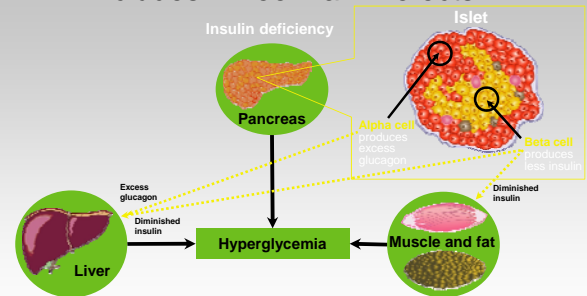


Behandeling type 2 diabetes

Del Biondo Elke
Muyldermans Sophie
7-1-2009

The Pathophysiology of Type 2 Diabetes Includes Three Main Defects



Behandeling type 2 diabetes:

- Glycemiecontrole:
 - Huidige therapie
 - Nieuwe medicatie
 - Nieuwe inzichten
- Aanpak cardiovasculair risicoprofiel
- Microvasculaire complicaties

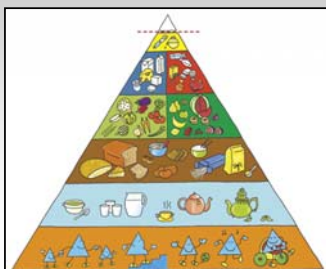
Glycemiecontrole

- Niet medicamenteuze maatregelen
 - Voeding
 - Lichaamsbeweging

American Diabetes association. Standards of medical care in diabetes – 2008.
Diabetes Care, vol 31, suppl 1, 1/2008.

Voeding

- Evenwichtige voeding volgens de voedingsdriehoek



Voeding

- Caloriebeperking bij overgewicht
 - Reductie gewicht van 5 tot 10% geeft reeds een significante vermindering van de insulineresistentie en betere glycemiecontrole
- Matige alcohol- en zoutconsumptie
- Eventueel met behulp van een diëtiste

Beweging

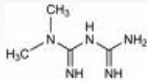
- Doelstelling: gedurende bijna alle dagen van de week 30 à 45 min matige fysieke activiteit (bv snel stappen, fietsen, hometrainer)
- Cave comorbiditeit: cardiovasculaire incidenten, spier- of gewrichtsblessures
- Gradueel opbouwen
- Bij zware fysieke activiteit eerst fietsproef

Huidige medicamenteuze therapie

Biguaniden
Sulfonylurea
Gliniden
Glitazonen
 α -glucosidase inhibitoren
Insuline

Biguaniden

Stofnaam: **Metformine** (dimethylbiguanide), Phenformine
Merksnaam: Glucophage, Metformine, Metformax
Combinatiepreparaten: Glucovance (Glibenclamide), Avandamet (Rosiglitazone)



Biguaniden: Metformine

Werkingsmechanisme: Verminderen van de insulineRESISTENTIE.

Verlagen van plasma-glycemie door verschillende mechanismen: ¹

- **Vertraging gluconeogenese in de lever**
- **Betere glucose-opname perifeer (spieren)**
- Verhoogd glucoseverbruik intestinaal
- Verminderde vetzuuroxidatie

Verlaagt nuchtere glycemie

Afname HbA1C: 1 tot 2% ^{2, 3}

Eliminatie via urine

¹ Jackson RA, Hawa MI, Jaspán JB, et al. Mechanism of metformin action in non-insulin-dependent diabetes. Diabetes 1987; 36: 632-40

² Bailey CJ, Turner RC. Metformin. N Engl J Med 334:574-583, 1996.

³ DeFronzo R, Goodman A, the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 333: 541-549, 1995

Biguaniden: Metformine

Voordelen:

- Veroorzaakt zelden hypoglycemie ¹
- Stabilisatie tot afname gewicht ¹
- Vermindert cardiovasculaire complicaties bij obese patiënten ²
- Verlaagt triglyceriden en totaal en LDL-cholesterol ³
- Goedkoop

¹ UKPDS Group. Relative efficacy of randomly allocated diet, sulfonylurea, insulin or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years (UKPDS 13). BMJ 1995; 310:83-88

² UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352:854-65

³ DeFronzo R, Goodman A, the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 333: 541-549, 1995

Biguaniden: Metformine

Bijwerkingen:

- Maagdarfstoornissen, metaalsmaak
- Mogelijks verminderde absorptie Vit B12 en foliumzuur
- Lactaatacidose: zeldzaam

Contra-indicaties:

- Nierinsufficiëntie
- Jodiumhoudende contrastmiddelen
- Leverinsufficiëntie
- Excessief alcoholgebruik
- Ernstig hypoxemisch longlijden
- Ernstig hartfalen met gevaar voor longoedeem
- Acute situaties die cardiovasculaire collaps kunnen veroorzaken
- Voorgeschiedenis van lactaatacidose
- Zwangerschap en borstvoeding

Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2002; 2:CD002967

Eeckhout B, Mathieu C. Metformine: tijd voor een herwaardering van een oud geneesmiddel. Tijdschr Geneesk 2008; 64:695-700

Biguaniden: Metformine

EERSTE KEUZE-PRODUCT

In vergelijking met sulfonyleurea's en insuline:

- Minder gewichtstoename
- Minder hypoglycemie
- Minder risico op diabetesgerelateerde complicaties, overlijden en cerebrovasculaire accidenten

UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352:854-65

Nathan DM, Buse JB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. Diabetes Care 31, 12-2008

Biguaniden: Metformine

Hoe te gebruiken?

- Tijdens of na de maaltijd
- Startdosis: 1 x 500 mg of ½ tablet 850 mg
- Wekelijks op te drijven
- Maximale dosis: 3 x 850 mg/dag
- Opvolgen plasma creatinine concentratie
- Opvolgen glycemie, minstens per 3 maanden, frequenter bij opstarten therapie

Sulfonyleurea's

Hypoglykemierende sulfamiden

Producten:

• Langwerkende:

Glibenclamide: Bevoren, Daonil, Euglucon

Gliclazide met vertraagde vrijstelling: Uni-Diamicon

Glimepiride: Amarylle

• Kortwerkende:

Gliclazide: Diamicon

Glipizide: Glibenese, Minidiab

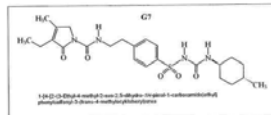
Gliquidone: Glurenorm

• Combinatiepreparaat:

glibenclamide + metformine

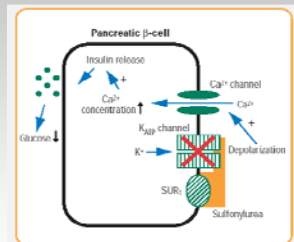
Glucovance

Glimepiride



Sulfonyleurea's: Werkingsmechanisme

Stimulatie van de residuele insulinesecretie ¹



Afname van HbA1C met 1,5% ²

Voordeel:

- Snel glucoseverlagend effect
- Bewezen gunstig effect op complicaties

¹ Dukes ID, Philipson LH: K⁺ channels: generating excitement in pancreatic beta-cells. Diabetes 1996; 45:845-53

² DeFronzo R, Goodman A, the Multicenter Metformin Study Group: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 333: 541-549, 1995

Sulfonyleurea's: Bijwerkingen

- **Hypoglycemie** ¹
 - **Gewichtstoename**
 - Gastro-intestinale effecten
 - Huid- en mucosa-afwijkingen zoals met de antibacteriële sulfamiden, met kruisallergie
 - Foto-sensibilisatie
 - Cholestatische icterus: zeldzaam
 - Hematologische afwijkingen: trombocytopenie, leucopenie en agranulocytose: zeldzaam
- (ongunstig cardiovasculair effect: weerlegd) ²

¹ Holstein A, Plaschke A, Egberts E-H: Lower incidence of severe hypoglycemia in patient with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. Diabetes Metab Res Rev 17: 467-473, 2001

² UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352:837-53

Sulfonyleurea's

Nadeel:

Minder goede glycemiecontrole over lange termijn ¹

Contra-indicaties:

- Type 1 diabetes
- Zwangerschap en borstvoeding
- **Nierinsufficiëntie**
- **Ernstig leverfalen**
- Allergie voor sulfamiden

¹ Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 355: 2427-2443, 2006.

Sulfonylurea's: Hoe te gebruiken?

- Start met lage dosis (0.5 tablet)
- Progressief opdrijven indien na 1 of 2 weken onvoldoende resultaat
- Inname 20-30 minuten voor de maaltijd
- Langwerkende: 1 inname per dag
- Kortwerkende: meerdere innames per dag

Nagenoeg volledig effect met half-maximale dosis. Hogere doses te vermijden.

Gliniden

Meglitinide-analogen

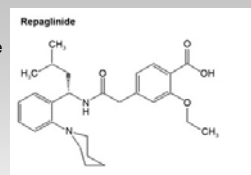
Stofnaam: Repaglinide, Nateglinide

Merknaam: **Novonorm**

Werkingsmechanisme:

Stimuleren insulinesecretie ¹

Afname HbA1c met 1,5%



¹ Malaisse-WI: Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus. Treat Endocrinol 2:401-414, 2003

² Nathan DM, Buse JB, et al.: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. Diabetes Care 31, 12-2008

Gliniden

Voordelen:

- Minder frequent hypoglycemie in vgl met sulfonylurea's ¹
- Kunnen gebruikt worden bij nierinsufficiëntie

Bijwerkingen:

- Gewichtstoename
- **Hypoglycemie**

Contra-indicaties:

- Type 1 diabetes
- Zwangerschap en borstvoeding
- Ernstig leverfalen

¹ Damsbo P, Clauson P, Marbury TC et al.: A double-blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients. Diabetes Care 22: 789-794, 1999

Gliniden

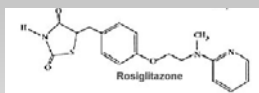
Hoe te gebruiken?

Korter halflieven als sulfonylurea's: frequentere toedieningen nodig

- 15-30 min voor de maaltijd
- Voor elke maaltijd, niet nemen als maaltijd overgeslaan wordt
- Op te driiven per week indien onvoldoende onder controle
- Startdosis: 0,5 mg
- Maximale dosis: 3-4x 4 mg/dag

Glitazonen – Thiazolidinediones

Pioglitazone: Actos
Rosiglitazone: Avandia



Peroxisome proliferator-activated receptor γ modulators
PPAR- γ

Werken thv vetcellen, spiercellen en lever

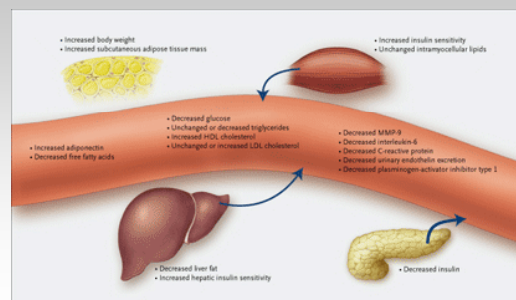
'Insuline-sensitizers': verhogen de gevoeligheid voor endo- en exogeen insuline

Verlaagt HbA1c 0,5-1,5% (monotherapie)

Nathan DM, Buse JB, et al.: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. Diabetes Care 31, 12-2008

Glitazonen - Thiazolidinediones

Werkingsmechanisme:



Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med 351:1106-1118, 2004

Glitazonen - Thiazolidinediones

Voordelen:

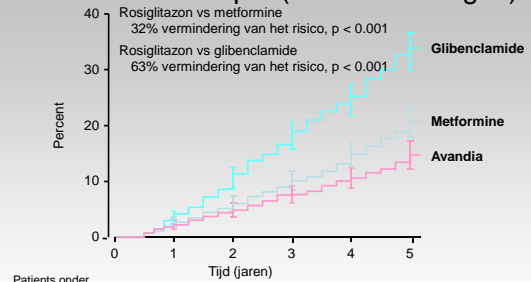
- Duurzaam effect op glycemiecontrole: ADOPT

Studiepopulatie:

- Type 2 diabetes < 3 jaar
- Nog geen medicatie genomen
- 30-70 jaar, mannen en vrouwen
- Nuchtere glycemie 126-180 mg/dl

Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al for the ADOPT Study Group: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355: 2427-2443, 2006

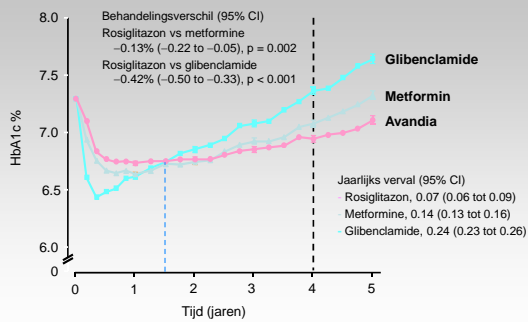
Gecumuleerde incidentie van therapiefalen onder monotherapie (FPG > 180 mg/dl)



Patients onder	1393	1207	1078	957	844	324
Rosiglitazon	1393	1207	1078	957	844	324
Metformine	1397	1205	1076	950	818	311
Glibenclamide	1337	1114	958	781	617	218

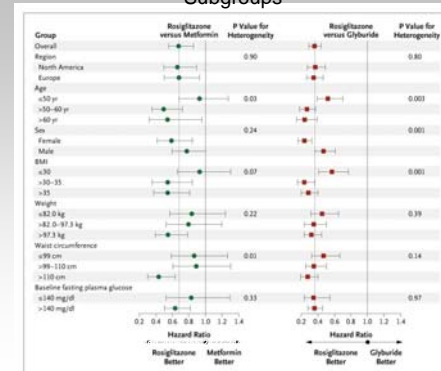
Aangepast naar Kahn SE et al. *NEJM* 2006; 355: 2427-2443.

HbA_{1c} over de tijd



Aangepast naar Kahn SE et al. *NEJM* 2006; 355: 2427-2443.

Hazard Ratio for Monotherapy Failure in the Rosiglitazone Group, as Compared with the Metformin and Glyburide Groups in Key Subgroups



Glitazonen - Thiazolidinediones

Voordelen:

- Duurzaam effect op glycemiecontrole ¹ ADOPT
- Neutraal tot positief effect op lipidenprofiel ^{2, 3}

Inconclusieve gegevens:

- Rosiglitazone: verhoogd risico op myocardinfarct ⁴
- Pioglitazone: geen significant effect op cardiovasculaire aandoeningen (in vgl met placebo) ⁵ (PROActive)

1 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al for the ADOPT Study Group: Glycemic durability of pioglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355: 2427-2443, 2006

2 Khan MA, St Peter JV, Xue JL: A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 25: 708-711, 2002

3 Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al.: A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 28: 1547-1554, 2005

4 Nissen SE, Wolski K: Effect of Rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 356:2457-2471, 2007

5 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al.: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROActive (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 366:1279-1289, 2005

Interim-analyse RECORD-studie: hospitalisatie of overlijden door cardiovasculaire oorzaken

Variable	Rosiglitazone Group (N=2220)	Control Group (N=2227)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Adjudicated events				
Primary end point	217	202	1.08 (0.89-1.31)	0.43
Death				
From cardiovascular causes ^b	29	35	0.83 (0.51-1.36)	0.46
From any cause	74	80	0.93 (0.67-1.27)	0.63
Acute myocardial infarction ^c	43	37	1.16 (0.75-1.81)	0.50
Congestive heart failure ^d	38	17	2.24 (0.77-6.97)	0.006
Death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke	93	96	0.97 (0.73-1.29)	0.83

^a Each patient was counted only once for each category. The primary end point was the first occurrence of a hospitalization or death from cardiovascular causes.
^b Of the adjudicated deaths from cardiovascular causes, 18 (16 in the rosiglitazone group and 22 in the control group) were primary end points. The remainder occurred after the patient had already been hospitalized for a cardiovascular event. For deaths from cardiovascular causes that were adjudicated or pending adjudication, 47 (20 in the rosiglitazone group and 27 in the control group) were primary end points.
^c This category included both hospitalizations and deaths. Some of the 19 deaths from cardiovascular causes (8 patients in the rosiglitazone group and 11 in the control group) that were pending adjudication may have been due to acute myocardial infarction or congestive heart failure, but these data were not available at the time of the study cutoff.

Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen SH, RECORD Study Group: Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes-- an interim analysis. *NEJM* 2007; 357:28-38

Glitazonen - Thiazolidinediones

Bijwerkingen:

- **Gewichtstoename**
- **Vochtretentie, perifeer oedeem, verdubbeling risico op congestief hartfalen** ¹
- Vettoename (vooral subcutaan)
- Verhoogd risico op **fracturen** bij vrouwen (en mogelijk mannen) ²
- Hypoglycemie
- Gastro-intestinale stoornissen
- Vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid
- Leverfunctiestoornissen
- Anemie
- Maculair oedeem

¹ Singh S, Loke YK, Furberg CD: Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. Diabetes Care 30: 2248-2254, 2007

² Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M et al.: Use of thiazolidinediones and fracture risk. Arch Intern Med 168: 820-825, 2008

Glitazonen - Thiazolidinediones

Contra-indicaties:

- **Leverinsufficiëntie**
- **Hartfalen**
- Zwangerschap en borstvoeding
- Gebruik met insuline

Patiënten met risico op hartfalen: lage dosis opstarten en traag aanpassen

Glitazonen - Thiazolidinediones

Hoe te gebruiken?

- Geen relatie met de maaltijd
- Aantal innames: Pioglitazone: 1, Rosiglitazone: 1 à 2
- Startdosis: 1 tablet
- Op te drijven per week indien glycemie onvoldoende onder controle
- Maximum dosis: 2 tabletten per dag

Maximaal effect na 6 tot 12 weken.

Glitazonen - Thiazolidinediones

Plaats:

- Onduidelijkheid cardiovasculair risico Rosiglitazone
 - Duidelijk risico op congestief hartfalen
 - Risico op botfractuur
- ⇒ Internationale richtlijnen: advies om Rosiglitazone niet te gebruiken. Andere thiazolidinediones: enkel in combinatie met metformine, sulfonyleurea of gliniden ¹
- ⇒ Enkel in associatie met Sulfonyleurea of Metformine terugbetaald in België, indien associatie van Sulfonyleurea en Metformine niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is
- ⇒ Volgens de bijsluiter: bij patiënten met overgewicht bij wie metformine niet verdragen wordt. Niet terugbetaald in deze indicatie

Duur:

Veiligheid op lange termijn nog niet gekend
Opvolgen levertesten gedurende het eerste jaar

Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care 31. 2008 Dec 17.

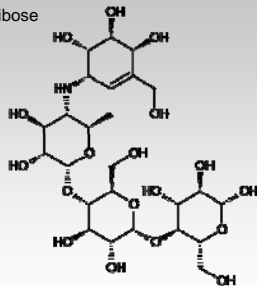
α -glucosidase inhibitoren

Stofnaam: acarbose, miglitol, voglibose

Merknaam: Glucobay



HbA1c daalt met 0.5 tot 0.8%



α -glucosidase inhibitoren

Voordelen:

- Veroorzaakt geen hypoglycemie
- Mogelijks daling cardiovasculaire aandoeningen
- Daling triglyceriden
- Geen gewichtstoename

Bijwerkingen: dosis dependent

- Gastro-intestinale symptomen

Contra-indicaties:

- Nierinsufficiëntie
- Zwangerschap en borstvoeding
- Darmlijden

α -glucosidase inhibitoren

Hoe te gebruiken?

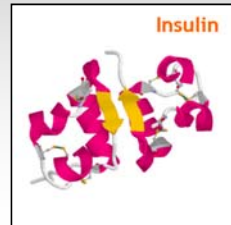
- Inname bij begin van de maaltijd
- Een inname voor elke maaltijd
- Startdosis 25 mg
- Langzaam op te drijven: per week
- Maximale dosis: 3 x 100 mg/dag

Plaats:

Minder effectief als Metformine of sulfonyleurea's
Veel nevenwerkingen
Niet terugbetaald, duur
Meerdere innames per dag

Insuline

Oudste antihyperglycemische behandeling
Meest effectief: HbA1c 1.5 tot 3.5% daling



α -glucosidase inhibitoren

Werkingsmechanisme: ¹

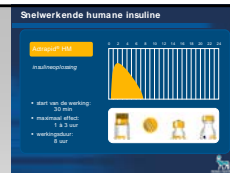
Verhinderen werking α -glucosidase thv proximale
dunndarmmucosa. Verminderde resorptie polysacchariden.
Afname postprandiale hyperglycemie

Werking is niet dosis-dependant ²

¹ Nathan DM, Buse JB, et al.: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. Diabetes Care 31, 12-2008

² Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al.: Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2:CD003639, 2005

Insuline



1. Ultrasnelwerkende:

Start werking: 5-15 min
Piek werking: 1 uur
Duur werking: 3-5 uur
Beschikbaar:

- Insuline Lispro: Humalog
- Insuline Aspart: Novorapid
- Insuline Glulisine: Apidra

2. Snelwerkende:

Start werking: 20-30 min
Piek werking: 3 uur
Duur werking: 6-8 uur
Beschikbaar:

- Insuline Regular: Actrapid, Humuline Regular

<http://www.bcfi.be>, geconsulteerd op 22-12-2008

Insuline

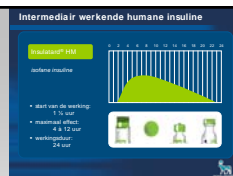
3. Intermediair werkende:

Start werking: 1-2 uur
Piek werking: 4-6 uur
Duur werking: 10-18 uur
Beschikbaar:

- NPH-suspensie: Insulatard, Humuline NPH

4. Langwerkende:

- Glargine insuline: Lantus
Start 2 uur, geen piek, werkingsduur 24 uur
- Detemir insuline: Levemir
Start 2 uur, piek 3-4 uur, werkingsduur 18-24 uur



<http://www.bcfi.be>, geconsulteerd op 22-12-2008

Insuline

5. Combinatiepreparaten:

- Klassiek: snel en intermediair werkend. Inspuiting 20-30 min voor maaltijd, werkingsduur 10-16 uur.

Humuline 30/70

Mixtard 30

(Mixtard 50): Vanaf 1-1-2009 van de markt

- Ultrasnelwerkend en intermediair werkend insuline. Inspuiting vlak voor de maaltijd, werkingsduur 10-18 uur.

Humalog Mix (25/75 of 50/50)

Novo Mix 30

Novo Mix 50

Novo Mix 70



<http://www.bcfi.be>, geconsulteerd op 22-12-2008

Insuline

België: 100 IE insuline per ml
 Flacons voor spuiten of insulinepompen
 Patronen voor insulinepennen of –pompen
 Voorgevulde wegwerppennen

Insuline homogeniseren door 10x te zwenken
 Huid hoeft niet ontsmet te worden
 Minstens iedere dag naald wisselen
 Injectie in buik, bil, arm of been
 Naald pas terugtrekken na 5-10 sec
 Wisselen van injectieplaats om lipodystrofie te voorkomen

Insuline

Voordelen:

- Geen dosislimiet
- Snel effectief
- Beter lipidenprofiel: HDL stijgt, TG dalen ¹

¹ Nathan DM, Roussel A, Godine JE: Glyburide or insulin for metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a double-blind study. Ann Int Med 334-340, 1998

Insuline

Nadelen:

- 1-4 subcutane injecties/dag
- Opvolgen glycemie en dosisaanpassingen
- Duur

Bijwerkingen:

- **Gewichtstoename** 2-4 kg
- **Hypoglycemie** ¹
- Vorming van circulerende antilichamen die een deel van de toegediende insuline neutraliseren
- Allergische huidreacties
- Lipodystrofie

Contra-indicatie: Gebruik van Glitazonen (risico op hartfalen)

¹ Abraira C, Johnson N, Colwell J, et al.: VA Cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes. Diabetes Care 18:1113-1123, 1995

² Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care 31. 2008 Dec 17.

Insuline

Plaats: Eerste keuze bij:

- Verdenking op type 1 (belangrijk gewichtsverlies, ketose)
- Zeer hoge nuchtere glycemie >300 mg/dl die niet om daalt met dieet. Glucotoxiciteit doorbreken. Nadien kan ev. teruggeschakeld worden op orale antidiabetica
- Zwangerschap(swens)
- Contra-indicaties voor orale antidiabetica
- Tijdelijk bij glycemie-ontregeling

Overschakelen op of toevoegen van insuline als orale antidiabetica alleen glycemie niet onder controle kunnen houden

Insuline

Hoe te gebruiken:

Initieel vaak intermediair of langwerkende insuline om basaal insuline te verhogen

Nadien vaak ook snel- of ultrasnelwerkende preprandiale insuline nodig

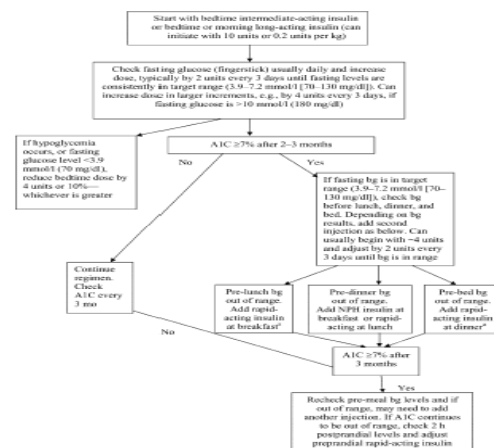
Langwerkende insuline: ¹

- Geen studies tot nu over efficaciteit en veiligheid op lange termijn
- Niet efficiënter om HbA1c te verlagen op korte termijn
- Minder nachtelijke symptomatic hypoglycemie als intermediair werkende insuline

Geen maximumdosis

In type 2 diabetes vaak hoge dosis nodig owv insulineresistentie




¹ Horvath K, Jentler K, Berghold A, et al.: Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2:CD005613, 2007



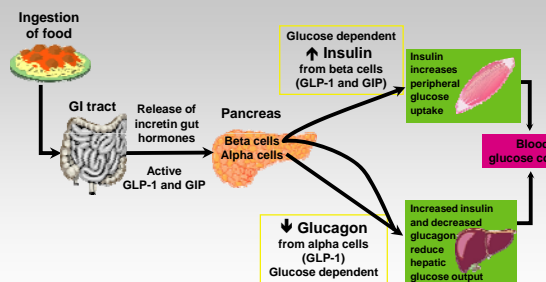
Insuline: 2 injecties

- Beperkte eigen secretie, regelmatig leven
 - In combinatie met OAD:
 - Gewicht/4; verhouding 2/3 om 8u; 1/3 om 17u
 - Bvb: 80 kg = 14 – 6 E
 - Zonder OAD:
 - Gewicht/2; verhouding 2/3 om 8u; 1/3 om 17u
 - Bvb: 80 kg = 28 – 14 E
- Mixtard 30, Humuline 30/70 of Novomix 30

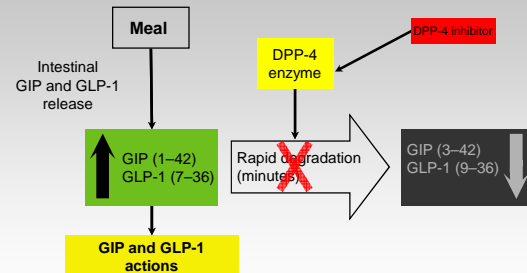
Nieuwe behandelingsstrategieën

- Inhaleerbare  lines
- Incretines 
- Cannabinoïden  reblokkers

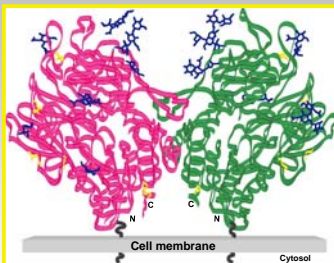
Incretins Regulate Glucose Homeostasis Through Effects on Islet Cell Function



In Vitro and *In Vivo* DPP-4 Inhibition Increases Levels of Biologically Active Incretins GLP-1 and GIP



Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP-4)



- DPP-4 is a serine protease of the prolyl oligopeptidase enzyme family that exists in two forms
 - Membrane-bound (widely expressed)
 - Soluble

Adapted from Evans DM *Drugs* 2002;5:577-585; Drucker DJ *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:87-100; Rasmussen HB et al *Nat Struct Biol* 2003;10:19-25.

2 Klassen:

- Incretinemimetica: GLP-1R agonisten
 - exenatide
 - liraglutide
- DPP-4 inhibitoren
 - vidadagliptine
 - sitagliptine

Exenatide (Byetta^o)



Starten aan 2 x 5µg/d, na 4 weken 2 x 10 µg/dag

Exenatide = synthetisch exendin-4

Exendin-4 werd oorspronkelijk geïsoleerd uit de speekselklier van het Gila monster (*Heloderma suspectum*)

Exendin-4 circuleert als een maaltijd-gebonden peptide in het Gila monster



Exenatide in combinatie met OAD (metformine¹, sulfonyleurea², thiazolidinedionen³, combinatie⁴)

• Effecten (na 30 weken):

- Dalend HbA1C 0,8 tot 1%
- Gewichtsverlies 1,5 à 3 kg (in open label extension na 80 w 4 à 5 kg)

Nevenwerkingen:

- Nausea, braken, diarree (nemen af bij langdurig gebruik)
- Hypo's vooral bij exenatide en sulfonyleurea, minder bij exenatide en metformine.
- 40-50% vorming antistoffen: betekenis?

1. DeFronzo RA, Rathner RE, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 1092-100
2. Buse JB, Henry RR, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 2628-35
3. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and sulfonylurea. Diabetes Care 2005; 28: 1083-91
4. Zeman B, Hoogwerf B, Garcia SG et al. Safety and efficacy of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus using thiazolidinediones with or without metformin

Exenatide vs insuline glargine bij patiënten met suboptimale glycemiecontrole onder OAD

- Beiden reduceerden HbA1c met 1,1% na 26 weken
- Glargine betere controle matinale glycemie
- Exenatide betere controle postprandiale glycemie
- Vergelijkbaar aantal hypoglycemiën
- Gewichtsverlies met exenatide, lichte toename met glargine
- Meer gastro-intestinale neveneffecten met exenatide, meer therapie stop omwille van nevenwerkingen

R. J. Heine, L. F. Van Gaal, D. Johns et al. Exenatide versus insuline glargine in Patients With Suboptimally Controlled type II Diabetes. Ann Intern Med 2005; 143:559-569

Liraglutide

- Deels DPP-4 resistent GLP-1 analoog
- T ½ 10-14h
- Injectie 1 x daags
- Reduceert nuchtere en post-prandiale glycemie, HbA1C dalend tot 1,75%
- Voorkomt gewichtstoename, lichte gewichtsafname
- Neveneffecten: nausea, braken, diarree.
- Fase III trials lopende

Exenatide LAR

- Polyactide – glycolide microsferische suspensie, 3% exenatide-4 peptide
- Wekelijks injectie
- Superieure glycemiecontrole tov 2 x daags exenatide
- Fase III trials lopende

D Kim, L MacConnell, D Zhuang et al. Effects of Once-weekly Dosing of a Long-acting release Formulation of Exenatide on Glucose Control and Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2007; 30: 1487-1493

DPP-4 inhibitoren

- Effecten vergelijkbaar met GLP-1R agonisten,
Maar: minder gewichtsverlies
minder vertraging van de maaglediging
> Betere tolerantie

Vidagliptin

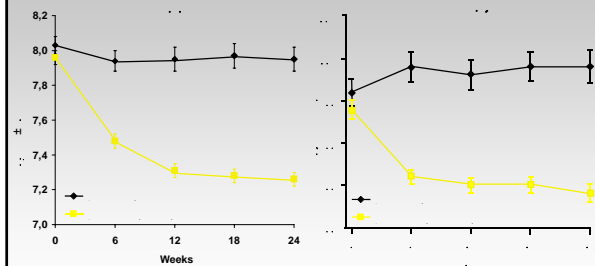
- In combinatie met metformine extra HbA1C daling van 0,8% na 12 weken (vs placebo)
- In monotherapie even effectief als metformine en rosiglitazone.

Sitagliptin (Januvia)

- 100 mg/dag



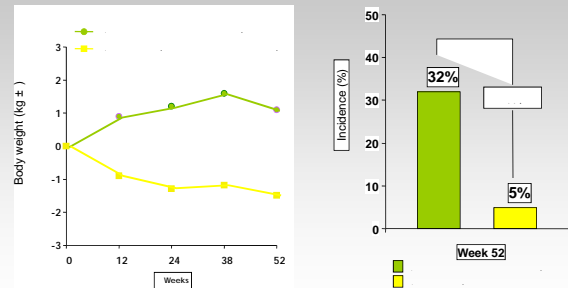
24-week Add-on Therapy to Metformin Study
Mean Change in HbA and FPG Over Time



24-week Add-on Therapy to Metformin Study
Number of Patients With Selected GI-related AEs

	Sitagliptin 100 mg (n=464)		Placebo (n=237)	
	n	(%)	n	(%)
Abdominal pain	10	(2.2)	9	(3.8)
Diarrhea	12	(2.6)	6	(2.5)
Nausea	6	(1.3)	2	(0.8)
Vomiting	5	(1.1)	2	(0.8)

52-week Sitagliptin vs Sulfonylurea Add-on Therapy to Metformin Study Sitagliptin Provided Weight Reduction (vs Weight Gain) and a Much Lower Incidence of Hypoglycemia

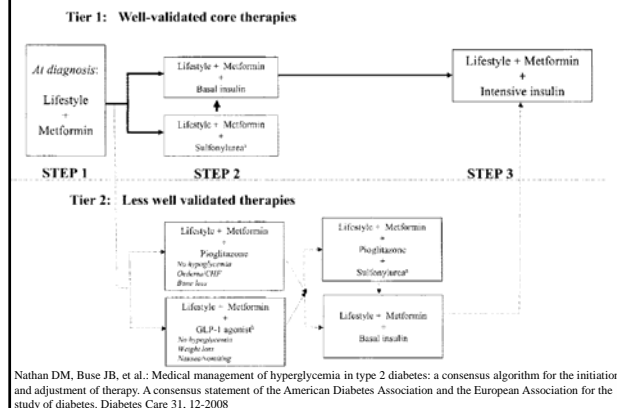


Keuze antihyperglycemische medicatie

Afhankelijk van:

1. Efficiëntie om glycemie te verlagen
2. Extraglycemische effecten die lange termijn complicaties verminderen
3. Veiligheidsprofiel
4. Tolerantie
5. Gebruiksgemak
6. Kost

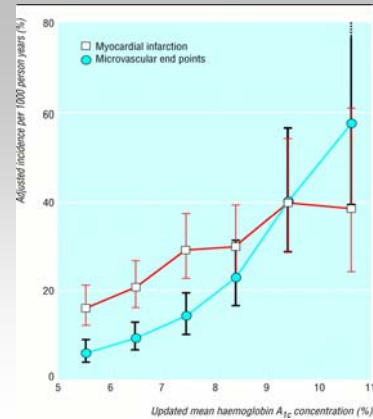
Algoritme voor behandeling type 2 DM



Waarom strikte glycemieregeling?

Strikte glycemieregeling voorkomt macro- en microvasculaire complicaties

- UKPDS: Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study.



Conclusies

- Er is een directe relatie tussen het risico op diabetes complicaties en glycemiecontrole
- Er is geen drempel vanwaar het risico begint te stijgen, dus elke reductie in HBA1C is de moeite waard.
- Voor de microvasculaire complicaties is er een grotere winst bij hoge HBA1C
- Het risico op microvasculaire complicaties stijgt sneller dan macrovasculaire.

Wat zijn de gevolgen van een vroege, strikte regeling van de glycemie bij behandeling type 2 diabetes op lange termijn?

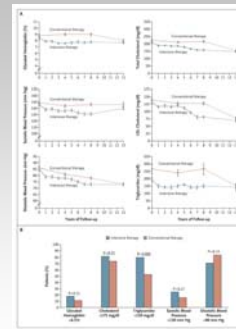
“Concept van het glycemisch geheugen”

- Steno-2 follow-up studie
- DCCT trial en EDIC

STENO-2 Follow-up studie

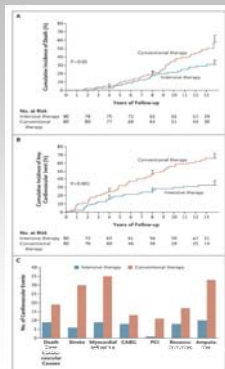
- 160 patiënten met type 2 DM en microalbuminurie
- Intensieve vs conventionele therapie
- Studie 7,8 jaar, opvolging post interventie 5,5 jaar.
- Primair eindpunt overlijden
- Secundaire eindpunten dood door cardiovasculaire events
- Tertiaire eindpunten ontwikkeling/progressie van nefropathie, retinopathie, neuropathie.

Changes in Selected Risk Factors during the Interventional Study and Follow-up Period



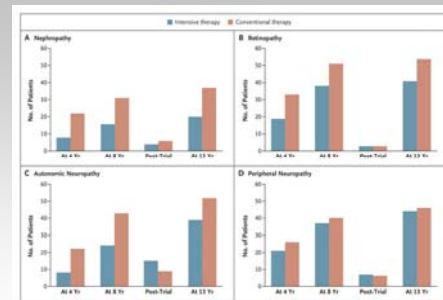
the NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Kaplan-Meier Estimates of the Risk of Death from Any Cause and from Cardiovascular Causes and the Number of Cardiovascular Events, According to Treatment Group



the NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Patients with Development or Progression of Diabetic Nephropathy, Retinopathy, Autonomic Neuropathy, and Peripheral Neuropathy



the NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

DCCT - EDIC

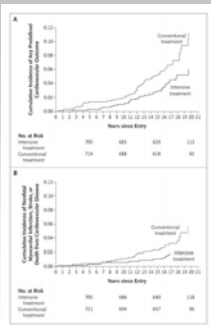
- 1441 patiënten met type 1 diabetes
- Conventionele of intensieve behandeling
- Interventie tussen 1983 en 1993 gemiddeld 6,5 jaar
- Follow-up tot 2005

Clinical Characteristics of the DCCT/EDIC Cohort

Characteristic	DCCT (1983-1993)		EDIC (1993-2005)	
	Intensive	Conventional	Intensive	Conventional
Age at entry (yr)	24.0	24.0	26.0	26.0
Age at baseline (yr)	26.0	26.0	28.0	28.0
Duration of diabetes (yr)	2.0	2.0	4.0	4.0
HbA1c (%)	7.9	9.0	8.0	8.5
Insulin dose (U/kg/d)	0.8	0.6	0.8	0.6
Weight (kg)	70.0	70.0	75.0	75.0
Diastolic blood pressure (mmHg)	80.0	80.0	80.0	80.0
Total cholesterol (mg/dL)	180.0	180.0	180.0	180.0
HDL cholesterol (mg/dL)	40.0	40.0	40.0	40.0
Triglycerides (mg/dL)	100.0	100.0	100.0	100.0
Microalbuminuria (%)	10.0	10.0	10.0	10.0
Retinopathy (%)	10.0	10.0	10.0	10.0
Neuropathy (%)	10.0	10.0	10.0	10.0

the NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Cumulative Incidence of the First of Any of the Predefined Cardiovascular Disease Outcomes (Panel A) and of the First Occurrence of Nonfatal Myocardial Infarction, Stroke, or Death from Cardiovascular Disease (Panel B)



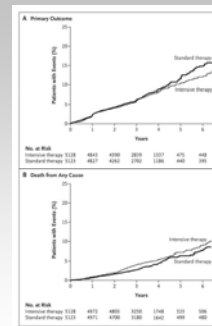
*Is een strikte glycemieregeling bij iedereen noodzakelijk?
Is het nuttig om een bijna-normale glycemie na te streven?*

- ACCORD
- ADVANCE
- Veterans association Diabetes Trial

Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes The Action to Control Cardiovascular risk in Diabetes Study Group

- 10251 patiënten met type 2 DM en bestaand cardiovasculair lijden of een verhoogd risicoprofiel
- Intensieve (HbA1C < 6,5 %) vs standaard therapie (HbA1C tss 7 en 7,9%)
- Primair eindpunt niet-fatale stroke infarct of overlijden door cardiovasculaire oorzaak.
- Studie vroegtijdig beëindigd na 3,5 jaar door verhoogde algemene mortaliteit in de intensief behandelde groep!

Kaplan-Meier Curves for the Primary Outcome and Death from Any Cause



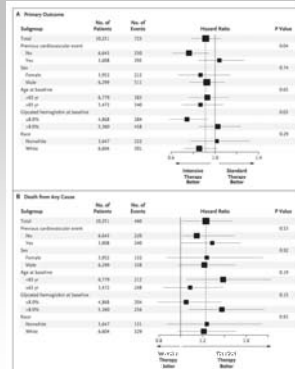
Prescribed Glucose-Lowering Drugs

Drug Class and Name	Intensive Therapy (N=5128)		Standard Therapy (N=5133)	
	no. of patients (%)	person-years	no. of patients (%)	person-years
Single class				
Glimepiride	4256 (84.7)	14,444	4432 (86.3)	12,883
Secotriglutamide	4443 (86.4)	12,021	3779 (74.8)	10,019
Glimepiride	4010 (78.2)	9,142	3463 (67.8)	8,935
Repaglinide	2374 (46.3)	4,447	908 (17.7)	1,293
Thiazolidinedione	4700 (91.7)	12,844	2966 (58.3)	6,719
Insulin	4677 (91.2)	12,679	2946 (57.5)	6,543
α-Glucosidase inhibitor	1191 (23.2)	943	263 (5.1)	200
Insulin [†]	911 (17.8)	366	231 (4.5)	179
Exenatide	622 (12.1)	411	204 (4.0)	155
Any insulin	3665 (71.3)	11,900	2897 (56.4)	7,842
Any insulin [‡]	2834 (55.3)	6,806	1,794 (35.0)	4,336
Combination of classes				
No. of classes without insulin				
1 or 2	2798 (54.6)	2,011	3224 (62.8)	6,612
3	3030 (59.1)	3,681	1881 (36.3)	2,543
4 or 5	519 (10.3)	332	109 (2.1)	67
No. of classes with insulin				
0	916 (17.9)	829	892 (17.4)	1,495
1 or 2	3311 (64.6)	6,409	2375 (46.4)	5,284
3	2448 (47.8)	4,136	834 (16.3)	1,027
4 or 5	126 (2.5)	344	84 (1.6)	76

[†] Metformin, glimepiride, repaglinide, rosiglitazone, acarbose, and niasinide were prescribed by a study-specified formulary. Patients could receive more than one medication or combination of medications and may therefore be counted in more than one category. All individual medications that are listed were prescribed to at least 10% of patients in either group.
[‡] Patients received glimepiride, glipizide, glipizide, repaglinide, or rosiglitazone.
[§] Patients received metformin or glipizide.
[¶] All the patients in this category received α-glucosidase except one who received miglitol.
^{**} Patients received exenatide or sitagliptin.



Hazard Ratios for the Primary Outcome and Death from Any Cause in Prespecified Subgroups



Intensive Blood Glucose Control and Cardiovascular complications in patients with type 2 Diabetes
The ADVANCE Study Group

- 11 140 patiënten met type 2 diabetes en voorgeschiedenis micro- of macrovasculair lijden of minstens één cardiovasculaire risicofactor
- Standaard vs intensieve controle glycemie. (intensief: toevoeging preterax in de bloeddruk controle en gliclazide MR in de glycemiecontrole.)
- Primaire eindpunten: macro- en microvasculaire complicaties.

Conclusies ADVANCE

- Intensieve glycemiecontrole: reductie in microvasculaire events (vooral nefropathie)
- Geen reductie in macrovasculaire events
- Meer hypoglycemie in de intensief behandelde groep
- Lager gemiddeld HBA1C in de intensief behandelde groep (6,5%) dan in de controlegroep (7%)

Algemene conclusies

- Intensieve glycemiecontrole bij type 2 diabetes is van bij het begin van de behandeling noodzakelijk, want het vermindert micro- en macrovasculaire complicaties nu en in de toekomst.
- Het target HBA1C na te streven is 7%
- Bij reeds bestaande macrovasculaire complicaties is er geen additioneel dalen van de mortaliteit bij HBA1C < 6,5%. (Wel minder nefropathie)
- Bij reeds bestaande macrovasculaire complicaties is het vermijden van hypo's belangrijker dan een zeer strikte glycemiecontrole.
- Bij patiënten zonder additionele risicofactoren is het onduidelijk of een HBA1C < 6,5% een gunstig effect heeft op de mortaliteit.

Aanpak cardiovasculair risicoprofiel

1. Rookstop
2. Gewichtsreductie bij overgewicht: 5-10% lichaamsgewicht
3. Stimuleren fysieke activiteit: 150'/week aërobe training, 3x/week oefeningen
4. Aanpak lipidenprofiel: LDL<100 mg/dl. Statine, gewichtsverlies, gezonde voeding, lichaamsbeweging
5. Nastreven optimale bloeddruk: <130/80 mmHg. Niet-medicamenteus, ACE-I, sartanen, diuretica
6. Nastreven optimale glycemie: HbA1c < 7%
7. Aspirine: enkel in secundaire preventie (75-100 mg)

Aanpak lipiden

Streefwaarden:

- LDL < 100 mg/dl (Secundaire preventie: LDL < 70 mg/dl)
 - Geen streefdoelen voor HDL-cholesterol en triglyceriden.
Verhoogd risico vanaf
HDL <40 mg/dl (mannen) of <46 mg/dl (vrouwen)
Triglyceriden > 150 mg/dl nuchter
- Jaarlijkse controle (LDL- en HDL-) cholesterol en triglyceriden

Aanpak lipiden

Statine reduceert LDL-cholesterol en cardiovasculair risico, zowel primaire als in secundaire preventie. Reductie onafhankelijk van initiële lipidenwaarden!

Heart Protection Study:

5693 diabetici opgedeeld in 2 groepen: 40 mg Simvastatine of Placebo gedurende 5 jaar.

22% reductie van een majeure coronaire aandoening, cerebrovasculair accident of revascularisatie

33% reductie bij pts die voordien nooit een vasculaire occlusie doormaakten

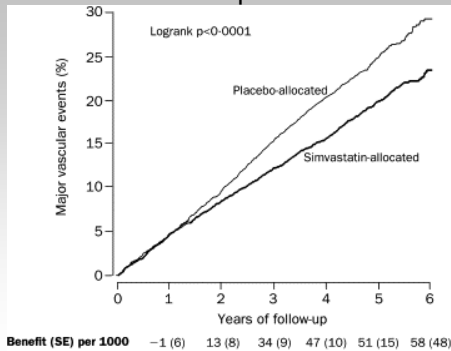
27% reductie bij pts die voordien LDL<116 mg/dl hadden

Opstarten statine bij alle type 2 diabeten behalve indien geen bijkomende risicofactoren

Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. Ann Intern Med 2004; 140:650-8.

Heart Protection Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5693 people with diabetes: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 361:2005-16

Simvastatine: majeure vasculaire events/jaar bij diabetespatiënten



Heart Protection Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5693 people with diabetes: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2005-16

Aanpak lipiden

Fibraten:

ACCORD-trial: onderzoekt effect van fibraten (in associatie met statine) op cardiovasculaire eindpunten. Studie loopt tot 6-2009, gegevens verwacht 2010.

Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1849-61

Nastreven optimale bloeddruk

Arteriële hypertensie: 3-4x frequenter bij diabetici
Verhoogt risico op macro- en microvasculaire complicaties

Streefdoel:

< 130 mmHg syst; < 80 mmHg diast.

Of laagst haalbare: UKPDS 36: met elke 10 mmHg daling in syst bloeddruk, dalen risico op complicaties

- 12% daling diabetes-gerelateerde complicaties
- 15% daling diabetes-gerelateerd overlijden
- 11% daling myocardinfarct
- 13% daling microvasculaire complicaties

Bloeddruk meten bij elke diabetesconsultatie

Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:134-47
Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-62
Adler AI, Stratton IM, Haw N, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:412-9

Nastreven optimale bloeddruk

Hoe bloeddruk verlagen?

Niet-medicamenteuze maatregelen: (BD tussen 130/80 en 139/89 mmHg)

- Gewichtsreductie
- Lichaamsbeweging
- Rookstop
- Matige zoutbeperking
- Matig alcoholgebruik

Medicamenteuze maatregelen: (Bij BD > 140/90 mmHg)

- ACE-inhibitoren/Angiotensine II receptor blockers**
- Diuretica**
- Beta-blockers
- Calciumkanaalantagonisten
- Doen allen de bloeddruk dalen met 10-20%.

Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:134-47
Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med* 2003; 138:593-602

Nastreven optimale bloeddruk

- Meestal **combinatie** van verschillende medicaties nodig
- Patiënten met micro-albuminurie: ACE-inhibitoren (of AT II-receptorblockers): remmen progressie nefropathie af
- ACE-inhibitoren en AR II-receptorblockers: gecontraïndiceerd tijdens zwangerschap
- ACCORD-studie: loopt tot 6-2009, eerste resultaten verwacht begin 2010. Vergelijken cardiovasculaire aandoeningen bij 2 groepen diabetespatiënten: BD < 140 mmHg en < 120 mmHg.

Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *AM J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661

Acetylsalicylzuur

Aspirine in secundaire preventie en bij hoogrisicopatiënten: risico op cardiovasculair lijden daalt.

Gunstig effect bij diabetici is kleiner als bij niet-diabetici

Richtlijn:

- Primaire preventie: onvoldoende gegevens om aspirine aan te raden**
- Secundaire preventie: aspirinederivaat in lage dosis (75-100 mg)**

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86

Sacco M, Pelegri F, Roncaglioni MC, et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003; 26:3264-72

Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300 (18):2134-41

Opsporen cardiovasculaire aandoeningen

Bij diagnose DM2: rust-ECG als referentiepunt

Bij routineconsultatie:

- Bevragen symptomen vaatlijden. Cave silentieuze ischemie: vraag ook naar nausea, vermoeidheid of dyspnee bij inspanning
- Klinisch onderzoek: pulsaties, vaatsouffles

Geen nut aangetoond van systematisch screening mbv duplex en inspanningsECG naar asymptomatisch vaatlijden, wel bij klinisch vermoeden.

Microvasculaire complicaties

- Retinopathie
- Nefropathie
- Neuropathie
- Diabetische voet

Retinopathie

- Meest frequente oorzaak van verworven blindheid in het Westen
- 20% patiënten heeft retinopathieletsels bij diagnose DM2
- Controle: bij diagnose en dan jaarlijks:
Visuscontrole, netvliesonderzoek, oogdrukmeting
- Thv perifere retina, macula of beiden
- Stadia:
 - Niet-proliferatieve retinopathie (licht, matig, ernstig)
 - Proliferatieve retinopathie
 - Maculopathie: macula aangetast
- Behandeling: laser retinale fotocoagulatie (stabiliseren evolutie, opgelopen schade kan niet teniet gedaan worden)

American Diabetes Association: Retinopathy in Diabetes. Diabetes Care 2004; 27 (Suppl. 1):S84-S87

Ciulla TA, Amador AG, Zinman B: Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema: Pathophysiology, screening, and novel therapies. Diabetes Care 2003; 26:2653-64

Nefropathie

Micro-albuminurie: 20-30% diabetes type 2-patiënten
Nierlijden met macro-albuminurie: 20-40% pts met micro-albuminurie
Nierinsufficiëntie: 20% pts met macro-albuminurie

Opsporen: bij diagnose, nadien jaarlijks

- Ochtendstaal: positief als albumine excretie > 30 mg/g creatinine
- Bevestiging: controle staal na 1 maand
- 24-uurscollectie: nauwkeuriger, maar omslachtig
- Vals positief: urineweginfectie, koorts, fysieke inspanning, hartsdecompensatie, uitgesproken hyperglycemie of hypertensie
- Jaarlijkse controle creatininespiegel

American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes. Diabetes Care 2004; 27:S79-S83

Wens J, Sanaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Diabetes mellitus type 2. Oktober/november 2005.

Nefropathie

Aanpak van micro-albuminurie:

- Opsporen en behandelen cardiovasculaire risicofactoren
- Strikte bloeddrukcontrole: <130/80 mmHg. ACE-I reduceren mortaliteit.
- Strikte glycemiecontrole
- Beperkte proteïne-opname (0.8-1 g/kg LG)
- Jaarlijkse controle nierfunctie mbv plasmacreatininebepaling
- Macro-albuminurie: verwijzing naar nefroloog

American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes. Diabetes Care 2004; 27:S79-S83

The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. NEJM 2008; 358:2560-72

Neuropathie

50% van de pts na 25 jaar

Afhankelijk van metabole controle

Soorten:

- Sensibel: paresthesieën, pijn, minder gewaarwording. Symmetrisch onderbenen. Risico op diabetische voetwonden
- Motorisch: parese
- Autonoom: gastroparese, orthostatische hypotensie, rusttachycardie, inspanningsintolerantie, blaasretentie, impotentie, constipatie

Opsporing: bij diagnose, nadien jaarlijks

- Anamnese (vaak asymptomatisch!)
- Klinisch onderzoek voeten: inspectie, gevoeligheid testen monofilament

EMG niet zinvol: kan volledig normaal zijn

Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005; 28:956-62

Neuropathie

Behandeling:

Vroeg stadium: reversibel mits goedeglycemieregeling
Vergevorderd: irreversibel. Goede glycemieregeling remt progressie af
Analgetica (bv. paracetamol 4x1g): vaak onvoldoende
Antidepressivum amitriptyline (Redomex)
Bij vit B deficiëntie: vitamine B
Gastroparese: dieetmaatregelen en gastroprokinetica

Verwijzing naar specialist bij:

- Hevige pijnen onderste ledematen, die niet reageren op amitriptyline
- Atypische presentatie: EMG nodig om niet-diab neuropathie uit te sluiten
- Sterk verminderde gevoeligheid voet: diabetesvoetkliniek
- Geïsoleerde mononeuropathie (verlamming oogspieren, spieratrofie)
- Autonome neuropathie

Diabetische voet



Vaatlijden: macro- en microvasculair

Neuropathie

Verhoogde infectiegevoeligheid

Diabetische voet

Opsporen: jaarlijks onderzoek. Diagnose = klinisch
anamnese: claudicatio, rustpijn
inspectie: huid- en nagelafwijkingen, orthopedische
misvormingen, kleur, wonden, statiekafwijkingen (**Charcotvoet**)
palpatie: neuropathische voet voelt warm aan, nagaan perifere
pulsaties
nagaan gevoeligheid: monofilament
Technisch: doppler, MR voor botpathologie, angiografie



Diabetische voet

Goede glycemiecontrole verkleint risico op diabetische voet!

Aanpak:

Educatie

Verzorging door pedicure/podoloog (verwijderen callus)

Goede kousen en schoenen dragen (inlegzool, (semi-orthopedische schoen)

Minstens jaarlijks nazicht voeten en schoenen door arts

Verwijzing naar diabetische voetkliniek

American Diabetes Association: Preventive foot care in diabetes (Position Statement). Diabetes Care 2004; 27 (Suppl. 1): S63-S64

Bedankt voor uw aandacht!

