

Standpunt 'Remissie als een behandeluitkomst bij volwassenen met DM2'

Opgesteld door de NDF Ronde tafel werkgroep 'leefstijlinterventies bij DM2'.
Vastgesteld door de ALV van de NDF op 30 november 2023.

Standpunt

'Remissie (of gedeeltelijke remissie) van diabetes type 2 dient als mogelijke behandeluitkomst opgenomen te worden in de behandelrichtlijnen voor volwassenen met (centrale) adipositas gerelateerde diabetes.'

Aanleiding

Leefstijlinterventies kunnen bij mensen met diabetes type 2 (DM2) leiden tot het voorkomen, verminderen of stoppen van het gebruik van bloedglucose verlagende medicatie. Indien er geen medicatie meer nodig is om de bloedglucose te reguleren, spreekt men van remissie van diabetes. Wanneer bloedglucose verlagend medicatie wordt verminderd is er sprake van gedeeltelijke remissie.

Volgens Diabetesvereniging Nederland (DVN) vinden mensen met DM2 het belangrijk om (gedeeltelijke) remissie van hun diabetes na te kunnen streven en daardoor de eigen regie op hun (metabole) gezondheid en kwaliteit van leven te kunnen vergroten. De mogelijkheid van (gedeeltelijke) remissie zou daarom besproken moeten worden als onderdeel van het diabetesbehandelplan. Per individu zou dan een inschatting kunnen worden gemaakt hoe groot de kans op remissie is en welke interventies en monitoring hiervoor nodig zijn.

Dit vormde de aanleiding voor de NDF-werkgroep 'leefstijlinterventies bij DM2' om een standpunt hierover te formuleren, gericht op volwassenen met DM2.

Inleiding

In de NHG-standaard DM2 wordt het doel van de behandeling van diabetes mellitus type 2 geformuleerd als het voorkómen en behandelen van klachten en complicaties, zoals (toename van) hart- en vaatziekten, chronische nierschade, retino- en neuropathie [1].

Leefstijlinterventies bij DM2 hebben als primair doel een optimalisering van de metabole gezondheid en idealiter metabole normalisering. Het profiel van metabole gezondheid omvat niet alleen de bloedglucosewaarden, maar ook de bloeddruk en het lipidenpectrum. Tot de 5 parameters van het metabool syndroom (= insuline resistentie syndroom) behoren de bloedglucosewaarden, de buikomvang (centrale adipositas), de bloeddruk, het triglyceridgehalte en het HDL-cholesterol [1]. Het verbeteren van de metabole gezondheid kan dan ook afgelezen worden aan de effecten op deze parameters.

Indien mensen met DM2 door een leefstijlinterventie metabool gezonder worden, kan in veel gevallen de bloedglucose verlagende medicatie verminderd en soms zelf gestopt worden. Er is dan sprake van gedeeltelijke, respectievelijk volledige remissie van DM2. Remissie is niet hetzelfde als genezing van diabetes, noch is het een eindpunt in de behandeling. Het is een toestand waarbij er – zonder medicatiegebruik – geen sprake meer is van hyperglykemie, maar deze toestand is niet altijd blijvend en mogelijke terugval met progressie van DM2 blijft steeds aanwezig [4,11,14].

Gedeeltelijke remissie (= vaak ook reversie of omkering genoemd) van DM2 door leefstijlinterventie(s) is daarentegen voor een groot deel van de mensen met DM2 haalbaar [6,7,8,9, 14,15]¹. (Zie toelichting definities).

Haalbaarheid remissie bij DM2

Remissie van DM2 is niet voor iedereen haalbaar. De haalbaarheid hangt onder meer af van de diabetesduur, de mate van betaceldysfunctie, de spiermassa, aanwezige comorbiditeit (en daarvoor gebruikte medicatie) en gezondheidsvaardigheden. De kans op remissie van DM2 is het grootst bij mensen met een korte diabetesduur (< 6 jaar) [4, 7,8,10,11,13, 14,15].

Met name de groep mensen bij wie centrale adipositas- en daardoor de insulineresistentie² - een belangrijke bijdrage levert aan de verhoogde bloedglucoses, heeft de kans om in remissie te komen. Bij het verbeteren van de metabole gezondheid speelt gewichtsreductie een cruciale rol, specifiek verlies van vetmassa, juist met behoud van spier- en botmassa. Immers, voldoende spiermassa en het regelmatig gebruik ervan zijn essentieel voor een goede glucoseregulatie [13]. In het algemeen geldt dat met name bij oudere mensen het behoud van spiermassa speciale aandacht verdient, omdat gewichtsverlies bij ouderen eerder zorgt voor verlies van vetvrije massa (zoals spieren) [12]. Een reductie van het lichaamsgewicht van >10-15% kan een 'disease-modifying effect' hebben voor de groep mensen met DM2 en centrale adipositas^{3 4}. De metabole gezondheidsvoordelen van het gewichtsverlies zijn groter dan alleen de controle van de bloedglucosespiegel [2,3,4,5]. De kans om langdurig in remissie te blijven is het grootst in de groep die het lukt om het behaalde gewichtsverlies te behouden [4, 9].

Tegelijkertijd zijn aanvullende overwegingen met betrekking tot de haalbaarheid van belang. Het behalen van remissie wordt niet nagestreefd bij kwetsbare ouderen met DM2 of mensen met een zeer korte levensverwachting (< 1 jaar) omdat andere behandoelen belangrijker zijn, zoals het voorkomen van hyper- en hypoglycemische klachten. Remissie is niet haalbaar voor de mensen waarbij er een duidelijke betaceldysfunctie blijkt te zijn. Tevens geldt dat voor mensen met DM2 die in de hoog risicocategorie op hart-en vaatziekten vallen (zie hiervoor de NHG standaard diabetes), het continueren van bepaalde medicatie geïndiceerd blijft, onafhankelijk van de glucose regulatie [1]. Desondanks geldt ook voor deze groepen (betaceldysfunctie/hog risico) dat verbetering van metabole gezondheid nagestreefd dient te worden door middel van leefstijlinterventies.

Overwegingen werkgroep

Bovengenoemde in acht nemend is de werkgroep van mening dat remissie en gedeeltelijke remissie als mogelijke behandeluitkomsten/- perspectief opgenomen dienen te worden in de behandelrichtlijnen voor volwassenen met (centrale) adipositas gerelateerde diabetes. De diabetesbehandeling dient gericht te zijn op algehele metabole optimalisatie, waarbij aanhoudende gewichtsreductie gekenmerkt door >10% afname van vetmassa (met behoud van spier- en botmassa) een belangrijke voorspeller is voor remissie van DM2. Hierbij dient altijd rekening gehouden te worden met mogelijke terugval en progressie van diabetes, wat het blijven monitoren van de metabole gezondheid en een aanpak gericht op het volhouden van de leefstijlmaatregelen noodzakelijk maakt. Het is belangrijk dat

¹ In de Counterbalance studie bereikten mensen met diabetesduur van 2,8-4,8 jaar remissie, de nonresponders hadden een diabetesduur van 8,2-11,4 jaar [7]. In de Look Ahead studie was de kans op remissie < 50% bij een diabetesduur 2-7 jaar in vergelijking met 0-2 jaar; bij een diabetesduur>7 jaar was de kans op remissie 20% [8]. In de Di-Rect studie was de gemiddelde diabetesduur 0-6 jaar en was de kans op remissie het grootst bij een gewichtsverlies ≥ 15 kg [9].

² Uit het onderzoek van Ahlqvist et al [10] blijkt dat bij circa 25% van de nieuwe gediagnosticeerde diabetes patiënten erge bètaceldeficiëntie een rol speelt en dat bij circa 75% insulineresistentie een grote rol speelt.

³ De hoeveelheid intra-orgaan vet is verhoogd bij mensen met DM2 ongeacht het BMI: 10 - 15% gewichtsreductie geeft een afname van vet in de lever en de alvelesklier [4, 5, 15].

⁴ Uit data van het 'keerdiabetes2om' programma van Voeding Leeft blijkt dat er bij de deelnemers die na 6 maanden-remissie bereikten verschillen zijn ten aanzien van de benodigde gewichtsafname: bij degenen met een (uitgangs) BMI >30 was hiervoor gemiddelde gewichtsafname van ($\geq$) 10% nodig, bij degenen met een BMI < 30 een gemiddelde gewichtsafname van 8%.

al deze aspecten in het proces van samen beslissen besproken worden tussen behandelaar en de mens met diabetes.

Aansluiting bij richtlijnen t.a.v. leefstijl en NDF voedingsrichtlijn diabetes dient verder te worden uitgewerkt.

Binnen de werkgroep is consensus dat remissie geen beoogde behandeluitkomst is bij kwetsbare ouderen met DM2, mensen met een zeer korte levensverwachting (< 1 jaar) of mensen waarbij er een duidelijke -irreversibele- betaceldysfunctie of genetische oorzaak (zoals bepaalde vormen van MODY) blijkt te zijn. Voor de categorie mensen met diabetes en een zeer hoog risico op hart-en vaatziekten (zie hiervoor de NHG standaard [1]) geldt dat verbetering van metabole gezondheid middels leefstijlinterventies nagestreefd dient te worden, maar dat het continueren van bepaald medicatie geïndiceerd blijft onafhankelijk van de glucoseregulatie.

Bij reeds aanwezige microvasculaire complicaties, m.n. neuropathie en (milde) retinopathie, zijn vanuit de ketenzorg bekostigde preventieve voet zorg en fundusscreening blijvend van belang om progressie te voorkomen/vroeg op te sporen. Ook in die gevallen is remissie geen beoogde behandeluitkomst, tenzij vergoeding van preventieve voet zorg en fundusscreening gegarandeerd is.

De werkgroep neemt het standpunt in dat remissie (of gedeeltelijke remissie) van diabetes type 2 als mogelijke behandeluitkomst moet worden opgenomen in de behandelrichtlijnen voor volwassenen met (centrale) adipositas gerelateerde diabetes.

Toelichting op definities

De werkgroep hanteert, in lijn met de internationale consensus [11], de volgende definitie van remissie: **'Diabetes type 2 in remissie' indien er ≥ 3 maanden sprake is van een nuchtere glucosewaarde < 7 mmol/L én HbA1c < 48 mmol/mol zonder gebruik van medicatie (zie hiervoor de NHG standaard 2024 [1].**

'Gedeeltelijke remissie', ook wel reversie genoemd, wordt internationaal en nationaal nog niet gehanteerd en is dus nog niet gedefinieerd. De werkgroep is van mening dat 'gedeeltelijke remissie' in essentie erop neer komt dat - door leefstijlinterventie(s)- ofwel de metabole gezondheid verbetert met hetzelfde of minder gebruik van bloedglucose verlagende medicatie, ofwel dat de bloedglucose regulatie gelijk blijft (omdat deze al binnen de streefwaarden was) maar met gebruik van minder bloedglucose verlagende medicatie.

De consensus binnen de werkgroep is dat een definiëring van 'gedeeltelijke remissie' wel nodig is: zowel ten behoeve van het na te streven doel voor de individu met diabetes, als ook ten behoeve van eenduidige uitkomstenmaten bij onderzoeken over leefstijlinterventies.

Samenstelling Ronde Tafel-werkgroep 'leefstijlinterventies bij DM2'

De werkgroep bestaat uit een internist, praktijkondersteuner, vertegenwoordigers van de Diabetesvereniging Nederland, DiHAG, DF, NVD, V&VN diabeteszorg, Lifestyle4Health, Vereniging Arts en Leefstijl, Voeding Leeft en verzekeraars, onder voorzitterschap van Anne-Margreeth Krijger (apotheker).

Referenties/bronnen:

1. NHG standaard DM2, dec 2024
2. De las Souto-Gallardo M, Bacardi GM, Jimenez CA. Effect of weight loss on metabolic control in people with type 2 diabetes mellitus: systematic review. *Nutr Hosp* 2011; 26:1242-9.
3. Lingvay, Ildiko, et al. "Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation." *The Lancet* (2021).
4. Taylor, Roy. "Type 2 diabetes and remission: practical management guided by pathophysiology." *Journal of Internal Medicine* 289.6 (2021): 754-770.
5. Taylor, R., et al. "Intra-organ fat content during weight loss-induced remission of type 2 diabetes in people with normal or raised BMI." *DIABETOLOGIA*. Vol. 64. No. SUPPL 1. SPRINGER, 2021.

6. Lim EL et al. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011; 54: 2506–14. (Counterpoint study.)
7. Sarah Steven et al. Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. *Diabetes Care* 1 May 2016; 39 (5): 808–815. <https://doi.org/10.2337/dc15-1942> (Counterbalance study)
8. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *J Am Med Assoc* 2012; 308: 2489–96. (Look Ahead study)
9. Lean ME et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 541–51.
10. Ahlqvist, Emma, et al. "Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables." *The lancet Diabetes & endocrinology* 6.5 (2018): 361-369.
11. Matthew C. Riddle et al. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1 October 2021; 44 (10): 2438–2444. <https://doi.org/10.2337/dci21-0034>
12. NDF-voedingsrichtlijn diabetes 2020. https://diabetesfederatie.nl/images/NDF-Toolkit/NDF_Voedingsrichtlijn_Diabetes_2020.pdf
13. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 Dec;65(12):1925-1966. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2. Epub 2022 Sep 24. PMID: 36151309; PMCID: PMC9510507.
14. Bajaj, Harpreet S., et al. "Remission of Type 2 Diabetes: User's Guide Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Working Group." *Can J Diabetes* 46 (2022) 762e774.
15. The Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes. *Diabetologia* 66, 965–985 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05894-8>.