	Mild Age-Related Diabetes	39	Leeftijd bij diagnose: 67(9) jaar, BMI 28 (3), HbA1c bij diagnose: 50 (10), matige insulinedeficiëntie, HOMA2-B: 87% (26), iets verhoogde insulineresistentie, HOMA2-IR: 2,6 (0,8) C peptide nuchter (gem) 1,1 nmol/l.

Bijlage 4: (Co) medicatie die belemmerend kan zijn bij leefstijlinterventie

Bron: Savas et al. *Obes Facts* 2019; 12 : 369-384 , zie ref [17]

Belemmerend mbt gewichtsverlies:

- Sulfonyl ureum derivaten, insulines, Thiazolidine dionen
- Psychofarmaca (antidepressiva, antipsychotica, lithiumzouten)
- Anti-epileptica (carbamazepine, gabapentine, pregabaline, valproïne zuur)
- Bètablokkers (atenolol, metoprolol, propranolol)
- Alfablokkers (clonidine, prazosine, terazosine)
- Antihistaminica (cetirizine, fexofenadine, (des) loratidine)
- Corticosteroïden (oraal, dermaal & inhalatie)
- PPI's (lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)

Belemmerend t.a.v. beweging:

- Statines
- Bètablokkers

Instructie voor de patiënt ->

1. Dag voorafgaand aan meting:

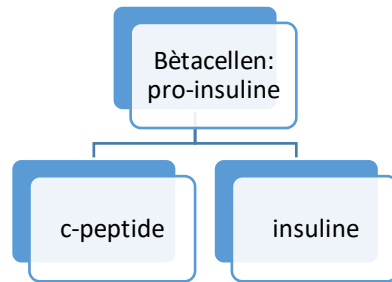
- Vanaf 22.00 uur niet meer eten, alleen water drinken
- Geen alcohol in de 24 uur voorafgaand aan bloedafname
- Geen bloedsuikerverlagende medicatie innemen of spuiten na 22.00 uur
- Zorg voor ontspanning
- Neem voldoende nachtrust (6 tot 8 uur slaap)
- Bij gebruik corticosteroïden tabletten (zoals predniso(lo)n, dexamethason) of injecties (zoals Kenacort): test uitstellen.
- Bij ziekte/infecties of ontstekingen (bijv. in de mond): test uitstellen
- Vul een leefstijlanamnese in voor deze dag (=onmisbaar)

2. Op de ochtend van de meting (= nuchtere toestand):

- Niet eten of drinken voorafgaand aan de bloedafnames (ook geen water)
- Niet roken
- Geen kauwgom gebruiken
- Geen medicatie innemen of spuiten (zoals insuline of GLP-1 agonist), totdat de bloedafname geweest is.
- Pas na de bloedafname de dagelijkse gang van zaken hervatten mbt eten/drinken en medicatie
- Vul een leefstijlanamnese in voor deze dag (=onmisbaar)

***Essentieel:** Meet ook **altijd** tegelijkertijd een **nuchtere glucose!** De uitslag van de C-peptide of insuline meting kan niet geïnterpreteerd worden zonder de bijbehorende glucose waarde.*

Bijlage 6: Aandachtspunten interpretatie uitkomsten insuline/c-peptide meting



Voor- en nadelen insuline versus C-peptide meten

Bron: zie ref [12, 13 en 14]

Insuline meting:

- **Voordelen:**
 - Goedkoop (ca 11 euro/meting)
 - Veel data/onderzoeken met insuline metingen, m.n. bij OGTT: afkapwaarden bekend! (o.a. gebaseerd op onderzoeken dr. J Kraft bij ruim 14.000 mensen, [8]).
- **Nadelen:**
 - Verdwijnt snel uit bloed: meting komt nauwkeurig!! $t_{1/2} = 4,3-9,8$ min.
 - Je meet perifeer: dan meet je een veel lagere concentratie dan de hoeveelheid insuline die bij lever aangeboden wordt. In de lever wordt namelijk 50-70 % van de insuline geëxtraheerd.
 - Kans op antilichamen (tegen insuline) bij gebruik exogene insuline, die 'complexen kunnen vormen met insuline', wat de meting kan verstoren.
 - Niet betrouwbaar bij insulinegebruikers: het is mogelijk dat exogene en endogene insuline tegelijk gemeten worden!

C-peptide meting:

- **Voordelen:**
 - Géén meting van exogene insuline (injecties), alleen van eigen insuline productie
 - Passeert de lever 'ongeschonden': bijna 100%.
 - Langere halfwaarde tijd dan insuline, nml $t_{1/2} = 11,1- 33,5$ min.
- **Nadelen:**
 - Kosten (6-7x duurder dan insuline meting)
 - Geen duidelijke afkapwaarden bekend
 - Minder betrouwbaar bij: nierinsufficiëntie, zwangerschap en hormoonafwijkingen. (90-95% geklaard via de nier)
 - Bij gebruik van (middel)langwerkende insuline-injecties, kan de eigen (= endogene) insuline productie 'onderdrukt' worden. Dit kan resulteren in lagere c-peptide metingen.

Bijlage 6A: Afkapwaarden insuline of C-peptide meting

Bron: zie ref [8, 12, 13, 14, 22 en 32]

(Voorstel) interpretatie labuitslagen: C-peptide vs insuline (nuchter)

Let op:
ALTIJD icm
glucose meten
en
interpreteren !

Afkappunten C peptide <ul style="list-style-type: none">• Nuchter hoog > 2 nmol/l (bij een veel gebruikte methode*), laat zien dat het lichaam flink insuline produceert -> <u>hyper</u>insulinemie?• Nuchter laag < 0,2 nmol/l * én diagnose diabetes -> DM1: <u>Hypo</u> insulinemie• Nuchter 0,20,6 nmol/l én diagnose diabetes: onduidelijk of er sprake is van DM1.• Nuchter >0,6nmol/l én diagnose diabetes: DM2.• 'Nuchter normalerange*': Gezonde mensen (<u>zonder diabetes</u>) gemiddeld nuchter: 0,26-0,62 nmol/l.	Afkapwaarden Insuline (Kraft) <ul style="list-style-type: none">• Nuchter hoog > 30 mE/l = <u>hyper</u>insulinemie• Nuchter verhoogd > 10 mE/l• Nuchter 'laag': < 10 én diagnose diabetes -> vermoeden <u>hypo</u> insulinemie (mn bij hoge bloedglucoses)• Nuchter 'normale' range: Gezonde mensen (<u>zonder diabetes</u>) gemiddeld nuchter: 8 mE/l.
Afkapwaarden HOMA 2 (Stidsen) <ul style="list-style-type: none">• HOMA 2B > 115 % = <u>hyper</u>insulinemisch DM2• HOMA 2IR < 1,6 & HOMA 2B < 100% = <u>hypo</u> insulinemisch DM2.	

* Let op: De gemeten hoeveelheid C -peptide is afhankelijk van de testmethode. Daarom variëren referentiewaarden van laboratorium tot laboratorium (NVCK.nl)

Consensus management DM1 ADA/EASD 2021; NTVG 1993; 137, nr 4.; <https://www.nvck.nl>; Kraft; diabetes Ther 2017; 8: 475-487. Stidsen Diab Met Res Rev 2018;34. .

Let op de juiste meeteenheden, reken desnoods om:

- **bij insuline:** van pmol/l naar mE/l (= uIU/ml,) -> deel door (÷) 6.945
- **bij C-peptide:** van ng/ml naar nmol/l (= 1 pmol/ml) -> deel door (÷) 3
- **bij glucose:** van mg/dl naar mmol/l -> deel door (÷) 18

Houd er rekening mee dat de (hoogte van de) uitslagen van C-peptide en insuline metingen beïnvloed kunnen worden door diverse factoren. **Zie bijlage 6 en 6C voor de valkuilen bij interpretatie van de uitslagen!**

Interessante optie ? -> postprandiale C peptide index (CPI)?

Er zijn (nog) geen duidelijk afkapwaarden voor de hoogte van de postprandiale C-peptide spiegel (= meting na 2 uur), maar er zijn welke sterke associaties dat een lage postprandiale CPI (= C-peptide index) een verhoogde kans geeft op de noodzaak van insuline behandeling (referentie 24 t/m 27). **Zie bijlage 7 voor de berekening van de CPI en de postprandiale afkapwaarden !**

Bijlage 6B: Insuline uitslagen: bij mensen zonder versus met DM2

Bron: zie ref [8]

Samengevat: insuline uitslagen

Mensen zonder diabetes

- Nuchtere insuline laag:
 - gem 8 mE/l.
- Piek insuline afgifte: na 30 min
- OGTT: Insuline is **na 2 uur** < 40 mE/l.

Mensen met type 2 diabetes

- Nuchtere insuline **verhoogd**:
 - (meestal) ≥ 10 mE/L
 - Indien ≥ 30 mE/l : hyperinsulinemie!!
- Piek insuline afgifte **vertraagd**: na (1 tot) 2 uur.
- OGTT: Indien Insuline **na 2 uur** > 40 mE/l = **hyperinsulinemie**, dus geen tekort!

copy right: SIR institute for PPP

Bijlage 6C: valkuilen bij interpretatie uitslagen insuline of C-peptide:

Zie ook bijlage 6, 6A en 6B

Algemeen:

- interpreteer **insuline of C-peptide** uitslagen **altijd in relatie** tot (gelijktijdig gemeten) **glucose**. En vice versa. Het is een valkuil om deze waarden afzonderlijk te beoordelen.
- Interpreteer de uitslagen ook in relatie tot de **buikomvang/BMI** en mogelijke versturende factoren, zoals **stress, infecties/acute ziekte, comedicaatie, roken, alcohol intake en slaapduur- en kwaliteit** [1][34]. Al deze factoren kunnen (een verslechterende) invloed hebben op de insuline resistentie en de bloedglucoseregulatie. Daarom is het belangrijk om twee ingevulde leefstijlanamneses te hebben: van de dag voorafgaand aan en van de dag waarop de metingen gedaan zijn. Het is een valkuil om deze factoren buiten beschouwing te laten.
- De nuchtere/basale insuline wordt door de alveesklier **pulsgewijs** afgegeven (gemiddeld iedere 8 tot 15 minuten een puls), waardoor er (kleine) variaties kunnen zijn afhankelijk van het tijdstip van afname [40]. Idealiter zou een meting 2 keer gedaan moeten worden op dezelfde ochtend met een tussenpoze van 8 tot 15 minuten, en hiervan dan het gemiddelde nemen. Bij twijfel over de betrouwbaarheid van de uitslag is het verstandig om de metingen te herhalen. (in het kader van 1 waarde= geen waarde, denk bijv. ook aan bloeddrukmeting). Het is een valkuil om geen rekening te houden met deze variabiliteit in de uitslagen.

Bij C-peptide: [13]

Oorzaken lage(re) C-peptide uitslag kunnen zijn:

- Behandeling met **exogene insuline** (injecties of pomp), waardoor de endogene insuline afgifte onderdrukt wordt.
- Ontsteking alveesklier (pancreatitis) of verwijdering alveesklier (pancreatectomie)
- Langdurig vasten of ketogeen dieet.

Oorzaken hoge(re) C-peptide uitslag kan zijn:

- **Verminderde nierfunctie**: omdat C-peptide vnl via de nieren geklaard wordt, kan de uitslag bij mensen met een verminderde nierfunctie hoger uitvallen en is dan niet betrouwbaar. **Aanbeveling: Zorg voor een actuele nierfunctie alvorens een C-peptide bepaling te overwegen.**

Bij Insuline: [13]

- De uitslag van de meting is onbetrouwbaar indien iemand behandeld wordt met **exogene insuline** (injecties of pomp), omdat dan niet duidelijk is wat de eigen insuline afgifte is.
- De uitslag kan laag zijn t.g.v. ontsteking alveesklier (pancreatitis) of verwijdering alveesklier (pancreatectomie)
- De uitslag kan laag zijn t.g.v. langdurig vasten of ketogeen dieet.

Bijlage 7: Berekeningen Insuline resistentie (IR) en bètacelfunctie

Met behulp van mathematische formules en calculators kunnen de mate van insuline resistentie en de bètacel functie in kaart gebracht worden (zie tabel hieronder).

I: Voor lever insuline resistentie (= gebaseerd op nuchtere waarden)

- **HOMA 2-IR**
- **HIRI**

II: Voor spierinsuline resistentie (= gebaseerd op postprandiale waarden)

- **MISI**

III: Voor Bètacel functioneren (= gebaseerd op nuchtere en/of postprandiale waarden)

- **HOMA 2-B**
 - Nadeel: alleen nuchtere waarden, zegt niets over reactie alvleesklier na inname van nutriënten.
- **Disposition Index (=DI) & Matsuda**
 - Nadeel: de DI is gebaseerd op de eerste 30 minuten na OGTT en de Matsuda index. De DI zegt dus alleen iets over de eerste snelle insuline piek (= 1^e fase), maar niet of er nog sprake is van een vertraagde insulinepiek, wat vaak het geval is bij DM2.
- **2 uren insuline waarde (na OGTT) (zie bijlage 12)**
- **2 uren C peptide-index (= CPI, na mixed meal)**
 - Nadeel: onderzocht in een Japanse [24] resp. Koreaanse populatie [27], dus onzeker of het afkappunt ook geldt voor mensen met een andere etnische afkomst.

Formules en afkappunten ⁴⁸			
Index	Formule	Afkappunt	Betekenis/ indicatie
Matsuda index	$\frac{1000}{\sqrt{(\text{GLUC}_{\text{Nuchter}} \times \text{INS}_{\text{nuchter}})(\text{GLUC}_{\text{gem}} \times \text{INS}_{\text{gem}})}}$	< 3	Slechte (=poor) systemische insuline gevoeligheid
Disposition index (DI)	$\frac{\text{AUC}_{0-30 \text{ min Insuline}}}{\text{AUC}_{0-30 \text{ glucose}}} \times \text{Matsuda}$	< 1,5	Gestoorde ⁴⁹ betacelfunctie
Hepatic insulin resistance index (HIRI)	Nuchtere plasma glucose X nuchtere plasma insuline	> 1000	Lever insuline resistentie
HOMA2 –IR	Bereken via calculator ⁵⁰ (NB nuchtere waarden)	> 2 of > 3	>2 betekent lever IR > 3 betekent significante leverIR
HOMA2 –B	Bereken via calculator ³³ (NB nuchtere waarden)	< of > 100	100 % = 'gewone/ normale' betacel functie
C-peptide index (CPI)	$\frac{\text{C-peptide (nmol/l)}}{\text{Glucose (mmol/l)}} \times 100^{51}$	< 8,7 resp. 9,18 (2 uur postprandiaal)	< wordt geassocieerd met hoge kans op noodzaak insuline behandeling ⁵²
Muscle insulin sensitivity index (MISI)	$\frac{(\Delta \text{ glucose} / \Delta t (\text{tijd}))}{\text{Gem plasma insuline}}$	> - 1	Spier insuline resistentie

⁴⁸ Bronnen: zie ref 18,19, 20, 21, 24 en 27

⁴⁹ Gestoord (= Poor bèta) betekent dat de insulineafgifte anders verloopt dan bij een gezond persoon met een goede orgaanfunctie.

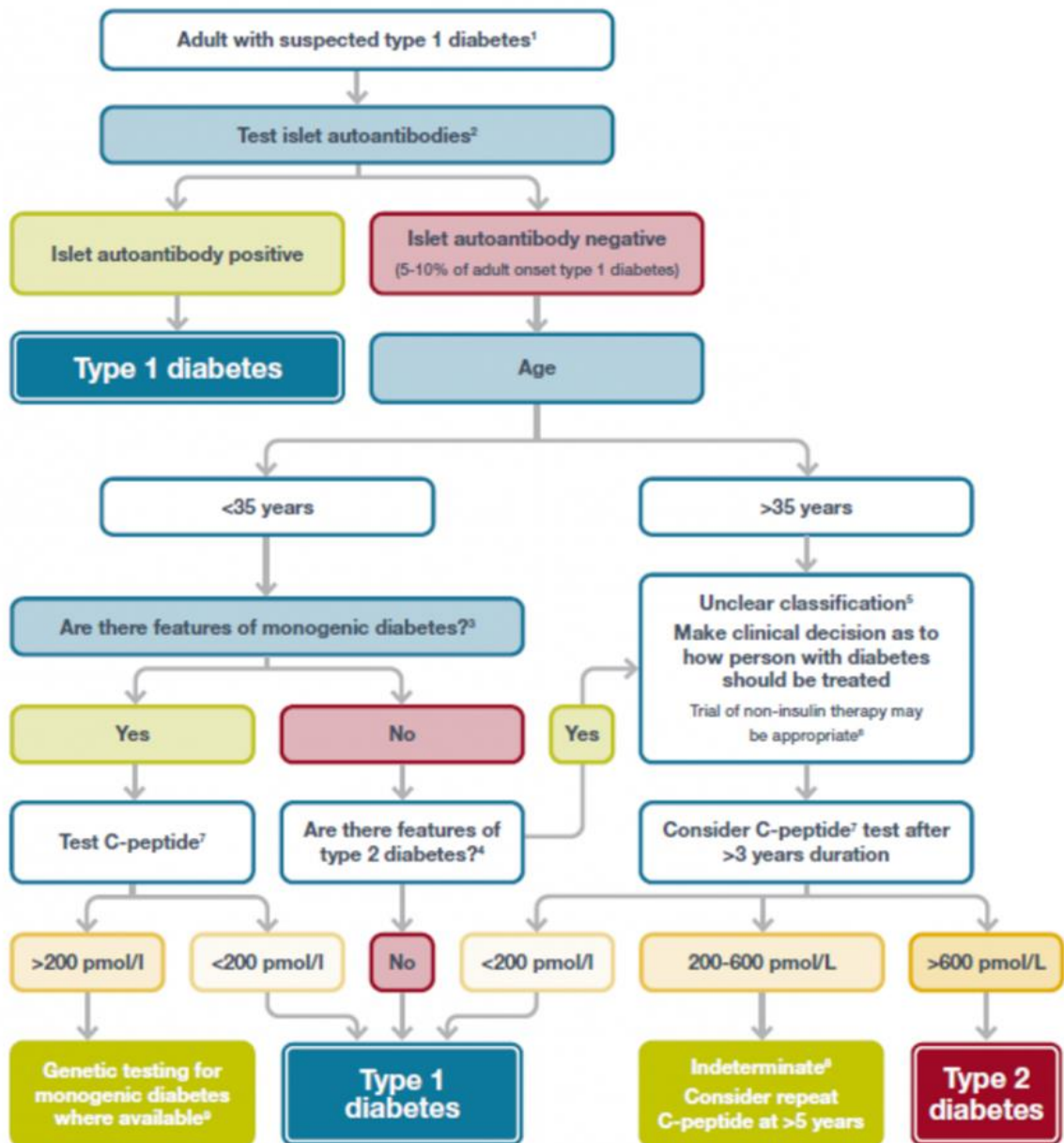
⁵⁰ downloaden via: <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/download.php> of via <https://www.thebloodcode.com/calculators/>

⁵¹ Omrekenen CPI: van (ng/ml)/(mg/dL) naar (nmol/l)/(mmol/l): vermenigvuldig met factor 6.

⁵² Postprandiale CPI (na 2 uur) is sterker gerelateerd met noodzaak insulinebehandeling dan nuchtere CPI. Afkappunt 8,7 is ref 27 (koreaanse populatie), afkappunt 9,18 is ref 24 (Japanse populatie) & verschillende mixed meals samenstelling.

Bijlage 8: ADA/EASD Consensus report: diagnose diabetes Type 1 (T1D), 2021 <https://professional.diabetes.org/content-page/management-type-1-diabetes-adults-%E2%80%94-consensus-report-ada-and-easd> [22].

Flow chart for investigation of suspected type 1 diabetes in newly diagnosed adults, based on data from White European populations



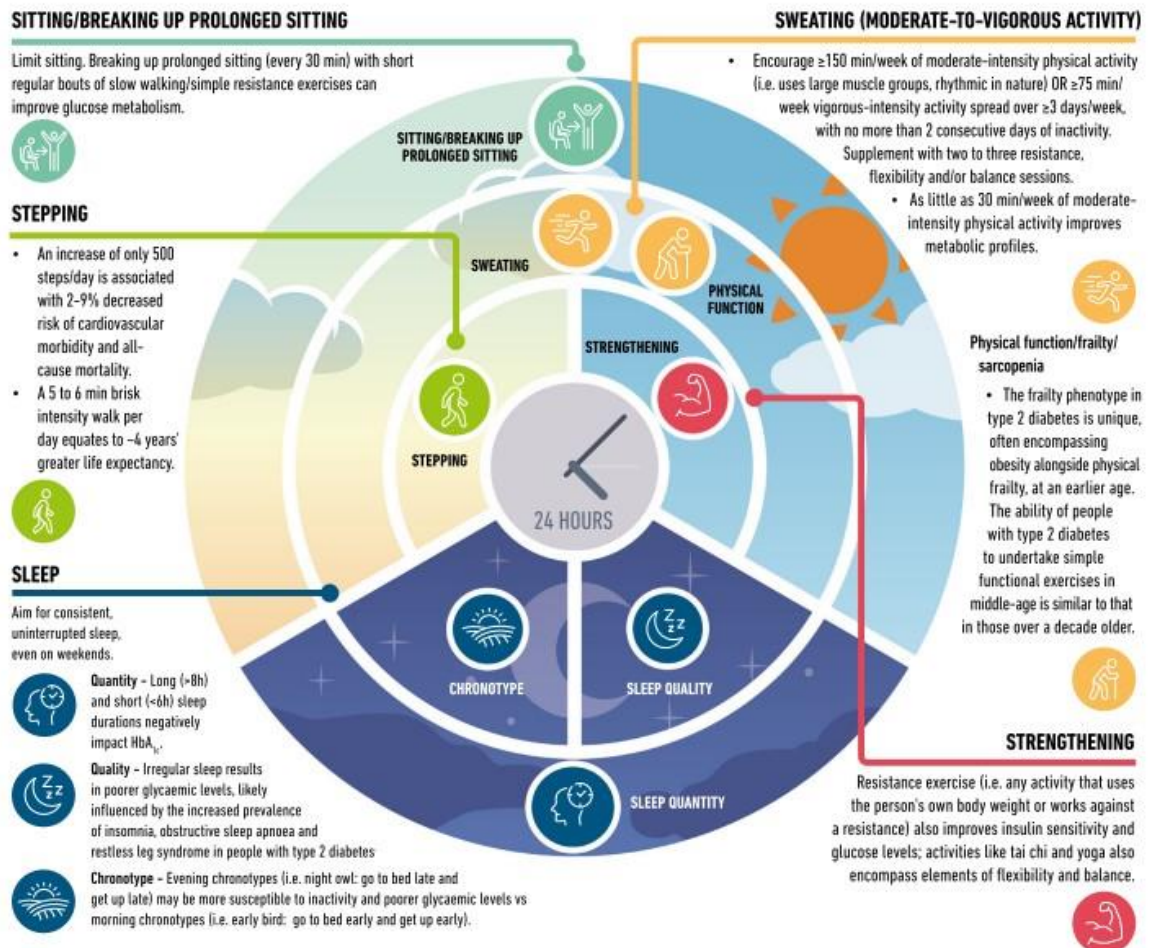
Toelichting flowchart, zie volgende bladzijde.

NB in Nederland wordt C-peptide veelal in nmol/l gerapporteerd: 1 pmol= 0,001 nmol/l.

Toelichting: ADA/EASD Flow chart for investigation of suspected type 1 diabetes (T1D) in newly diagnosed adults, based on data from White European populations

- Verwijzing 1 uit flowchart: Er is geen enkel klinisch kenmerk dat 'alleen/ in isolatie' de diagnose diabetes type 1 bevestigt. Het meest onderscheidende kenmerk is jongere leeftijd bij diagnose (**< 35 jaar**); waarbij presentatie met laag BMI (< 25 kg/m²), onbedoeld gewichtsverlies, keto acidose en glucose >20 mmol/l, ook informatief is. Zwakke discriminatoren, ook geassocieerd met T1D, zijn: ketose zonder acidose, osmotische symptomen, familie historie, historie met auto-immuunziekte.
- Verwijzing 2: **Glutamic Acid Decarboxylase (GAD)** is het primaire anti lichaam dat gemeten wordt. Indien uitlag negatief is, dan moeten **islet tyrosine phosphatase 2 (IA2)** en/of **Zinc transporter 8 (ZNT8)** bepaald worden. De mensen die bij diagnose diabetes een leeftijd < 35 jaar hebben, zonder klinische kenmerken van type 2 diabetes of mono genetische diabetes, heeft een negatieve uitslag van antilichamen geen invloed op de diagnose type 1, want 5-10% van de mensen met T1D heeft geen antilichamen.
- Verwijzing 3: **Mono genetische diabetes** wordt vermoed bij presentatie van 1 of meer van de volgende kenmerken: HbA1c < 58 mmol/mol bij diagnose, vader of moeder met diabetes, kenmerken van specifieke genetische oorzaak (zoals renale cystes, partiële lipodystrofie, maternaal erfelijke doofheid, erge insuline resistentie in afwezigheid van obesitas). Raadpleeg evt.: www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModyCalculator
- Verwijzing 4: **Kenmerken van type 2 diabetes** zijn: overgewicht of obesitas, afwezigheid van gewichtsverlies, afwezigheid van keto acidose en minder uitgesproken hyperglykemie. Zwakkere discriminatoren zijn: niet-blanke etniciteit, familiegeschiedenis, langere duur en minder ernstige symptomen voorafgaand aan presentatie, kenmerken van metabool syndroom, afwezigheid van familiehistorie van auto-immuniteit.
- Verwijzing 5: de diagnose type 2 diabetes moet sterk overwogen worden bij **oudere personen**. In sommige gevallen kan onderzoek naar pancreatische of andere typen diabetes gewenst zijn.
- Verwijzing 6: Een persoon met **mogelijk T1D**, die behandeld wordt zonder insuline-injecties, moet goed gemonitord en onderwezen worden, zodat snel insuline gestart kan worden bij snelle glykemische verslechtering. Wanneer een persoon met insuline-injecties behandeld wordt, dient C-peptide gemeten te worden voorafgaan aan het staken van insuline. Dit om ernstig insuline tekort te voorkomen.
- Verwijzing 7: **een C-peptide test is in dit schema alleen geïndiceerd bij mensen die insuline behandeling krijgen**. Een willekeurige bepaling (in combinatie met glucose bepaling) binnen 5 uur na eten, kan een formele stimulatietest vervangen in de context van classificatie. Bij een C-peptide uitslag ≥ 600 pmol/l (= 0,6 nmol/l), zijn de omstandigheden van het testen niet van belang. Bij een uitslag < 600 pmol/l (= 0,6 nmol/l) in combinatie met een glucose bepaling < 4 mmol/l, óf als de persoon heeft gevast: overweeg de bepaling te herhalen. Bij erg lage C-peptide spiegels < 80 pmol/l (= 0,08 nmol/l) hoeft de bepaling niet herhaald te worden. Doe geen C-peptide bepaling binnen 2 weken na een hyperglykemisch noodgeval.
- Verwijzing 8: **onduidelijke uitslag -> C-peptide uitslagen tussen 200-600 pmol/l (= 0,2-0,6 nmol/l) bij mensen met diabetes, zijn veelal overeenkomend met T1D of MODY, maar kunnen ook voorkomen bij type 2 patiënten die met insuline behandeld worden (met name bij mensen met normale tot lage BMI óf na lange diabetesduur). (NB zie ook blz. 26 t/m29).**
- Verwijzing 9: Als genetische testen niet bevestiging geven van mono genetische diabetes, is de diagnose onduidelijk en dient de arts te beslissen over de behandeling.

Importance of 24-hour physical behaviours for type 2 diabetes



	Glucose/insulin	Blood pressure	HbA _{1c}	Lipids	Physical function	Depression	Quality of life
SITTING/BREAKING UP PROLONGED SITTING	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
STEPPING	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
SWEATING (MODERATE-TO-VIGOROUS ACTIVITY)	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
STRENGTHENING	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
ADEQUATE SLEEP DURATION	↓	↓	↓	↓	?	↓	↑
GOOD SLEEP QUALITY	↓	↓	↓	↓	?	↓	↑
CHRONOTYPE/CONSISTENT TIMING	↓	?	↓	?	?	↓	?

IMPACT OF PHYSICAL BEHAVIOURS ON CARDIOMETABOLIC HEALTH IN PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES

Groene pijl= sterk bewijs, Gele pijl= matig bewijs, Rode pijl= gering bewijs

Bijlage 10: Buikomvang/middelomtrek waarden in relatie tot etniciteit

De drempel-/streefwaarden t.a.v. een 'gezonde' buikomvang zijn afhankelijk van de etniciteit [31].

Table 1 Waist circumference thresholds (white individuals)

From: [Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity](#) [=31]

BMI category (kg/m ²)	Threshold waist circumference (cm) ^a	
	Women	Men
Normal weight (18.5–24.9)	≥80	≥90
Overweight (25–29.9)	≥90	≥100
Obese I (30–34.9)	≥105	≥110
Obese II and III (≥35)	≥115	≥125

Table 1 provides waist circumference thresholds stratified by BMI for **white individuals**; individuals with measurements higher than these values have a high risk of future coronary events (based on 10-year risk of coronary events or the presence of diabetes mellitus). ^aWaist circumference threshold indicating increased health risk within each BMI category.

Table 2 Ethnicity-specific thresholds [31]

Ethnic group	Threshold waist circumference (cm) ^a	Ref.
Japanese ^b		
Men	≥85	122
Women	≥90	122
Jordanian		
Men	≥98	123
Women	≥96	123
Chinese		
Men	≥80	124
Women	≥80	124
Korean		
Men	≥90	125
Women	≥85	125
Tunisian		
Men	≥85	126
Women	≥85	126

Ethnic group	Threshold waist circumference (cm) ^a	Ref.
Iranian		
Men	≥89	127
Women	≥91	127
Asian Indian		
Men	≥90	128
Women	≥80	128

^aWaist circumference values for adults above which cardiometabolic risk is elevated. ^bJapanese waist circumference values are thresholds above which visceral adipose tissue volume is >100 cm³.

Conclusie/aanbeveling [31]

De belangrijkste aanbeveling van dit 'Consensus Statement' is dat middelomtrek/buikomvang routinematig gemeten moet worden in de klinische praktijk, omdat het additionele informatie kan geven voor de behandeling van een patient. De middelomtrek geeft onafhankelijke en toegevoegde informatie t.o.v de BMI ten aanzien van voorspelling van morbiditeit en mortaliteit

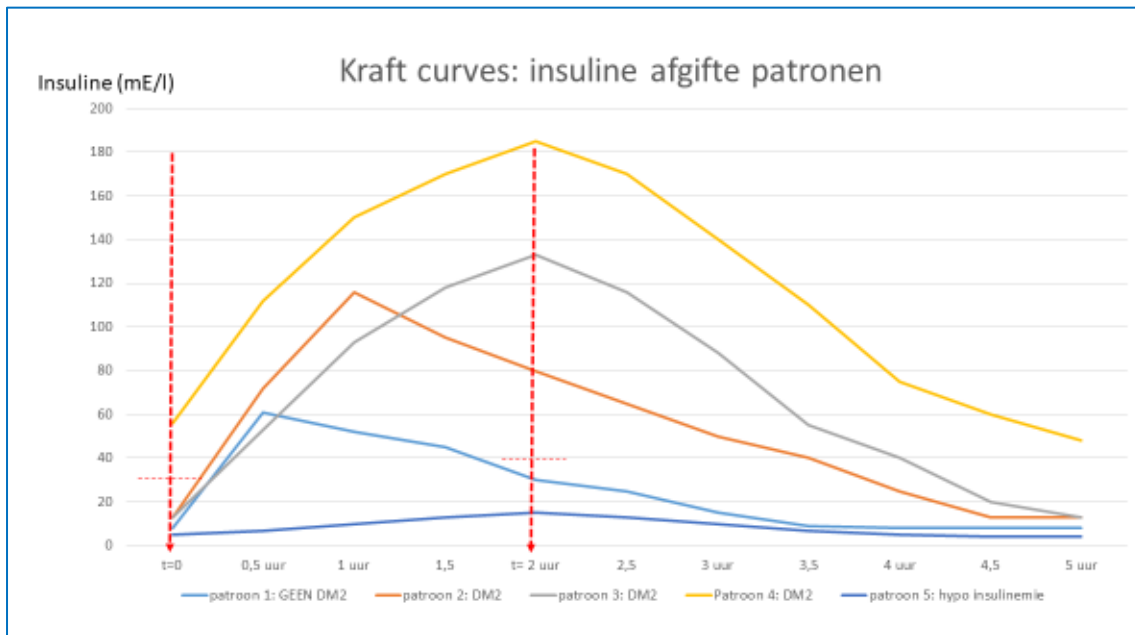
Bijlage 11: Kennis clip links (youtube)

Via deze linkjes zijn de verschillende kennisclips (opnieuw) te bekijken.

1. Kennisclip over insulineresistentie <https://youtu.be/0uiqF38IGxs>
2. Kennisclip over hyperinsulinemie <https://youtu.be/DDFpG6ZTEfU>
3. Kennisclip over Insuline en C peptide metingen <https://youtu.be/--FOXG8eyis>
4. Kennisclip over diabetes subtypering (o.a Ahlqvist) <https://youtu.be/nM-ZK7FLZJg>
5. Kennisclip over herkennen deficientie, resistentie <https://youtu.be/DWBBdGRdneo>
6. Kennisclip met uitleg over indeling DLAM protocol <https://youtu.be/fHy1szTA1bw>
7. Kennisclip over diabetypering bij de diagnose diabetes <https://youtu.be/XfXKE3-KDKs>
8. Kennisclip over diabetypering bij bestaande DM2 https://youtu.be/TXTSTV_pTcc
9. kennisclip over follow up na 1^e diabetes typering <https://youtu.be/yho-JM5sA9g>

Bijlage 12: Interpretatie Orale Glucose Tolerantie Test met insulinemetingen bij diabetespatiënten (die géén insuline - injecties gebruiken!):

Figuur 1: insulineafgifte patronen na inname glucose (OGTT)



Patroon 1= geen DM2, patroon 2,3 en 4= DM2, patroon 5= hypo insuliniemie. Bron: referentie [8].

Hoe moet je de uitslagen interpreteren?

- Beoordeel of er sprake is van **verhoogde insulinespiegels**. Wat betekent dit? (zie figuur 1):
 - Insuline nuchter (t=0): > 10 mE/l. De verhoogde bloedglucosewaarden worden niet veroorzaakt door een absoluut tekort aan basale insuline secretie. Bij nuchtere insulineswaarden > 30 mE/l is er zelfs sprake van hyperinsulinemie. Indien medicamenteuze behandeling gestart of bijgesteld wordt: sluit hypoinsulinemie uit (zie stappen bij groep B). Vervolg: probeer medicatie te vermijden die de basale insuline spiegel verder verhoogt, zoals langwerkende insuline-injecties en SUD's. (-> zie verder adviezen bij stap 5: groep A en C).
 - Insuline t=2 uur: > 40 mE/l. De alvleesklier is nog steeds in staat om (veel) insuline uit te scheiden in reactie op inname van glucose, dus er is geen sprake van hypo-insulinemie. De patiënt valt NIET in groep B. Gezien de forse insuline reactie* op glucose inname verdient het voorkeur om zowel de koolhydraatinname (hoeveelheid en kwaliteit) als het aantal inname momenten te beperken. (-> zie verder adviezen stap 5 groep A & C).

***Let op.** Kenmerkend voor DM2 is dat de snelle insulineafgifte (= 1^e fase: piek na ca. 30 min) in reactie op nutriënten 'afwezig/ ernstig vertraagd' is: de insulinepiek treedt pas veel later op, variërend van 1 tot 2 (en soms 3) uur later (zie figuur 1). Dit verklaart deels waarom de postprandiale glucosespiegels langer verhoogd blijven bij mensen met DM2 [8].

Helaas lijken orale bloedglucose verlagende middelen geen invloed te hebben op (herstel van) deze snelle (1^e fase) insuline afgifte.

- Beoordeel of er sprake is van **spierinsuline resistentie**:
 - Spierinsuline resistentie kan berekend worden middels de MISI formule (zie bijlage 7)
 - Bij een uitgebreide OGTT kunnen de glucose-insuline curves veel inzicht geven: Indien de glucosespiegel niet daalt nadat de insuline piek geweest is, duidt dit op aanwezigheid van spierinsuline resistentie.
 - Bij een 2-uurs OGTT is het minder duidelijk wanneer de piek van de insulineafgifte insulinepiek is. Meerdere glucosemetingen zijn nodig om inzicht te krijgen: Indien er (na 1-2 uur) geen of weinig daling optreedt van de bloedglucose, kan dit duiden op spierinsuline resistentie. Als de bloedglucose na 2 uur nog steeds niet of weinig daalt, ondanks insulinemetingen > 40 mE/l (t=2 uur), is dit een sterke aanwijzing voor spierinsuline resistentie.
- Indien er sprake is van **spierinsuline resistentie**: **probeer het bewegen te intensiveren**, zoals duur- en/of krachttraining. Met als doel zowel afname van vervetting van de spieren als toename van de totale spiermassa. Eventueel onder begeleiding van een professional, zoals een fysiotherapeut of trainer.

Waarom is beweging/training nuttig? Omdat de spieren voor 75 % verantwoordelijk zijn voor de postprandiale glucosedaling: de glucoseopname in de spieren – in rust- is hoofdzakelijk insuline-afhankelijk [23]. Indien er dus sprake is van spierinsuline resistentie blijft de postprandiale glucose spiegel vervolgens langer verhoogd. Maar de glucoseopname in de spieren kan ook belemmerd worden indien de insulineafgifte vertraagd of verminderd is (zie figuur 1).

NB: de 2-uurs of uitgebreide OGTT kan desgewenst herhaald worden na enkele maanden indien er onvoldoende respons is op de behandeling en/of om het effect van de behandeling te meten/volgen.

Referenties:

1. NHG-standaard Diabetes Mellitus type 2, herziening nov 2021. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2>
2. Protocol NHG diagnosticeren diabetes, 2015. <https://www.nhg.org/downloads/protocol-diagnosticeren-van-diabetes-mellitus?tmp-no-mobile=1>
3. Kennisdocument bloedglucose verlagende medicatie, dec 2020. https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-11/Eindversie%20Kennisdocument%20Bloedglucoseverlagende%20middelen_0.pdf
4. NDF-voedingsrichtlijn diabetes, 2020. https://diabetesfederatie.nl/images/NDF-Toolkit/NDF_Voedingsrichtlijn_Diabetes_2020.pdf
5. NDF toolkit persoonsgerichte diabeteszorg: persoonsgerichte voedingszorg. <https://diabetesfederatie.nl/ndf-toolkit-persoonsgerichte-diabeteszorg/persoonsgerichte-voedingszorg>
6. NDF toolkit persoonsgerichte diabeteszorg: persoonsgericht beweegzorg. <https://diabetesfederatie.nl/ndf-toolkit-persoonsgerichte-diabeteszorg/persoonsgerichte-beweegzorg>
7. Ahlqvist, Emma, et al. "Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables." *The lancet Diabetes & endocrinology* 6.5 (2018): 361-369.
8. Kraft JR. Diabetes epidemic & you. Should everyone be tested? Absolutely not, only those concerned about their future. 2008. ISBN: 978-1-4251-6809-4 .
9. Sattar, Naveed, et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks: findings from the Swedish National Diabetes Registry. *Circulation*, 2019, 139.19: 2228-2237.
10. Blanco-Rojo R, Alcalá-Díaz JF, Wopereis S, Pérez-Mertinez P, Quintana-Navarro GM, Marin C. The insulin resistance phenotype (muscle or liver) interacts with the type of diet to determine changes in disposition index after 2 years of intervention: the cordioprev-diab randomised clinical trial. *Diabetologia*. 2015;59:67-76.
11. Niet medicamenteuze adviezen NHG standaard diabetes <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2#volledige-tekst-niet-medicamenteuze-adviezen>
12. Veltz, M van der, et al. De plaats van C-peptidebepaling in de diagnostiek van diabetes mellitus. *NTVG* 1993; 137, nr 4: 179-183.
13. Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. <https://www.nvkc.nl/>
14. Leighton, Emma, et al. A practical review of C-peptide testing in diabetes. *Diabetes therapy*, 2017, 8.3: 475-487.
15. Protocol 'nuchter bijven voor kleine operaties'. <https://diabetes2.nl/wp-content/uploads/2020/03/Protocol-kleine-ingrepen.pdf>
16. <https://www.scal.nl/onderzoeken/bloedafname-op-afspraak-0> en <https://www.scal.nl/onderzoeken/glucose-tolerantie-test-gtt>
17. Savas, Mesut, et al. Extensive Phenotyping for Potential Weight-Inducing Factors in an Outpatient Population with Obesity. *Obesity facts*, 2019, 12.4: 369-384.
18. Matsuda et al. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic clamp. *Diabetes care* 1999, 22(9), 1462-1470.
19. Abdul-Ghani et al. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2007, 30 (1), 89-94.
20. Bergman et al. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *The journal of clinical investigation* 1981. 68 (6), 1456-1467.
21. Kahn et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and betacel function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993. 42 (11), 1663-1672
22. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, Ludwig B, Nørgaard K, Pettus J, Renard E, Skyler JS, Snoek FJ, Weinstock RS, Peters AL. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the

- Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2021 Dec;64(12):2609-2652. doi: 10.1007/s00125-021-05568-3. Erratum in: *Diabetologia*. 2022 Jan;65(1):255. PMID: 34590174; PMCID: PMC8481000.
23. Jensen, Jørgen, et al. "The role of skeletal muscle glycogen breakdown for regulation of insulin sensitivity by exercise." *Frontiers in physiology* 2 (2011): 112.
 24. Saisho, Yoshifumi. "Postprandial C-peptide to glucose ratio as a marker of β cell function: implication for the management of type 2 diabetes." *International journal of molecular sciences* 17.5 (2016): 744.
 25. Saisho, Yoshifumi, et al. "Postprandial serum C-peptide to plasma glucose ratio predicts future insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes." *Acta diabetologica* 50.6 (2013): 987.
 26. Fujiwara, Daisuke, et al. "Postprandial serum C-peptide value is the optimal index to identify patients with non-obese type 2 diabetes who require multiple daily insulin injection: analysis of C-peptide values before and after short-term intensive insulin therapy." *Journal of diabetes investigation* 4.6 (2013): 618-625.
 27. Lee, Eun Young, et al. "Postprandial C-peptide to glucose ratio as a predictor of β -cell function and its usefulness for staged management of type 2 diabetes." *Journal of diabetes investigation* 5.5 (2014): 517-524.
 28. Mc Laughlin T, Abassi F, et al. "Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant." *Ann Intern Med*. 2003 Nov 18; 139 (10): 802-9.
 29. Lingvay, Ildiko, et al. "Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation." *The Lancet* (2021).
 30. Taylor, Roy. "Type 2 diabetes and remission: practical management guided by pathophysiology." *Journal of Internal Medicine* 289.6 (2021): 754-770.
 31. Ross, Robert, et al. "Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity." *Nature Reviews Endocrinology* 16.3 (2020): 177-189.
 32. Stidsen, Jacob V., et al. "Pathophysiology-based phenotyping in type 2 diabetes: A clinical classification tool." *Diabetes/metabolism research and reviews* 34.5 (2018): e3005.
 33. Slieker, R.C., Donnelly, L.A., Fitipaldi, H. et al. Replication and cross-validation of type 2 diabetes subtypes based on clinical variables: an IMI-RHAPSODY study. *Diabetologia* 64, 1982–1989 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05490-8>
 34. Davies, M.J., Aroda, V.R., Collins, B.S. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* (2022). <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
 35. Krijger, AM., Janssen, N. Uitdagingen bij het beoordelen van diabetesleefstijlinterventies. *Ned Tijdschr Diabetol* 20, 42–45 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12467-022-1200-5>
 36. Handleiding 'Afbouwen bloedglucoseverlagende medicatie tijdens een leefstijlinterventie met koolhydraatbeperking bij diabetes mellitus type 2'. Vereniging Arts en Leefstijl, 2022. <https://www.diabetes2.nl/kennis/handleiding-medicatie-afbouw/>
 37. DiNicolantonio, James J., and James H. O'Keefe. "Low-grade metabolic acidosis as a driver of insulin resistance." *Open Heart* 8.2 (2021): e001788.
 38. Zaharia, Oana P., et al. "Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study." *The lancet Diabetes & endocrinology* 7.9 (2019): 684-694.
 39. Maalmi, H., Herder, C., Bönhof, G.J. et al. Differences in the prevalence of erectile dysfunction between novel subgroups of recent-onset diabetes. *Diabetologia* 65, 552–562 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05607-z>
 40. Shanik MH, Xu Y, Skrha J, Dankner R, Zick Y, Roth J. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2. doi:10.2337/DC08-S264.