Praktische huisartsgeneeskunde 2023

Hotel Houten

DIJKLANDER ZIEKENHUIS

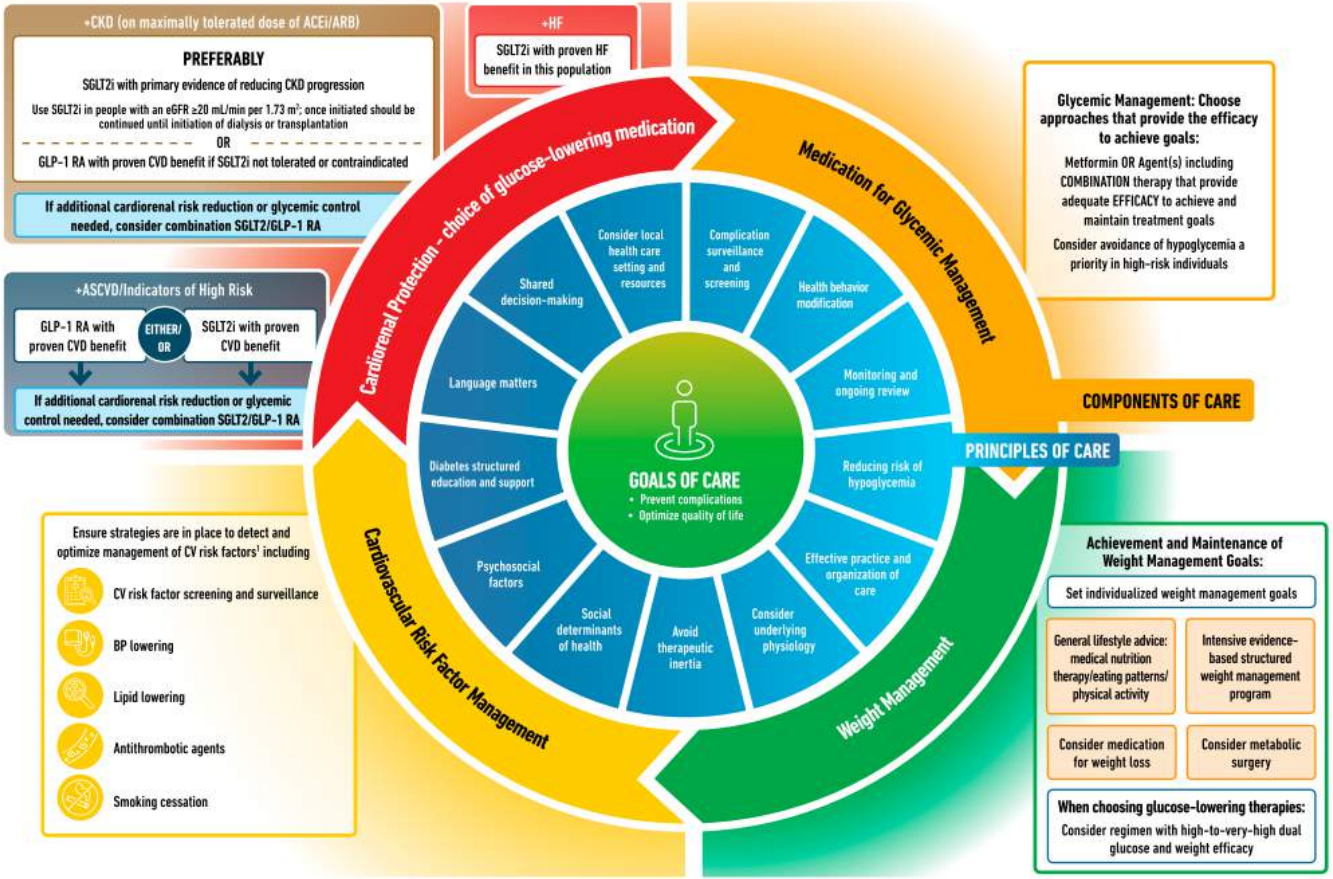
De bredere aanpak van diabetes type 2: Wat legt het meeste gewicht in de schaal?

Erik-Jan Verburg
internist-endocrinoloog

Disclosures Erik-Jan Verburg

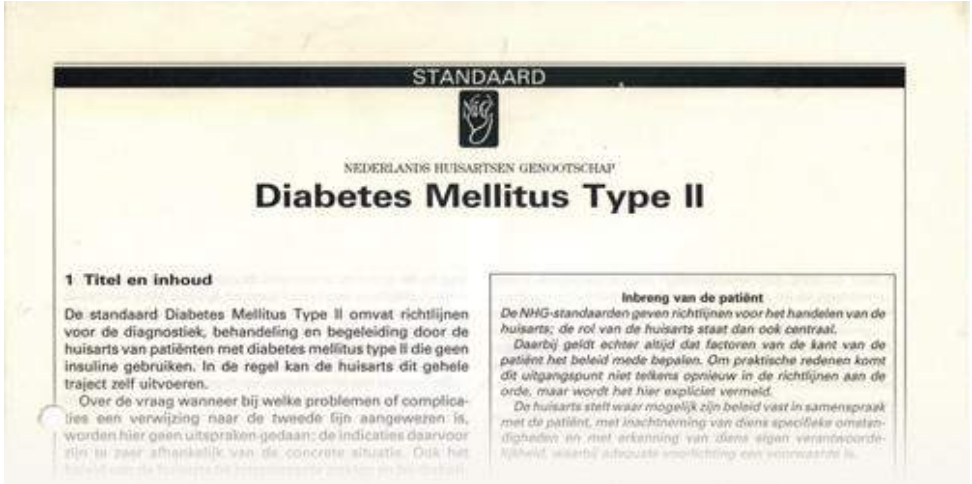
Potentiële belangenverstrengeling	Zie hieronder
Research grants	geen
Honorarium t.b.v. adviesraad, presentatie, artikel, studie-deelname	Honorarium voor presentaties over diabetes mellitus aan huisartsen, diabetesverpleegkundigen en POH's (NovoNordis, Lilly, Sanofi)

HOLISTIC PERSON-CENTERED APPROACH TO T2DM MANAGEMENT



NHG-standaarden

nederlands huisartsen genootschap



STANDAARD

NEDERLANDS HUISARTSEN GENOOTSCHAP

Diabetes Mellitus Type II

1 Titel en inhoud

De standaard Diabetes Mellitus Type II omvat richtlijnen voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding door de huisarts van patiënten met diabetes mellitus type II die geen insuline gebruiken. In de regel kan de huisarts dit gehele traject zelf uitvoeren.

Over de vraag wanneer bij welke problemen of complicaties een verwijzing naar de tweede lijn aangewezen is, worden hier geen uitspraken gedaan; de indicaties daarvoor zijn te zeer afhankelijk van de concrete situatie. Ook het

Inbreng van de patiënt

De NHG-standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal.

Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijnen aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld.

De huisarts stelt waar mogelijk zijn beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

1990

NHG-standaarden

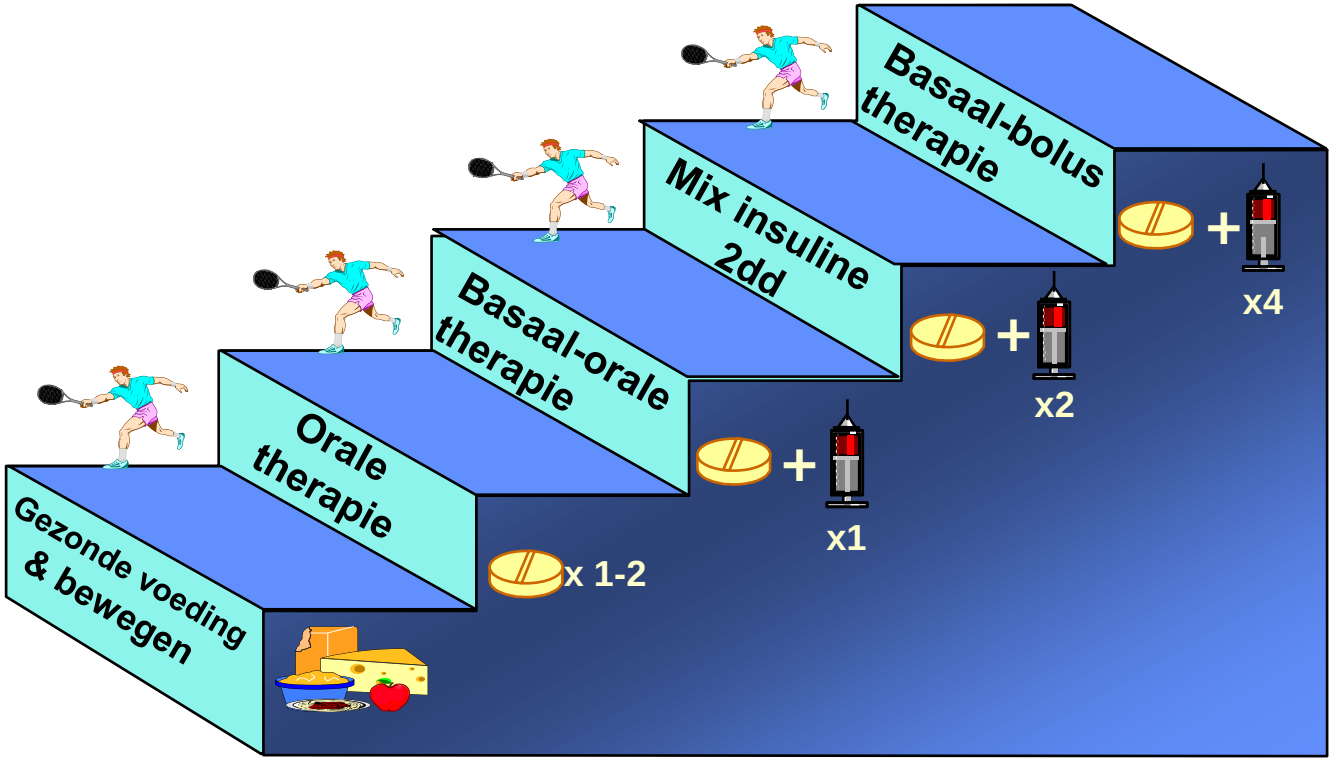
1999 eerste herziening

- implementatie ADA-classification
- aandacht voor screening
- aandacht voor cardiovasculair risicomanagement

2006 tweede herziening

- metformine onbetwiste eerste keus
- beperkte indicatie voor pioglitazon
- nadruk op bescherming van nierfunctie

NHG-standaard 2006



Rutten GEHM et al, Huisarts & Wetenschap 2006; 49(3): 137-52

NHG-standaard 2013 - *aandacht voor comorbiditeit*

depressie

cognitieve stoornissen

schizofrenie

seksuele dysfunctie

infecties

kanker

Stappenplan medicamenteuze therapie

Tabel 5 Stappenplan bloedglucoseverlagende middelen

Stap 1	Start met metformine.
Stap 2	Voeg een sulfonylureumderivaat aan metformine toe.*
Stap 3	Voeg NPH-insuline eenmaal daags toe aan orale bloedglucoseverlagende middelen.†

* *Van de sulfonylureumderivaten gaat de voorkeur uit naar gliclazide.*

† *Bij nachtelijke hypoglykemieën kan worden overgestapt op een langwerkend analoog. Zie Behandeling met insuline.*

Diabetologia
https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2

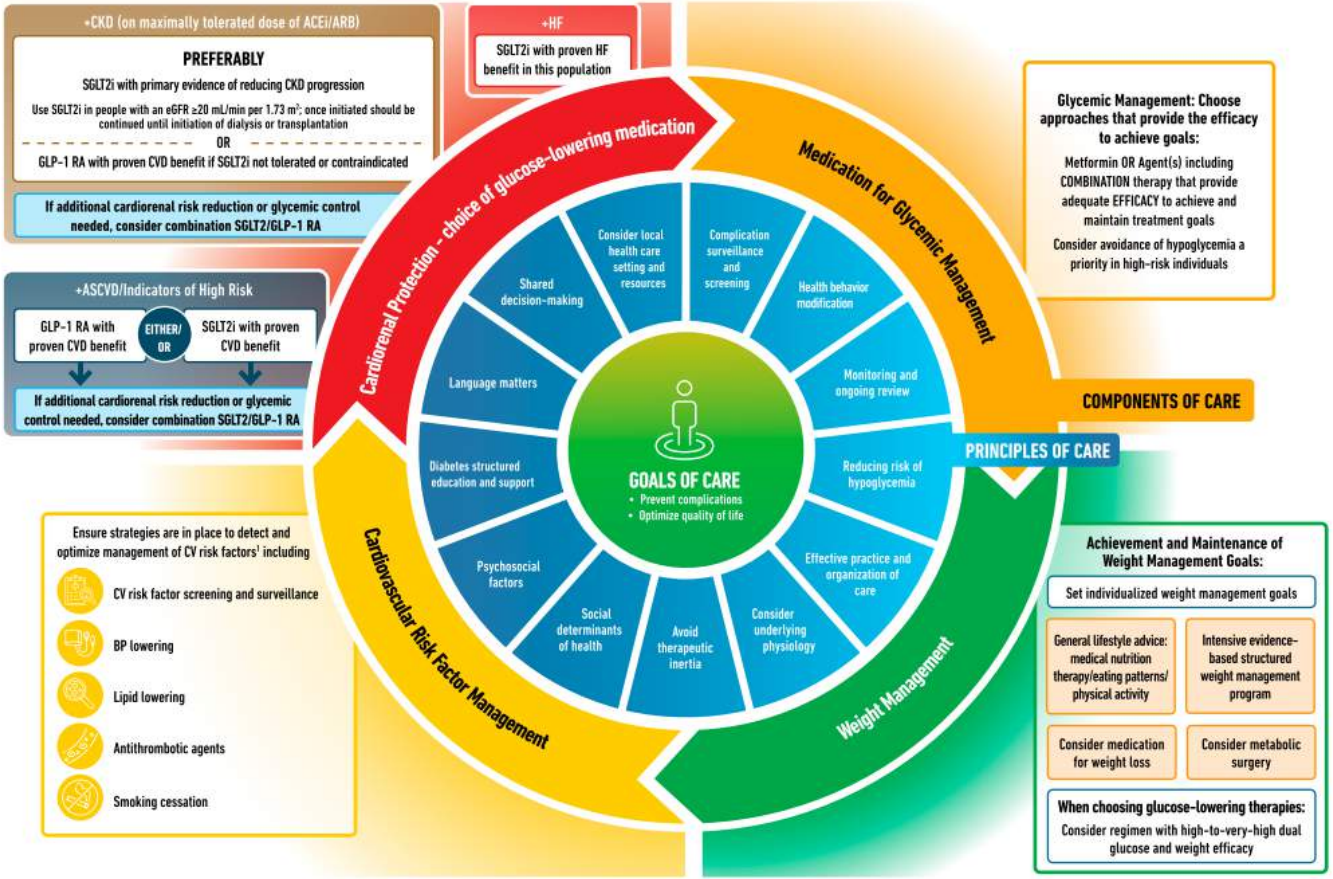
CONSENSUS REPORT

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)

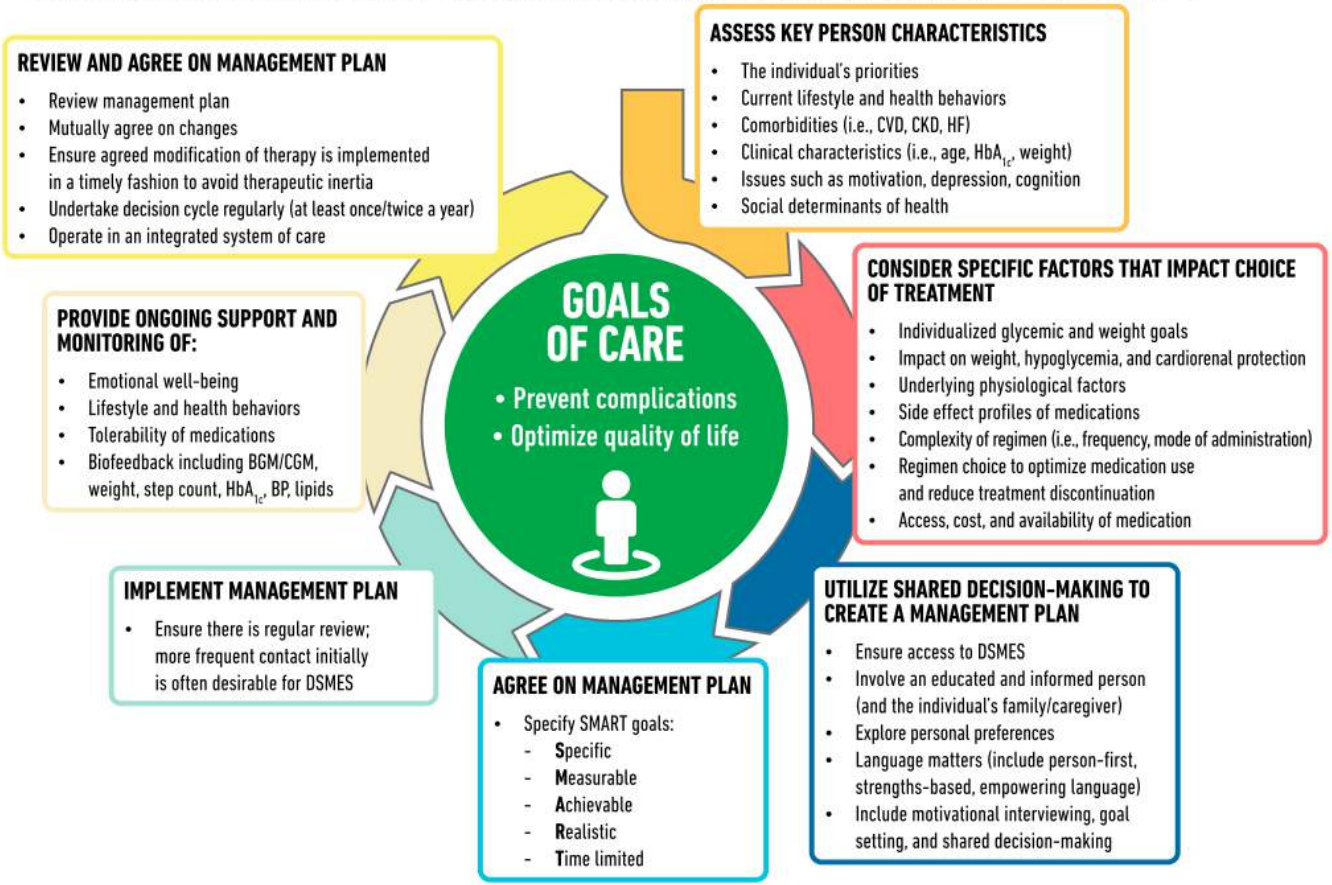
Melanie J. Davies[1,2] · Vanita R. Aroda[3] · Billy S. Collins[4] · Robert A. Gabbay[5] · Jennifer Green[6] · Nisa M. Maruthur[7] · Sylvia E. Rosas[8] · Stefano Del Prato[9] · Chantal Mathieu[10] · Geltrude Mingrone[11,12,13] · Peter Rossing[14,15] · Tsvetalina Tankova[16] · Apostolos Tsapas[17,18] · John B. Buse[19]

Received: 2 August 2022 / Accepted: 18 August 2022

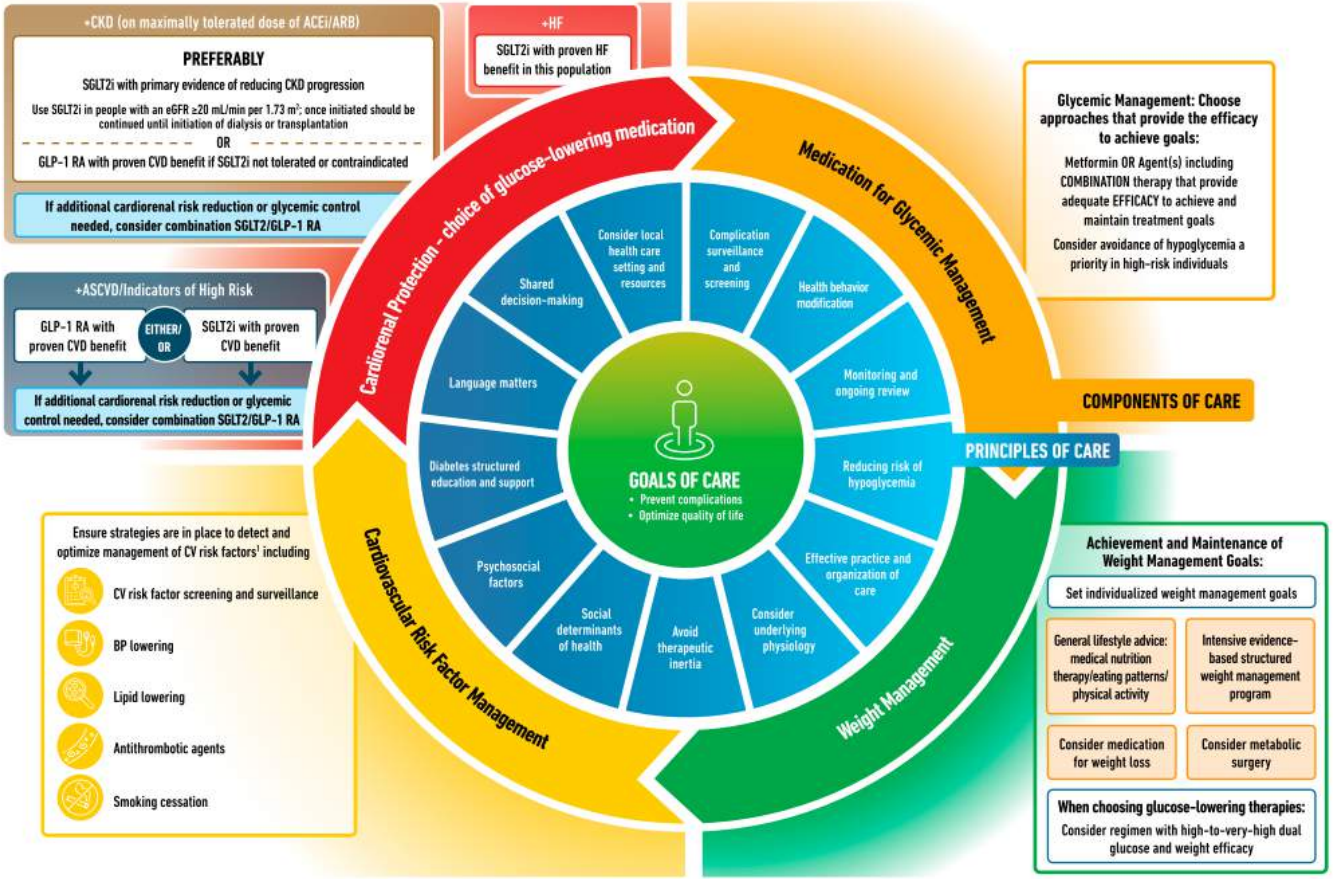
HOLISTIC PERSON-CENTERED APPROACH TO T2DM MANAGEMENT



DECISION CYCLE FOR PERSON-CENTERED GLYCEMIC MANAGEMENT IN TYPE 2 DIABETES



HOLISTIC PERSON-CENTERED APPROACH TO T2DM MANAGEMENT



13 Zorgprincipes

- Medisch inhoudelijk
- Patiëntfactoren
- Zorgfactoren

13 Zorgprincipes

- Medisch inhoudelijk:
  - ✓ onderliggende fysiologie?
  - ✓ voorkómen van hypoglykemieën

13 Zorgprincipes

- Medisch inhoudelijk
- Patiëntfactoren:
    - ✓ psychosociale factoren
    - ✓ sociale determinanten gezondheid
    - ✓ taalissues

13 Zorgprincipes

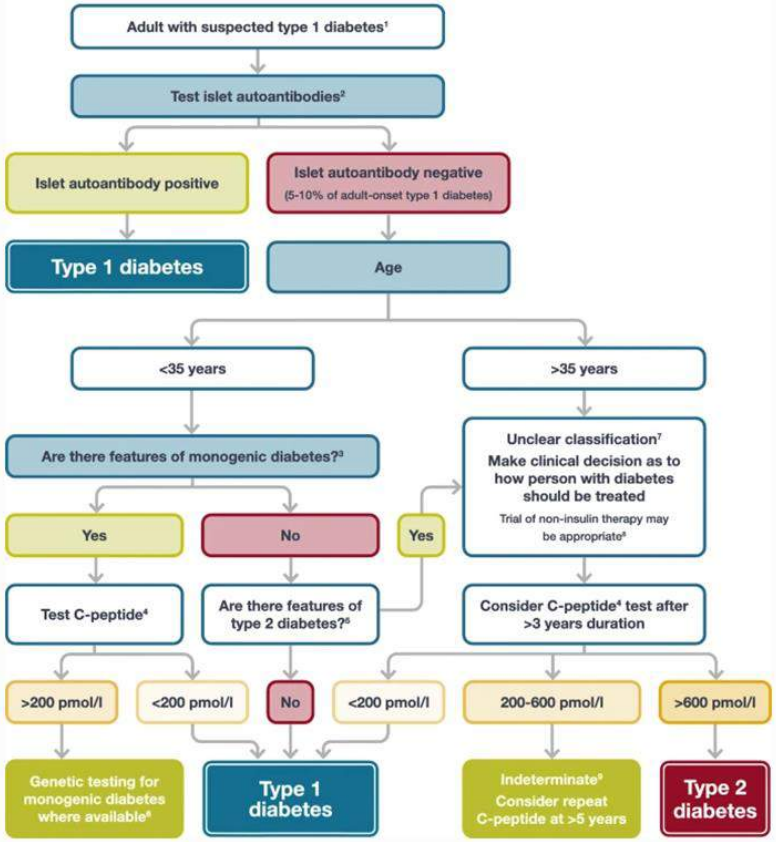
- Medisch inhoudelijk
- Patiëntfactoren
- Zorgfactoren:
    - ✓ effectieve organisatie van zorg
    - ✓ lokale resources
    - ✓ diabeteseducatie
    - ✓ stimulans gedragsverandering
    - ✓ shared decision making
    - ✓ voorkom therapeutische inertie
    - ✓ screening/surveillance complicaties
    - ✓ monitoring behandeling

Onderliggende fysiologie?

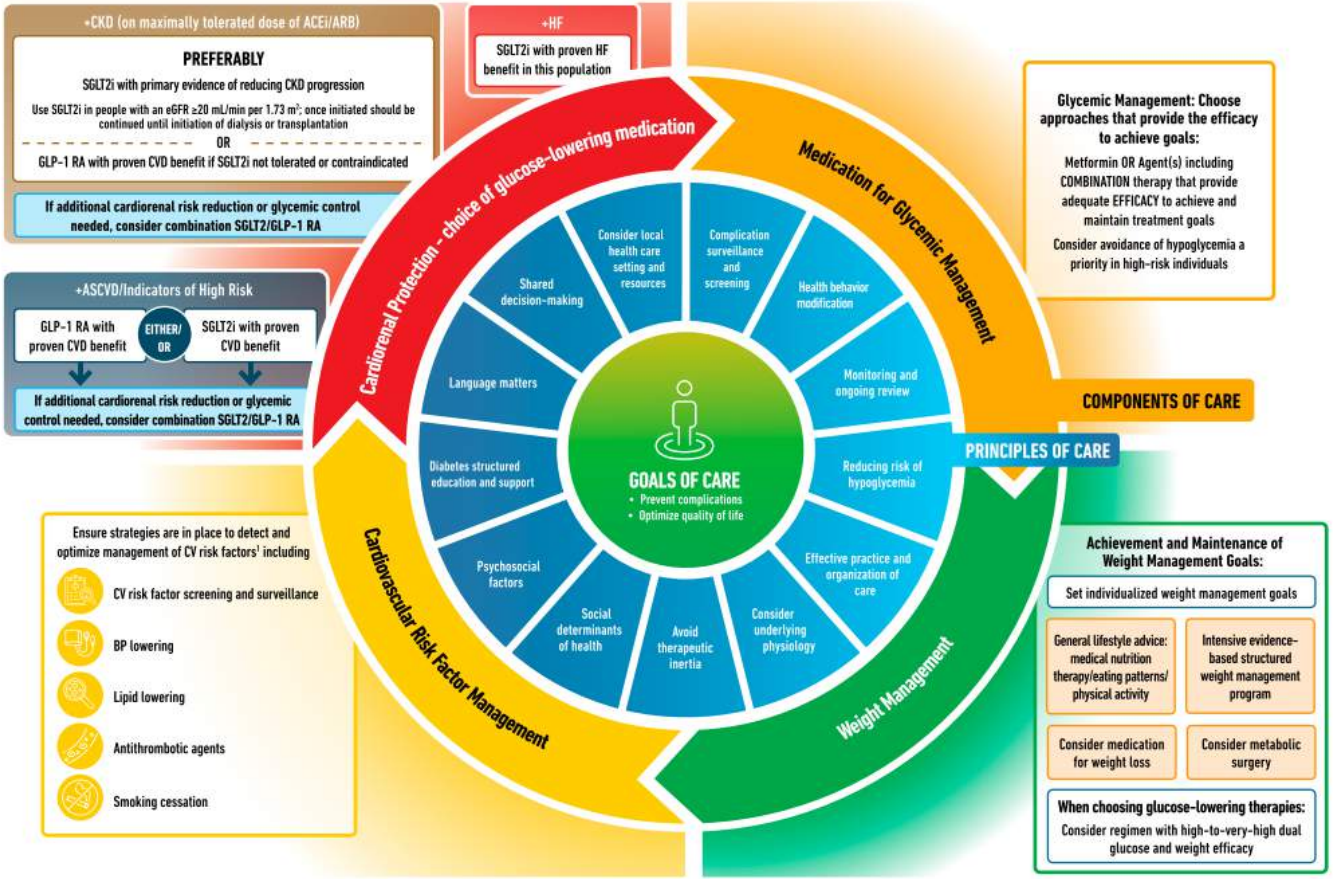
- Casus mevrouw S.S.
  - “ Hoe insulinpomptherapie gestaakt werd…”

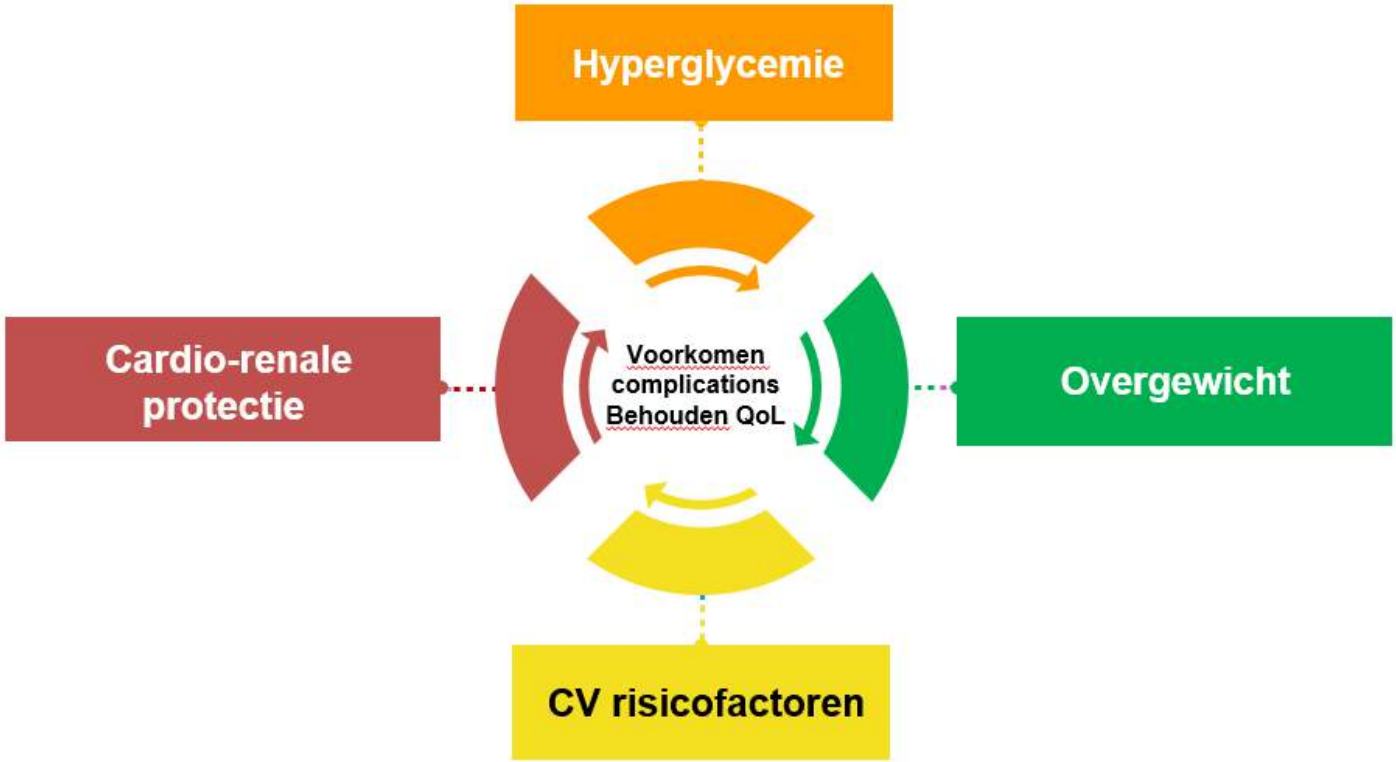
- Casus mevrouw S.E.
  - “Jeugddiabetes?”

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

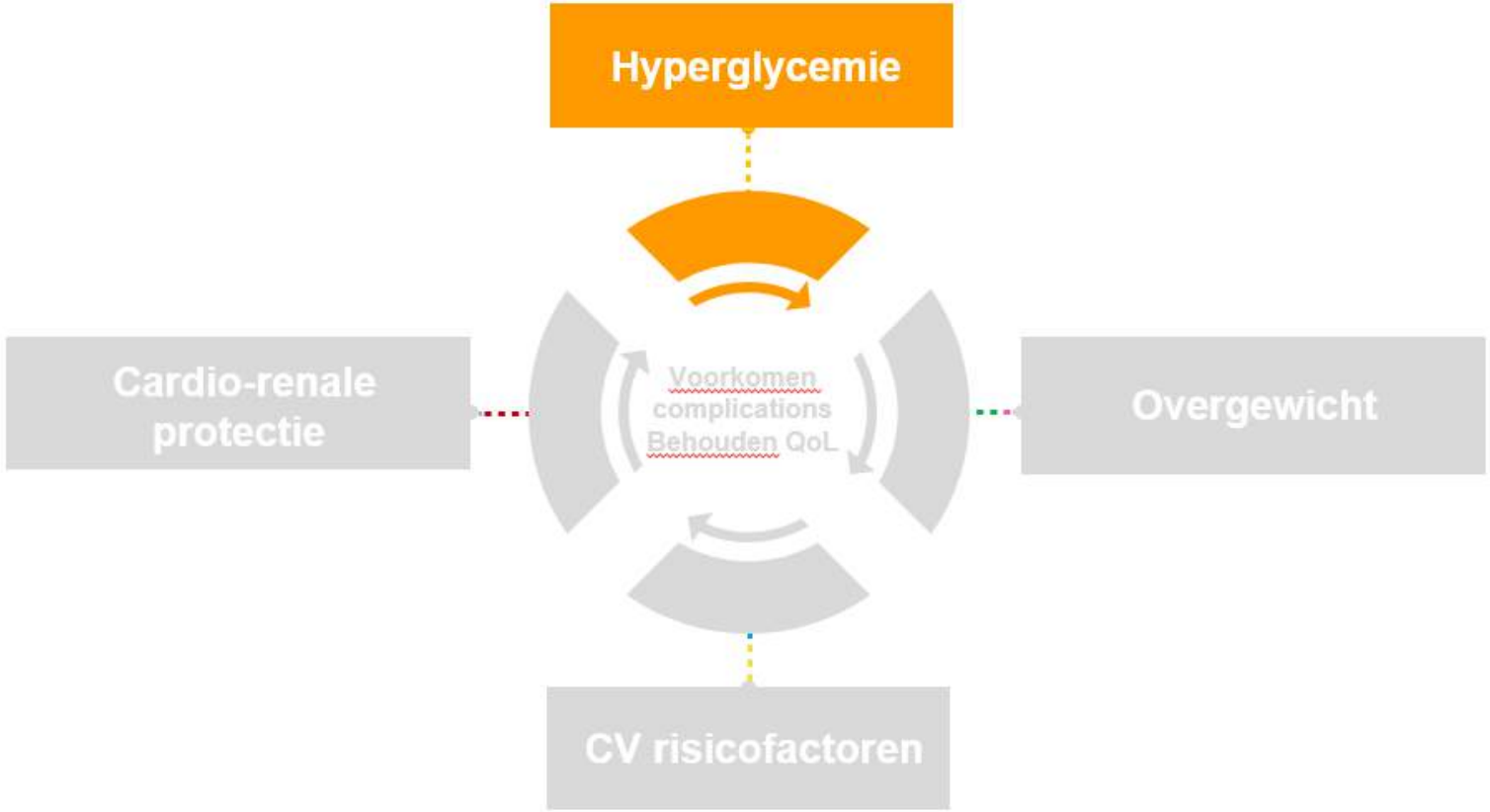


HOLISTIC PERSON-CENTERED APPROACH TO T2DM MANAGEMENT

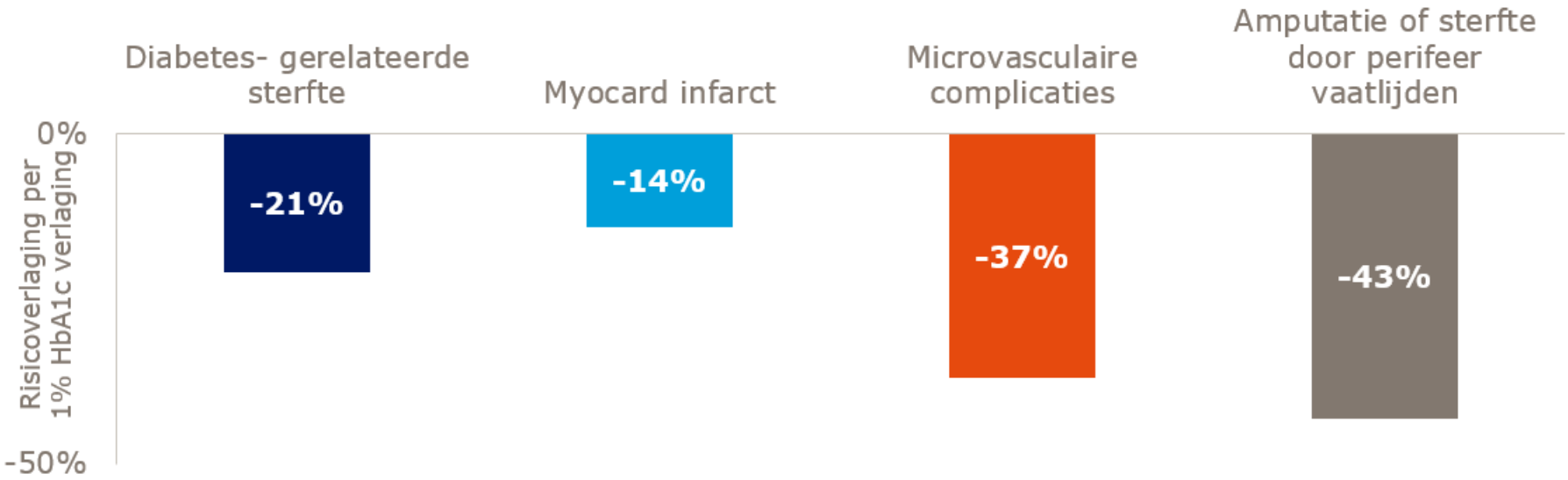




Bewerkt naar: Davies et al. Diabetologia 2022; 65(12):1925-1966

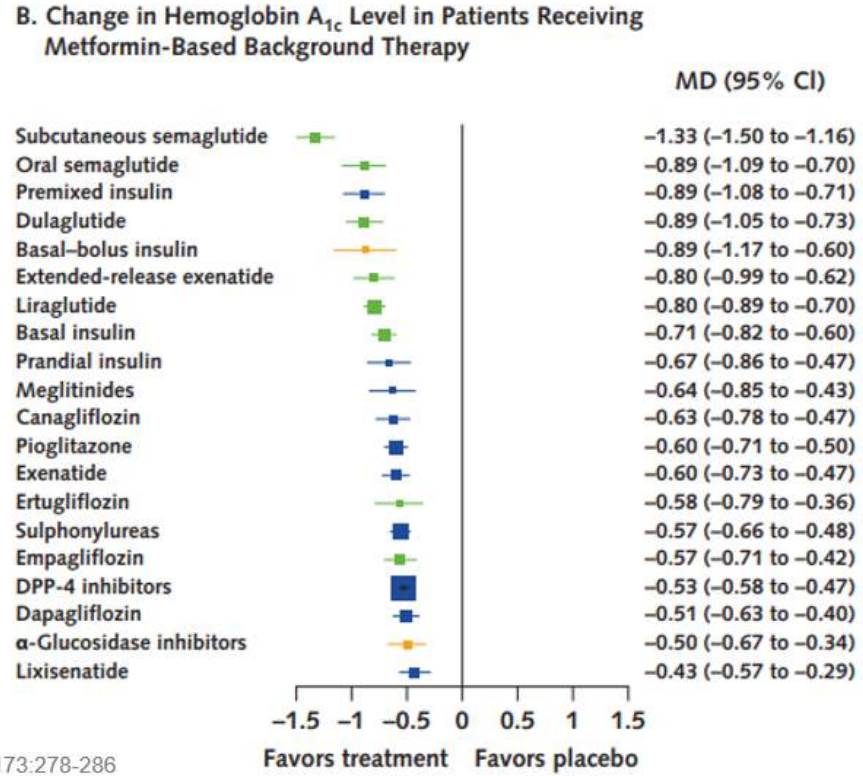

Hyperglycemie
Cardio-renale protectie
Voorkomen complications
Behouden QoL
Overgewicht
CV risicofactoren

Elke 1% (11 mmol/mol) HbA1c verlaging is geassocieerd met een risicoreductie na 10 jaar van:



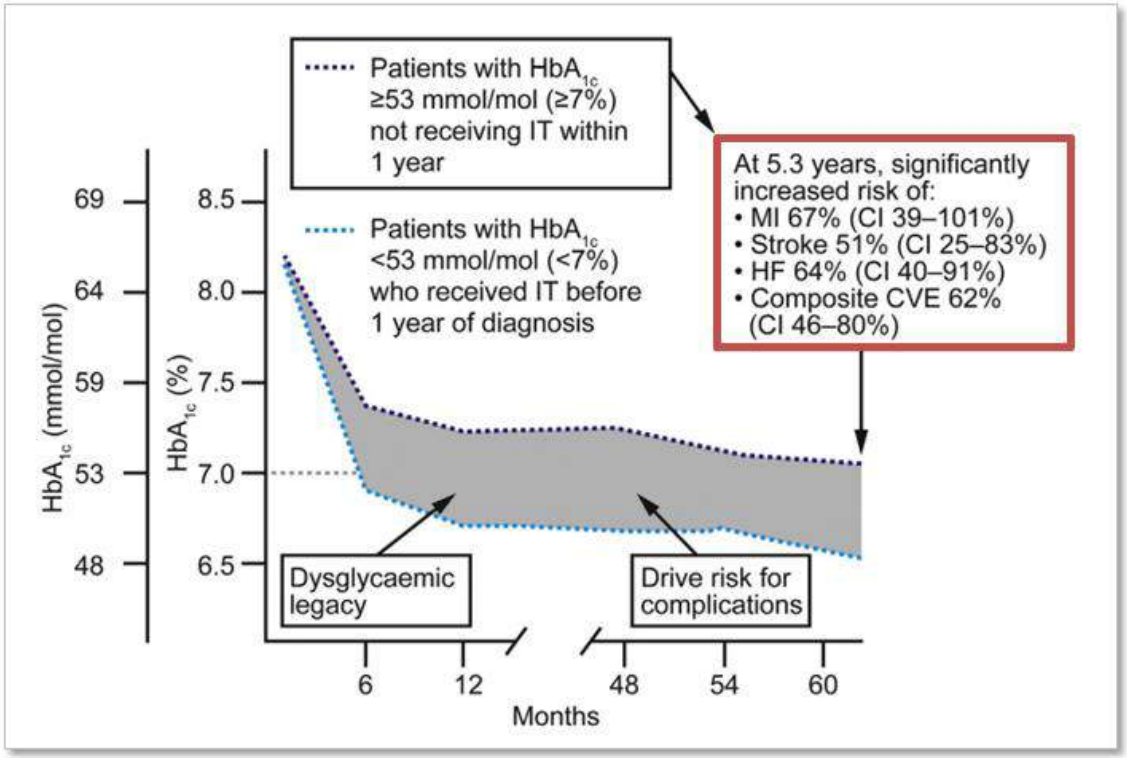
Stratton et al. BMJ 2000;321:405–12

- In a network meta-analysis of 453 trials assessing glucose-lowering medications from 9 drug classes, the greatest reductions in HbA1c were seen with insulin and GLP-1 RA



Tsapas et al. Ann Intern Med. 2020;173:278-286

Consequences of delayed intervention in patients without previous CVD



Khunti et al. Primary care diabetes 11 (2017) 3–12

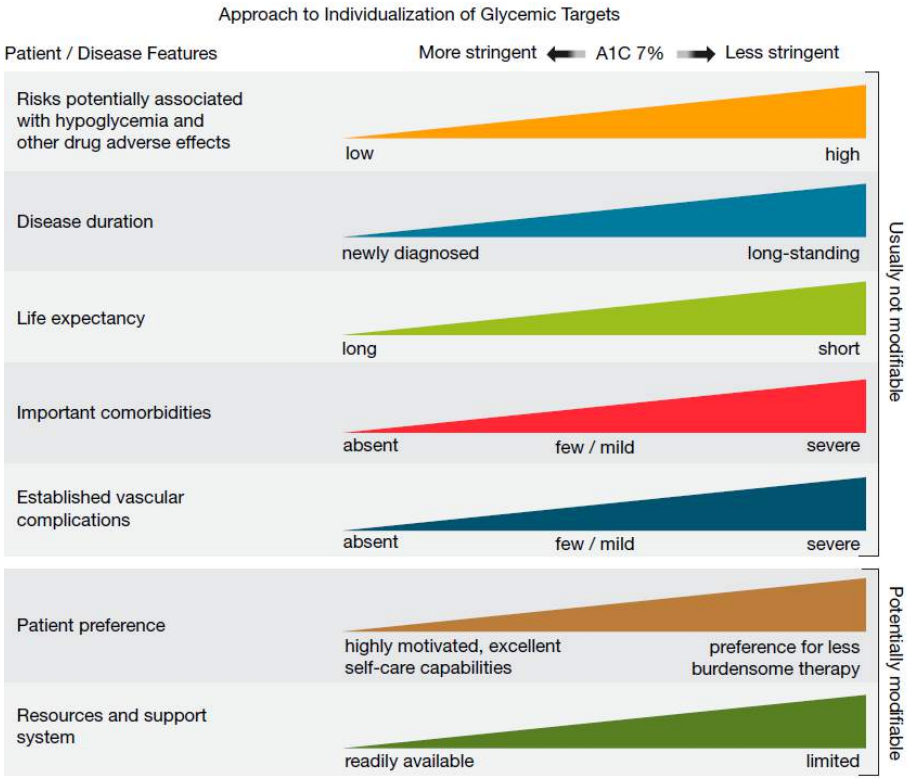
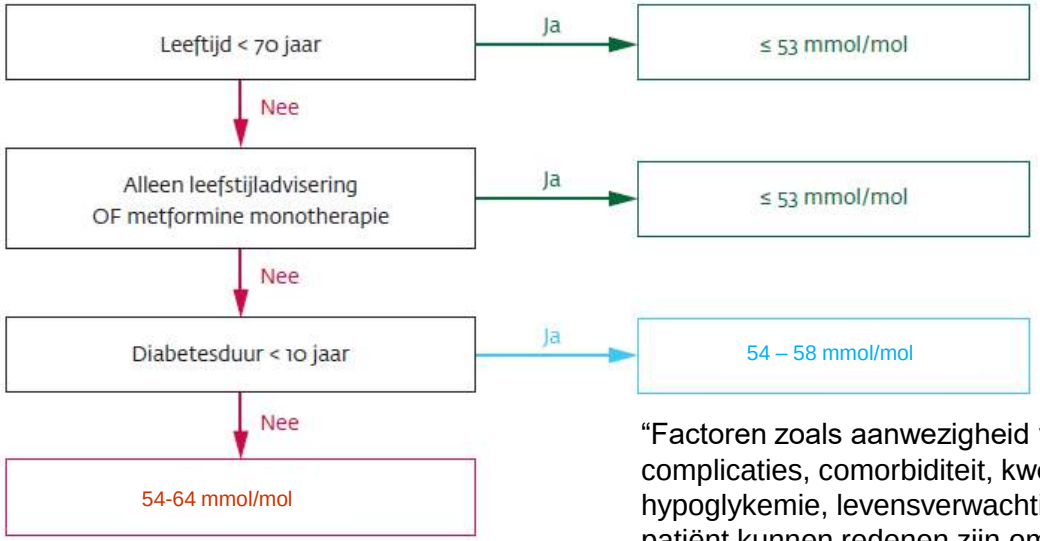


Figure 6.2—Patient and disease factors used to determine optimal glycemic targets. Characteristics and predicaments toward the left justify more stringent efforts to lower A1C; those toward the right suggest less stringent efforts. A1C 7% = 53 mmol/mol. Adapted with permission from Inzucchi et al. (71).

HbA1c-streefwaarde

nederlands huisartsen genootschap

Figuur 1 Algoritme voor het bepalen van de HbA_{1c}-streefwaarde



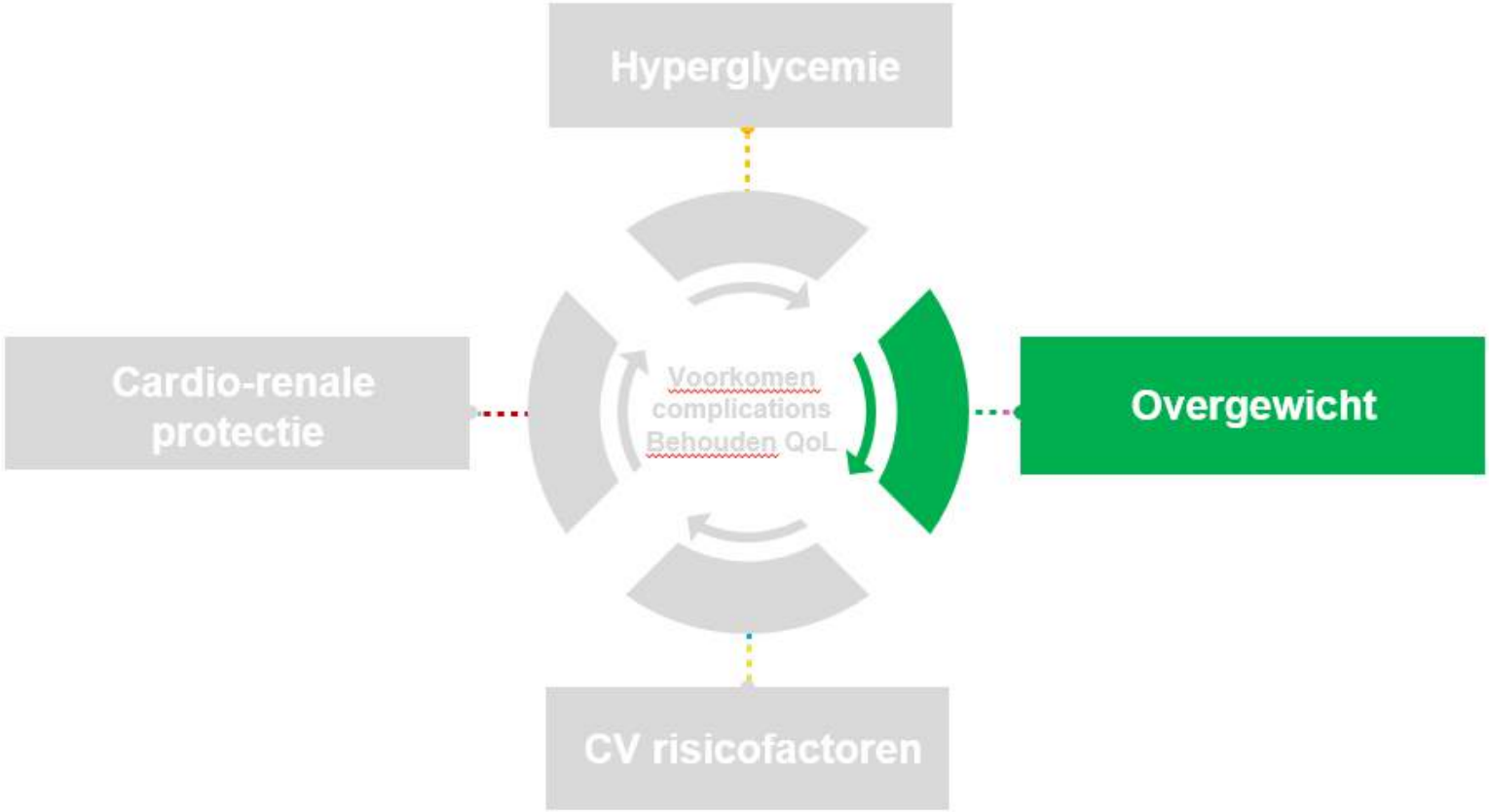
"Factoren zoals aanwezigheid van micro- en/of macrovasculaire complicaties, comorbiditeit, kwetsbaarheid, risico's van eventuele hypoglykemie, levensverwachting, haalbaarheid en motivatie van de patiënt kunnen redenen zijn om, in overleg met de patiënt, van deze indeling af te wijken."

- Bij kwetsbare ouderen en mensen met een korte levensverwachting (arbitrair: < 5 jaar) zijn glucosewaarden van 6-15 mmol/l en HbA_{1c}-waarden tot 53-69 mmol/mol acceptabel.

		Efficacy[3]	Hypoglycemia
Metformin		High	No
SGLT2 inhibitors		Intermediate to high	No
GLP-1 RAs		High to very high	No
GIP and GLP-1 RA		Very high	No
DPP-4 inhibitors		Intermediate	No
Thiazolidinediones		High	No
Sulfonylureas (2nd generation)		High	Yes
Insulin	Human	High to very high	Yes
	Analogs		

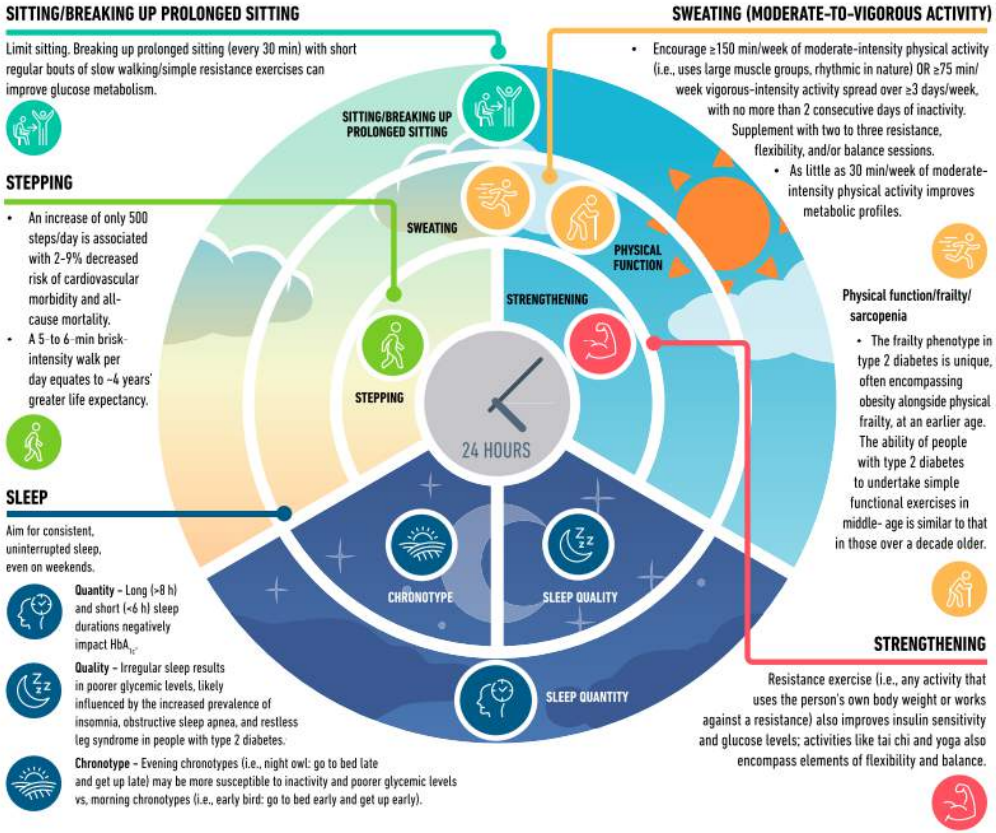
Diabetes Care
American Diabetes Association

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)



Bewerkt naar: Davies et al. Diabetologia 2022; 65(12):1925-1966

IMPORTANCE OF 24-HOUR PHYSICAL BEHAVIORS FOR TYPE 2 DIABETES



SITTING/BREAKING UP PROLONGED SITTING

Limit sitting. Breaking up prolonged sitting (every 30 min) with short regular bouts of slow walking/simple resistance exercises can improve glucose metabolism.

STEPPING

- An increase of only 500 steps/day is associated with 2–9% decreased risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality.
- A 5- to 6-min brisk-intensity walk per day equates to ~4 years' greater life expectancy.

SLEEP

Aim for consistent, uninterrupted sleep, even on weekends.

Quantity – Long (>8 h) and short (<6 h) sleep durations negatively impact HbA_{1c}.

Quality – Irregular sleep results in poorer glycemic levels, likely influenced by the increased prevalence of insomnia, obstructive sleep apnea, and restless leg syndrome in people with type 2 diabetes.

Chronotype – Evening chronotypes (i.e., night owl: go to bed late and get up late) may be more susceptible to inactivity and poorer glycemic levels vs. morning chronotypes (i.e., early bird: go to bed early and get up early).

SWEATING (MODERATE-TO-VIGOROUS ACTIVITY)

- Encourage ≥150 min/week of moderate-intensity physical activity (i.e., uses large muscle groups, rhythmic in nature) OR ≥75 min/week vigorous-intensity activity spread over ≥3 days/week, with no more than 2 consecutive days of inactivity. Supplement with two to three resistance, flexibility, and/or balance sessions.
- As little as 30 min/week of moderate-intensity physical activity improves metabolic profiles.

Physical function/frailty/ sarcopenia

- The frailty phenotype in type 2 diabetes is unique, often encompassing obesity alongside physical frailty, at an earlier age. The ability of people with type 2 diabetes to undertake simple functional exercises in middle- age is similar to that in those over a decade older.

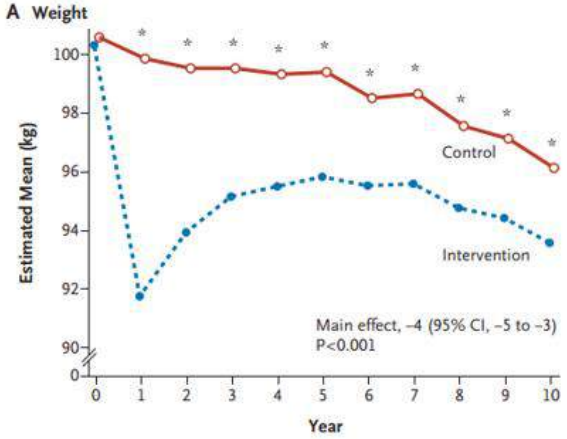
STRENGTHENING

Resistance exercise (i.e., any activity that uses the person's own body weight or works against a resistance) also improves insulin sensitivity and glucose levels; activities like tai chi and yoga also encompass elements of flexibility and balance.

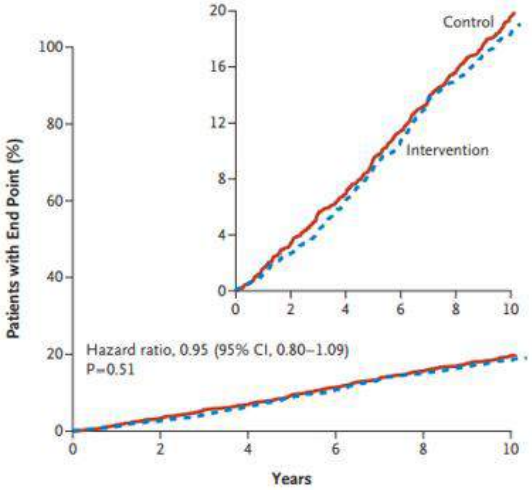
ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes

The Look AHEAD Research Group*

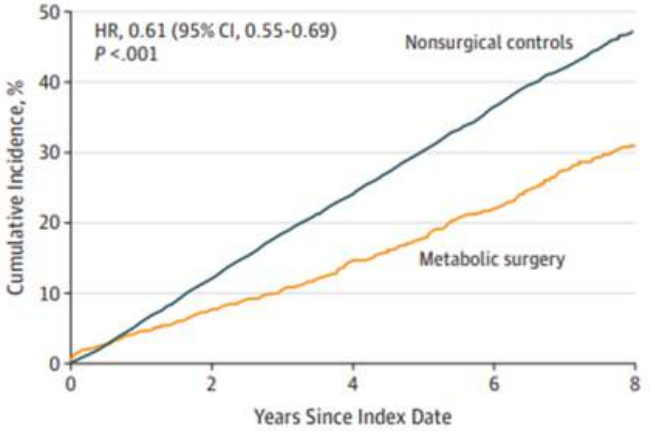


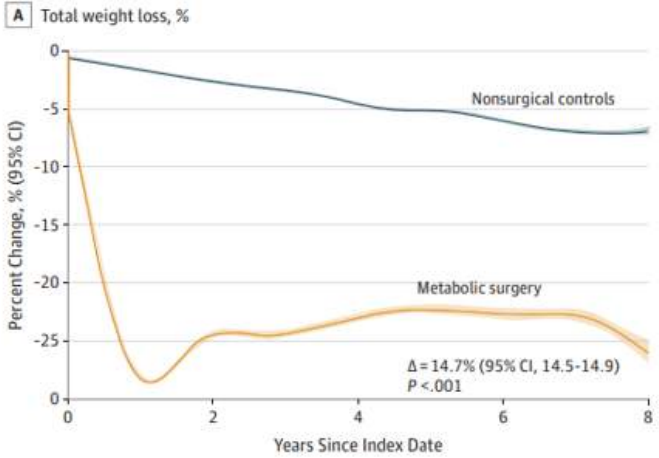
Geen effect op CV eindpunten



The Look AHEAD Research Group N Engl J Med 2013;369:145-54

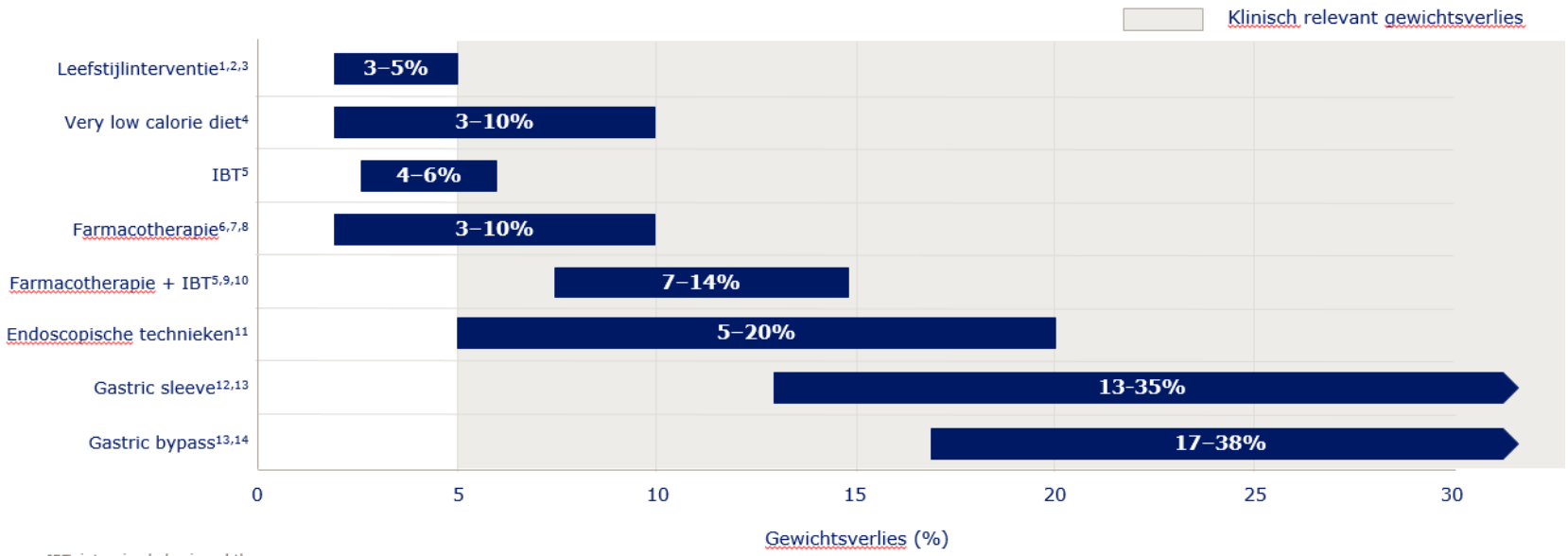
- Retrospectieve cohort studie in de US naar effect bariatrische chirurgie op MACE-6
- 2287 DM2 patiënten kregen bariatrische chirurgie
- Matched 1:5 met DM2 patiënten met BMI ≥ 30 kg/m^2





Aminian et al. JAMA. 2019;322(13):1271-1282.

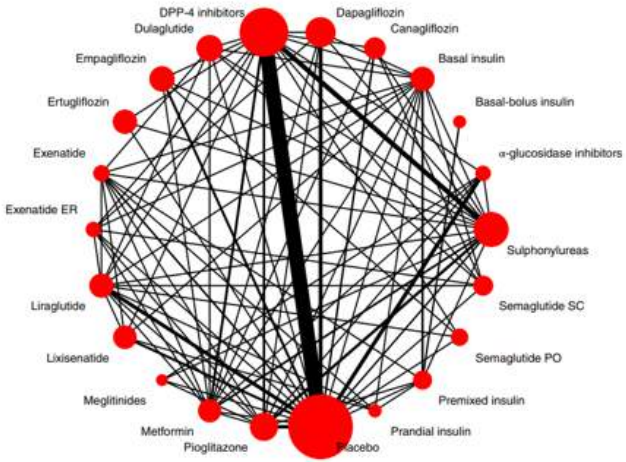
Effectiviteit van bestaande interventies voor gewichtsverlies

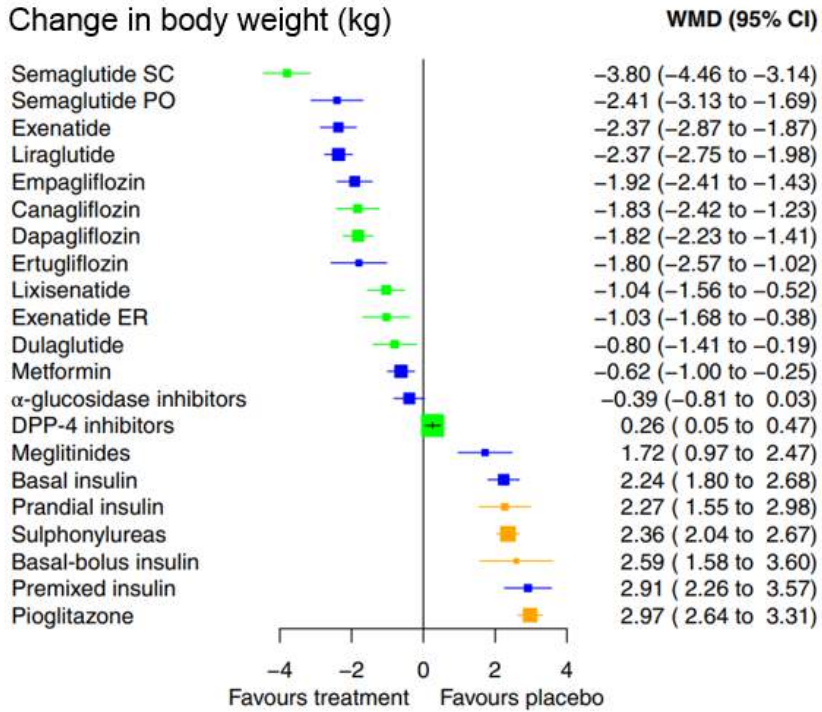


IBT, intensive behavioural therapy.

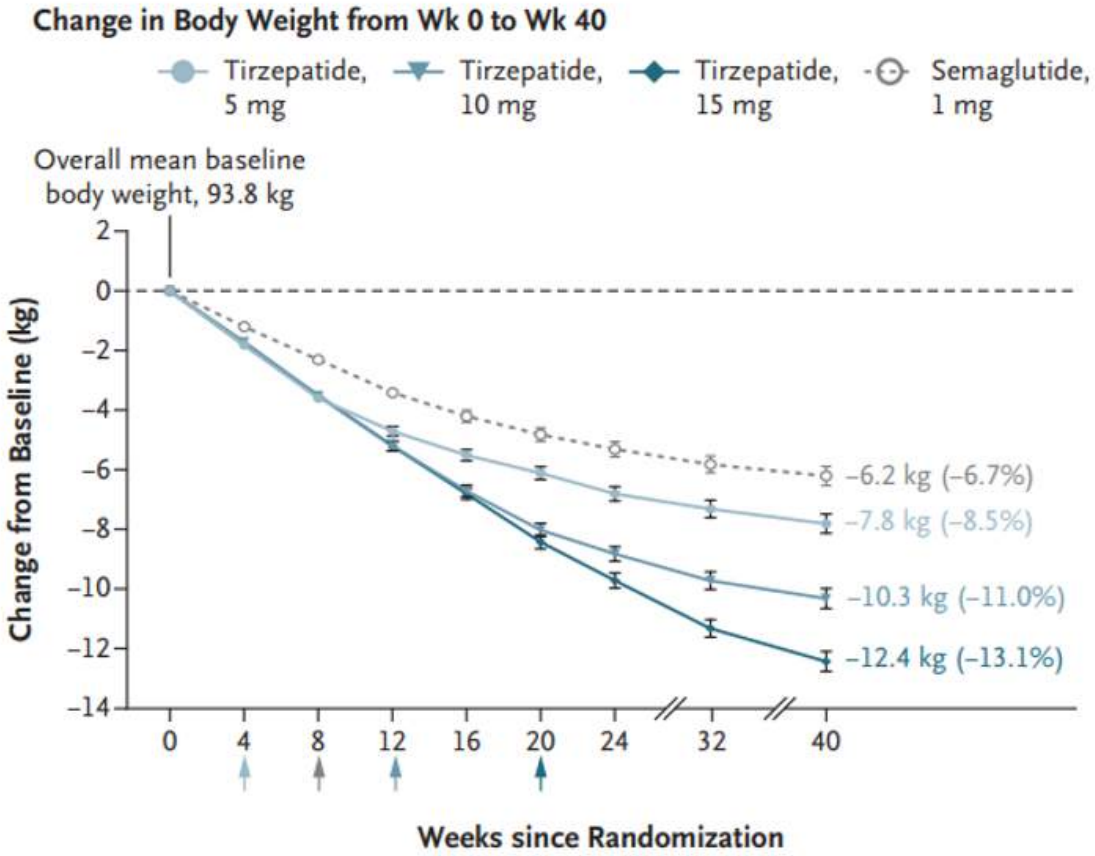
1. Look AHEAD. Arch Intern Med 2010;170(17):1566–75; **2.** Wing RR et al. Diabetes Care 2011;34(7):1481–6; **3.** Lean ME et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(5):344-355; **4.** Tsai AG & Wadden TA. Obesity 2006;14(8):1283–1293; **5.** Wadden TA et al. Obesity (Silver Spring) 2019;27(1):75-86; **6.** Wadden TA et al. Int J Obes (Lond) 2013;37(11):1443–51; 7. Torgerson JS et al. Diabetes Care 2004;27(1):155-161; **8.** Apovian et al. Obesity 2013; 21(5): 935-943; **9.** Wadden TA et al. N Engl J Med 2005;353(20):2111–20; **10.** Wadden TA et al. Obesity (Silver Spring, Md.) 2011;19(1):110-120; **11.** Sullivan S et al. Gastroenterology. 2017;152(7):1791-1801; **12.** Berry MA et al. Obes Surg 2018;28(3):649–655; **13.** Van de Laar AW et al. Surg Obes Relat Dis. 2019;15(2):200-210; **14.** Courcoulas AP et al. JAMA 2013;310(22):2416–25.

Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis



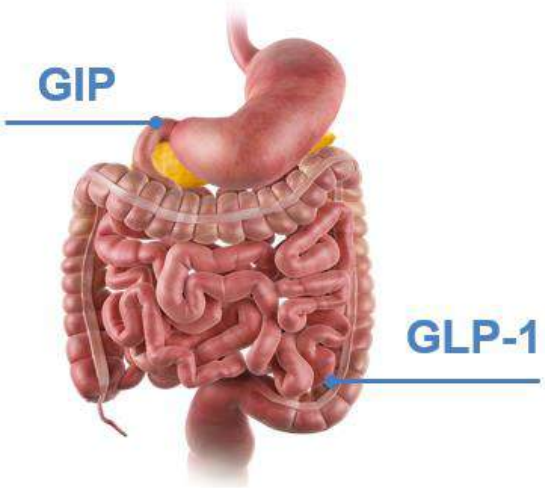


Tsapas et al. Diabetes Obes Metab. 2021;23:2116–2124



Frias JP, et al. N Engl J Med 2021; 385(6):503-515.

- **G**lucose-dependent **I**nsulinotropic **P**olypeptide
- **G**lucagon-**L**ike **P**eptide-1



GIP[1-4]

Ontdekt:
Begin jaren ‘70

Secretie door:
K-cellen duodenum

Gestimuleerd door:
Nutriënten in de darm

Stimuleert:
45% van de glucose-afhankelijke insulinesecretie[6]

GLP-1[4,5]

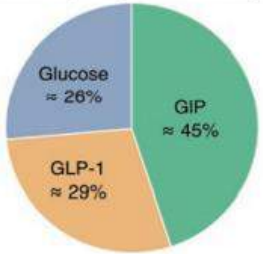
Ontdekt:
Begin Jaren ‘80

Secretie door:
L cellen dunne darm

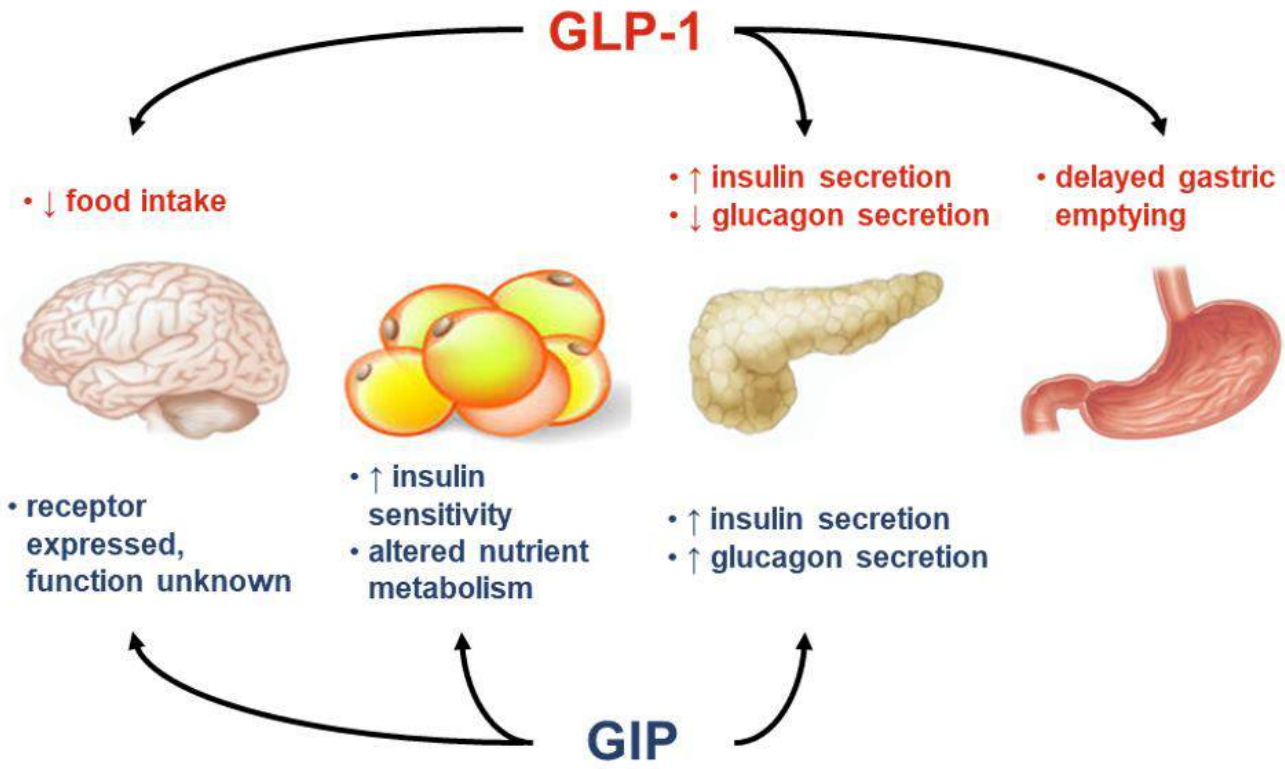
Gestimuleerd door:
Nutriënten in de darm

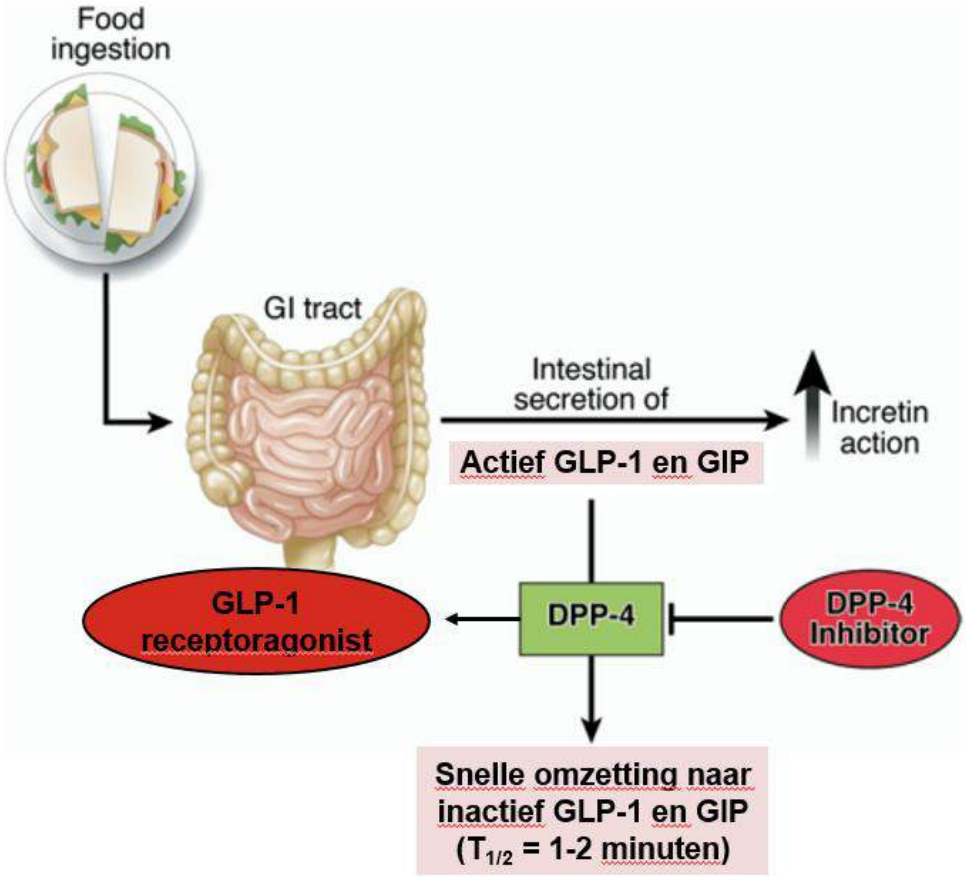
Stimuleert:
29% van de glucose-afhankelijke insulinesecretie[6]

Stimulators of postprandial insulin secretion
based on incretin receptor antagonist studies in healthy individuals



1. Aronoff SL, et al. Diabetes Spectr. 2004;17(3):183-190. 2. Brown JC. Can J Biochem. 1971;49(2):255-261. 3. Brown JC, Dryburgh JR. Can J Biochem. 1971;49(8):867-872. 4. Kim W, Egan JM. Pharmacol Rev. 2008;60(4):470-512. 5. Lund PK. Regul Pept. 2005;128(2):93-96. 6. Holst et al. Endocrinology


GLP-1
• ↓ food intake
• ↑ insulin secretion
• ↓ glucagon secretion
• delayed gastric emptying
• receptor expressed, function unknown
• ↑ insulin sensitivity
• altered nutrient metabolism
• ↑ insulin secretion
• ↑ glucagon secretion
GIP


Food ingestion
GI tract
Intestinal secretion of
Actief GLP-1 en GIP
Incretin action
GLP-1 receptoragonist
DPP-4
DPP-4 Inhibitor
Snelle omzetting naar inactief GLP-1 en GIP
($T_{1/2}$ = 1-2 minuten)

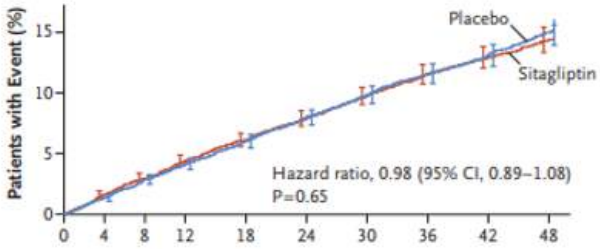
Stappenplan voor alle overige DM2 patiënten

Stap 1	Metformine.
Stap 2	Voeg een sulfonylureumderivaat toe (bij voorkeur gliclazide).
Stap 3	Voeg (middel)langwerkende insuline eenmaal daags toe (bij voorkeur NPH-insuline). Alternatief: DPP4-remmer of GLP1-agonist*.
Stap 4	Intensiveer insulinebehandeling. Alternatief: DPP4-remmer of GLP1-agonist*.
* Op indicatie bij een HbA_{1c} < 15 mmol/mol boven de streefwaarde, zie tabel 11.	

DPP4-remmers

TECOS

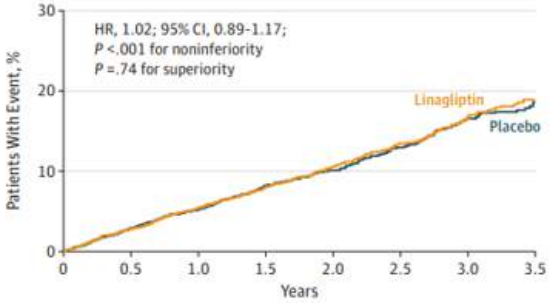
- 14671 T2DM patiënten, ≥ 50 jaar
- **Bestaand CVD: 74%**
- Baseline HbA1c: 7.2% (55 mmol/mol)
- Follow-up: 3.0 jaar (median)



Green et al. N Engl J Med 2015;373:232-42

CARMELINA

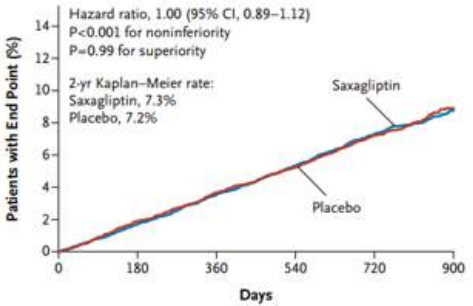
- 6979 T2DM patiënten, ≥ 18 jaar
- **Bestaand CVD: 57%**
- Baseline HbA1c: 7.9% (63 mmol/mol)
- Follow-up: 2.2 jaar (median)



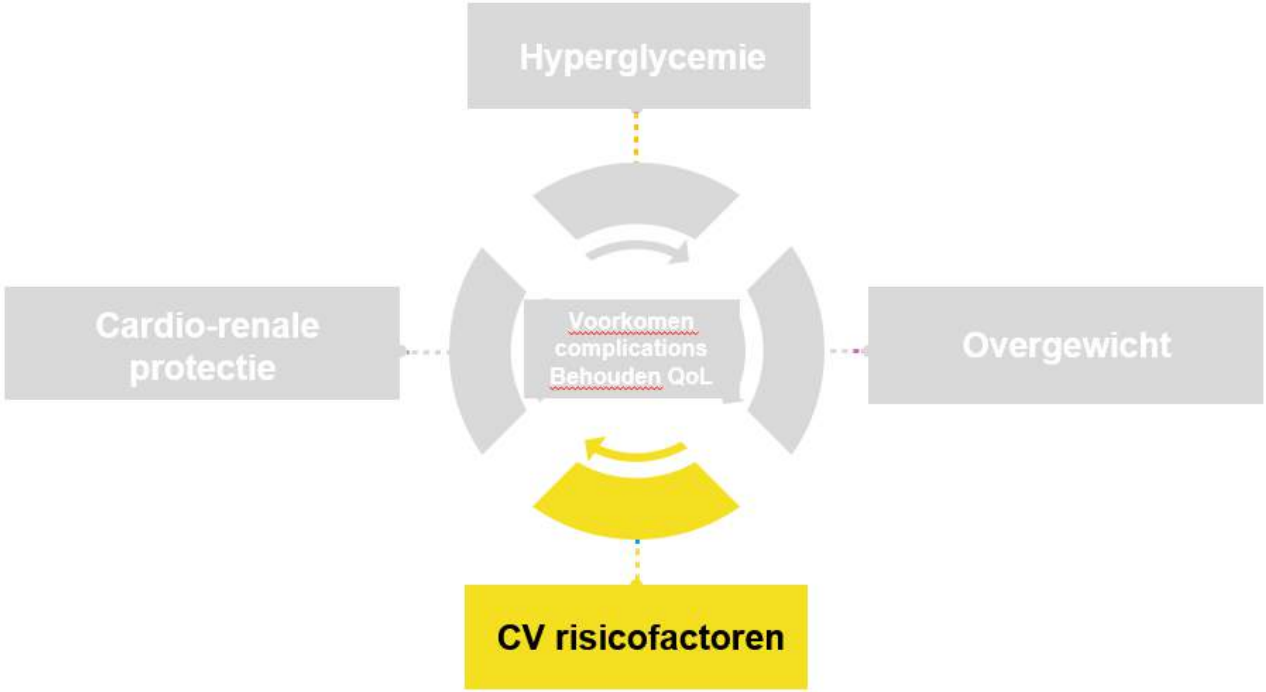
Rosenstock et al. JAMA 2019;321:69-79

SAVOR TIMI

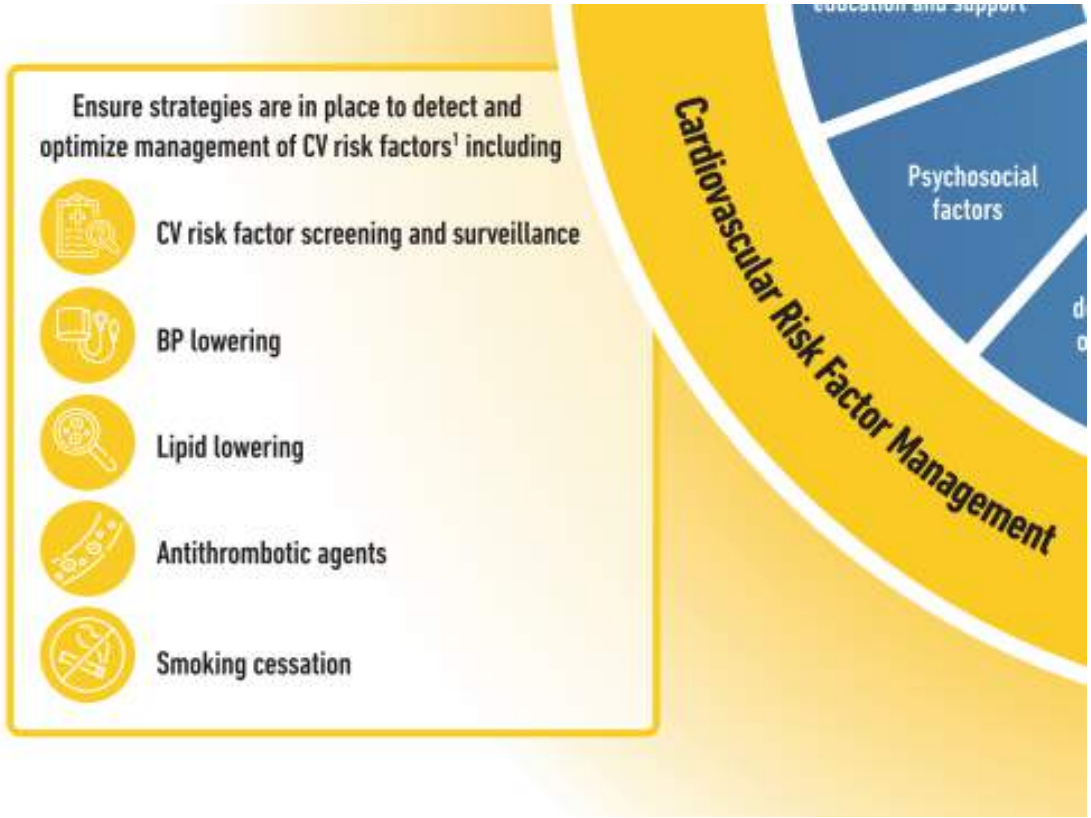
- 14492 T2DM patiënten, ≥ 40 jaar
- **Bestaand CVD: 78%**
- Baseline HbA1c: 8.0% (64 mmol/mol)
- Follow-up: 2.1 jaar (median)

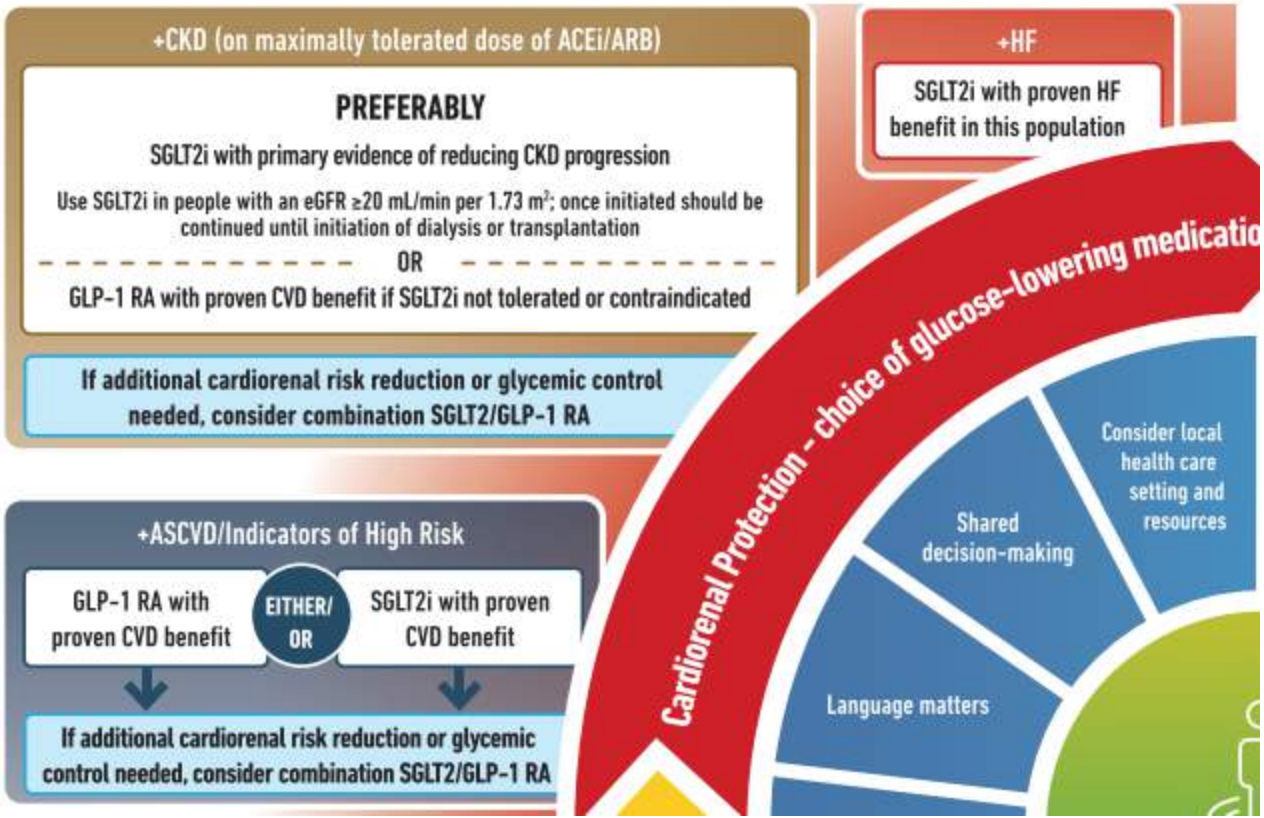


Scirica et al. N Engl J Med 2013;369:1317-26

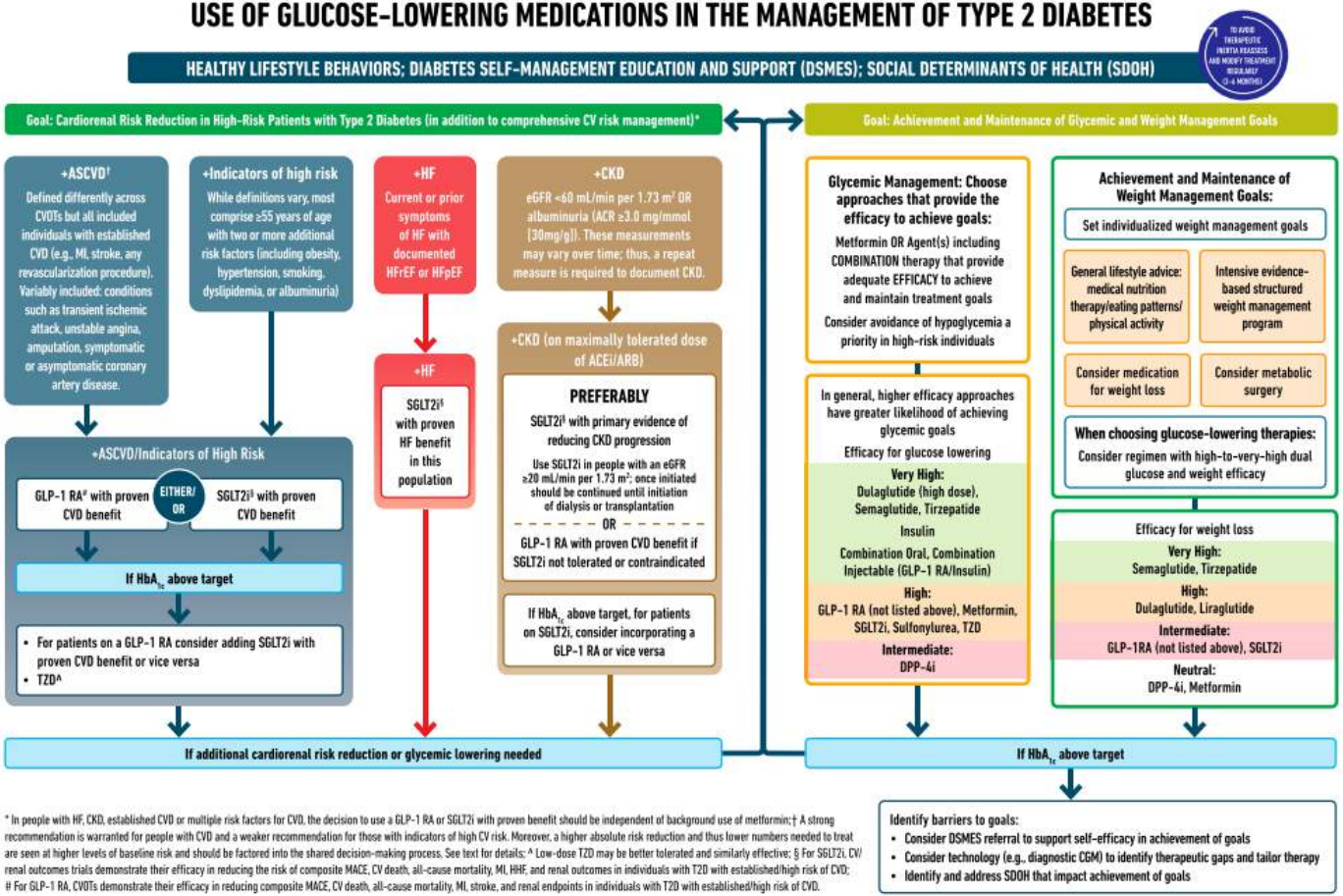


Bewerkt naar: Davies et al. Diabetologia 2022; 65(12):1925-1966


Ensure strategies are in place to detect and optimize management of CV risk factors[1] including
CV risk factor screening and surveillance
BP lowering
Lipid lowering
Antithrombotic agents
Smoking cessation
Cardiovascular Risk Factor Management
Psychosocial factors


+CKD (on maximally tolerated dose of ACEi/ARB)
PREFERABLY
SGLT2i with primary evidence of reducing CKD progression
Use SGLT2i in people with an eGFR ≥20 mL/min per 1.73 m²; once initiated should be continued until initiation of dialysis or transplantation
OR
GLP-1 RA with proven CVD benefit if SGLT2i not tolerated or contraindicated
If additional cardiorenal risk reduction or glycemic control needed, consider combination SGLT2/GLP-1 RA
+HF
SGLT2i with proven HF benefit in this population
+ASCVD/Indicators of High Risk
GLP-1 RA with proven CVD benefit
EITHER/ OR
SGLT2i with proven CVD benefit
If additional cardiorenal risk reduction or glycemic control needed, consider combination SGLT2/GLP-1 RA
Cardiorenal Protection - choice of glucose-lowering medicatio
Consider local health care setting and resources
Shared decision-making
Language matters

USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES



* In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin; † A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details; ^ Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective; § For SGLT2i, CV/renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HHF, and renal outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD; # For GLP-1 RA, CVOTs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke, and renal endpoints in individuals with T2D with established/high risk of CVD.

GLP1-analogen

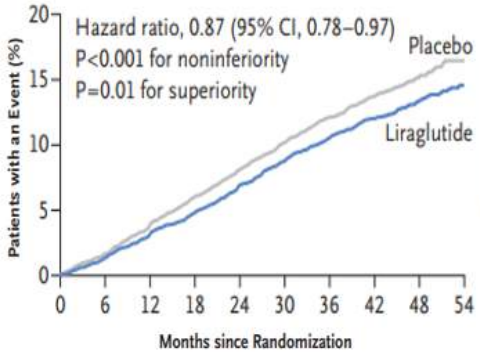
EENMAAL PER DAG

EENMAAL PER WEEK

LEADER

Opzet van de studie:

- 9340 T2DM patiënten, ≥ 50 jaar
- **Bestaand CVD: 81%**
- Baseline HbA1c: 8.7% (72 mmol/mol)
- Follow-up: 3.8 jaar (median)

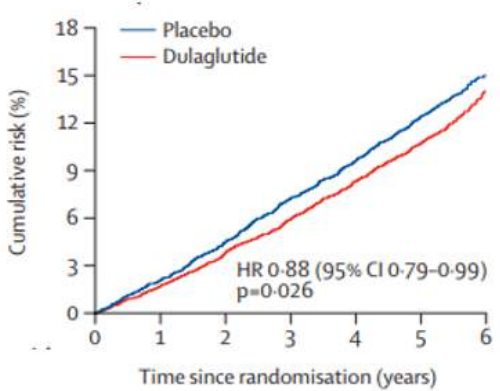


Hernandez et al. Lancet 2018; 392: 1519–29

REWIND

Opzet van de studie:

- 9901 T2DM patiënten, ≥ 50 jaar
- **Bestaand CVD: 32%**
- Baseline HbA1c: 7.3% (56 mmol/mol)
- Follow-up: 5.4 jaar (median)

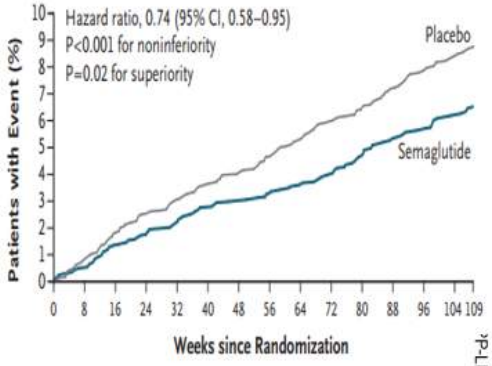


Gerstein HC et al. Lancet 2019; 394: 121–30

SUSTAIN-6

Opzet van de studie:

- 3297 T2DM patiënten, ≥ 50 jaar
- **Bestaand CVD: 83%**
- Baseline HbA1c: 8.7% (72 mmol/mol)
- Follow-up: 2.1 jaar (median)

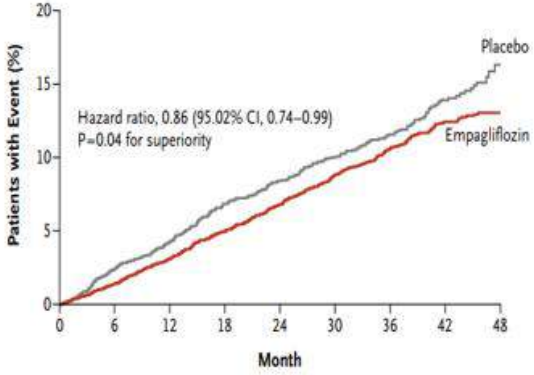


Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:1834-4

SGLT2-remmers

EMPA-REG

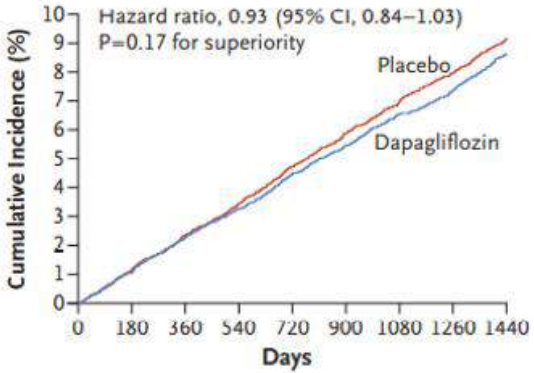
- 7020 T2DM patiënten, ≥ 18 jaar
- **Bestaand CVD: >99%**
- Baseline HbA1c: 8% (64 mmol/mol)
- Follow-up: 3.1 jaar (median)



Zinman et al. N Engl J Med 2015;373:2117-28

DECLARE TIMI 58

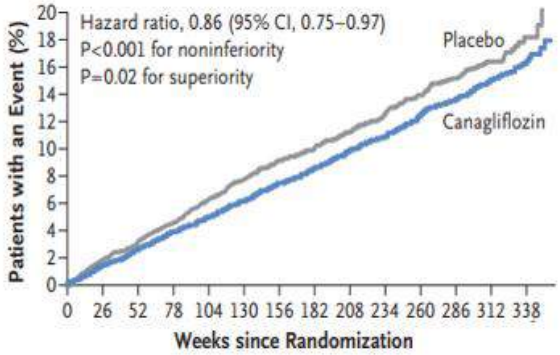
- 17160 T2DM patiënten, ≥ 40 jaar
- **Bestaand CVD: 40%**
- Baseline HbA1c: 8.3% (67 mmol/mol)
- Follow-up: 4.2 jaar (median)



Wiviott et al. N Engl J Med 2019;380:347-57

CANVAS

- 10142 T2DM patiënten, ≥ 30 jaar
- **Bestaand CVD: 66%**
- Baseline HbA1c: 8.2% (66 mmol/mol)
- Follow-up: 3.6 jaar (median)



Neal et al. N Engl J Med 2017;377:644-57

Stappenplan voor zeerhoogrisicopatiënten

Stap 1	SGLT2-remmer. Bij contra-indicatie voor SGLT2-remmer (bijvoorbeeld eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2, zie ook tabel 9): start GLP1-receptoragonist.*
Stap 2	Voeg metformine toe.
Stap 3	Voeg een GLP1-receptoragonist toe.*
Stap 4	Voeg een van de middelen uit het stappenplan voor patiënten zonder zeer hoog risico toe (combinatie van GLP1-receptoragonist met DPP4-remmer is niet rationeel en wordt ontraden).

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

Stappenplan voor alle overige DM2 patiënten

Stap 1	Metformine.
Stap 2	Voeg een sulfonylureumderivaat toe (bij voorkeur gliclazide).
Stap 3	Voeg (middel)langwerkende insuline eenmaal daags toe (bij voorkeur NPH-insuline). Alternatief: DPP4-remmer of GLP1-agonist*.
Stap 4	Intensiveer insulinebehandeling. Alternatief: DPP4-remmer of GLP1-agonist*.

* Op indicatie bij een HbA_{1c} < 15 mmol/mol boven de streefwaarde, zie tabel 11.

Casuïstiek

- Mijnheer M.
  - “Hoe therapie te vereenvoudigen?”

- Mijnheer V.
  - “Waarom geen metformine?”

HOLISTIC PERSON-CENTERED APPROACH TO T2DM MANAGEMENT