

# Hoe behandel je mensen met type 2-diabetes in remissie?

ROELF HOLTROP<sup>1</sup>

**Stel dat jouw patiënt erin is geslaagd zijn type 2-diabetes om te keren. Welke zorg ga je hem in de toekomst aanbieden? Dien je de ICPC-code\* voor type 2-diabetes aan te passen? En hoe zit het met het cardiovasculair risico van deze patiënt? In dit artikel gaat Roelf Holtrop, huisarts en adviseur diabetes bij Zorggroep Medicamus Noordwest-Veluwe, nader in op deze vragen.**

**M**et de toename van gestructureerde leefstijlinterventies, bariatrische chirurgie en nieuwe medicamenteuze behandelopties zoals GLP-1-therapie, zien behandelaars een stijging van mensen met type 2-diabetes waarbij de glucoseregulatie normaliseert. Mogelijk redden deze patiënten het zonder medicamenteuze behandeling. Soms is een dergelijke medicatievrije periode tijdelijk en treedt in de toekomst toch weer verslechtering van de metabole regulatie op. Soms is de normoglykemie echter blijvend, bij strikte handhaving van leefstijl.

## **Bij welke glucosewaarden spreken we over prediabetes en manifeste type 2-diabetes?**

Voordat ik nader inga op diabetes in remissie, is het goed eerst nog naar de omschrijving van twee andere begrippen te kijken. Deze zijn medebepalend voor wat we 'diabetes in remissie' gaan noemen. We spreken van gestoorde nuchtere glucose bij waarden tussen 6,1 en 7,0 mmol/l en van een gestoorde glucosetolerantie bij waarden tussen 7,8 en 11,1 mmol/l. Bij deze afkappunten is er sprake van prediabetes en is er reeds een verhoogde kans op macrovasculaire complicaties. We definiëren manifeste type 2-diabetes wanneer er sprake is van twee nuchtere plasmaglucozewaarden > 7,0 mmol/l op twee verschillende dagen, of nuchtere plasmaglucozewaarden > 7,0 mmol/l of willekeurige plasmaglucozewaarden > 11,1 mmol/l in combinatie met klachten passend bij hyperglykemie. Vanaf deze waarden neemt het risico op microvasculaire complicaties zoals retinopathie toe.<sup>1</sup>

## **Mag je in plaats van diabetes in remissie ook van genezing spreken?**

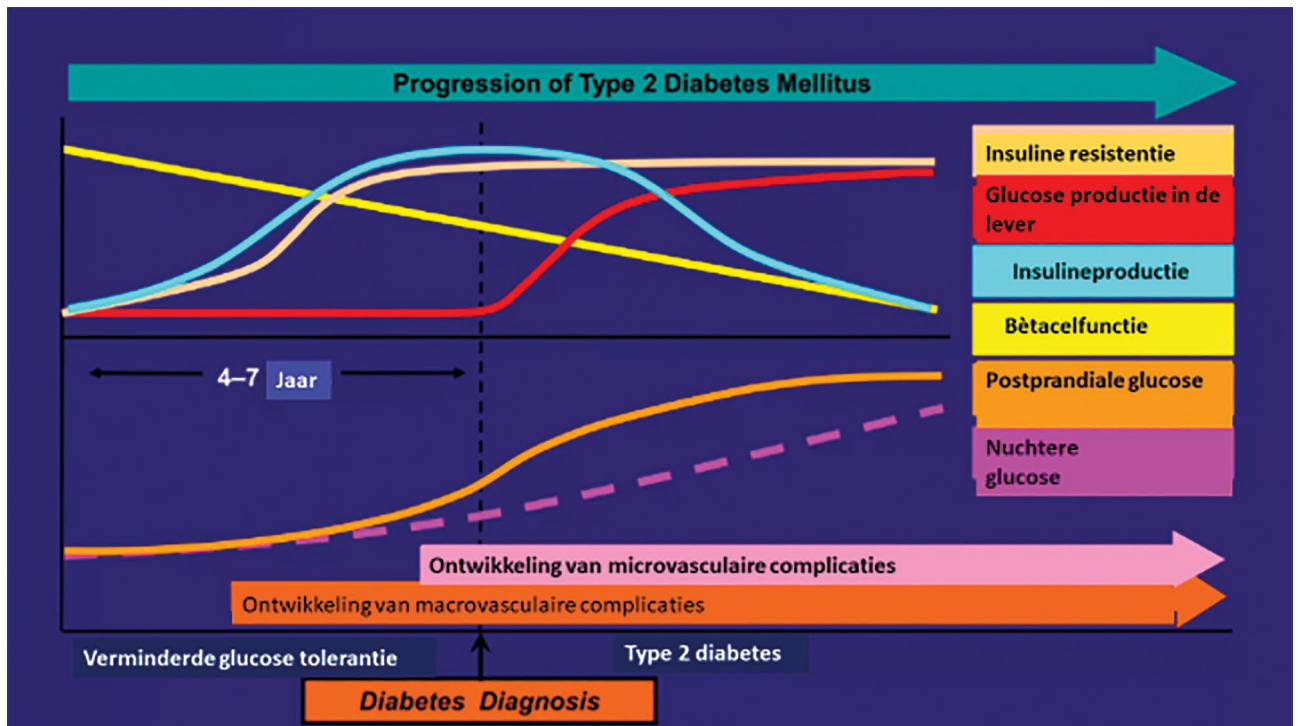
Op grond van de volgende argumenten wordt de voorkeur gegeven aan de omschrijving 'diabetes in remissie'.<sup>3,4,5</sup> Type 2-diabetes is een multifactorieel bepaalde ziekte, met een complex aan oorzakelijke factoren die elkaar ook weer onderling beïnvloeden. Denk aan insulineresistentie, verminderde bètacelfunctie, epigenetische veranderingen, inflammatoire response of met diabetes geassocieerde cardiovasculaire risicofactoren. Het is nog onduidelijk of bij het bereiken van normoglykemie ook alle onderliggende pathofysiologische processen genormaliseerd zijn, en zo ja, of dit voor alle patiënten geldt die normoglykemie bereiken of slechts voor bepaalde subgroepen. Hierdoor is moeilijk in te schatten hoe groot de kans is op terugkeer van type 2-diabetes.<sup>2</sup> Ook voor patiënten die normoglykemisch worden, geldt dat er in de ziekteperiode met type 2-diabetes die daaraan voorafging en in de aanloop daarnaartoe deels onomkeerbare vasculaire schade is ontstaan. Denk aan het begrip *glycemic legacy* oftewel 'metabool geheugen'.<sup>6</sup> Van de patiënten heeft 20% reeds een cardiovasculair event doorgemaakt voordat de diagnose type 2-diabetes is gesteld (zie **figuur 1**). Hierdoor is het wat onzeker om uitspraken te doen over de cardiovasculaire gezondheid na het normaliseren van de glucosehuishouding. Om deze redenen wordt liever gesproken van 'diabetes in remissie' dan van genezing.

## **Wat is de effectiefste behandeling voor het daadwerkelijk behouden van remissie van type 2-diabetes?**

Voor het manifest worden van type 2-diabetes is de verhouding tussen bètacelcapaciteit en insulineresistentie essentieel. De vraag wat de effectiefste manier is om remissie voor type 2-diabetes te bereiken, is niet zo eenvoudig te beantwoorden. Enerzijds omdat hierbij ook weer de definitie van remissie een rol speelt. Anderzijds is het bereiken van remissie iets anders dan het behoud van remissie. Bij behoud van remissie komt het niet alleen aan op het consolideren van normoglykemie, maar ook op het beïnvloeden van de onderliggende pathofysiologische processen die van invloed zijn op insulineresistentie en het behoud van bètacelfunctie. Op het moment dat type 2-diabetes wordt vastgesteld, kan er al sprake zijn van een verlies van bètacelcapaciteit tot 50%.<sup>7</sup> Lange tijd werd dit verlies in bètacelfunctie onomkeerbaar geacht. Hierdoor kwam de focus voor het bereiken van remissie van diabetes te liggen op

<sup>1</sup>Huisarts en adviseur diabetes bij Zorggroep Medicamus Noordwest-Veluwe

Correspondentie:  
redactieNTD@bsl.nl



**Figuur 1.** Ontwikkeling van prediabetes naar type 2-diabetes in relatie tot het ontwikkelen van macro- en microvasculaire complicaties. Gemodificeerd naar Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. *The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. Primary Care*1999;26: 771-89.

pogingen om de insulineresistentie te verminderen. Dit kan bereikt worden door gewichtsvermindering. Bij mensen met centrale adipositas kan een gewichtsreductie van 8-10% of meer een *disease-modifying* effect hebben. Inmiddels is het inzicht ontstaan dat met gewichtsvermindering niet alleen de insulineresistentie afneemt, maar ook de bèta-celfunctie kan verbeteren.<sup>7</sup> Het is belangrijk dat na het vaststellen van type 2-diabetes zo snel mogelijk wordt begonnen met gewichtsreductie. Na een ziekteperiode van meer dan tien jaar lijkt een soort van *point of no return* bereikt te zijn, waarop verlies van bèta-celfunctie als irreversibel beschouwd moet worden. Kennelijk domineert dan apoptose van bèta-cellen over omkeerbare factoren zoals glucotoxiciteit. Terugval in gewichtstoename, zwangerschap en corticosteroidgebruik vormen – naast toenemende leeftijd – de grootste risicofactoren voor het recidiveren van type 2-diabetes.

#### Wat is het effectiefst met het oog op remissie? Leefstijl, farmacologische interventie of bariatrische chirurgie?

In een recente review zijn leefstijl, farmacologische interventie en bariatrische chirurgie vergeleken op de uitkomstmaat 'diabetes in remissie'.<sup>8</sup> Daarnaast werden uitkomstmaten betrokken zoals overige cardiovasculaire risicofactoren en cardiovasculaire events. Een gestructureerde interventie gericht op leefstijlverandering met aandacht voor voeding en beweging kan tot gewichtsafname leiden. In de ADDITION-studie bleek dat na vijf jaar follow-up 43,6% van de door screening gediagnosticeerde patiënten met type 2-diabetes nog steeds geen bloedglucoseverlagende medicatie hoefde te gebruiken.<sup>9</sup>

Ook medicamenteuze behandeling kan bijdragen aan gewichtsvermindering. Van de studies naar geneesmiddelen lijken de GLP-1-receptoragonisten veelbelovend. Maar het wachten is op meer studies die remissie combineren met cardiovasculaire uitkomstmaten. Met bariatrische chirurgie kan waarschijnlijk de sterkste gewichtsreductie verkregen worden, en daarmee de hoogste kans op remissie van diabetes. Ook lijkt hiermee het algehele cardiovasculaire risicoprofiel te verbeteren. De ingrijpendste procedure (biliopancreatische omleiding/*duodenal switch*) is effectiever dan de minst ingrijpende interventie (maagbandje).<sup>10-12</sup> Jaarlijks worden in Nederland circa 12.000 bariatrische ingrepen uitgevoerd.

#### Van belang bij de vergelijking tussen deze drie interventiemethoden is dat het vaak niet geheel vergelijkbare patiëntengroepen zijn.

Mensen die aan een leefstijlinterventie meedoen, zijn meestal *healthier than expected*, terwijl er bij patiënten die bariatrische chirurgie ondergaan (door alle inclusiecriteria) vaak sprake is van een breed spectrum van aan obesitas gerelateerde comorbiditeit. Dit heeft gevolgen voor de a-priori-kans op cardiovasculaire events en de afname daarvan door de gepleegde behandelinterventie.

#### Aandachtspunten bij beoordeling van type 2-diabetes in remissie

- Ziekteperiode voor type 2-diabetes.
- Uitgangswaarde voor HbA1c bij het stellen van de diagnose type 2-diabetes.
- Intensiteit van de bloedglucoseverlagende behandeling

in de periode dat er sprake was van type 2-diabetes.

- Aanwezigheid van macrovasculaire complicaties.
  - Aanwezigheid van microvasculaire complicaties.
- Deze punten bieden een leidraad bij het inschatten van de kans op terugkeer van type 2-diabetes en bij het beslissen over de controlefrequenties.<sup>14</sup>

### Hoe ziet de controle eruit bij diabetes in remissie?

Patiënten met diabetes in remissie worden nog gedurende vijf jaar gecontroleerd binnen het zorgprogramma type 2-diabetes. Als er sprake is van langdurige remissie kunnen patiënten vervolgd worden binnen de CVRM-keten, indien ze voldoen aan de voorwaarden van deze keten. De focus bij de controle ligt dan op de cardiovasculaire risicofactoren, het ontwikkelen van macrovasculaire complicaties en het terugkeren van type 2-diabetes. In overleg met de patiënt kan de controlefrequentie aangepast worden.

### PRAKTISCHE PUNTEN BIJ REMISSIE

- Wijzig bij het bereiken van remissie de ICPC-code\* als volgt:
  - Maak ICPC-code A91.05 (gestoorde glucosetolerantie) aan.
  - Maak ICPC-code T90.02 (diabetes mellitus type 2) inactief en wijzig episodetitel in 'DM in remissie'.
- Beoordeel volgens de **NHG-standaard CVRM 2019** het cardiovasculair risico opnieuw conform de volgende risicocategorieën: zeer hoog, hoog, laag tot matig verhoogd.<sup>13</sup>
- Personen die na remissie, maar met doorgemaakte cardiovasculaire events, ernstige nierschade of een ernstig verhoogde enkele cardiovasculaire risicofactor (totaal cholesterol > 8, hypertensie met een systolische bloeddruk > 180 mmHG) zijn direct al in één van de risicocategorieën onder te brengen.
- Van de overige patiënten kan het risico bepaald worden door gebruik te maken van de **SCORE-tabel** van de patiënt.

\*De *International Classification of Primary Care (ICPC)* is in Nederland geaccepteerd als standaard voor het coderen en classificeren van klachten, symptomen en aandoeningen in de huisartsenzorg.

Meer informatie over NHG-standaard CVRM: [https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/93\\_Cardiovasculair%20risicomanagement\\_juni-2019.pdf](https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/93_Cardiovasculair%20risicomanagement_juni-2019.pdf)

### Dit artikel verscheen eerder in **DiabetesPro 3 - 2023** en is geschreven door huisarts **Roelf Holtrop**.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are

included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

### REFERENTIES

- 1 NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (versie 5.6, januari 2023) [https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/63\\_Diabetes%20mellitus%20type%202\\_januari-2023.pdf](https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/63_Diabetes%20mellitus%20type%202_januari-2023.pdf).
- 2 Captieux M, et al. Defining remission of type 2 diabetes in research studies: a systematic scoping review. *PLoS Med.* 2020;17:e1003396.
- 3 Huls M, van Dijk M, Boesten M. Genezing van diabetes mellitus type 2? *Huisarts & Wet* 2013;56: 70-73.
- 4 Riddle MC, et al. Consensus Report: Definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2021;44:2438-44.
- 5 Shihib L, et al. Reversal and Remission of T2DM- An update for practitioners. *Vascular Health and Risk Management* 2022;18;417-43.
- 6 Laiteerapong N, et al. The Legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (The diabetes & aging study). *Diabetes Care* 2019;42:416-426 | <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>.
- 7 White MG, Shaw JAM, Taylor R. Type 2 diabetes: The pathologic basis of reversible  $\beta$ -cell dysfunction. *Diabetes Care* 2016;39:2080-88.
- 8 Ricci M, et al. Remission of type 2 diabetes: a critical appraisal. *Front. Endocrinol.* 14:1125961. Doi: 10.3389/fendo.2023.1125961 2023.
- 9 Griffin SJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;378:156-67.
- 10 van Eupen M. Prediabetes normaliseert vaak weer. *Huisarts & Wet* 2019.
- 11 Sjöström L, et al. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351: 2683-93.
- 12 Buchwald H, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery. Systemic review and metanalysis. *Am J Med* 2009;122:248-56.
- 13 [https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/93\\_Cardiovasculair%20risicomanagement\\_juni-2019.pdf](https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/93_Cardiovasculair%20risicomanagement_juni-2019.pdf).
- 14 [https://www.hzd.nu/zorgprogrammas/diabetes-mellitus-ii/diabetes-mellitus-type-2/33-in-remissie-en-uit-de-keten#:~:text=Je%20spreekt%20van%20diabetes%20in,huidige%20NHG%2Dstandaard%20DM\).PLOS](https://www.hzd.nu/zorgprogrammas/diabetes-mellitus-ii/diabetes-mellitus-type-2/33-in-remissie-en-uit-de-keten#:~:text=Je%20spreekt%20van%20diabetes%20in,huidige%20NHG%2Dstandaard%20DM).PLOS).
- 15 *Medicine* 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003396>.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.