

Diabetes mellitus

Docent Jeroen Nijhuis

- Internist
- Eigenaar ProxiCure
- Adviseur Zorg en Preventie
- Onderwijs
 - POH
 - DVK
 - Huisartsen (i.o.)
 - Apothekers
 - Assistenten



Disclosure belangen spreker

(potentiële) belangenverstrengeling	Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	AstraZeneca, Novo-Nordisk, Sanofi, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Mundipharma, Amgen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding	



Leerdoelen

- Plaatsbepaling van diabetes mellitus als cardiovasculaire risicofactor
- Cardiovasculaire aspecten van anti-diabetica

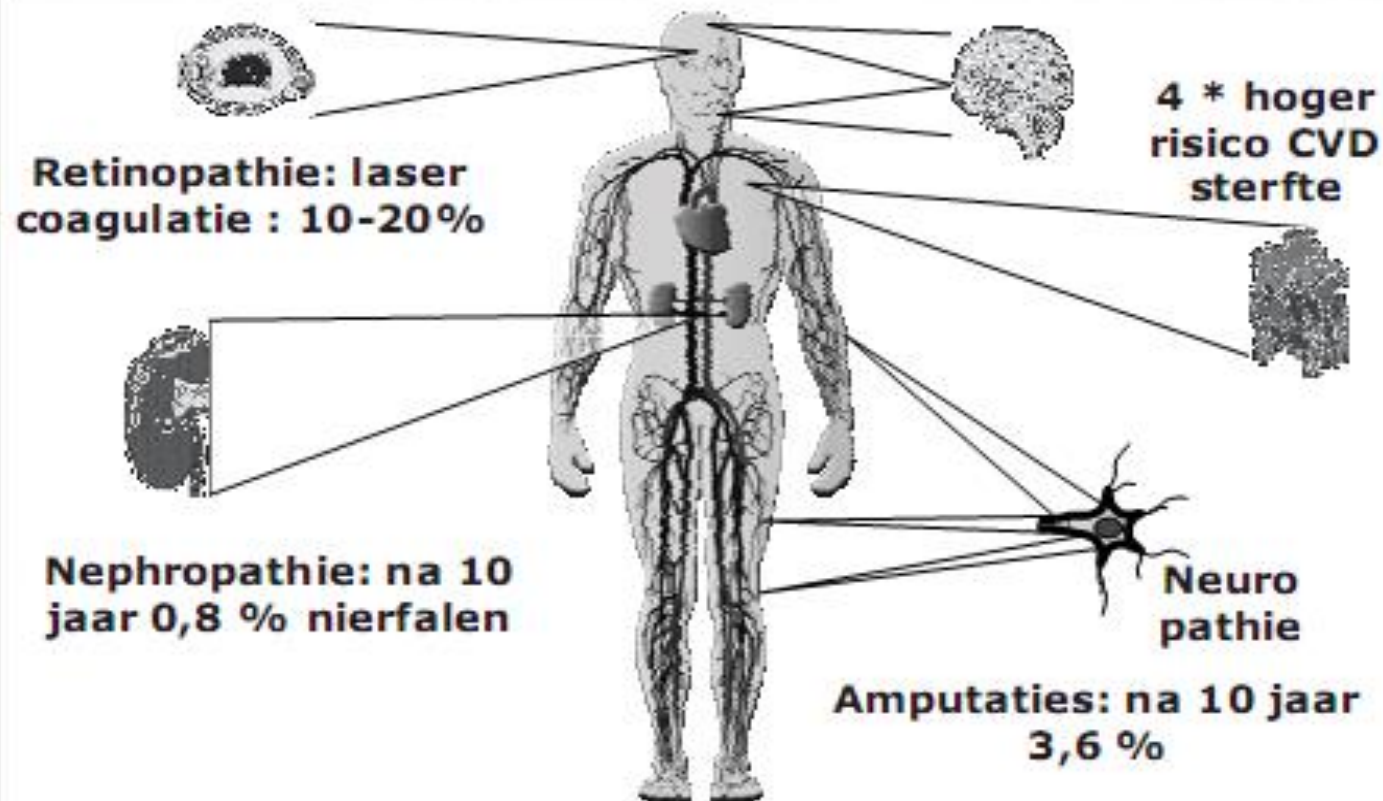
Diabetes mellitus

Type:

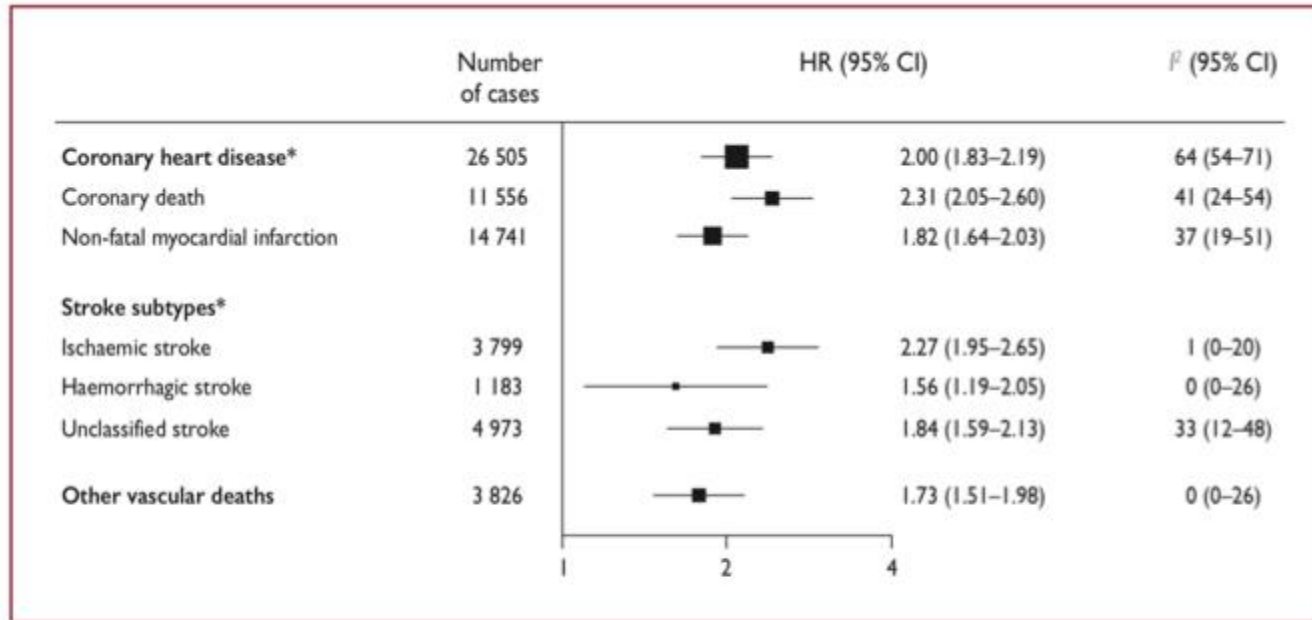
- DM1 (absoluut gebrek insuline)
- DM2 (relatief gebrek insuline)
- DM3 (door andere oorzaak: prednison, pancreaskanker)



Complicaties van type 2 diabetes



Diabetes mellitus



©ESC 2019

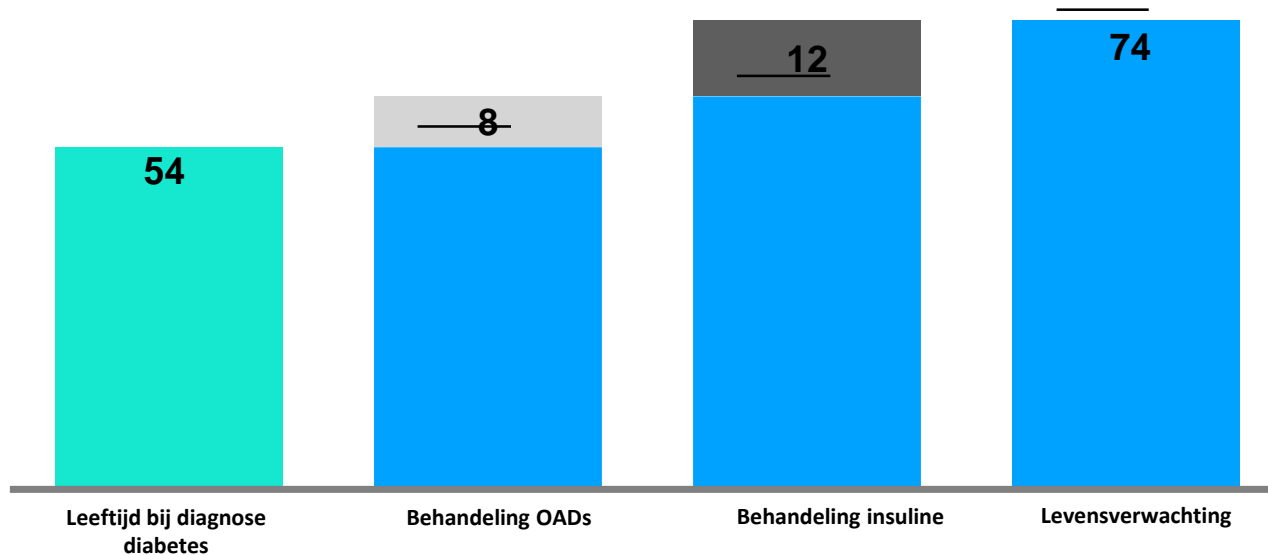
Figure 1 Hazard ratios for vascular outcomes in people with vs. without diabetes mellitus at baseline, based on analyses of 530 083 patients. Reproduced with permission.²³ Hazard ratios were adjusted for age, smoking status, body mass index, and systolic blood pressure, and—where appropriate—stratified by sex and trial arm. The 208 coronary heart disease outcomes that contributed to the grand total could not contribute to the subtotals of coronary death or non-fatal myocardial infarction because there were <11 cases of these coronary disease subtypes in some studies. CI = confidence interval; HR = hazard ratio. *Includes fatal and non-fatal events.

Referentiewaarden voor het stellen van de diagnose diabetes mellitus, gestoord nuchtere glucose en gestoorde glucosetolerantie

		Veneus plasma
Normaal	Glucose nuchter (mmol/l)	< 6,1
	Glucose niet nuchter (mmol/l)	< 7,8
Gestoord nuchtere glucose	Glucose nuchter (mmol/l)	≥ 6,1 en < 7,0 én
	Glucose niet nuchter (mmol/l)	< 7,8
Gestoorde glucosetolerantie	Glucose nuchter (mmol/l)	< 6,1 én
	Glucose niet nuchter (mmol/l)	≥ 7,8 en < 11,1
Diabetes mellitus	Glucose nuchter (mmol/l)	≥ 7,0
	Glucose niet nuchter (mmol/l)	≥ 11,1

* World Health Organisation/International Diabetes Federation, 2006.

Verloop diabetes mellitus type 2

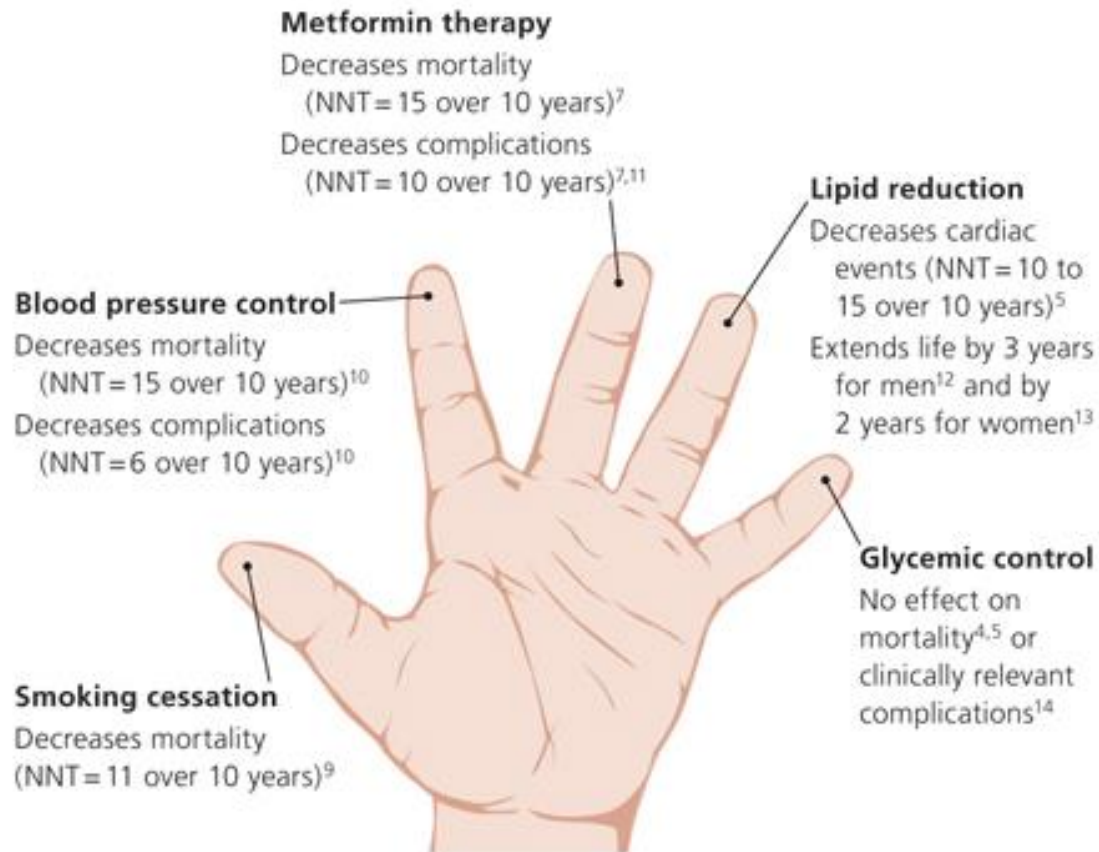


Behandeling van de ziekte beslaat 20 jaar in het leven van een diabetes patiënt

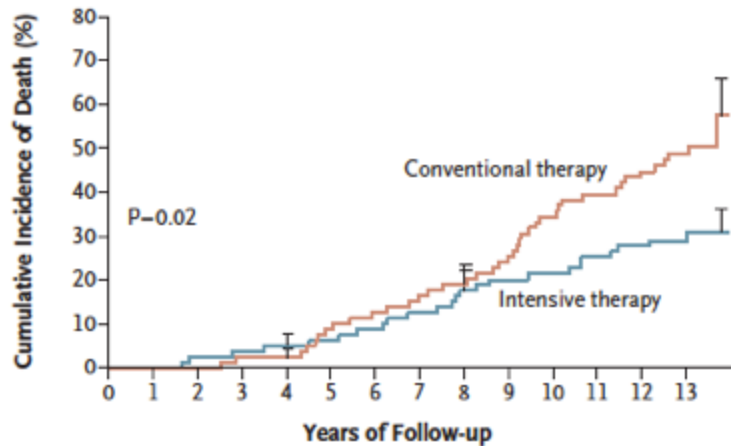
Vroege diagnose en behandeling richten zich op verlenging van de levensverwachting

1. Calvert et al, Br J Gen Pract 2007;57:455-60;
2. Sharp et al, Br J Diabetes Vasc Dis 2008;8:92-95;
3. 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey;
4. Price et al, Diabetes 2007;56: (suppl1):A596.

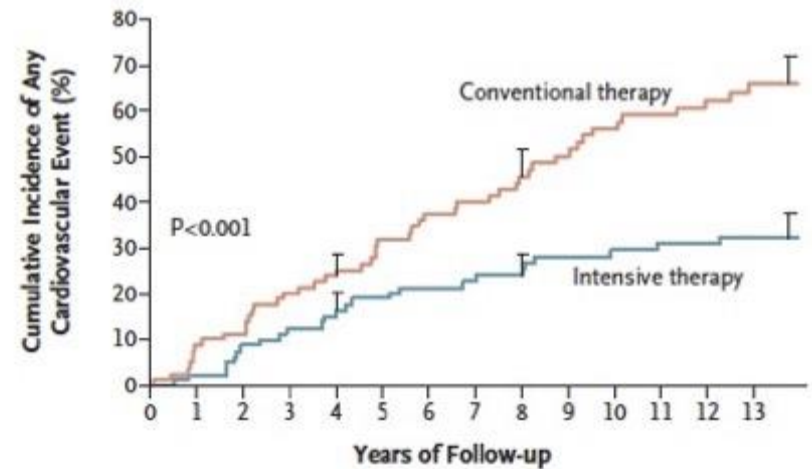
Behandeling DMII = behandelning CVRM



Ter illustratie: steno-2 studie



No. at Risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Intensive therapy	80	78	75	72	65	62	57	39							
Conventional therapy	80	80	77	69	63	51	43	30							

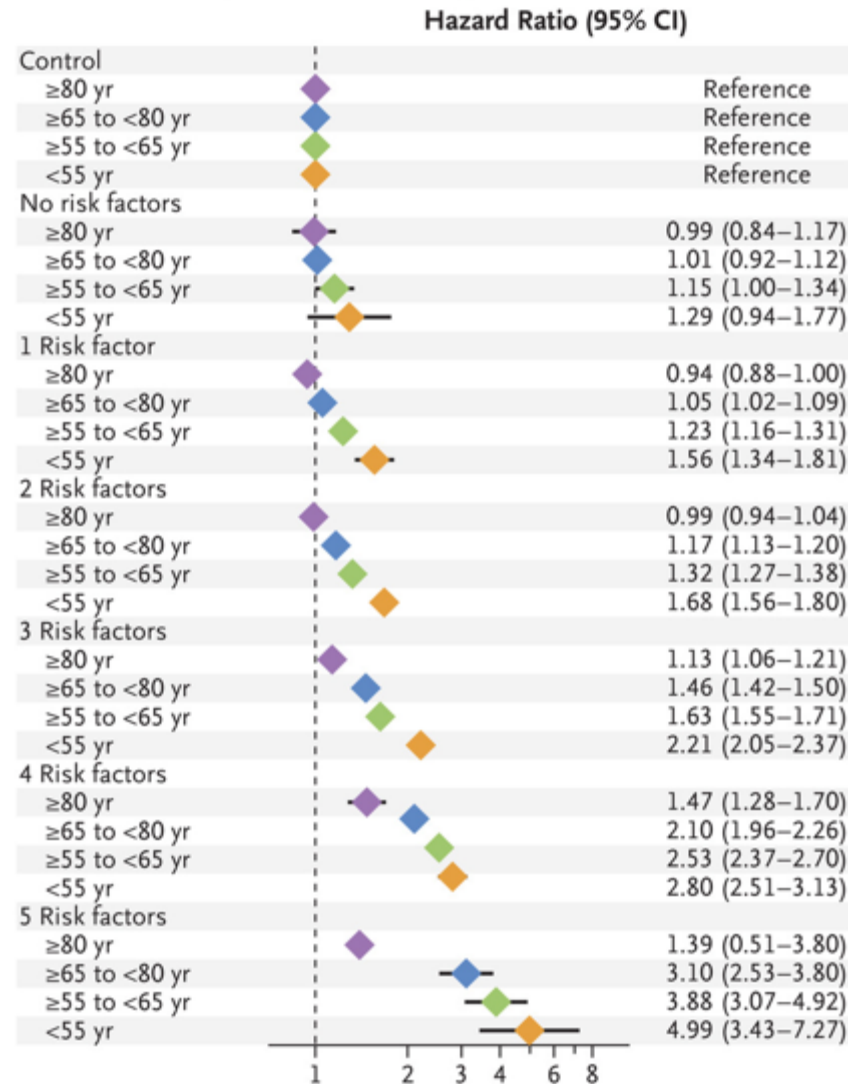


No. at Risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Intensive therapy	80	72	65	61	56	50	47	31							
Conventional therapy	80	70	60	46	38	29	25	14							



Ter illustratie: Zweeds cohort

A Excess Mortality in Relation to Range of Risk-Factor Control



Opsporing

- Bij klachten zoals dorst, polyurie, vermagering, pruritus vulvae op oudere leeftijd, recidiverende urineweginfecties en balanitis, mononeuropathie, neurogene pijnen en sensibiliteitsstoornissen
- Bepaal in het kader van een spreekuurbezoek driejaarlijks de bloedglucosewaarde bij personen ouder dan 45 jaar en
 - een BMI ≥ 27 kg/m²
 - diabetes mellitus type 2 bij ouders
 - broers of zussen
 - hypertensie (systolische bloeddruk > 140 mmHg of behandeling voor hypertensie)
 - Vetstofwisselingsstoornissen (HDL-cholesterol $\leq 0,90$ mmol/l, triglyceriden $> 2,8$ mmol/l);
 - (verhoogd risico op) hart- en vaatziekten (zie de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement);
 - van Turkse, Marokkaanse of Surinaamse afkomst;
 - van Hindoestaanse afkomst (vanaf 35 jaar)
- Controleer bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes gedurende de eerste vijf jaar jaarlijks de nuchtere glucose, daarna om de drie jaar



Kernboodschappen

NHG-Standaard 2018

- ▶ Doel van de behandeling is voorkómen en behandelen van klachten en complicaties van diabetes mellitus
- ▶ Geef regelmatig educatie en leefstijladviezen
- ▶ De streefwaarde van het HbA1c is afhankelijk van de leeftijd, behandeling en ziekteduur. Bij (kwetsbare ouderen) is de HbA1c streefwaarde in het algemeen hoger
- ▶ Metformine, sulfonylureumderivaten (bij voorkeur gliclazide) en insuline zijn de belangrijkste middelen bij de behandeling van type-2-diabetes. Schrijf de overige bloedglucoseverlagende middelen alleen op indicatie voor
- ▶ Stel de indicatie voor een antihypertensivum en een statine volgens de NHG-standaard CVRM
- ▶ De zorg voor patiënten met diabetes type 2 wordt in toenemende mate geïndividualiseerd

NHG-werkgroep Diabetes mellitus type 2. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2, www.nhg.org.



Educatie

Doelstellingen diabeteseducatie*

De patiënt heeft inzicht in het belang van

- De streefwaarden voor de glykemische parameters, lipiden en bloeddruk.
- Een gezonde leefstijl.
- Het (zelf) formuleren van haalbare doelen voor gewicht, rookgedrag, lichaamsbeweging en medicatietrouw.
- Dagelijkse inspectie van de voeten en het dragen van passend schoeisel en sokken zonder dikke naden bij een matig of hoog risico op een ulcus.
- Regelmatige controles.
- Herkenning van de signalen van een hyper- en hypoglykemie en hoe hierop te reageren.
- Adequaaf handelen bij ziekte, koorts, braken en reizen.
- (Eventuele) controle en regulatie van de eigen bloedglucosewaarde.

* Educatie bestaat uit het bijbrengen van kennis, inzichten en vaardigheden.



Casus

- Man, 68 jaar
- 11 jaar diabetes
- Rookt
- PAV met PTA (5 jaar geleden)
- Klaring 52ml/min, kreat 85
- BMI 27kg/m²
- Metformine 2dd 500mg, gliclazide 1dd 60mg, enalapril 1dd 10mg, simvastatine 1dd 40mg

Uitslagen

- HbA1c 64 mmol/mol
- LDLc 3,7 mmol/L
- RR 152/89 mmHg
- Albumine/kreat ratio: 4

Verder

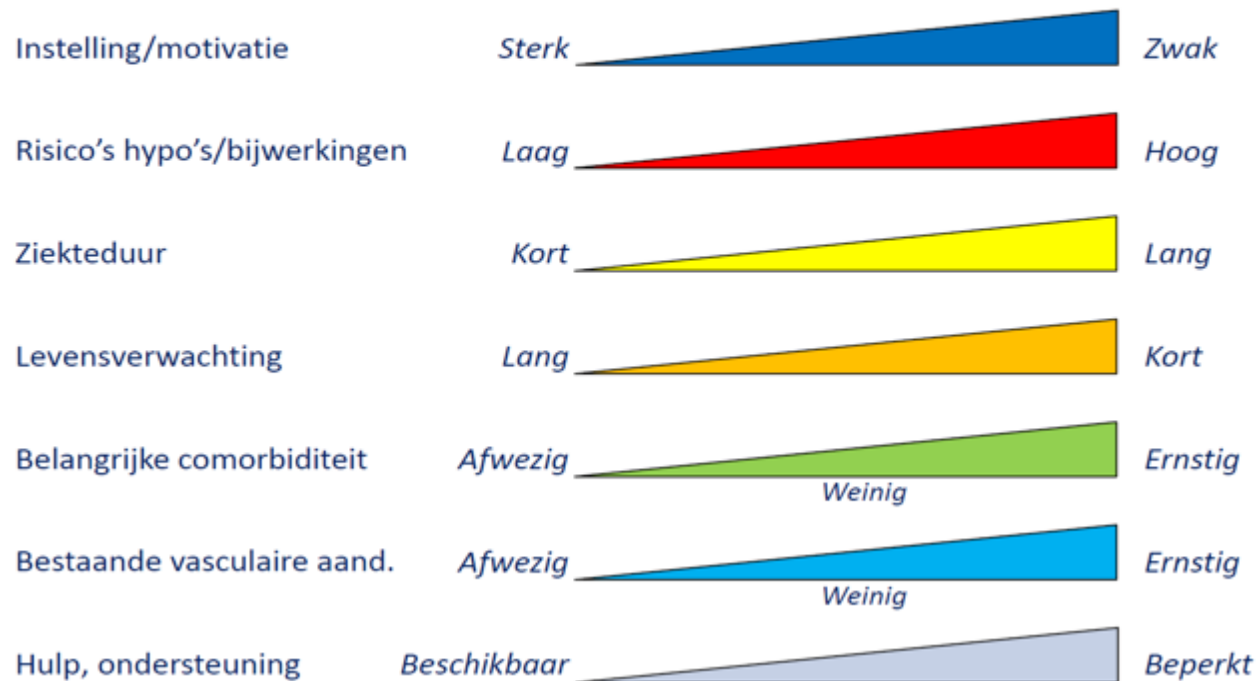
- Triglyceriden 3,4 mmol/L
- HDL 0,8 mmol/L



- Wat is het 10-jaars risico van de patiënt op een myocardinfarct, CVA of cardiovasculaire sterfte en welke parameters kunnen we beïnvloeden?
- Wat zijn de behandeldoelen voor de patiënt?
- Bedenk een behandelplan voor de patiënt?

Determinanten voor besluitvorming over 'behandelintensiteit' bij diabetes

Streng ← Intensiteit glucoseregulatie → Minder streng



Streefwaarden

Streefwaarden glykemische parameters

Veneus plasma

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



Streefwaarden

- HbA_{1c} -streefwaarde ≤ 53 mmol/mol: alle patiënten jonger dan 70 jaar, evenals patiënten van 70 jaar en ouder mits alleen behandeld met leefstijladvisering of metformine monotherapie (onafhankelijk van ziekteduur)
- HbA_{1c} -streefwaarde 54-58 mmol/mol: patiënten van 70 jaar en ouder met een ziekteduur korter dan 10 jaar vanaf behandelstap 2
- HbA_{1c} -streefwaarde 54-64 mmol/mol: patiënten van 70 jaar en ouder met een ziekteduur van 10 jaar of langer, vanaf behandelstap 2
- Een hogere streefwaarde geldt voor kwetsbare ouderen en mensen met een korte levensverwachting (arbitrair: korter dan 5 jaar). Er is bij deze patiënten geen bewijs dat een laag HbA_{1c} zinvol is. Het behandeldoel is vooral het voorkomen van symptomatische hypo- of hyperglykemie. Glucosewaarden van 6-15 mmol/l en HbA_{1c} -waarden van 53-69 mmol/mol zijn bij deze patiënten acceptabel



Stappenplan behandeling

- 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: DPP-4-remmer of GLP-1-receptoragonist*
- Stap 4 Intensiveer insulinebehandeling
Alternatief: DPP-4-remmer of GLP-1-receptoragonist*

* Op indicatie bij een $HbA_{1c} < 15$ mmol/mol boven de streefwaarde, zie [**tabel 7**].



Stappenplan behandeling

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

BMI < 30 kg/m²

DPP-4-remmer

BMI 30-35 kg/m²[^]

1. DPP-4-remmer

2. GLP-1-receptoragonist*

BMI ≥ 35 kg/m²*

1. GLP-1-receptoragonist

2. DPP-4-remmer*

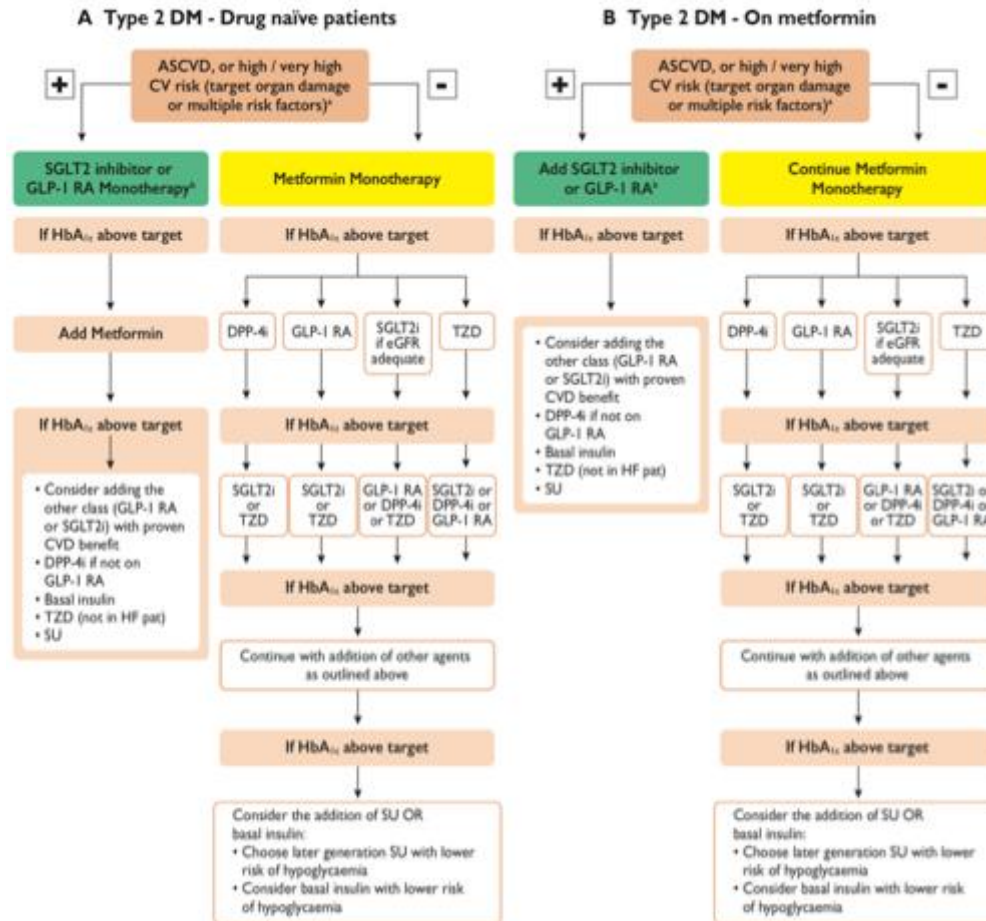
* Betrek bij de keuze naast het BMI ook andere factoren, zoals mate van gewenste HbA_{1c}-daling, leefstijl, therapietrouw, contra-indicatie, veiligheid op langere termijn en vergoeding [**tabel 4** en **8**].

[^] DPP-4-remmers hebben de voorkeur op basis van toedieningsvorm, vergoedingsvoorwaarden en kosten.

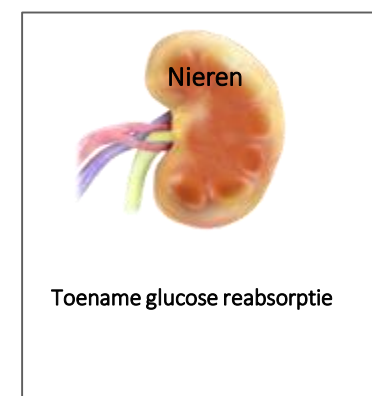
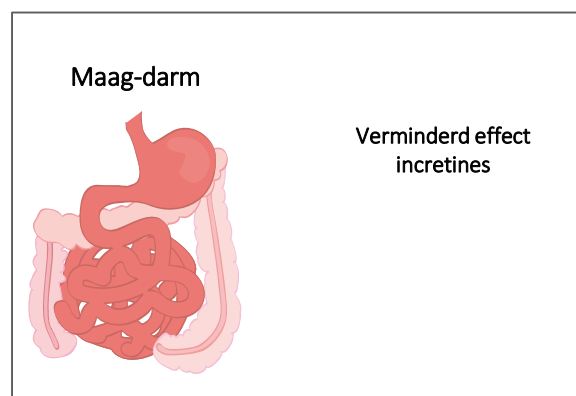
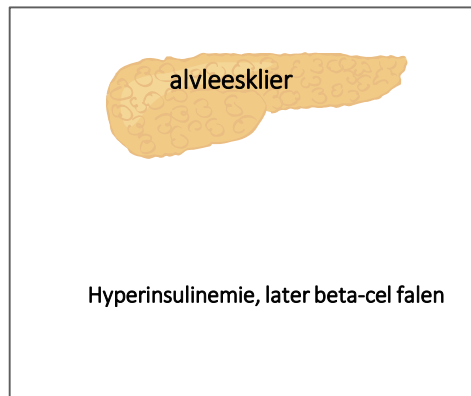
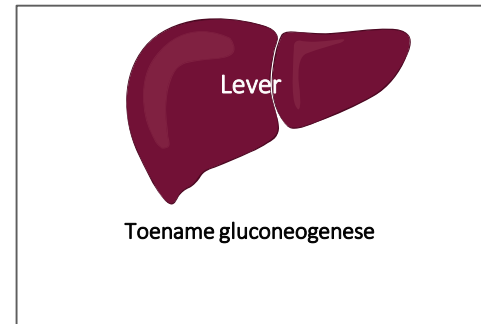
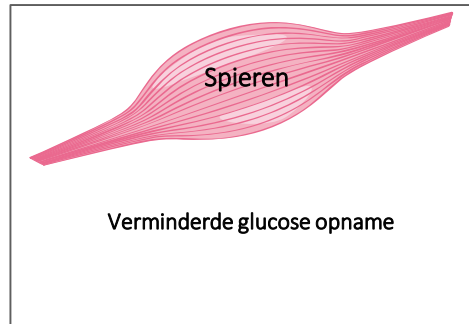
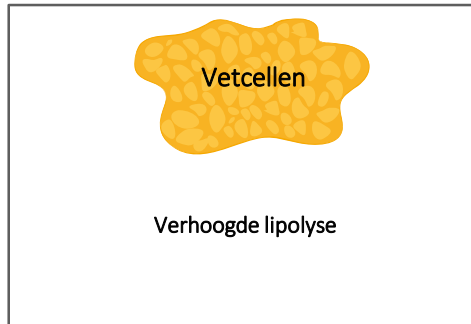
* GLP-1-receptoragonisten hebben de voorkeur in verband met het gunstige effect op het gewicht.



ESC richtlijn diabetes mellitus

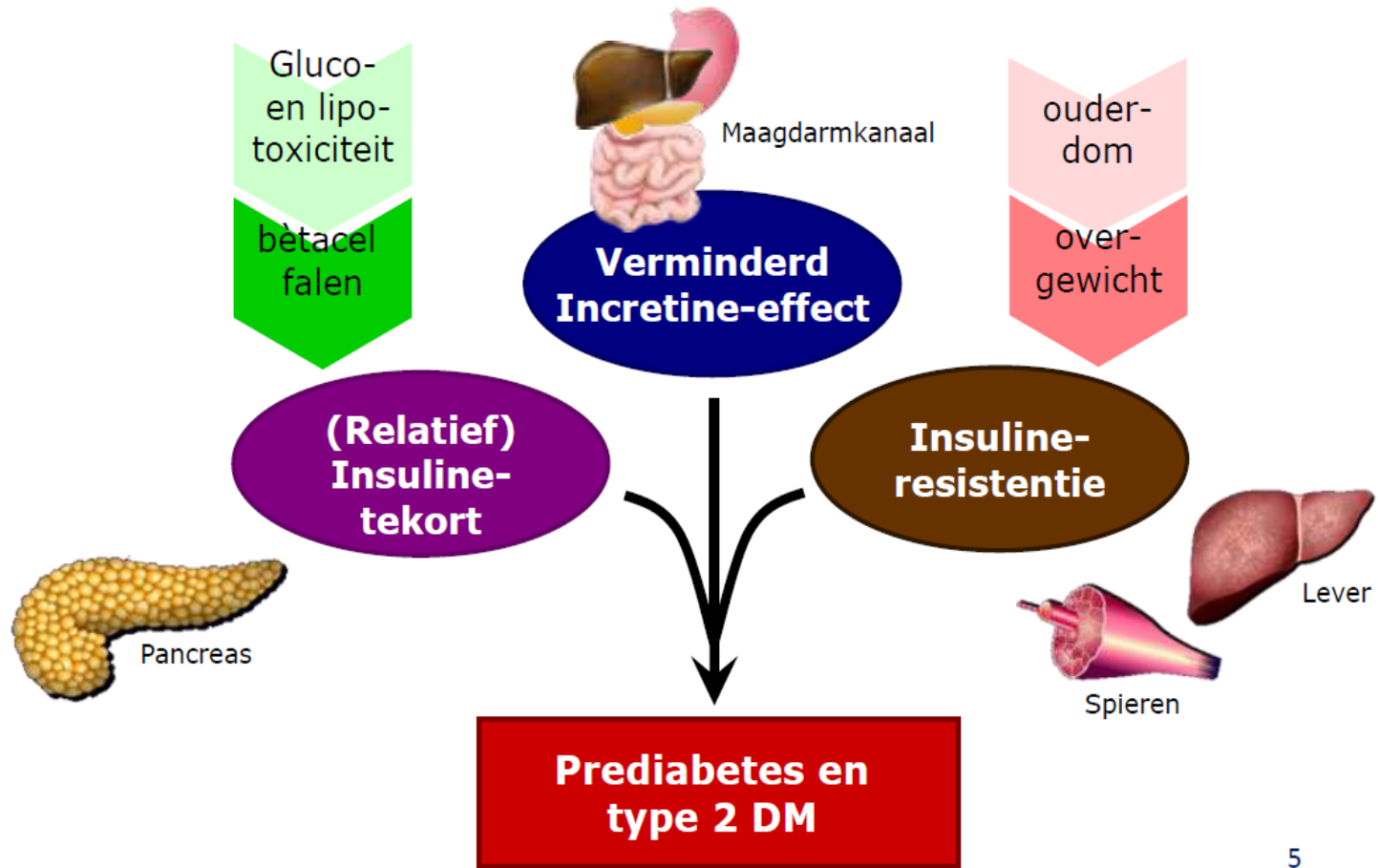


Pathofysiologie van diabetes mellitus type 2



DDP-4R: dipeptidyl peptidase-4 remmers; GLP-1: glucagon-like peptide-1; SU-derivaten: sulfonyleureum derivaten; SGLT2: Sodium Glucose Transporter-2.

De pathofysiologie van Diabetes type 2



5

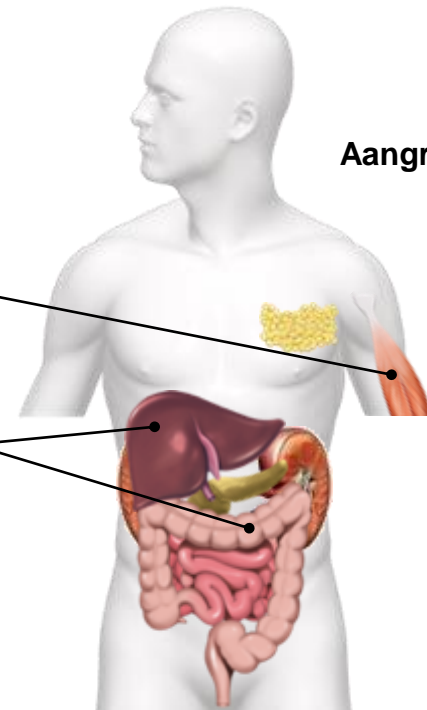
Levey AS. et al; Ann Intern Med, 1999

Metformine

Biguanide (metformine)²

- Verlaagt hepatische glucoseproductie
- Verlaagt glucoseabsorptie in de darm

- Biguaniden**
- Verlaagt hepatische glucoseproductie
 - Verlaagt glucoseabsorptie in de darm
 - Verhoogt perifere glucoseopname



Aangrijpingspunten

Metformine

Werking	Bijwerkingen	Contra-indicaties
<ul style="list-style-type: none">■ remt gluconeogenese in de lever en verbetert insulinegevoeligheid■ lichte daling van LDL-cholesterol en totale cholesterol■ verlaagt mogelijk de mortaliteit en macrovasculaire en diabetesgerelateerde morbiditeit	<ul style="list-style-type: none">■ gastro-intestinale bijwerkingen, hoofdpijn, vermoeidheid, smaakstoornis■ melkzuuracidose [geen verhoogd risico bij rekening houden met contra-indicaties; staken bij braken, diarree en/of dreigende dehydratie]	<ul style="list-style-type: none">■ ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 10 ml/min/1,73 m²)■ ernstige leverfunctiestoornis■ hypoxie bij hart- en vaatziekten [bijv. gedecompenseerd ernstig hartfalen, respiratoir falen en recent myocardinfarct]■ slechte voedingstoestand■ fors alcoholgebruik



Metformine

- Starten met 1dd 500 mg; maximale dosis 3 dd 1000 mg
- 5% krijgt maagdarmklachten; 15-20% krijgt dit bij maximale dosering; zelden lactaatacidose
- Contra-indicatie bij een eGFR < 30 ml/min
- Veel ervaring, veilig middel, bewezen effectief op HbA1c daling en daling in microvasculaire complicaties. Er is twijfel over de macrovasculaire complicaties
- niet geassocieerd met hypoglykemie
- Heeft een eetlust verlagend bijeffect en veroorzaakt daardoor geen gewichtstoename



Cardiovasculaire mortaliteit en metformine

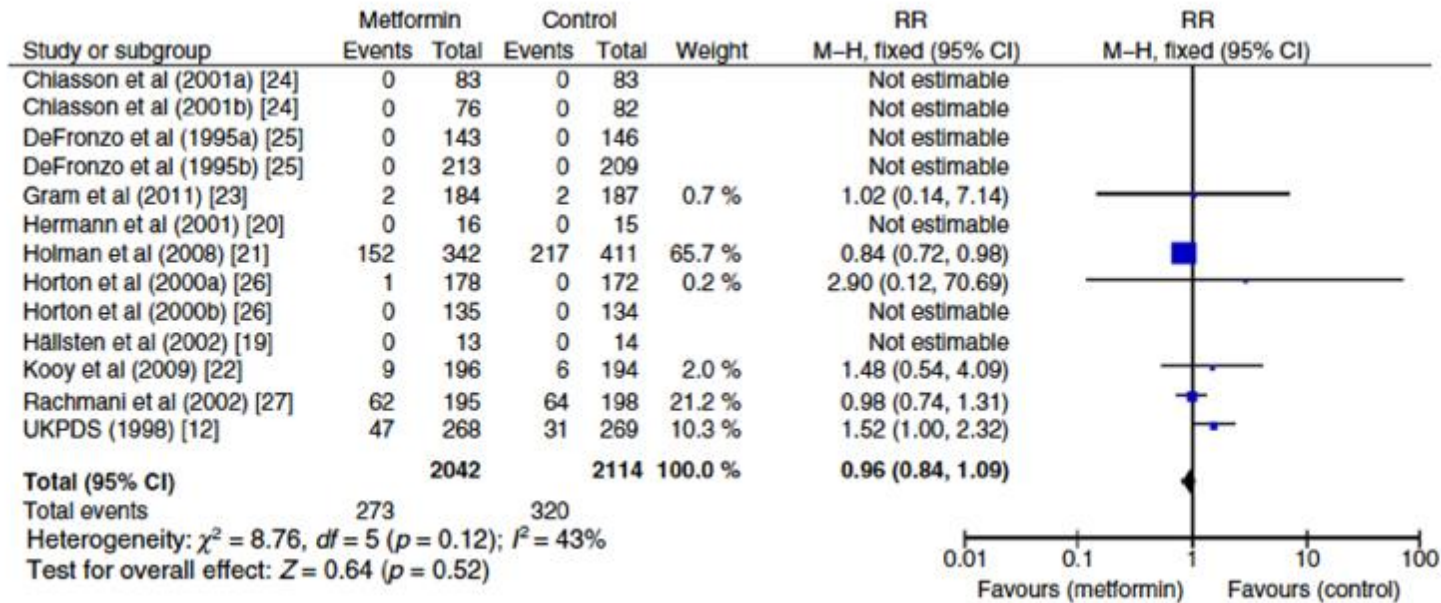
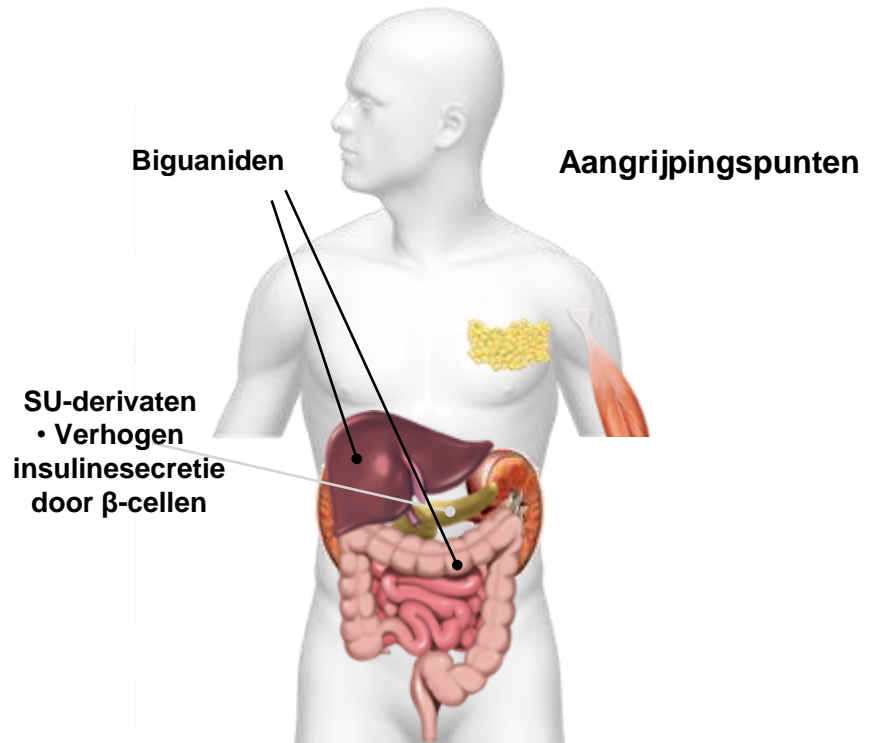


Fig. 3 Forest plot showing the effect of metformin on risk of all-cause mortality

Sulfonylureumderivaten

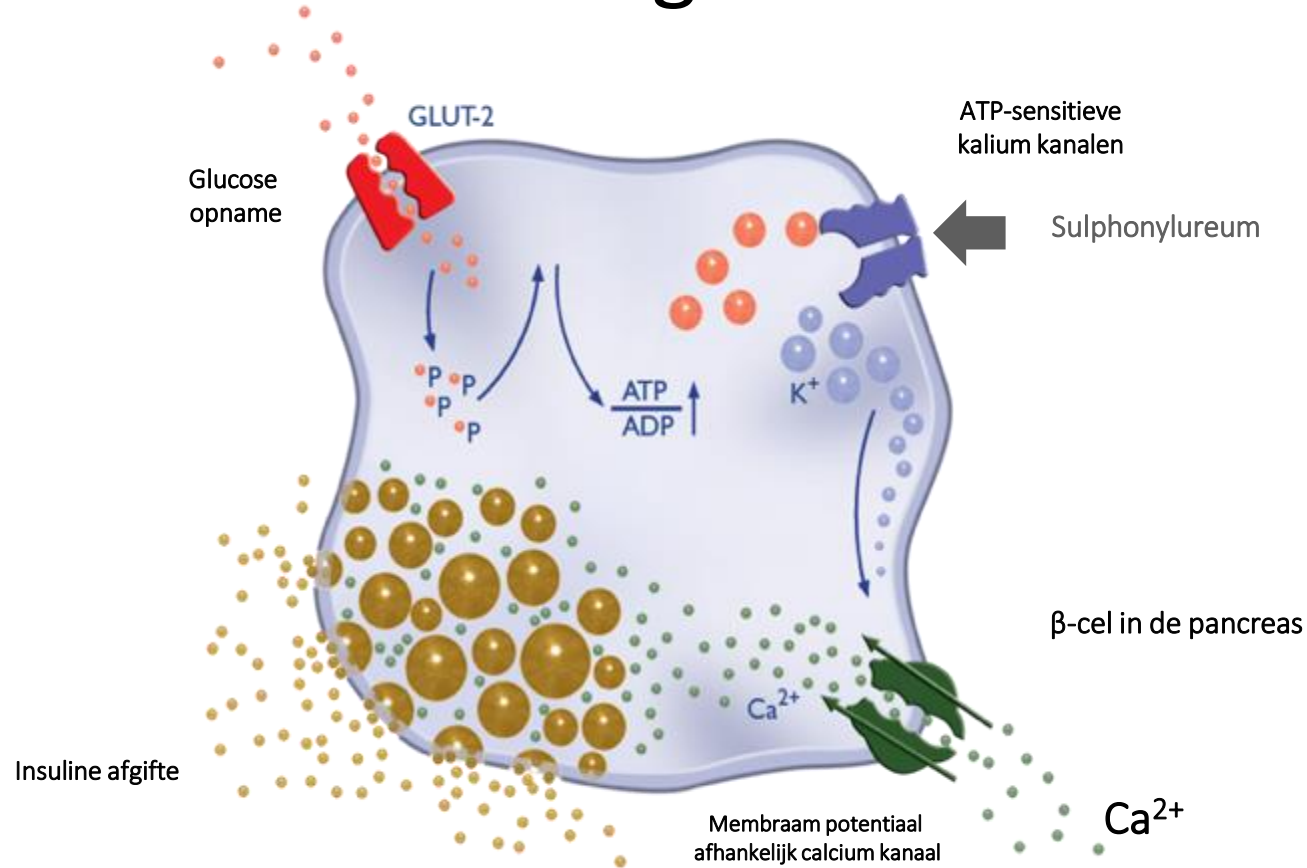
SU-derivaten
(sulfonylureumderivaten)²

- glibenclamide
- *gliclazide (voorkeur)*
- glimepiride
- tolbutamide



1. Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Houweling ST, Van de Laar FA, Bilo HJ, Holleman F, Burgers JS, Wiersma Tj, Janssen PGH. NHG standaard Diabetes mellitus type 2. Huisarts Wet 2013;56(10):512-525. 2. www.fk.cvz.nl

SU werkingsmechanisme¹⁻³



1. Gallwitz B, Haring H-U. Diabetes Obes Metab. 2010;12:1-11.
2. Schuit FC, et al. Diabetes. 2001;50:1-11.
3. Krentz AJ, Bailey CJ. Drugs. 2005;65:385-411.

SU-derivaten

Werking	Bijwerkingen	Contra-indicaties
<ul style="list-style-type: none">■ bevordert afgifte van insuline uit de bètacellen■ mogelijk vermindering van microvasculaire complicaties	<ul style="list-style-type: none">■ gewichtstoename (ca. 2 kg)■ hypoglykemie (ernstige hypoglykemie 0-2%, kans gering bij gliclazide en tolbutamide)■ zelden: gastro-intestinale bijwerkingen, huiduitslag, leverfunctiestoornis, pancytopenie	<ul style="list-style-type: none">■ ernstige nierfunctiestoornis (gliclazide: eGFR < 10 ml/min/1,73 m²)■ ernstige leverfunctiestoornis



SU-derivaten

- stap 2 als dosisverhoging door bijwerkingen of door bereiken van de maximale dosis niet meer mogelijk is en HbA1C > 53 mmol/mol: sulfonylureumderivaat toevoegen; voorkeur: gliclazide
 - 1 dd 30 mg mg langwerkend, max. 1 dd 120 mg
 - 1-3 dd 80 mg mg kortwerkend, max. dd 240 mg
- kans op hypoglykemie; meeste bij het langwerkende glibenclamide; dit middel wordt afgeraden
- Bij patiënten die reeds een ander sulfonylureum-derivaat gebruiken en een goede glykemische regulering hebben, wordt dit sulfonylureumderivaat gecontinueerd



SU-derivaten

- UGDP trial waarschuwing CV mortaliteit tolbutamide USA (niet in EU)
- UKPDS 33: geen schadelijke effecten op CV veiligheid vs insuline of standaard behandeling
- ADVANCE: intensieve glucoseverlaging gliclazide niet geassocieerd met negatieve CV uitkomsten vs standaard behandeling
- Meta-analyse 115 RCTs: MACE risico SU statistisch niet toegenomen

UGDP, University Group Diabetes Program Glimepiride PI at http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020496s021lbl.pdf; Tolbutamide PI at <http://www.drugs.com/pro/tolbutamide.html>; 3. Glipizide PI at <http://www.drugs.com/pro/glipizide.html>; Meinert M *et al.* *Diabetes* 1970;19 (suppl):789; Glimepiride EU SmPC at <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27033>; Tolbutamide EU SmPC at <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26366>; Glipizide EU SmPC at <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/9851> UKPDS 33; CV, cardiovascular; CVOT, CV outcomes trial; MACE, major adverse cardiovascular events; OR, odds ratio; RCT, randomised controlled trials; SU, sulphonylurea; UGDP, University Group Diabetes Program; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study
1. Meinert CL *et al.* *Diabetes* 1970;19(suppl):789; 2. UKPDS Group. *Lancet* 1998;352:837; Patel A *et al.* *N Engl J Med* 2008;358:2560; 4. Monami M *et al.* *Diabetes Obes Metab* 2013;15:938



All-cause mortality en SU-derivaten

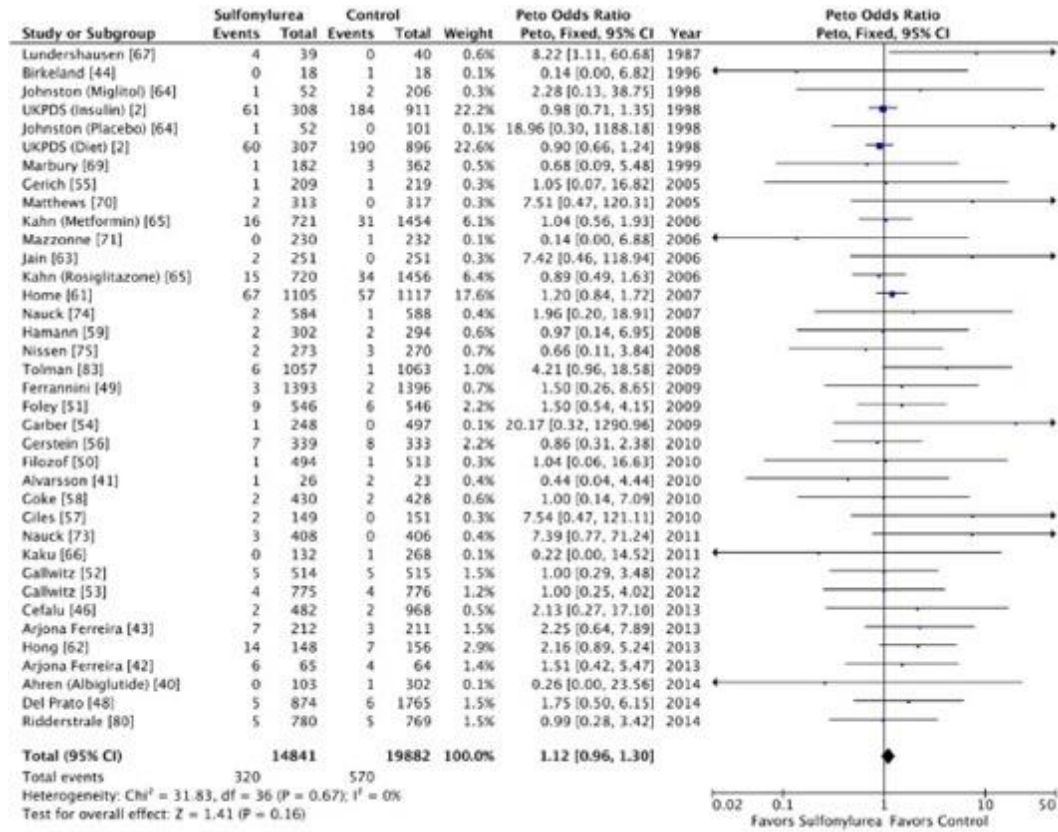
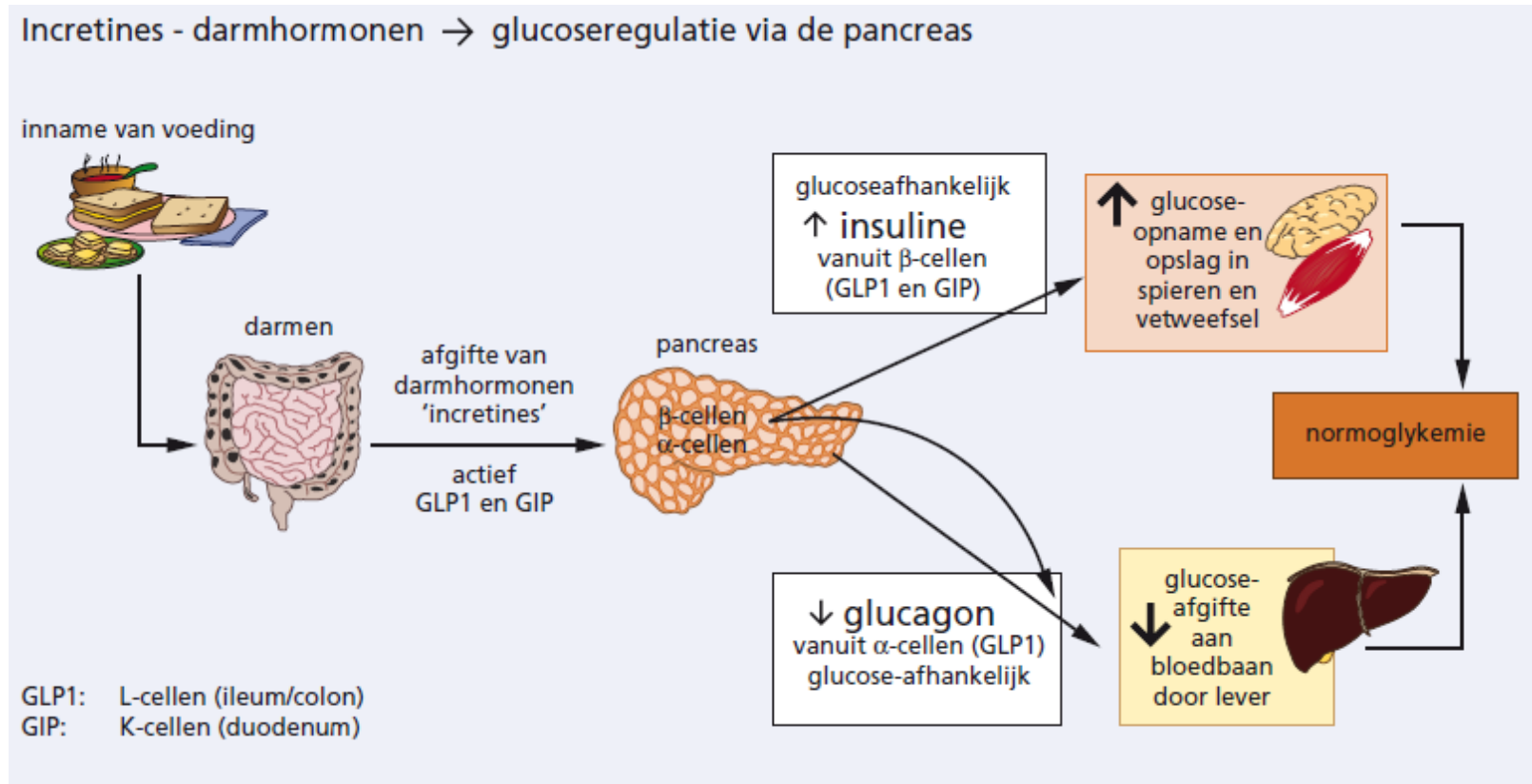


Fig 2. Forest plot for all-cause mortality. For studies with multiple treatment groups, the group being compared is presented in parentheses.

De fysiologie van darmhormonen (incretines)



DPP-4 remmers¹⁻⁴

- linagliptine
- saxagliptine
- sitagliptine
- vildagliptine
- alogliptine

Als monotherapie

- bij intolerantie voor metformine
- indien metformine gecontra-indiceerd wegens nierinsufficiëntie

In combinatie met

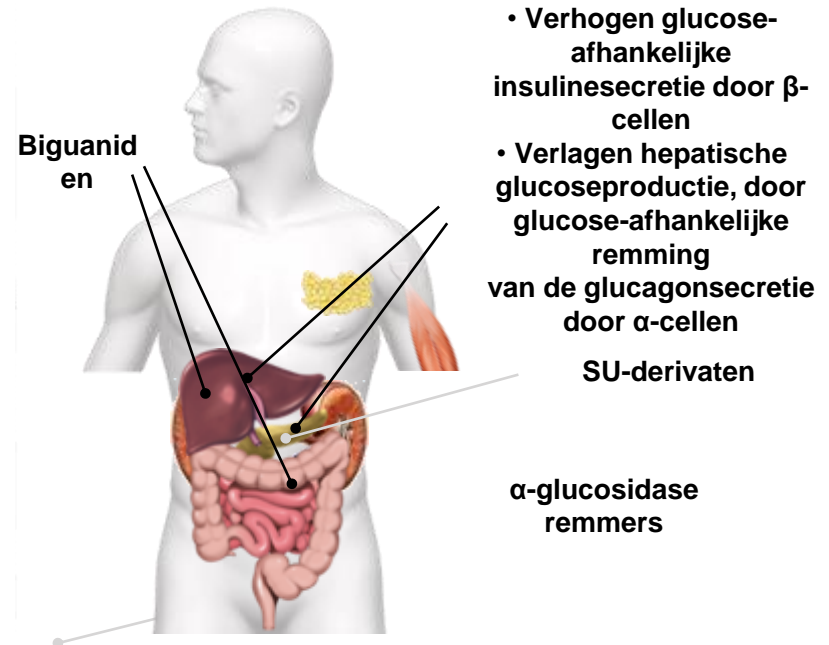
- Metformine
- Sulfonylureumderivaten
- Thiazolidinedionen*
- Metformine en sulfonylureumderivaat
- Insuline

Verhogen glucose-afhankelijke insulinesecretie door β -cellen

Verlagen hepatische glucoseproductie, door glucose-afhankelijke remming van de glucagonsecretie door α -cellen

- Linagliptine niet geïndiceerd voor gebruik icm thiazolidinedionen

Aangrijpingspunten



1. Farmacotherapeutisch Kompas 2014, <http://www.fk.cvz.nl/preparaatteksten/l/linagliptine.asp>.
2. Farmacotherapeutisch Kompas 2014, <http://www.fk.cvz.nl/preparaatteksten/s/saxagliptine.asp>.
3. Farmacotherapeutisch Kompas 2014, <http://www.fk.cvz.nl/preparaatteksten/s/sitagliptine.asp>.
4. Farmacotherapeutisch Kompas 2014, <http://www.fk.cvz.nl/preparaatteksten/v/vildagliptine.asp>, <http://www.fk.cvz.nl/preparaatteksten/v/alogliptine.asp>

DDP-IV remmers

Werking

- stimuleert insulinesecretie en remt glucagonafgifte op glucose-afhankelijke basis

Bijwerkingen

- gewichtstoename (ca 0,5-1,0 kg)
- mogelijk: [fatale] pancreatitis, [acute] nierfunctiestoornis, interstitiële longziekten, gastro-intestinale bijwerkingen

Contra-indicaties

- ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 10 ml/min/1,73 m²)
- ernstige leverfunctiestoornis
- ernstig hartfalen (saxagliptine)
- pancreatitis in voorgeschiedenis
- combinatie met ACE-remmer bij angio-oedeem in voorgeschiedenis



DPP-IV remmers

- Voorkeur voor sitagliptine
- Alleen bij onvoldoende regulatie onder metformine en SU-derivaat en HbA1c <15mmol/mol boven de streefwaarde en grote kans op hypo's op aversie tegen spuiten met insuline
- Continueer de metformine en het sulfonylureumderivaat. Overweeg de dosering van het sulfonylureumderivaat te verlagen om hypoglykemie te voorkomen
- Indien de behandeling aanvankelijk effectief was, maar het HbA1c na verloop van tijd oploopt tot boven de streefwaarde: staak de DPP-4 – remmer en start eenmaal daags insuline (evt. GLP-1-receptoragonist bij een BMI > 30 kg/m²)

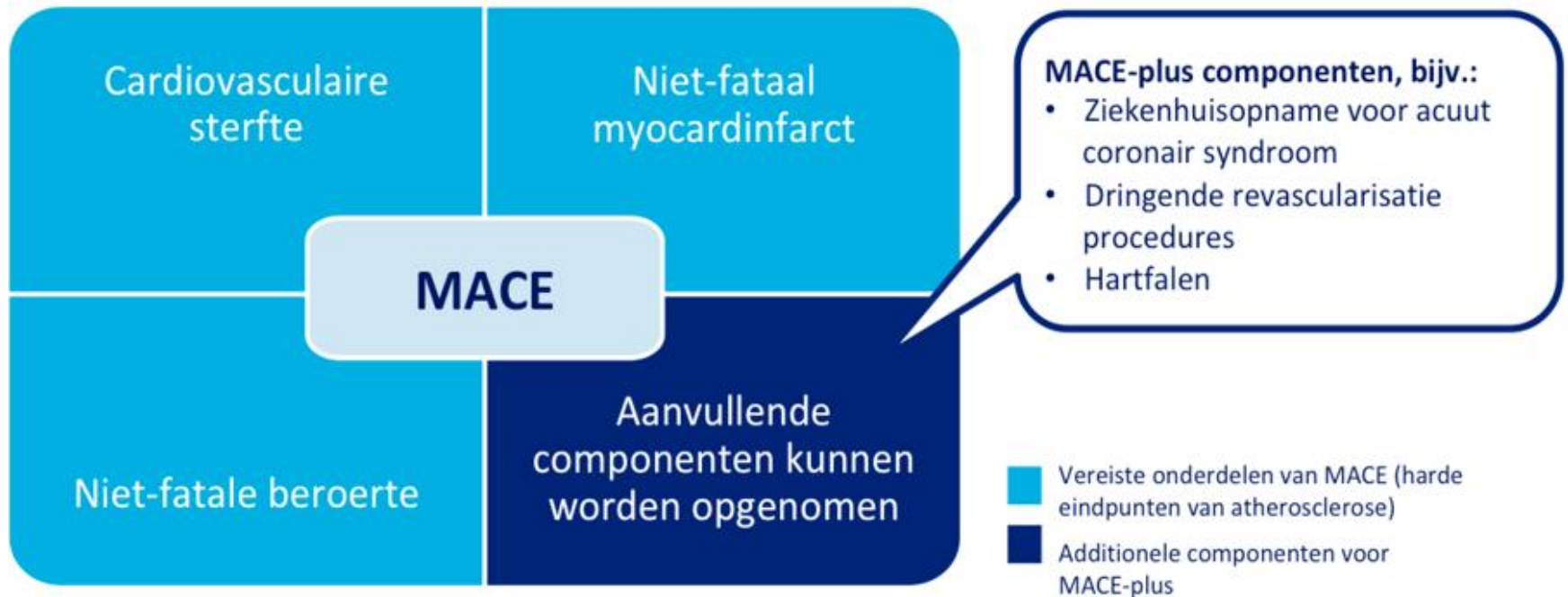


DPP-IV remmers kanttekeningen

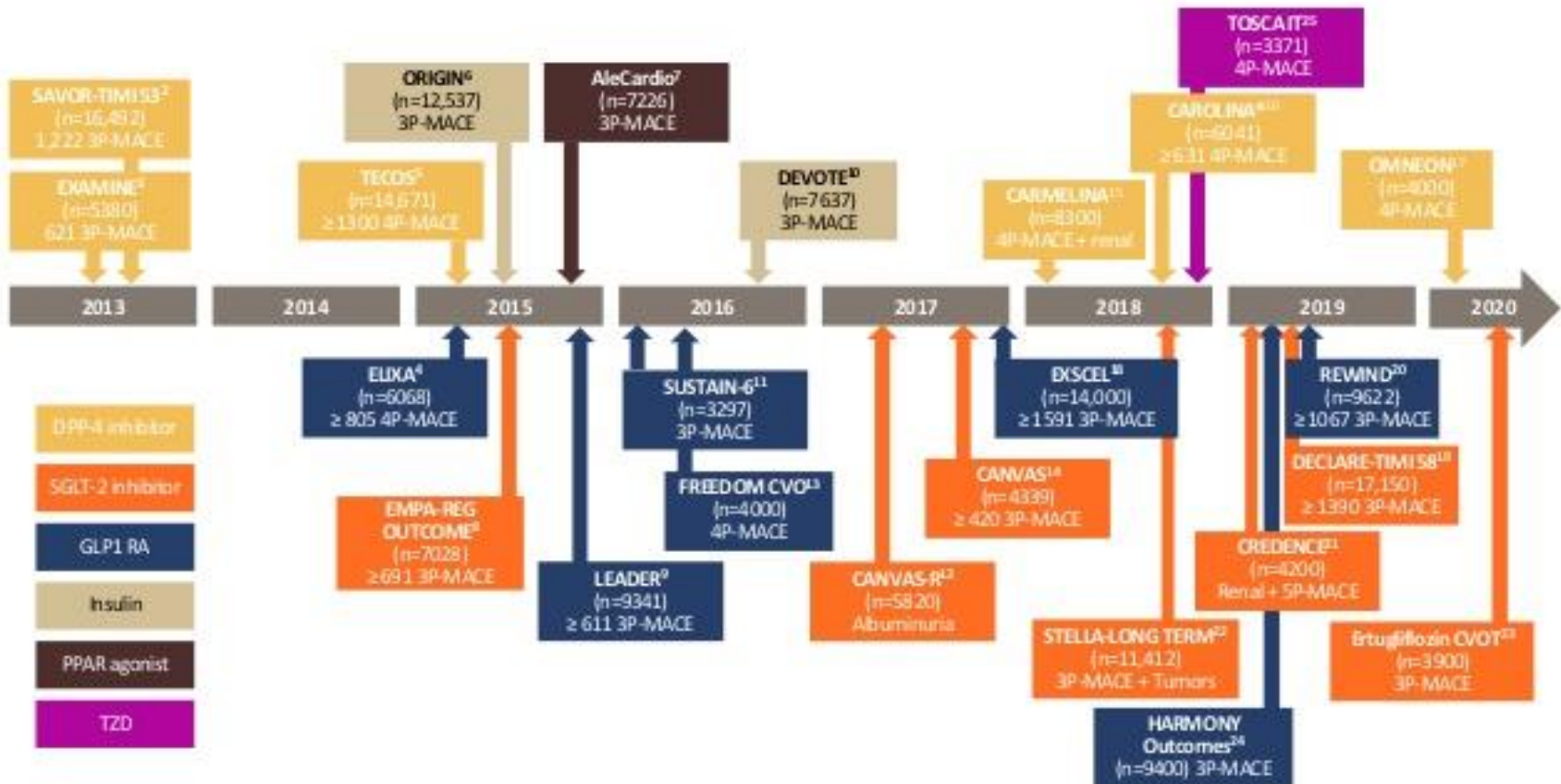
- Hoe werkzaam is het na SU-derivaat (functioneren beta-cel)
- Waarom geen optie na metformine bij hoge a-priori kans op hypoglycemie of als hypoglycemie beroepshalve vermeden moet worden?
 - Goede middellange termijn veiligheid
 - 3-6 maanden proberen en bij onvoldoende effect over op ander medicament
- Geneesmiddelenbulletin is duidelijk over 10 jaars ervaring met sitagliptine → negatieve pilbeoordeling



MACE (veiligheidsstudies)



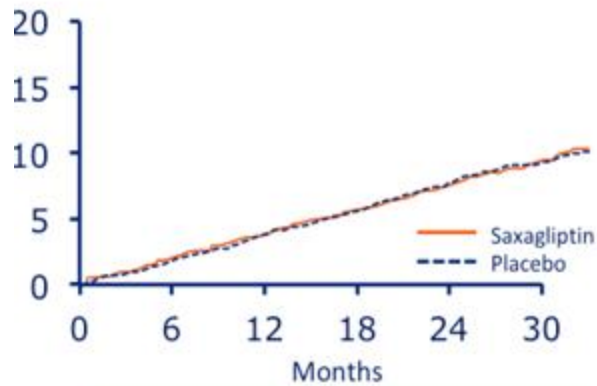
CVOTs



DPP-IV remmers

SAVOR-TIMI-53¹ (Saxagliptine)

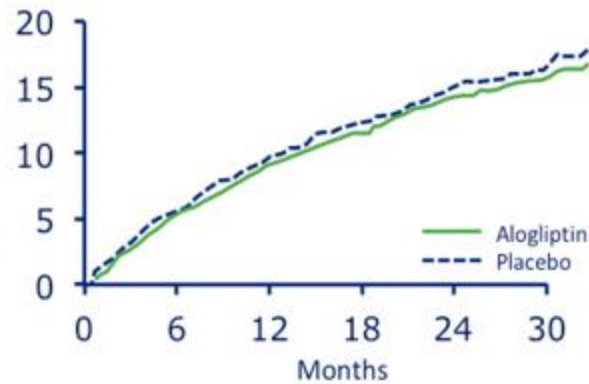
CV death, non-fatal MI
or non-fatal ischaemic stroke



HR: 1.00
95% CI (0.89;1.12)
 $p < 0.001$ for non-inferiority
 $p = 0.99$ for superiority

EXAMINE² (Alogliptine)

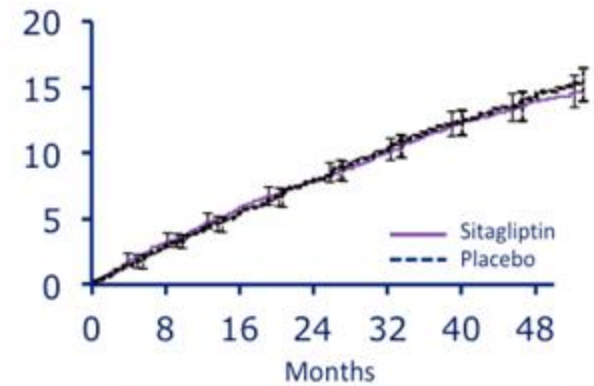
CV death, non-fatal MI
or non-fatal stroke



HR: 0.96
(upper boundary of the one-sided repeated CI, 1.16)
 $p < 0.001$ for non-inferiority
 $p = 0.32$ for superiority

TECOS³ (Sitagliptine)

CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke, or
hospitalisation for UAP



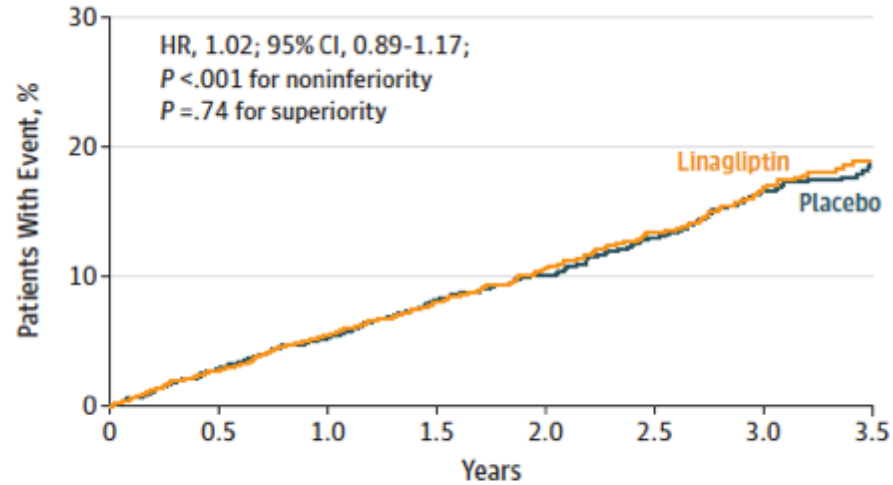
HR: 0.98
95% CI (0.88;1.09)
 $p < 0.001$ for non-inferiority
 $p = 0.65$ for superiority



DPP-IV remmers

Carmelina (linagliptine)

A Time to primary 3-point MACE outcome



No. of patients

Placebo	3485	3353	3243	2625	1931	1285	758	251
Linagliptin	3494	3373	3254	2634	1972	1306	778	269

DPP-IV remmers

- EXAMINE, TECOS, SAVOR-TIMI en CARMELINA CVOT vergeleken met placebo
- CAROLINA (linagliptine) CVOT vergeleken met glimepiride (presentatie ADA, 2019)
 - 6 jaar follow-up
 - Non-inferioriteit
- SU derivaten cardiovasculair veilig volgens bovenstaande studie
 - Hypoglycemie en gewichtstoename
 - Lagere kosten?
 - Waarschijnlijk eerder over op insuline als gestart wordt met SU-derivaat, op lange termijn ook lagere kosten als SU-derivaat tweede keus?
 - Studie nodig met volgend design
 - Metformine + SU-derivaat → bij niet halen streefwaarde → DPP-IV remmer
 - Meformine + DPP-IV remmer → bij niet halen streefwaarde → SU-derivaat
 - Eindpunt niet halen streefwaarde, dat is het punt dat insuline gestart wordt



GLP-1 agonisten en analogen¹⁻⁶

- Exenatide^{1,3,4} (analoog)
- Liraglutide^{2,5} (agonist)
- Lixisenatide⁶ (agonist)

In combinatie met

- Metformine
- Sulfonylureumderivaten
- Thiazolidinedionen*
- Metformine en een sulfonylureumderivaat
- Metformine en een thiazolidinedion
- Insuline*

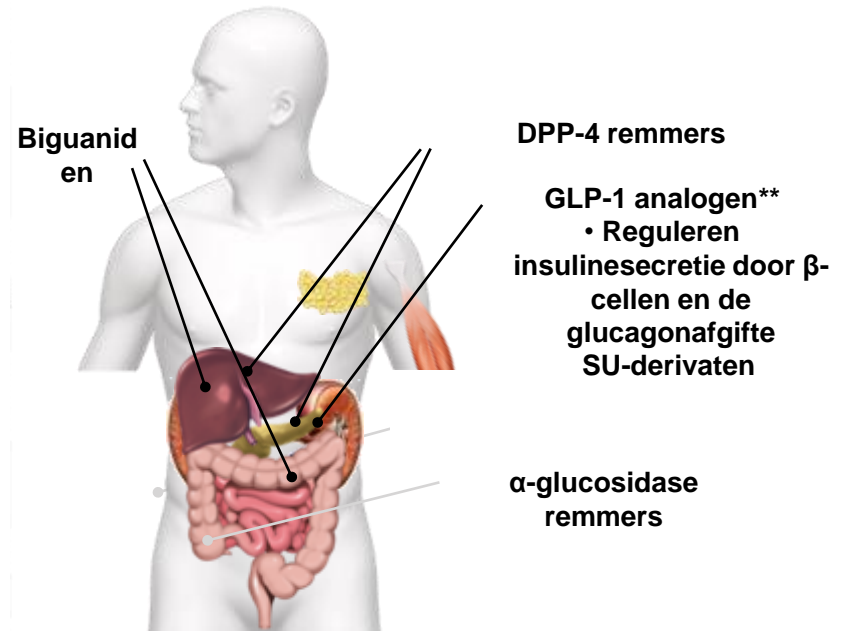
Reguleren

- Insulinesecretie door β -cellen en de glucagonafgifte

Effect op inname van voedsel

- Vertragen de maaglediging
- Induceren een gevoel van verzadiging

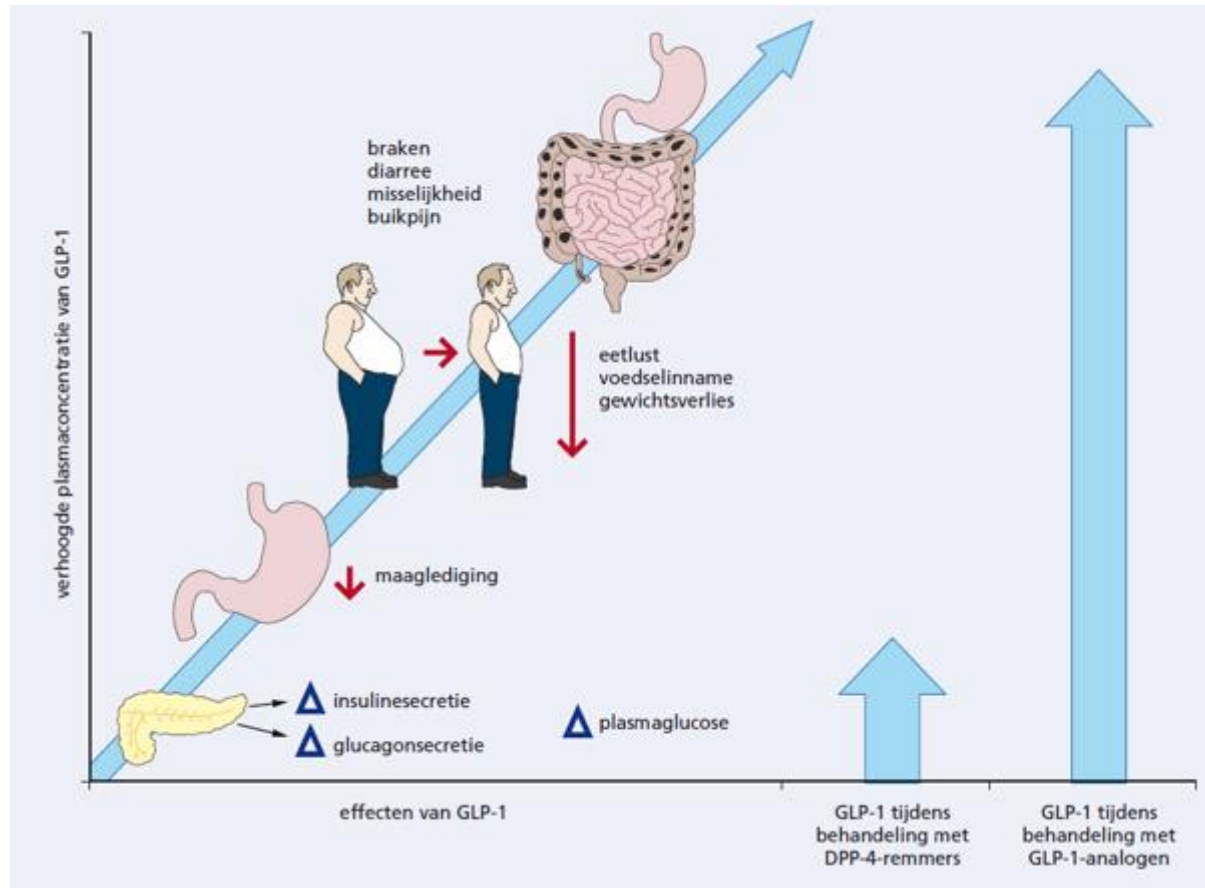
Aangrijpingspunten



* Exe QW niet geïndiceert icm insuline, Linagliptine niet geïndiceerd voor gebruik icm thiazolidinedionen

1. Farmacotherapeutisch Kompas 2014. <http://www.fk.cvz.nl/preparaatteksten/e/exenatide.asp>. 2. Farmacotherapeutisch Kompas 2013 <http://www.fk.cvz.nl/preparaatteksten/l/liraglutide.asp>. 3. SmPC Byetta (exenatide) 4. SmPC Bydureon (exenatide LAR). 5. SmPC Victoza (liraglutide) 6. SmPC Lyxumia (lixisenatide) 7. Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Houweling ST, Van de Laar FA, Bilo HJ, Holleman F, Burgers JS, Wiersma Tj, Janssen PGH. NHG standaard Diabetes mellitus type 2. Huisarts Wet 2013;56(10):512-525. 6. SmPC Lyxumia (lixisenatide).

GLP-1: dosisafhankelijke effecten



GLP-1 agonisten

Werking	Bijwerkingen	Contra-indicaties
<ul style="list-style-type: none">■ stimuleert insulinesecretie en remt glucagonafgifte op glucose-afhankelijke basis	<ul style="list-style-type: none">■ misselijkheid, braken, diarree en andere gastro-intestinale bijwerkingen■ huidreacties bij de injectieplaats■ mogelijk: toename galstenen, retinopathie, smaakstoornissen, bovensteluchtweginfecties, slapeloosheid■ zelden: darmobstructie, anafylaxie■ onbekend: schildkliercarcinoom, pancreascarcinoom	<ul style="list-style-type: none">■ pancreascarcinoom■ terughoudendheid bij pancreatitis in voorgeschiedenis■ schilkliercarcinoom■ [diabetische] gastroparese■ ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 10 ml/min/1,73 m²: liraglutide, dulaglutide; eGFR < 30 ml/min/1,73 m²: lixisenatide, exenatide)■ ernstige leverfunctiestoornis■ ernstig hartfalen



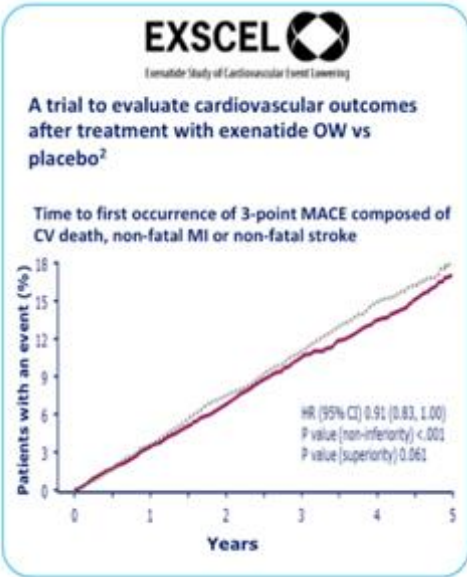
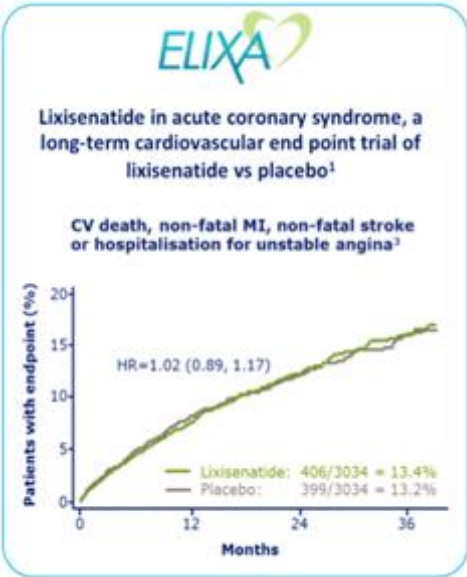
GLP-1 agonisten

- Voorkeur voor liraglutide in de NHG-standaard
- Alleen bij onvoldoende regulatie en HbA1c >15mmol/mol boven de streefwaarde
 - BMI > 35 als onvoldoende effect op metformine en/of SU-derivaat en eerste recept door internist (vergoeding)
 - BMI >30 als onvoldoende effect op basaal insuline en eerste recept door internist (vergoeding)
 - BMI >30 als onvoldoende effect op metformine en a-priori kans op hypoglycemie is groot of beroepshalve vermeden dient te worden (niet vergoed!)
- Continueer de metformine en het sulfonylureumderivaat. Overweeg de dosering van het sulfonylureumderivaat te verlagen om hypoglykemie te voorkomen

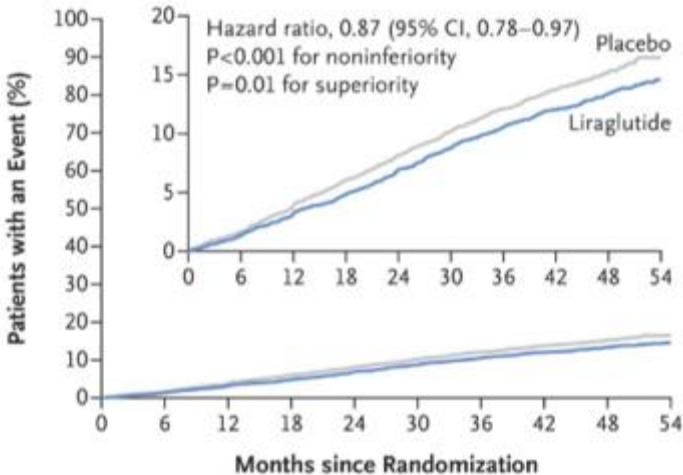


GLP-1 agonisten

LEADER



A Primary Outcome



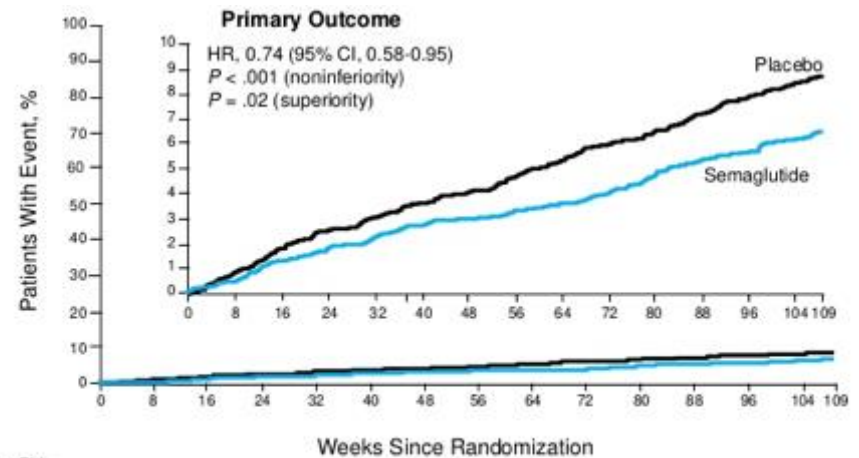
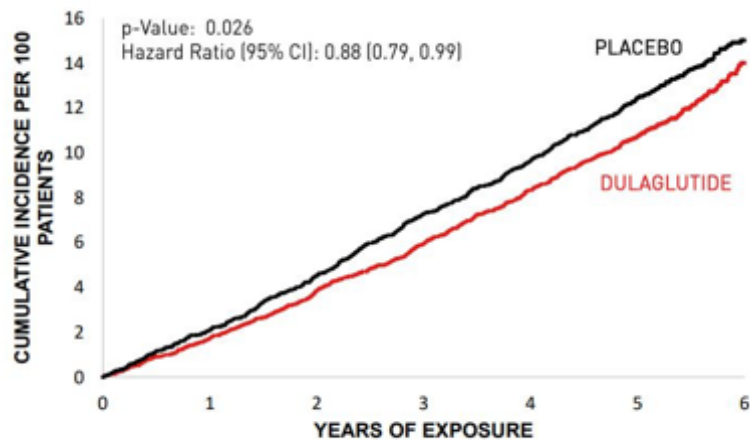
No. at Risk

Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407



GLP-1 agonisten

Dulaglutide en Semaglutide



Note: Hazard Ratio and its CI and p-value obtained from Cox Proportional Hazards Regression Model with treatment as:
 Gerstein et al. Lancet 2019.

No. at Risk		0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96	104	109
Placebo	1649	1616	1586	1567	1534	1508	1479									
Semaglutide	1648	1619	1601	1584	1568	1543	1524									



GLP-1 kanttekeningen

- Hoe werkzaam is het na SU-derivaat (functioneren beta-cel), kijken we niet alleen naar het effect van gewichtsverlies?
- Altijd aanbieden in combinatie met leefstijlinterventie indien mogelijk
- Gezien resultaten CVOTs (LEADER, SUSTAIN en REWIND) en CVOTs SGLT-2 remmer combinatietherapie bij hoog cardiovasculair risico
 - BMI <30 alleen SGLT-2 remmer
 - BMI >30 SGLT-2 remmer en GLP-1 agonist
- In toekomst ook vergoeding bij BMI>30 als streefwaarde onder metformine en SU-derivaat niet gehaald worden?
- Waarom geen advies om bij niet halen streefwaarden bij basaal insuline en BMI>30, GLP-1 bij te starten. Wordt wel vergoed en is advies van zorginstituut Nederland



Thiazolidinedionen (pioglitazon)¹

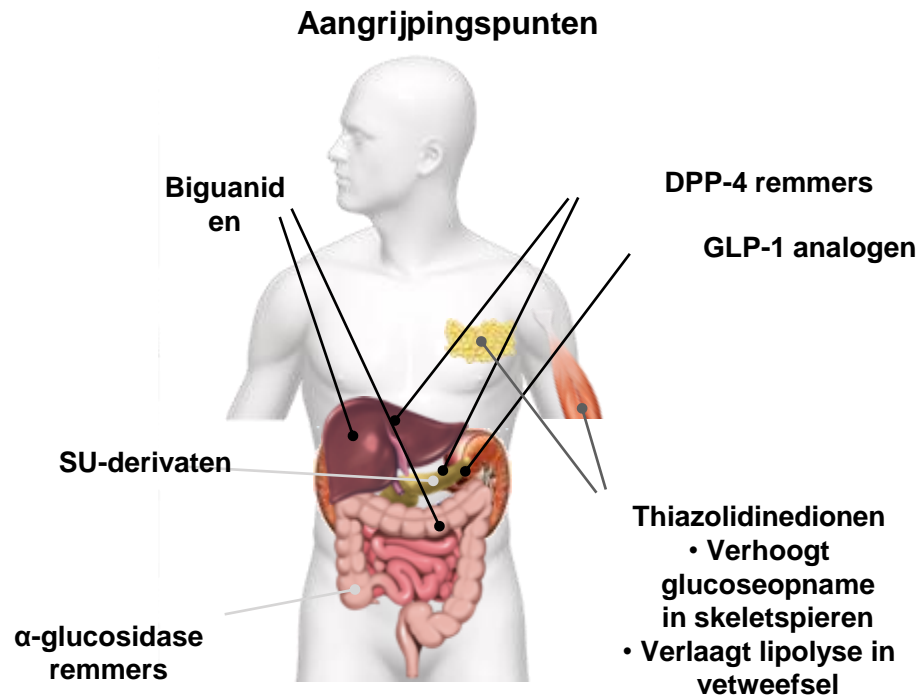
Tweede- of derdelijns-
behandeling, als mono-
en combinatietherapie

Verhoogt

- Glucoseopname
in skeletspieren

Verlaagt

- Lipolyse in vetweefsel



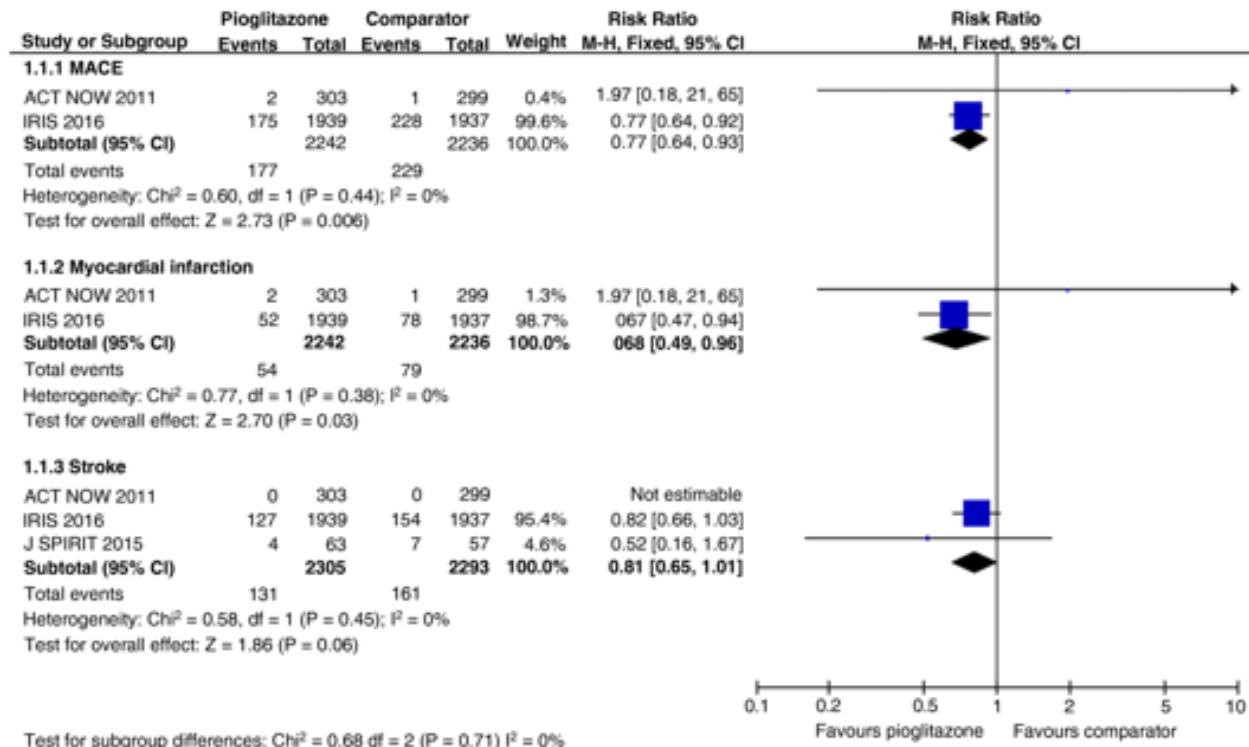
1. Farmacotherapeutisch Kompas 2014, <http://www.fk.cvz.nl/preparaatteksten/p/pioglitazon.asp>

Pioglitazone

Werking	Bijwerkingen	Contra-indicaties
<ul style="list-style-type: none">■ verbetert insulinegevoeligheid door activatie van de kernreceptor peroxisomal proliferator activated gamma (PPAR-gamma)■ verlaagt triglyceriden- en vetzuurplasmawaarden	<ul style="list-style-type: none">■ gewichtstoename (ca. 1-2 kg)■ oedeem■ mogelijk: verhoogd fractuurrisico, blaaskanker, hartfalen, pneumonie, bovenste-luchtweginfecties■ overgevoelighedsreacties en anafylaxie, macula-oedeem, slapeloosheid	<ul style="list-style-type: none">■ [verhoogd risico op] hartfalen■ [vermoeden van] leveraandoeningen■ terughoudendheid in combinatie met insuline [vooral bij ouderen]



MACE en all-cause mortality

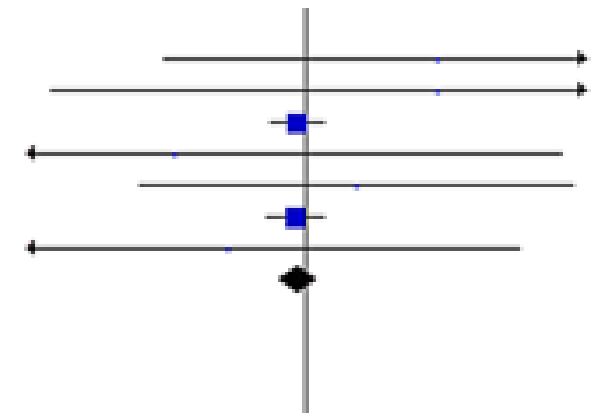


3.1.3 All-cause mortality

ACT NOW 2011	3	303	1	299	0.3%	2.96 [0.31, 28.30]
CHICAGO 2006	1	230	0	228	0.2%	2.97 [0.12, 72.62]
IRIS 2016	136	1939	146	1937	49.6%	0.93 [0.74, 1.17]
Lee 2013	0	60	1	61	0.5%	0.34 [0.01, 8.16]
PERISCOPE 2008	3	270	2	273	0.7%	1.52 [0.26, 9.01]
PROactive 2005	129	2605	142	2633	48.0%	0.92 [0.73, 1.16]
PROFIT J 2014	1	234	2	247	0.7%	0.53 [0.05, 5.78]
Subtotal (95% CI)		5641		5678	100.0%	0.93 [0.80, 1.09]
Total events	273		294			

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 2.42$, $\text{df} = 6$ ($P = 0.88$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 0.85$ ($P = 0.40$)



Kanttekeningen

3.1.4 Any cancer

ACT NOW 2011	3	303	8	299	3.0%	0.37 [0.10, 1.38]
IRIS 2016	133	1939	150	1937	56.5%	0.89 [0.71, 1.11]
PROactive 2005	103	2605	103	2633	38.6%	1.01 [0.77, 1.32]
PROFIT J 2014	3	234	5	247	1.8%	0.63 [0.15, 2.62]
Subtotal (95% CI)		5081		5116	100.0%	0.91 [0.77, 1.06]

Total events 242 266
 Heterogeneity: $\chi^2 = 2.68$, $df = 3$ ($P = 0.44$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 1.05$ ($P = 0.30$)

3.1.5 Bladder cancer

IRIS 2016	12	1939	8	1937	57.3%	1.50 [0.61, 3.66]
PROactive 2005	14	2605	6	2633	42.7%	2.36 [0.91, 6.13]
Subtotal (95% CI)		4544		4570	100.0%	1.87 [0.96, 3.57]

Total events 26 14
 Heterogeneity: $\chi^2 = 0.46$, $df = 1$ ($P = 0.50$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 1.89$ ($P = 0.06$)

3.1.6 Edema

ACT NOW 2011	39	303	19	299	2.0%	2.03 [1.20, 3.42]
CHICAGO 2006	30	230	16	228	1.7%	1.86 [1.04, 3.31]
IRIS 2016	691	1939	483	1937	50.6%	1.43 [1.30, 1.56]
Kaku 2009	48	293	12	294	1.3%	4.01 [2.18, 7.40]
PERISCOPE 2008	48	270	30	273	3.1%	1.62 [1.06, 2.47]
PROactive 2005	689	2605	397	2633	41.3%	1.75 [1.57, 1.96]
PROFIT J 2014	12	234	0	247	0.1%	26.38 [1.57, 443.08]
Subtotal (95% CI)		5874		5911	100.0%	1.63 [1.52, 1.75]

Total events 1557 957
 Heterogeneity: $\chi^2 = 21.65$, $df = 6$ ($P = 0.001$); $I^2 = 72\%$
 Test for overall effect: $Z = 13.62$ ($P < 0.00001$)

3.1.7 Weight gain

ACT NOW 2011	205	303	126	299	15.6%	1.58 [1.36, 1.84]
CHICAGO 2006	15	230	10	228	1.2%	1.49 [0.68, 3.24]
IRIS 2016	1013	1939	653	1937	79.0%	1.55 [1.44, 1.67]
PROactive 2005	95	2605	35	2633	4.2%	2.74 [1.87, 4.03]
Subtotal (95% CI)		5077		5097	100.0%	1.68 [1.56, 1.72]

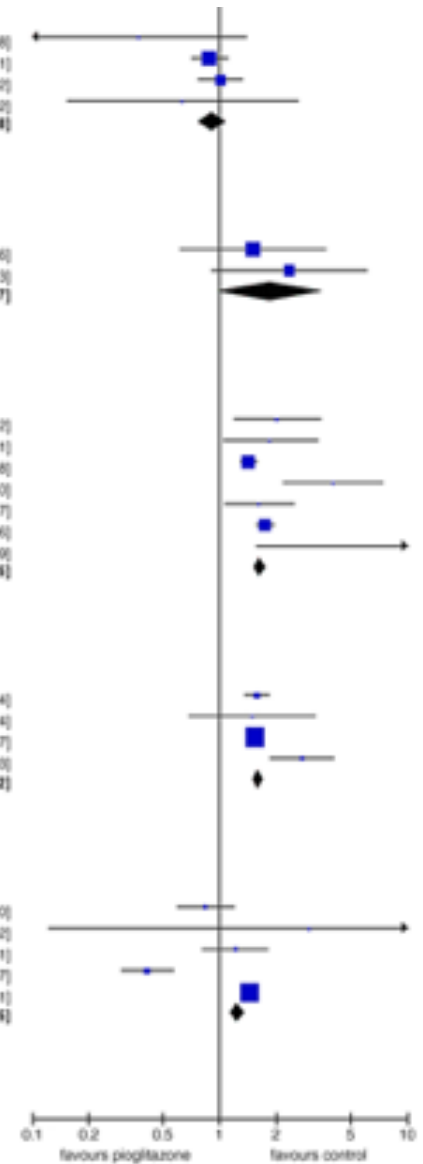
Total events 1328 826
 Heterogeneity: $\chi^2 = 8.38$, $df = 3$ ($P = 0.04$); $I^2 = 64\%$
 Test for overall effect: $Z = 13.76$ ($P < 0.00001$)

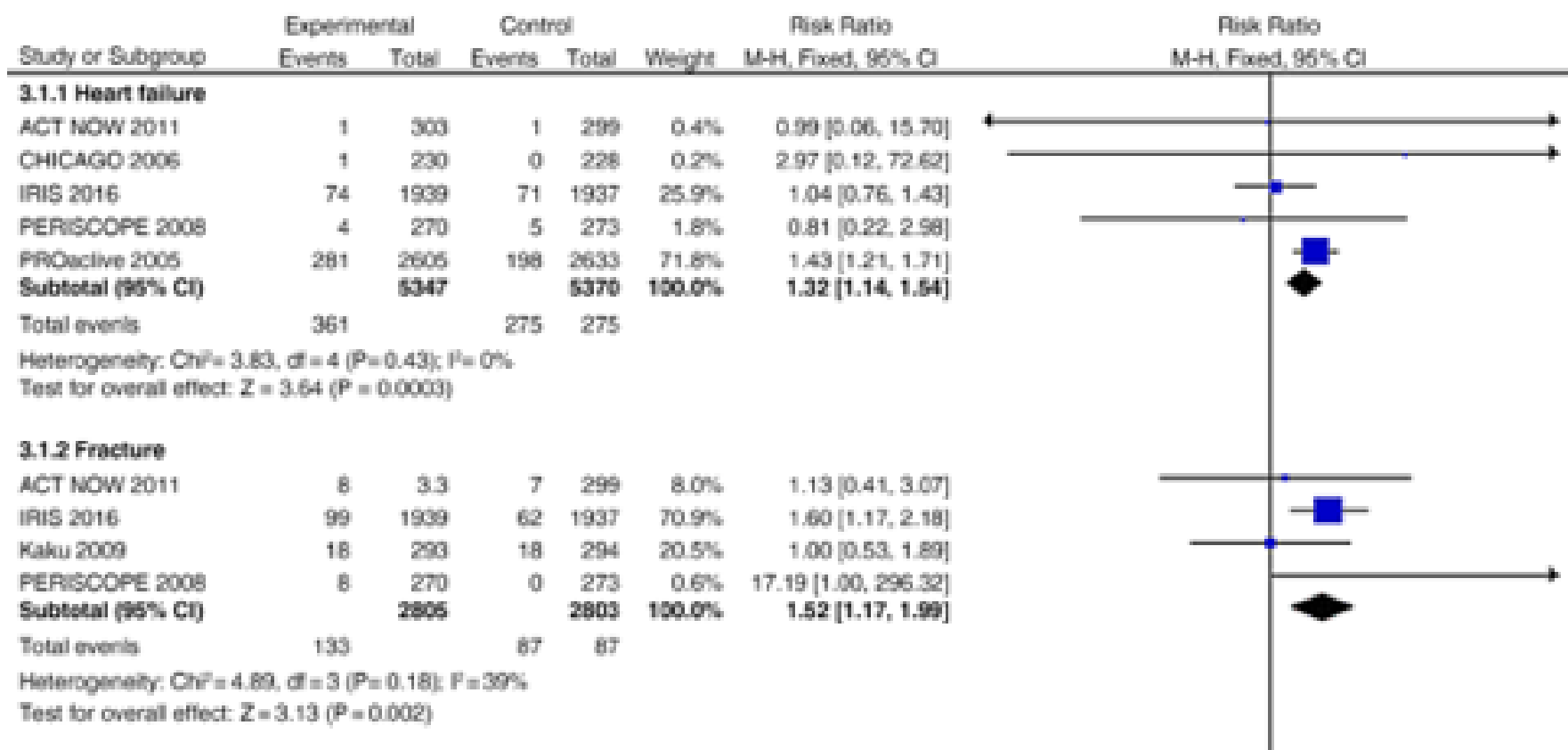
3.1.8 Hypoglycemia

CHICAGO 2006	45	230	53	228	7.8%	0.84 [0.59, 1.20]
IRIS 2016	1	1939	0	1937	0.1%	3.00 [0.12, 73.52]
Kaku 2009	46	293	38	294	5.6%	1.21 [0.82, 1.81]
PERISCOPE 2008	41	270	101	273	14.7%	0.41 [0.30, 0.57]
PROactive 2005	709	2605	494	2633	71.9%	1.45 [1.31, 1.61]
Subtotal (95% CI)		5307		5365	100.0%	1.24 [1.13, 1.36]

Total events 842 686
 Heterogeneity: $\chi^2 = 59.57$, $df = 4$ ($P = 0.00001$); $I^2 = 93\%$
 Test for overall effect: $Z = 4.70$ ($P < 0.00001$)

Test for subgroup differences: $\chi^2 = 91.21$, $df = 7$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 92.3\%$





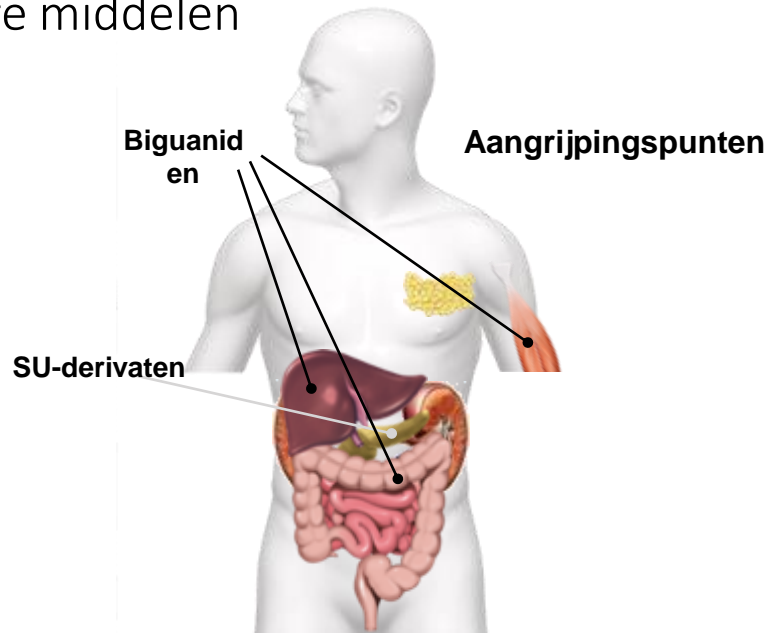
α -glucosidase remmers (acarbose)¹

Geïndiceerd bij

- onvoldoende effect andere middelen

Verlaagt

- koolhydraat-
absorptie in darm



1. Farmacotherapeutisch Kompas 2014, <http://www.fk.cvz.nl/preparaatteksten/a/acarbose.asp>

Acarbose

Werking	Bijwerkingen	Contra-indicaties
<ul style="list-style-type: none">■ vertraagt afbraak in de darm van di-, oligo- en polysacchariden tot monosacchariden.	<ul style="list-style-type: none">■ gastro-intestinale klachten, m.n. flatulentie en diarree [minder bij titreren]■ stijging leverenzymen en leverfunctiestoornissen	<ul style="list-style-type: none">■ ernstige nierfunctiestoornis [eGFR < 10 ml/min/1,73 m²]■ ernstige leverfunctiestoornis■ [verhoogd risico op] darmobstructie■ terughoudendheid bij darmziekten



SGLT2-remmers^{1,2,3}

Als monotherapie

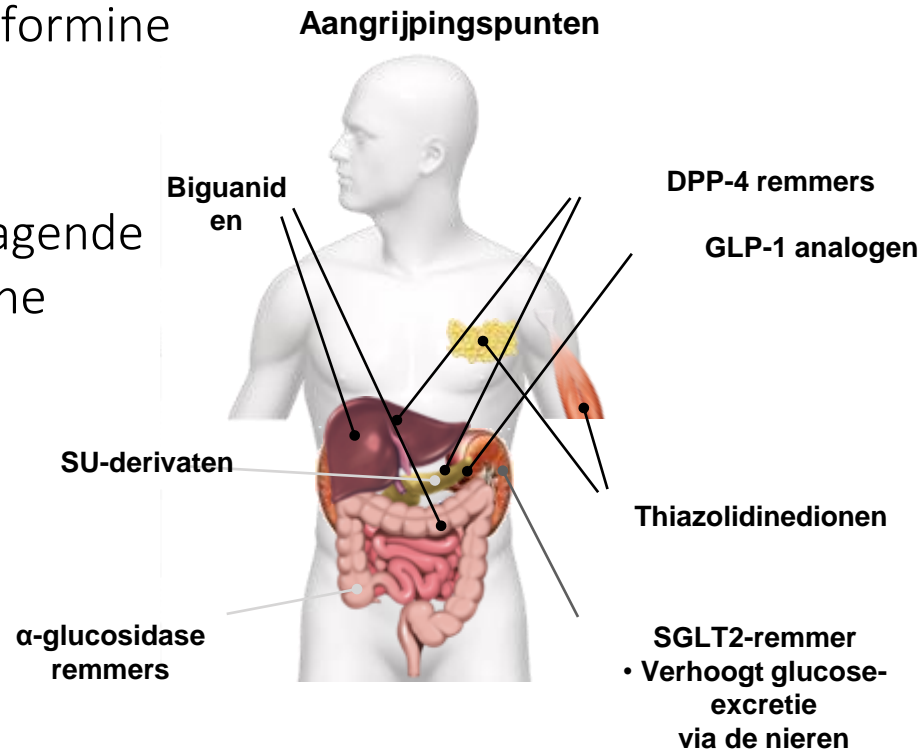
- Bij intolerantie voor metformine

In combinatie

- Met andere glucoseverlagende middelen inclusief insuline

Verhoogt

- Glucose-excretie via de nieren



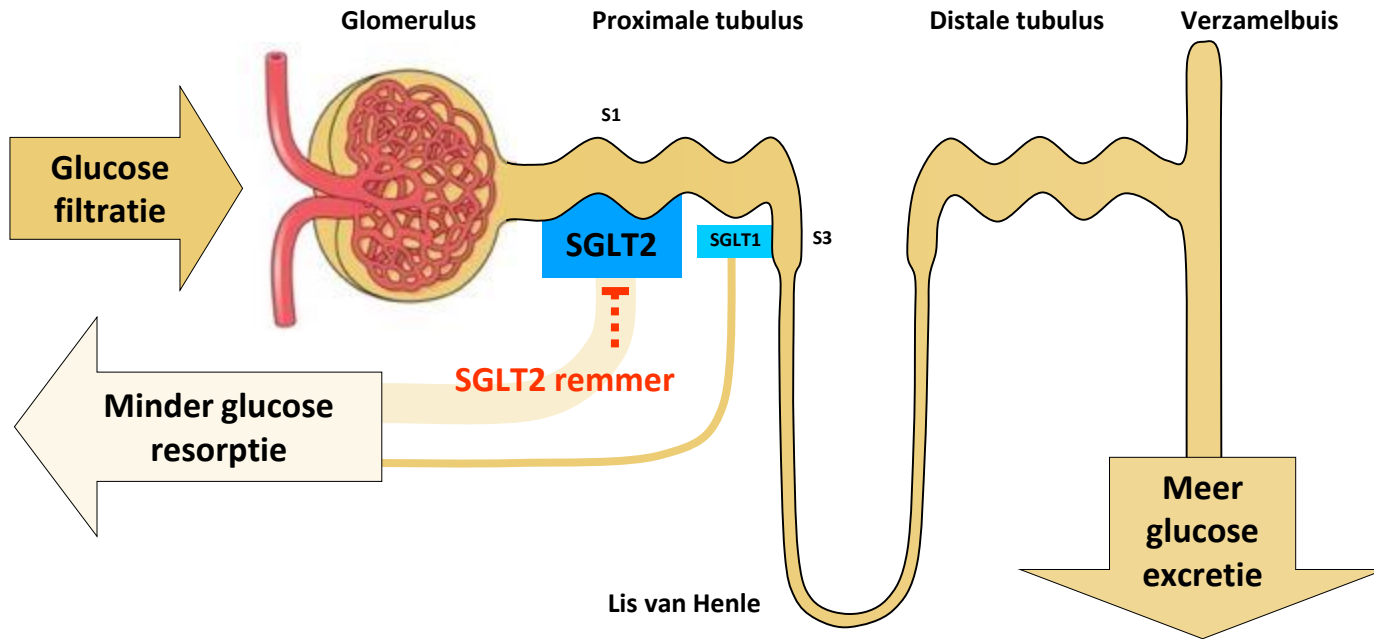
1. SmPC Forxiga (dapagliflozine) 2. SmPC Invokana (canagliflozine). 3. SmPC Jardiance (empagliflozine)

SGLT-2 remmers

Werking	Bijwerkingen	Contra-indicaties
<ul style="list-style-type: none">■ blokkeert terugresorptie van glucose uit de voorurine naar het bloed, waardoor meer glucose-excretie met de urine	<ul style="list-style-type: none">■ genitale schimmelinfecties■ mogelijk: volumedepletie, verhoogd fractuurrisico, urineweginfecties, [euglykemische] ketoacidose, nierfalen■ zelden: noodzaak tot amputatie van de onderste ledematen [vooral tenen], anafylaxie	<ul style="list-style-type: none">■ nierfunctiestoornis [eGFR < 60 ml/min/1,73 m²]■ ernstige leverfunctiestoornis■ perifere arterieel vaatlijden■ amputatie in de voorgeschiedenis

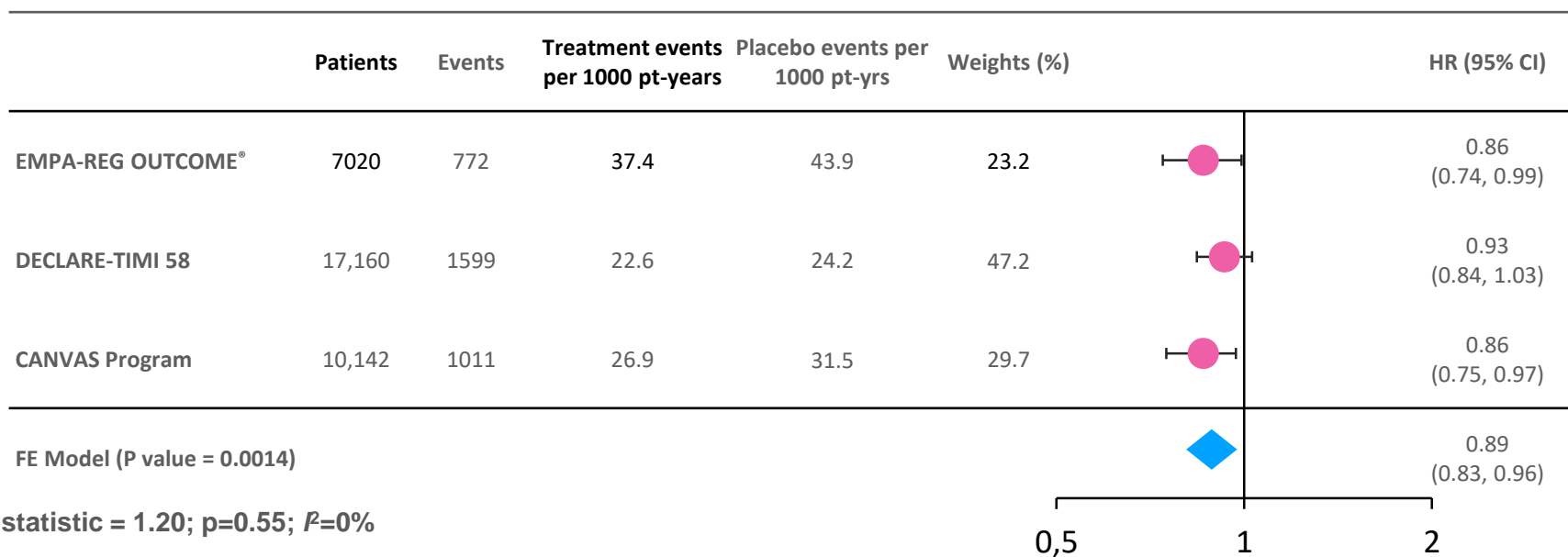


SGLT2 remming vermindert glucose resorptie in de nier

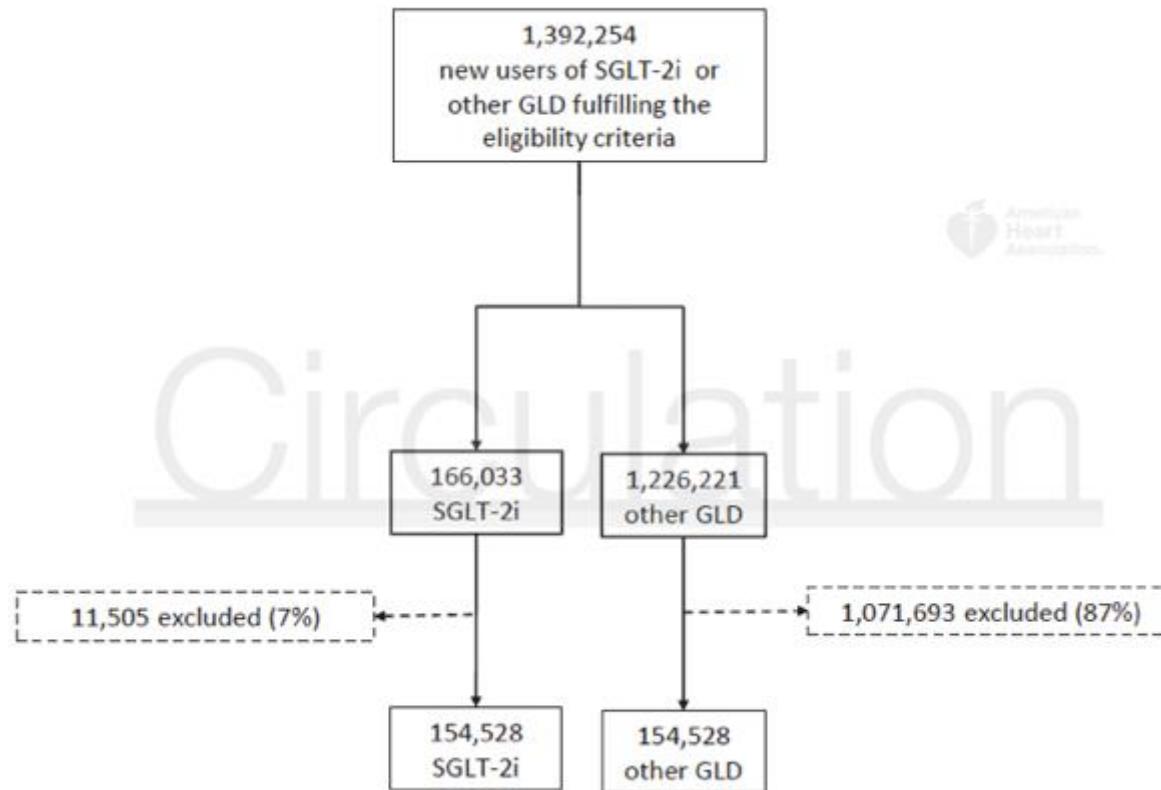


Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10–8. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;106:S27–35. Han S. *Diabetes* 2008;57:1723–9.

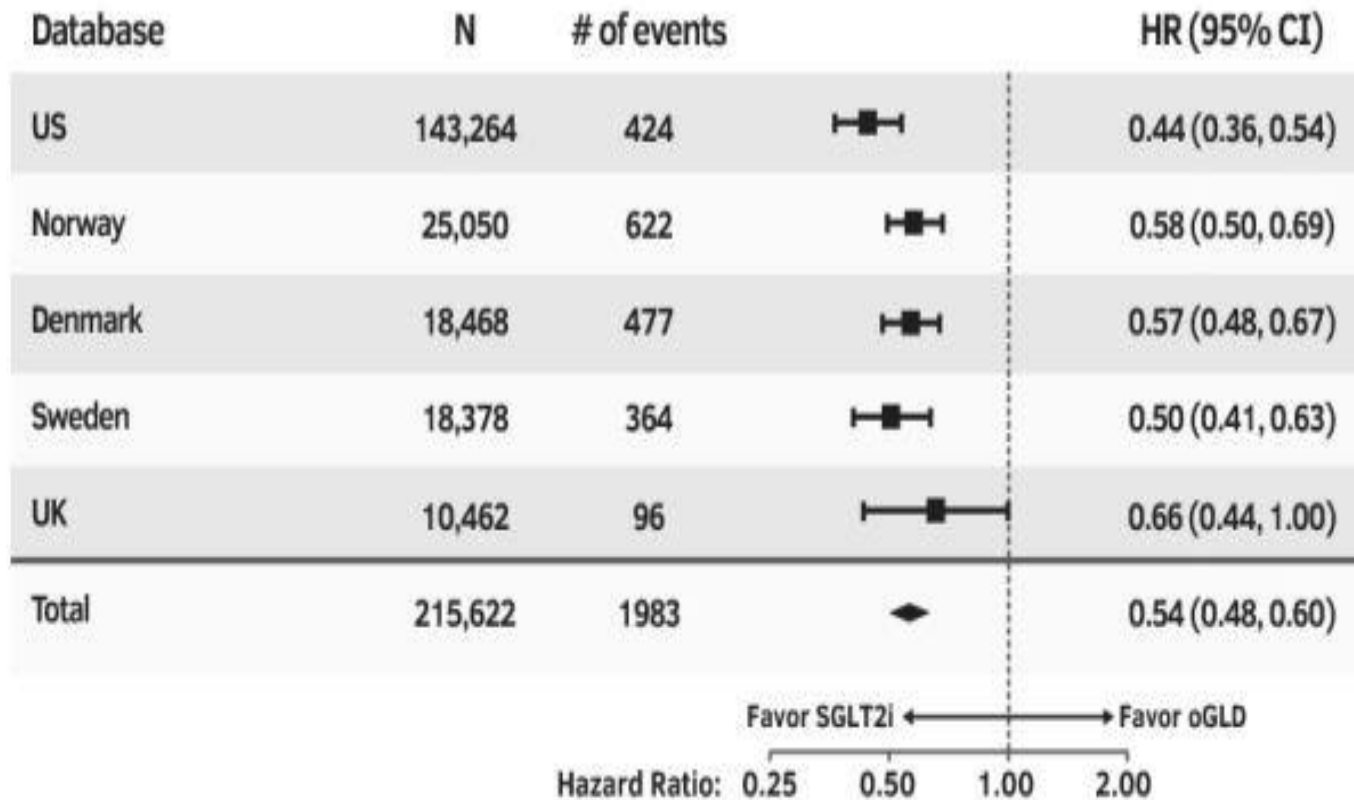
CVOTs



Real life data: CVD-REAL studie



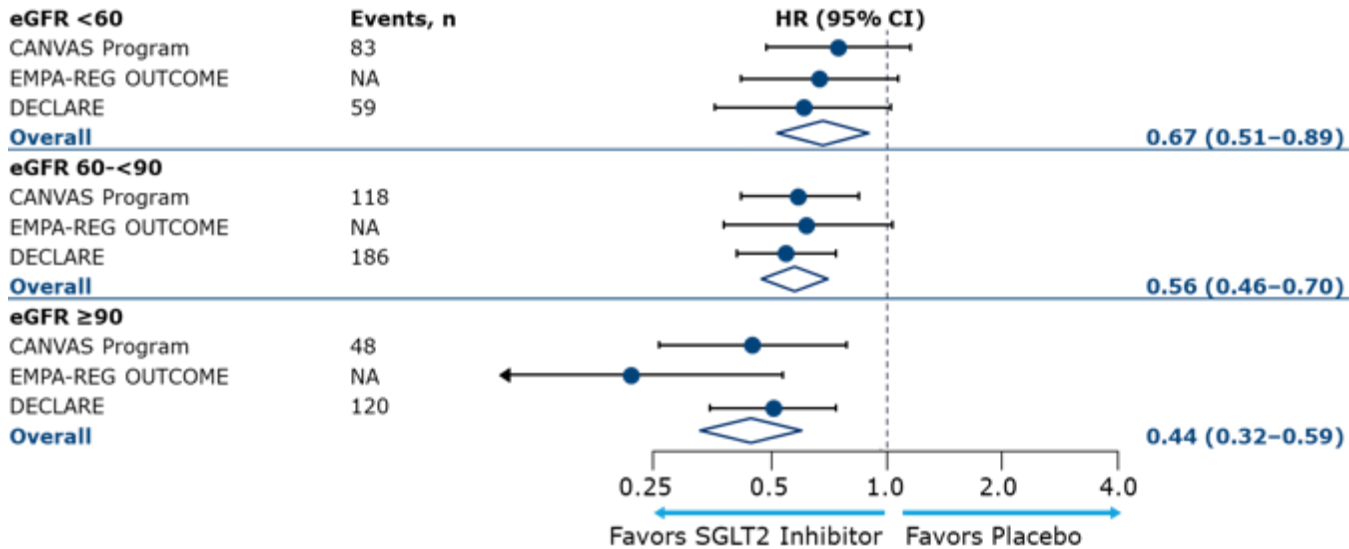
All-cause mortality en hartfalen



Nefroprotectief?

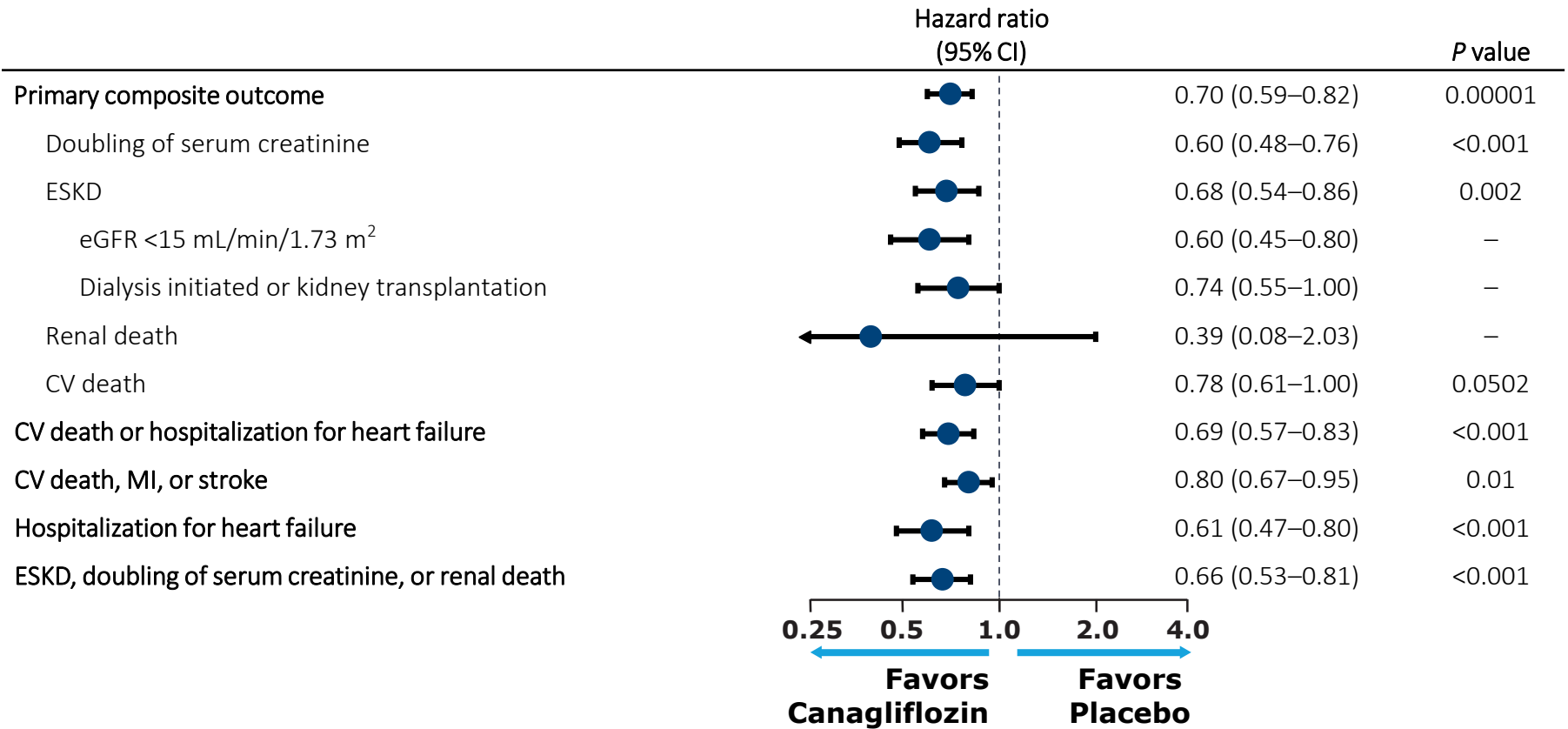
- CV outcomes trial results suggested possible attenuation of renal effects in patients with reduced kidney function

Composite of worsening of renal function, ESKD, or renal death



Interaction
P value = 0.0258

Nefroprotectief (CREDESCENCE studie)

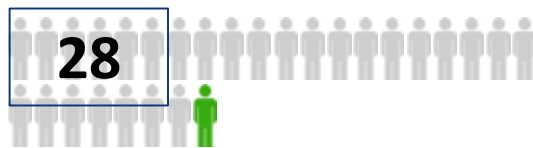


NNT voor SGLT-2 remmers

Primary composite outcome



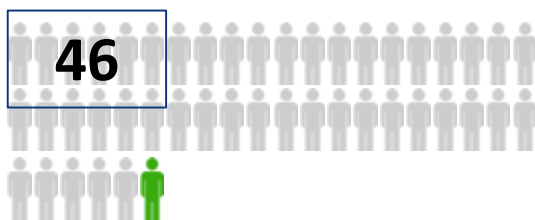
ESKD, doubling of serum creatinine, or renal death



ESKD



Hospitalization for heart failure



CV death, MI, or stroke



SGLT-2 remmers kanttekeningen

- Naast glucose ook natrium → proximaal diureticum
 - Hartfalen
 - Hypertensie
 - Positief effect op albuminurie
- ‘multidisciplinair’ geneesmiddel: huisarts (CVRM/diabetes), cardioloog, internist (vasculair, endocrinoloog, nefroloog)
- Niet in stappenplan NHG-standaard
- Van alle middelen op dit moment de beste uitkomst op cardiovasculaire mortaliteit op de middellange (6 jaar) termijn ook in de niet hoog risicogroep
- Lange termijn onduidelijk
- Zie ook kanttekening GLP-1
- Terugbetalingsregeling voor dapagliflozine i.c.m. insuline is gestopt



Beknopte weergave kenmerken

	Toedieningsroute	HbA _{1c} -daling	Kans op hypoglykemieën	Effect op gewicht	Langetermijnveiligheid	Kosten*
(Middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline)	Subcutaan	> 18 mmol/mol	Matig	Toename	Goed	Matig (incl. aanvullende kosten zoals bloedglucosemeting)
DPP-4-remmers	Oraal	7-9 mmol/mol	Geen	Toename [gering]	Waarschijnlijk goed	Matig
GLP-1-receptoragonisten	Subcutaan	11-18 mmol/mol	Geen	Afname	Waarschijnlijk goed	Zeer hoog
Acarbose	Oraal	8-9 mmol/mol	Geen	Geen	Goed	Matig
SGLT-2-remmers	Oraal	7-9 mmol/mol	Geen	Afname [gering]	Onbekend	Matig/hoog
Pioglitazon	Oraal	9-11 mmol/mol	Geen	Toename	Slecht	Laag
Repaglinide	Oraal	11 mmol/mol	Klein	Toename	Goed	Laag

* Prijscategorieën (kosten per maand, bij gebruik van een gemiddelde dosering): Laag < € 20 euro; Matig € 20-50; Hoog € 50-100; Zeer hoog > € 100 euro

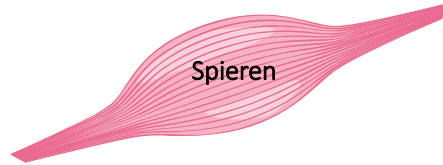


Farmacologische behandeling van diabetes type 2



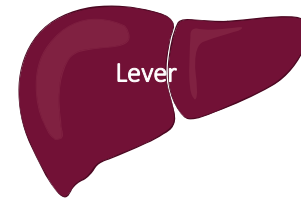
Vetcellen

Thiazolidinedionen (TZD)
↑ glucose opname
↓ vrije vetzuren afgifte



Spieren

Metformine en TZD
↑ glucose opname



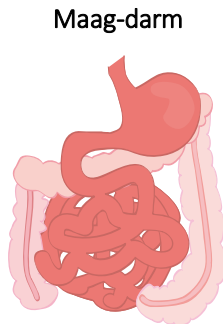
Lever

Metformine en TZD
↓ hepatische glucose output



alvleesklier

SU-derivaten: ↑ insuline afgifte
Insuline: Insuline vervanging
GLP-1 analogen en DPP-4R
↑ insuline afgifte ↓ glucagon afgifte



Maag-darm

α-glucosidase remmers:
Remmen van koolhydraat
afbraak
GLP1 agonisten: Vertraagde
maaglediging

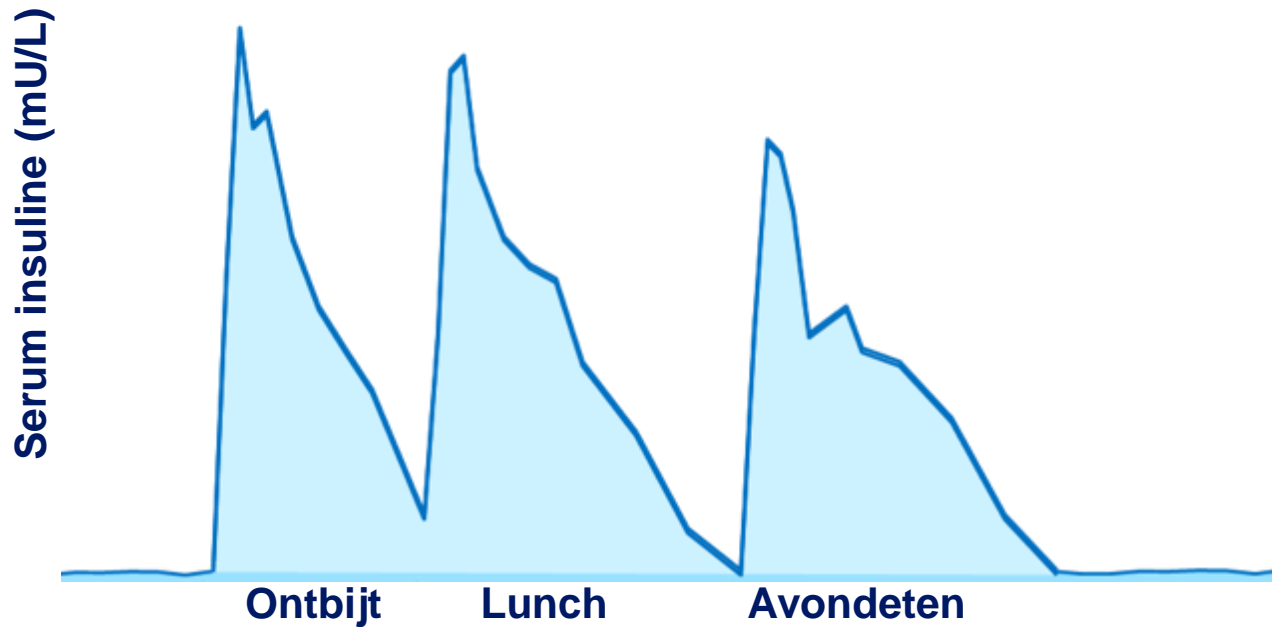


Nieren

SGLT2-remmers
Glucose uitscheiding
Via de urine

DPP-4R: dipeptidyl peptidase-4 remmers; GLP-1: glucagon-like peptide-1; SU-derivaten: sulfonyleureum derivaten; SGLT2: Sodium Glucose Transporter-2.

Het fysiologische insulineprofiel*



*Gebaseerd op 10 gezonde personen

Ontleend aan Kruszynska et al. *Diabetologia* 1987;30:16

Insulinetherapie

Werking	Bijwerkingen	Contra-indicaties
<ul style="list-style-type: none">■ stimuleert opname van glucose door de cellen en verlaagt de afgifte van glucose door de lever■ bevordert de glycogeenvorming en vermindert de gluconeogenese■ bevordert eiwitsynthese, remt lipolyse	<ul style="list-style-type: none">■ gewichtstoename (ca. 0,5-3 kg, afhankelijk van schema en dosering)■ hypoglykemie (ernstige hypoglykemie bij 1 dd NPH-insuline 0-4,4%)■ huidreacties bij de injectieplaats■ lipodystrofie■ initiële toename retinopathie	



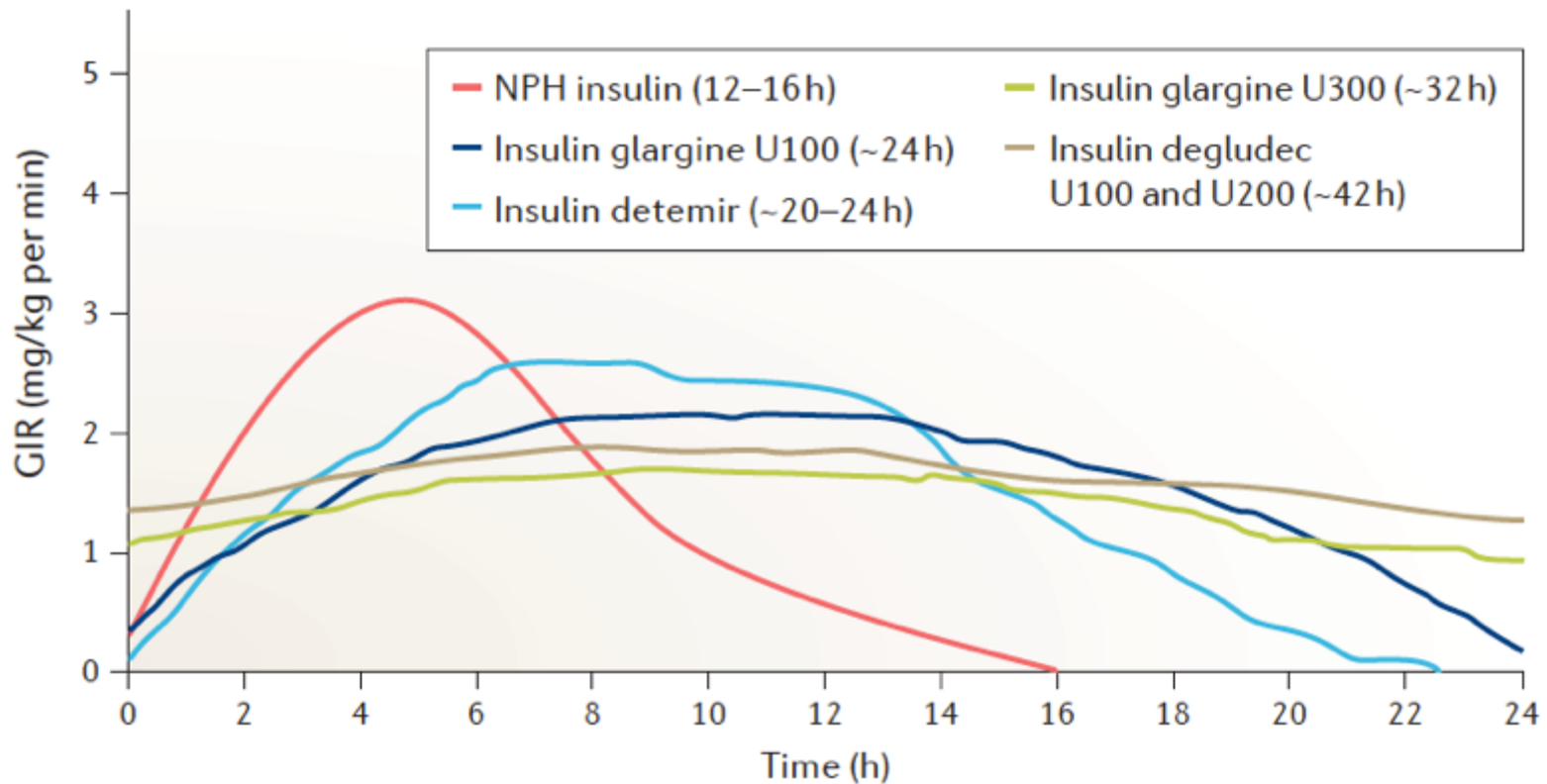
Overzicht insulines

Basale insuline	Piek	Duur
Middellang werkend (NPH) <i>Insulatard*</i> <i>Isuhuman Basal*</i> <i>Humuline NPH*</i>	4-10 uur	12-18 uur
Langwerkend analoog: Detemir (<i>Levemir®</i>)*	6-10 uur	12-24 uur
Langwerkend analoog: Glargine U-100 (<i>Lantus, Abassaglar®</i>)*	3-12 uur	20-24 uur
Langwerkende analoog: Glargine U-300 (<i>Toujeo®</i>)*	geen	24-36 uur
Langwerkende analoog: Degludec (<i>Tresiba®</i>)	geen	> 42 uur

* Volledig vergoed

Hirsch N Engl J Med 2005; 352:174-83; SmPC Toujeo mei 2015 ; SmPC Tresiba januari 2013 ; SmPC Lantus december 2013; SmPC Levemir april 2009

(Middel-)langwerkende insulines



Mathieu et. Al, Nat rev endocrinology, 2017



Overzicht insulines

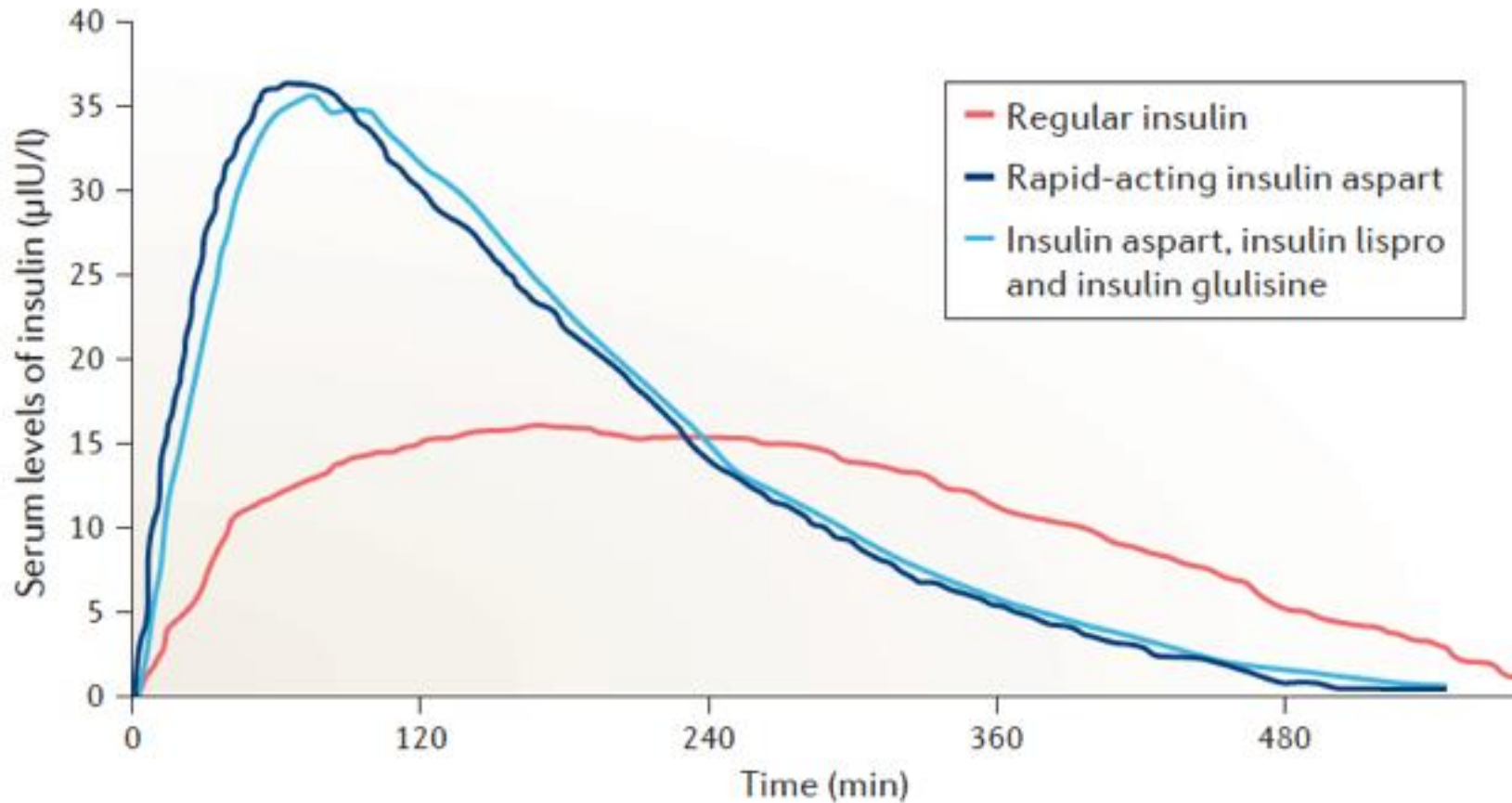
Maaltijdinsuline	Start	Piek	Duur
Ultrakort werkend analoog <i>lispro = Humalog*</i> <i>aspart = Novorapid*, Fiasp*</i> <i>glulisine = Apidra*</i>	5-15 min	30-90 min	4-6 uur
Kortwerkend (regular) <i>Isuhuman Rapid*</i> <i>Humuline regular*</i>	30-60 min	2-3 uur	8-10 uur

* Volledig vergoed

Hirsch N Engl J Med 2005; 352:174-83



Kortwerkende insulines



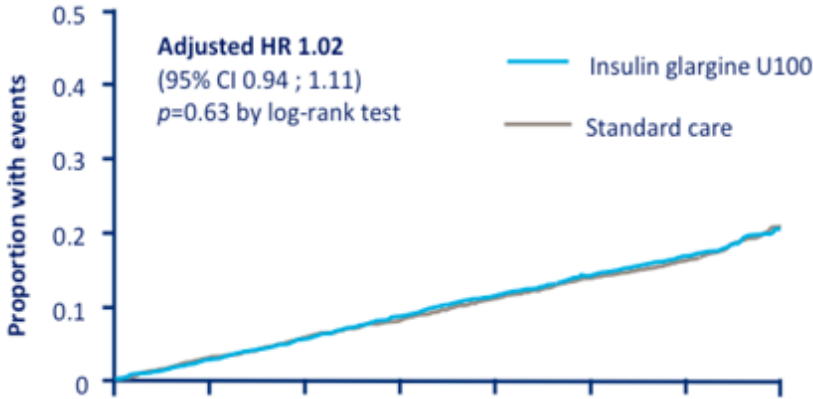
Mathieu et. Al, Nat rev endocrinology, 2017



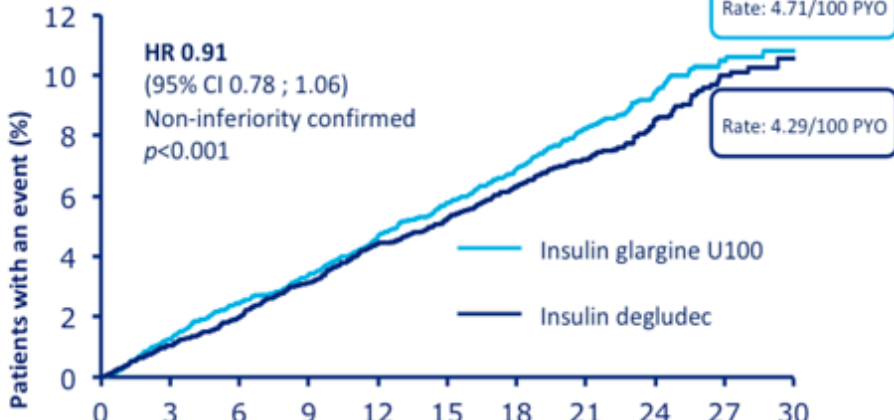
Insulinetherapie

Tijd tot het eerste optreden van cardiovasculaire sterfte, niet-fatale myocardinfarct of niet-fatale beroerte

ORIGIN^{1*}



DEVOTE²



	Years of follow-up							
No. at risk								
Iglar U100	6264	6057	5850	5619	5379	5151	3611	766
Std. care	6273	6043	5847	5632	5415	5156	3639	800

	Time to first EAC-confirmed event (months)											
IDeg	3818	3765	3721	3699	3611	3563	3504	2851	1767	811	217	
Iglar U100	3819	3758	3703	3655	3595	3530	3472	2832	1742	811	205	



ESC richtlijn diabetes mellitus

3 What is new in the 2019 Guidelines?

Table 3 What is new in the 2019 Guidelines?

Change in recommendations	
2013	2019
BP targets	
BP target <140/85 mmHg is recommended for all	Individualized BP targets are recommended SBP to 130 mmHg and, if well tolerated, <130 mmHg, but not <120 mmHg In older people (>65 years) target SBP to a range of 130 - 139 mmHg DBP to <80 mmHg but not <70 mmHg On-treatment SBP to <130 mmHg should be considered for patients at high risk of cerebrovascular events or diabetic kidney disease
Lipid targets	
In DM at high CV risk, an LDL-C target of <2.5 mmol/L (<100 mg/dL) In DM at very high CV risk, an LDL-C target of <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) is recommended	In patients with T2DM at moderate CV risk, an LDL-C target of <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) is recommended In patients with T2DM at high CV risk, an LDL-C target of <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) and LDL-C reduction of at least 50% is recommended In patients with T2DM at very high CV risk, an LDL-C target of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) and LDL-C reduction of at least 50% is recommended
Antiplatelet therapy	
Aspirin for primary prevention is not recommended in DM at low CVD risk	Aspirin (75 - 100 mg/day) for primary prevention may be considered in patients with DM at very high/high risk in the absence of clear contraindications Aspirin for primary prevention is not recommended in patients with DM at moderate CV risk
Glucose-lowering treatment	
Metformin should be considered as first-line therapy in patients with DM	Metformin should be considered in overweight patients with T2DM without CVD and at moderate CV risk



ESC richtlijn diabetes mellitus

Table 4 New recommendations in the 2019 Guidelines

CV risk assessment
Resting ECG is recommended in patients with DM with hypertension or suspected CVD
Carotid or femoral ultrasound should be considered for plaque detection as CV risk modifier
Screening for CAD with coronary CT angiography and functional imaging may be considered
CAC scoring may be considered as risk modifier
ABI may be considered as risk modifier
Carotid ultrasound intima–media thickness for CV risk is not recommended
Prevention of CVD
Lifestyle intervention is recommended to delay/prevent conversion from pre-DM to T2DM
Glycaemic control
Use of self-monitoring of blood glucose should be considered to facilitate optimal glycaemic control in T2DM
It is recommended to avoid hypoglycaemia
BP management
Lifestyle changes are recommended in hypertension
RAAS blockers rather than beta-blockers/diuretics are recommended for BP control in pre-DM
It is recommended to initiate pharmacological treatment with the combination of a RAAS blocker with a calcium channel blocker or thiazide/thiazide-like diuretic
Home BP self-monitoring should be considered in patients with DM
24 h ABPM should be considered for BP assessment, and adjustment of antihypertensive treatment
Dyslipidaemia
In patients at very high risk, with persistent high LDL-C despite treatment with maximum tolerated statin dose in combination with ezetimibe, or in patients with intolerance to statins, a PCSK9 inhibitor is recommended
Statins may be considered in asymptomatic patients with T1DM aged >30 years
Statins are not recommended in women of childbearing potential.



ESC richtlijn diabetes mellitus

Antiplatelet and antithrombotic drugs

Concomitant use of a proton pump inhibitor is recommended in patients receiving aspirin monotherapy, DAPT, or oral anticoagulant monotherapy who are at high risk of gastrointestinal bleeding

Prolongation of DAPT beyond 12 months should be considered for ≤ 3 years in patients with DM at very high risk who have tolerated DAPT without major bleeding complications

Glucose-lowering treatment

Empagliflozin, canagliflozin, or dapagliflozin are recommended in patients with T2DM and CVD, or at very high/high CV risk, to reduce CV events

Empagliflozin is recommended in patients with T2DM and CVD to reduce the risk of death

Liraglutide, semaglutide, or dulaglutide are recommended in patients with T2DM and CVD, or very high/high CV risk, to reduce CV events

Liraglutide is recommended in patients with T2DM and CVD, or at very high/high CV risk, to reduce the risk of death

Saxagliptin is not recommended in patients with T2DM and a high risk of HF

Revascularization

Same revascularization techniques are recommended in patients with and without DM

Treatment of HF in DM

Device therapy with an ICD, CRT, or CRT-D is recommended

Sacubitril/valsartan instead of ACEIs is recommended in HFrEF and DM remaining symptomatic despite treatment with ACEIs, beta-blockers, and MRAs

CABG is recommended in HFrEF and DM, and two- or three-vessel CAD

Ivabradine should be considered in patients with HF and DM in sinus rhythm, and with a resting heart rate ≥ 70 b.p.m. if symptomatic despite full HF treatment

Aliskiren (direct renin inhibitor) in HFrEF and DM is not recommended

DM treatment to reduce HF risk

SGLT2 inhibitors (empagliflozin, canagliflozin, or dapagliflozin) are recommended to lower risk of HF hospitalization

Metformin should be considered in patients with DM and HF if eGFR >30 mL/min/1.73 m²

GLP1-RAs and DPP4 inhibitors sitagliptin and linagliptin have a neutral effect on risk of HF and may be considered

Insulin treatment in HF may be considered

DPP4 inhibitor saxagliptin in HF is not recommended

Thiazolidinediones (pioglitazone and rosiglitazone) in HF are not recommended



Bronnen

- NHG standaard diabetes mellitus, 2018
- Handboek diabetes mellitus, Tack, Diamant en de Koning, 2012
- ESC richtlijn diabetes mellitus, 2019