

Denk tijdig aan metformine bij diabetes

Samenvatting

Jans N. Denk tijdig aan metformine bij diabetes. *Huisarts Wet* 2017; 60(8):397-9.

Elke patiënt zou bij de diagnose 'diabetes mellitus type 2' niet alleen intensieve leefstijlbegeleiding, maar meteen ook een recept voor metformine aangeboden moeten krijgen. Diabetes type 2 is een ziekte die onherroepelijk escaleert. Snel en intensief verlagen van de bloedglucosewaarden verkleint de kans op complicaties aanzienlijk. Leefstijlbegeleiding is bewezen het effectiefst, maar intensieve leefstijlinterventies zijn voor veel patiënten moeilijk vol te houden en zijn niet bij iedereen effectief. Daarom, en omdat snel en stevig ingrijpen belangrijk is, zouden huisartsen ook andere interventies moeten inzetten en direct metformine voorschrijven. Dat is weliswaar niet de effectiefste behandeling, maar wel veilig beproefd.

Diabetes mellitus type 2, ook wel kortweg DM2 genoemd, is een progressieve aandoening doordat de hyperglykemie en de verhoogde concentraties vrije vetzuren en triglyceriden de bestaande insulineresistentie en bètaceldisfunctie verder verergeren – een proces dat men 'glucolipotoxiciteit' noemt. Op het moment dat de diagnose 'diabetes type 2' gesteld wordt, is 70-80% van de bèta-celfunctie al verloren gegaan en is snelle glykemische controle geboden om het cardiovasculaire risico binnen de perken te houden.

Inmiddels heeft ongeveer één op de zeventien inwoners van Nederland diabetes type 2.¹ Ter illustratie: een willekeurige Rotterdammer van 45 jaar heeft 31,3% kans om in de loop van zijn leven diabetes type 2 te ontwikkelen, ongeacht het geslacht.²

Om een goede bloedglucoseregulatie te bereiken, moet de patiënt zijn leefstijl veranderen of bloedglucoseverlagende medicatie gaan gebruiken. De NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 adviseert pas te starten met orale medicatie, bij voorkeur metformine, als verlaging van de bloedglucose met voorlichting, educatie en leefstijladvisering niet lukt.³ In onderzoeksverband zijn intensieve leefstijlinterventies inderdaad even effectief of zelfs effectiever gebleken dan met-

formine, maar de dagelijkse praktijk is weerbarstig. Weinig patiënten houden zo'n regime vol en een behoorlijk aantal heeft uiteindelijk toch medicatie nodig. In de praktijk houdt men vaak een termijn aan van drie maanden leefstijlbeïnvloeding en gaat men dan over op metformine als succes uitblijft.⁴ Wel houdt de NHG-Standaard de mogelijkheid open om meteen na de diagnose te starten met medicatie wanneer een patiënt hoge glucosewaarden heeft en daarbij ook klachten van hyperglykemie. Ook de Britse NICE-richtlijn adviseert eerst leefstijlmaatregelen te proberen en pas met metformine te beginnen bij een $HbA_{1c} \geq 48$ mmol/mol.⁵ Ik noem deze benadering de 'nee-tenzijstrategie'.

Bij diabetes type 2 is vroeg ingrijpen geboden

Niet alle richtlijnen zijn in dit opzicht echter eensluidend. Zo adviseert de gezamenlijke Amerikaans-Europese richtlijn om met orale medicatie te starten op het moment van diagnose, tenzij het HbA_{1c} weinig verhoogd is en de patiënt zeer gemotiveerd is voor leefstijlverandering.⁶ Dus rijst de vraag of men ook in Nederland niet beter kan overgaan op een 'ja-tenzijstrategie': eerder starten met metformine.

WAAROM INTENSIEVE GLUCOSEREGULATIE?

Vroeg in het ontstaansproces van diabetes type 2 treedt insulineresistentie op. Daardoor hopen triglyceriden zich op buiten het vetweefsel in organen zoals lever, hart en spieren, wat gepaard gaat met functionele en structurele afwijkingen in die organen. De glucolipotoxiciteit van de verhoogde concentraties glucose, vrije vetzuren en triglyceriden in het bloed zorgt ervoor dat de insulineresistentie en de bètaceldisfunctie steeds verder toenemen. Bij normalisatie van de bloedglucoseconcentratie gebeurt het omgekeerde: de bèta-celfunctie herstelt zich, de insulineresistentie verbetert en de concentratie vrije vetzuren neemt weer af.⁷ De sleutel om het zichzelf versterkende proces van glucolipotoxiciteit in te dammen is behoud van de bèta-celfunctie, dus een zo snel mogelijke glykemische controle.⁸ Therapeutische inertie, dat wil zeggen het te laat starten of intensiveren van de behandeling, versterkt het variabele, maar bovenal progressieve en escalerende karakter van diabetes type 2.

De kern

- Diabetes type 2 is een progressieve, zichzelf versterkende aandoening, daarom is snelle behandeling het effectiefst.
- Intensieve glucoseverlaging heeft langdurig effect, mits tijdig ingezet.
- Leefstijlinterventies zijn in het algemeen effectiever dan metformine, maar niet bij iedereen.
- Het is daarom aan te raden iedere diabetespatiënt op het moment van diagnose naast leefstijlbegeleiding ook metformine aan te bieden.

Onze Huisartsen Keten zorg Arnhem, Velp: P.G.W. Jans, kaderhuisarts diabetes (tevens Huisartsencoöperatie Zeist • Correspondentie: njans@onzehuisartsen.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.



Foto: Shutterstock

Intensieve leefstijlinterventies zoals meer en vaker bewegen, zijn voor veel patiënten vaak moeilijk vol te houden.

CARDIOVASCULAIR RISICO

Diabetes type 2 verdubbelt het risico op hart- en vaatziekten, onafhankelijk van andere risicofactoren.⁹ In een groot multi-etnisch onderzoek bleek een stijging van de nuchtere bloedglucoseconcentratie met 1 mmol/l te leiden tot een 17% grotere kans op het optreden van of overlijden aan een hart- en vaat-incident.¹⁰ En voor elk procentpunt dat het HbA1c stijgt, stijgt het risico op microvasculaire complicaties met 37%.¹¹

Vraag is of intensieve bloedglucoseverlaging bij iedereen leidt tot de gewenste reductie van het cardiovasculaire risico. Een computersimulatie wees uit dat drie jaar vervroeging van diagnose en behandeling het absolute risico op een hart- en vaatziekte reduceerde met 3,3% en dat die risicoreductie nooit meer te bereiken is als men later start met de behandeling,

hoe intensief die ook is.¹² Een aantal grote onderzoeken liet zien dat dit niet alleen opgaat voor diabetespatiënten die na een screening waren opgespoord of die de diagnose kort geleden hadden gekregen, maar ook voor patiënten die de ziekte al enige tijd hadden. Medicamenteuze behandeling verlaagde het risico op microvasculaire complicaties en de intensiteit was bepalend: hoe intensiever de bloedglucoseverlaging, des te minder complicaties.^{11,13,14} Een langetermijnanalyse na tien jaar bracht een positief 'naijleffect' van vroegtijdige intensieve bloedglucoseverlaging aan het licht: ook al waren de HbA1c-waarden inmiddels vergelijkbaar, toch waren het aantal microvasculaire complicaties en het risico op macrovasculaire complicaties nog steeds significant lager in de intensief behandelde groep.¹⁵

Daar staat tegenover dat intensieve bloedglucoseverlaging juist nadelig kan uitpakken bij mensen die al langer dan tien jaar diabetes type 2 hebben; een onderzoek moest vroegtijdig worden afgebroken vanwege oversterfte onder de deelnemers, van wie 35% bij inclusie al een cardiovasculaire aandoening had.¹⁶

Al met al zijn er toch duidelijke aanwijzingen dat snelle, intensieve bloedglucoseverlaging op korte termijn microvasculaire complicaties en op lange termijn ook macrovasculaire complicaties kan voorkómen.

LEEFSTIJLINTERVENTIE OF MEDICATIE?

Intensieve bloedglucoseverlaging, mits tijdig begonnen, verkleint dus het cardiovasculair risico op korte én op langere termijn. Nu is het belangrijk te kijken naar de verschillende interventies.

Intensieve leefstijlinterventies zijn goed voor het fysieke functioneren en de kwaliteit van leven, en bij gezonde personen verminderen ze zowel de kans op diabetes type 2 als de kans op hart- en vaatziekten. Ook bij mensen die al diabetes

In de praktijk is leefstijlbegeleiding niet altijd genoeg

type 2 hebben, verlagen leefstijlinterventies het cardiovasculaire risico, maar ze hebben geen – althans geen aantoonbaar – effect op het sterfterisico. Men heeft niet afdoende kunnen bewijzen dat leefstijlinterventies microvasculaire en macrovasculaire complicaties kunnen voorkomen.^{17,18}

De eerste optie naast leefstijlinterventies is orale medicatie, en daarbinnen is metformine de eerste keus. Metformine was het eerste orale glucoseverlagende middel waarvan vaststond dat het de cardiovasculaire prognose verbetert. De bloedglucoseverlaging kan dit effect niet volledig verklaren; de exacte werking van metformine is nog niet volledig opgehelderd.¹⁹ Een zeer recente meta-analyse bevestigt de voordelen van metformine in termen van veiligheid, bijwerkingen en effectiviteit.²⁰

Over het algemeen blokkeren leefstijlinterventies de progressie van diabetes type 2 effectiever dan metformine.²¹ Alleen in bepaalde subgroepen zoals mensen met een BMI > 35 of vrouwen met zwangerschapsdiabetes in de voorgeschiedenis zijn beide methoden even effectief.²² En bij patiënten met een

combinatie van lage insulinesecretie, hoge insulineresistentie en niet-alcoholische vetlever (NAFLD) zal een leefstijlinterventie minder of geen resultaat hebben. Hun fenotype wijst op een al tamelijk vergevorderd proces van glucolipotoxiciteit.²³

Intensieve leefstijlinterventies doen een appel op de eigen verantwoordelijkheid; ze benadrukken de noodzaak om zelf in actie te komen. Dat betekent dat de patiënt meestal intensief begeleid moet worden en in de dagelijkse praktijk is die mogelijkheid vaak beperkt. Voor een aantal patiënten is het ook te hoog gegrepen. Ook bij medicatie is therapietrouw natuurlijk een belangrijk punt, ook daarbij kan de praktijk weerbarstig zijn. In elk geval is gebleken dat het voorschrijven van metformine aan mensen met een recente diagnose ‘diabetes type 2’ niet leidt tot een minder gezonde leefstijl.²⁴

CONCLUSIE

Vanwege het progressieve, escalerende karakter van diabetes type 2 is vroegtijdige intensieve bloedglucoseverlaging belangrijk om de kans op micro- en macrovasculaire complicaties te verminderen. Uit onderzoek blijkt dat zowel vroeg starten als intensief verlagen belangrijk is.

Diabetes type 2 is een ‘leefstijlziekte’ en leefstijlbegeleiding is dan ook van groot belang. In een aantal situaties zijn (intensieve) leefstijlinterventies effectiever dan metformine, maar op de langere termijn verliezen ze hun effect. Leefstijlbegeleiding is in de dagelijkse praktijk vaak niet intensief genoeg en een aantal patiënten vindt het sowieso moeilijk de leefstijl aan te passen. Patiënten bij wie het proces van glycolipotoxiciteit verder gevorderd is, reageren voorspelbaar minder goed op leefstijlinterventies en gewichtsreductie.

Metformine is veilig, beproefd en effectief, en gezien de aantoonbare noodzaak om én vroeg én intensief te behandelen, pleit ik ervoor om aan elke patiënt op het moment dat de diagnose ‘diabetes type 2’ wordt gesteld, niet alleen (intensieve) leefstijlbegeleiding maar meteen ook metformine aan te bieden. ■

LITERATUUR

- 1 Incidenties en prevalenties: diabetes 2015 [internet]. Utrecht: Nivel, 2016. <https://www.nivel.nl/nl/NZR/incidenties-en-prevalenties>, geraadpleegd mei 2017.
- 2 Ligthart S, Van Herpt TT, Leening MJ, Kavousi M, Hofman A, Stricker BH, et al. Lifetime risk of developing impaired glucose metabolism and eventual progression from prediabetes to type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:44-51.
- 3 Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Houweling ST, Van de Laar FA, Bilo HJ, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (derde herziening). *Huisarts Wet* 2013;56:512-25.

De rest van de literatuur staat bij dit artikel op www.henw.org.



LITERATUUR

- 1 Incidenties en prevalenties: diabetes 2015 [internet]. Utrecht: Nivel, 2016. https://www.nivel.nl/nl/NZR/incidenties-en-prevalenties_geraadpleegd_mei_2017.
- 2 Ligthart S, Van Herpt TT, Leening MJ, Kavousi M, Hofman A, Stricker BH, et al. Lifetime risk of developing impaired glucose metabolism and eventual progression from prediabetes to type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:44-51.
- 3 Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Houweling ST, Van de Laar FA, Bilo HJ, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (derde herziening). *Huisarts Wet* 2013;56:512-25.
- 4 Houweling ST, Kleefstra N, Holleman F, Verhoeven S, Bilo HJG. Protocolaire diabeteszorg. Zwolle: Stichting Langerhans, 2013. p. 41.
- 5 National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE-guideline 28. London: NICE; 2015.
- 6 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Silvio E, Diamant M, Ferrannini E, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577-96.
- 7 Bergman M. Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine* 2013;43:504-13.
- 8 DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Preservation of β -cell function: the key to diabetes prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2354-66.
- 9 Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
- 10 Anand SS, Dagenais GR, Mohan V, Diaz R, Probstfield J, Freeman R, et al. Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women: the EpiDREAM cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:755-64.
- 11 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- 12 Herman WH, Ye W, Griffin SJ, Simmons RK, Davies MJ, Khunti K, et al. Early detection and treatment of type 2 diabetes reduce cardiovascular morbidity and mortality: a simulation of the results of the Anglo-Danish-Dutch study of intensive treatment in people with screen-detected diabetes in primary care (ADDITION-Europe). *Diabetes Care* 2015;38:1449-55.
- 13 Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Rutten GE, Sandbæk A, 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.
- 14 Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206.
- 15 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- 16 Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- 17 Chen L, Pei J-H, Kuang J, Chen HM, Chen Z, Li ZW, et al. Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Metabolism* 2015;64(2):338-47.
- 18 Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:543-51.
- 19 Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention. *Drugs* 2015;75:1071-94.
- 20 Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:313-24.
- 21 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- 22 Stevens JW, Khunti K, Harvey R, Johnson M, Preston L, Woods HB, et al. Preventing the progression to type 2 diabetes mellitus in adults at high risk: a systematic review and network meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;107:320-31.
- 23 Stefan N, Staiger H, Wagner R, Machann J, Schick F, Häring HU, et al. A high-risk phenotype associates with reduced improvement in glycaemia during a lifestyle intervention in prediabetes. *Diabetologia* 2015;58:2877-84.
- 24 Griffin SJ. Initiation of cardioprotective medecin [mondelinge presentatie]. European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2016 Annual Meeting, München, 2016.