

University of Groningen

Personalized type 2 diabetes treatment in primary care

Ambrož, Martina

DOI:
[10.33612/diss.655219005](https://doi.org/10.33612/diss.655219005)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2023

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Ambrož, M. (2023). *Personalized type 2 diabetes treatment in primary care: insights using real world data*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.655219005>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



Appendices

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Personalized medicine betekent dat medische beslissingen worden aangepast aan individuele patiëntkenmerken. Voor de behandeling van type 2 diabetes (T2D) wordt *personalized medicine* aanbevolen in de richtlijnen, maar het kan moeilijk zijn om dit altijd in de praktijk toe te passen. Naast een aantal klinische patiëntkenmerken waar rekening mee gehouden moet worden, zijn de voorkeuren en behoeften van patiënten van belang bij het maken van behandelbeslissingen. Verschillende studies in dit proefschrift geven inzicht in de implementatie van *personalized medicine* in de eerstelijns diabeteszorg op basis van informatie uit elektronische patiënten dossiers. Verder is met een vragenlijststudie inzicht verkregen in de bereidheid en overwegingen van patiënten om leefstijl veranderingen toe te passen en medicatie te gebruiken om T2D te behandelen.

In **hoofdstuk 2 en 3** presenteren we de trends in hemoglobine A1c (HbA1c) en systolische bloeddruk (SBD) waarden bij het starten van glucose- en bloeddrukverlagende medicatie in de periode 2007 tot 2014. Daarbij hebben we de invloed van leeftijd en kwetsbaarheid op deze trends geëvalueerd, omdat richtlijnen vanaf 2011 hogere drempelwaarden voor oudere en kwetsbare patiënten adviseerden. Hoewel we enkele veranderingen in drempelwaarden hebben waargenomen, zagen we op basis van leeftijd of kwetsbaarheid geen van de verwachte verschillen. Omdat veranderingen in de praktijk meer tijd kunnen vergen, hebben we deze trends vervolgens voor de periode 2015 tot 2020 geëvalueerd in **hoofdstuk 4**. Ook in deze periode zagen we geen van de verwachte verschillen tussen patiënten van verschillende leeftijden. Integendeel, jongere patiënten begonnen met glucoseverlagende behandeling bij hogere drempelwaarden dan oudere patiënten. Bijna tien jaar na de introductie van meer gepersonaliseerde behandeladviezen voor patiënten met T2D, waarbij de leeftijd van de patiënt één van de relevante factoren is, lijkt bij het starten van medicamenteuze behandeling er weinig sprake te zijn van een dergelijke differentiatie. Naast leeftijd wilden we in **hoofdstuk 4** meer inzicht krijgen in potentiële verschillen in behandeling tussen mannen en vrouwen, iets waarvoor in de laatste jaren meer aandacht is. Opvallend was dat mannen bij hogere HbA1c drempelwaarden startten met glucoseverlagende medicatie dan vrouwen. Er waren geen verschillen tussen mannen en vrouwen in het starten van bloeddrukverlagende medicatie.

In **hoofdstuk 5** hebben we de verschillen in kwaliteit van het voorschrijven van medicatie tussen mannen en vrouwen met T2D nader bekeken. We zagen dat vrouwen minder vaak behandeld werden met metformine en renine-angiotensine-aldosteron remmers (RAAS-i) dan mannen. Verder vonden we dat statinebehandeling minder vaak werd gestart en voorgeschreven bij vrouwen dan bij mannen. Dit geeft aan dat

vrouwen met T2D mogelijk onderbehandeld zijn voor cardiovasculaire en renale risico's.

In **hoofdstuk 6** hebben we de cholesterolwaarden in relatie tot geslacht, leeftijd en statinebehandeling onderzocht bij patiënten met T2D. Onder patiënten die niet behandeld werden met een statine, zagen we lagere Lage Dichtheid Lipoproteïnen (LDL) cholesterolwaarden bij vrouwen op jongere leeftijd en hogere LDL cholesterolwaarden bij vrouwen na de leeftijd van 50 jaar in vergelijking met mannen. Dit houdt mogelijk verband met de menopausale status. Met statines waren de verschillen tussen mannen en vrouwen op jongere leeftijd kleiner, maar we zagen nog steeds hogere LDL cholesterolwaarden bij vrouwen dan bij mannen na de leeftijd van 55. Onafhankelijk van statinebehandeling, zagen we hogere waarden Hoge Dichtheid Lipoproteïne (HDL) cholesterol in vrouwen dan in mannen met T2D van alle leeftijden, wat eerder ook in de algemene populatie is waargenomen. Daarnaast zagen we dat jongere mannen hogere triglyceridewaarden hadden dan vrouwen en dan oudere mannen. Dit werd beïnvloed door statinebehandeling.

In **hoofdstuk 7** hebben we de associatie onderzocht tussen het optreden van hypotensie-gerelateerde bijwerkingen (hgAEs) en lage SBD-waarden bij patiënten met T2D die behandeld worden met bloeddrukverlagende medicatie. We zagen dat patiënten met een SBD-waarde <130 mmHg, oudere patiënten en patiënten met polyfarmacie vaker last hadden van hgAEs dan degenen met respectievelijk hogere SBD-waarden, jongere patiënten en patiënten zonder polyfarmacie. We zagen geen verschillen in het optreden van hgAEs tussen mannen en vrouwen. Het risico op hgAEs bij patiënten met een lage SBD-waarde nam niet extra toe door hoge leeftijd, vrouwelijk geslacht of polyfarmacie.

In het laatste hoofdstuk (**hoofdstuk 8**) presenteren we de resultaten van een vragenlijstonderzoek uitgevoerd in Nederland en het Verenigd Koninkrijk onder mensen die recent de diagnose T2D hebben gekregen. Met de vragenlijst hebben we inzicht gekregen in de bereidheid van patiënten om gezond te eten, fysiek actief te zijn en medicatie te nemen om hun T2D te behandelen. Daarnaast hebben we onderzocht welke overwegingen en gedragsfactoren samenhangen met deze bereidheid. We vonden dat de meeste patiënten bereid waren om een gezond dieet toe te passen of voldoende fysieke actief te zijn of orale medicatie in te nemen. Slechts de helft van de patiënten was echter bereid om alle drie de behandelopties te volgen. Deelnemers uit het Verenigd Koninkrijk waren minder bereid om de voorgestelde aanbevelingen voor gezonde voeding op te volgen dan de Nederlandse deelnemers. Patiënten met een hogere totaalscore op de gedragsfactoren "capaciteit, gelegenheid en motivatie" bleken vaker bereid om voldoende fysiek actief te zijn of medicatie in te nemen dan degenen met lagere scores. Patiënten die weinig bereid waren de voorgestelde aanbevelingen voor gezonde voeding te volgen vonden de aanbevelingen niet passend

of geloofden ze dat andere diëten meer geschikt waren. Degenen die bereid waren om fysieke actief te zijn ervoeren minder moeilijkheden of barrières om dit te doen. Degenen die bereid waren om medicatie te nemen hadden meer positieve en minder negatieve verwachtingen over de effecten daarvan dan degenen die daartoe minder bereid waren.

Gezien de bevindingen is er in de praktijk en in onderzoek specifiek aandacht nodig voor:

- (a) overbehandeling met glucose- en bloeddrukverlagende medicatie bij oudere en kwetsbare T2D-patiënten en degenen met polyfarmacie,
- (b) onderbehandeling van statines en RAAS-i bij vrouwen met T2D,
- (c) het niet tijdig starten van glucoseverlagende behandeling bij manlijke en jongere T2D-patiënten,
- (d) behandeling van hoge triglyceriden bij jongere mannelijke T2D-patiënten,
- (e) de verwachtingen, barrières en motivatie van patiënten met betrekking tot leefstijlveranderingen en medicatiebehandeling bij de implementatie van gepersonaliseerde diabeteszorg.

ACKNOWLEDGMENTS

It was about five years ago when I was sitting in my old office having an interview about a PhD position in Groningen, the Netherlands. Not really sure where Groningen is, I found the position in combination with the Prominent program very interesting. Now, after almost five years on a roller coaster which included corona lockdowns, learning statistics, figuring out Stata errors, buying a house and having a baby and two cats, attending national and international conferences, meeting people I can now call good friends, starting a job as a project manager, and so much more, I am ready to close this chapter of finishing a PhD project. It has not been easy, but luckily, I had some great people by my side who helped me make it to the end.

First, I would like to thank my supervisors: Petra, Klaas and Sieta.

Dear Petra, thank you (and Job) for believing in me during the interview and accepting me for this position. I am very happy that you were my supervisor. I appreciate your kindness, ability to guide me, support in good and bad times, openness to my ideas, the knowledge you passed on to me, positive energy, constructive feedback and quick responses. I still hear you saying: 'Research is not easy'. It has certainly not been easy, but with your help it was certainly easier. You helped me grow not only as a researcher but also as a person, so thank you for that.

Dear Klaas, thank you for your support, constructive feedback, great ideas, insights into clinical practice and help with my projects. With the knowledge I gained from you I can now better understand (diabetes) care in the Netherlands and the challenges a doctor faces when treating a patient. This knowledge has helped me with conducting and interpreting my research and will also help me in the future when communicating with doctors.

Dear Sieta, thank you for always being available for questions (which was often), for a chat, for brainstorming about how to make figures and tables look clear, for helping me with Stata errors, for constructive feedback and for always going above and beyond when needed. I am lucky to have had you as my daily supervisor, I have learned a lot from you.

Next, I would like to thank all my co-authors and collaborators who supported me in finishing my projects. Your input has been useful, helpful, motivating and insightful and has helped me gain a different perspective. Additionally, I would like to thank all the general practices who helped me recruit patients for my survey study.

I would also like to thank the reading committee which included prof. Eelko Hak, prof. Jako Burgers and prof. Stephan Bakker for taking the time to review my thesis.

I am not sure I would have survived these five years without the support and help from my paranymphs: Sonia and Esther. Dear Sonia and Esther, you have both been there for me since the start and I highly appreciate that we could share this special

time of our lives together. It has not always been easy but I thank you for your support with questions about research, for listening, encouraging me when times were tough, for sharing meals, good times and laughs, and for being my friends and paranymphs.

Also a big thank you to the other 'Mice hunters'. Your support especially during corona times has been crucial and I appreciate all the brunches, ladies' weekends, uber bike rides, walks, chips, and other good times we have had (and will have) together. No mouse is safe from our skills and teamwork!

This project was also special since it was a part of the bigger Prominent project. First, a big thank you to the founders and everyone involved in the Prominent project who made my PhD project possible. I am happy that I was a part of a group of internationals all moving to the Netherlands for one thing: getting our PhD. It has certainly made it easier to have people in the same situation around me, so I would like to thank all of you for the nice times during Prominent training schools, symposiums, walks, learning about different cultures, and occasional lunches.

No PhD project is complete without a department, so I would like to thank all past and present members of our research group. Although unfortunately much of our time together has been spent via Teams, I will not forget the cheese lunches, conferences, volleyball tournaments, online pub quizzes, Gang meetings, after work beers and Sinterklaas gatherings. These events gave me energy needed to keep going and made my time at the department very enjoyable.

Velika zahvala gre tudi moji družini, brez katere tega doktorata zagotovo ne bi zvozila do konca, morda niti ne začela. Ati, Mami, Ana, Babi, Dedi, in drugi: hvala vam za prijetne trenutke pred in med doktoratom, za veselje ob objavi mojih člankov tudi če vam ni bilo čisto jasno o čem govorijo, in za brezpogojno podporo in vzpodbude v zadnjih 33 letih. Vesela sem, da sem lahko odrasla v okolju, ki me je naučilo, da nobena želja ni prevelika in mi je omogočilo svobodo, da izbiram kar si želim početi, hkrati pa dalo znanje in sposobnosti da le-to dosežem.

Ook mijn schoonfamilie wil ik hartelijk bedanken voor alle gezellige momenten in de laatste vier jaren, die hebben de moeilijke perioden van promoveren leuker gemaakt.

Last, but certainly not least, I would like to thank Michiel for always standing by my side, for believing in me, for helping me with computer problems, for keeping me sane and grounding me back to earth when I was going a bit crazy, for all the great times we have, for little Bram, and for all the adventures that are still coming for us. I could not have made it to the end without you.

Thank you all, I really appreciate your support!

Martina

ABOUT THE AUTHOR



Martina Ambrož was born on 3rd of November 1989 in Maribor, Slovenia. After completing high school in 2008, she studied Pharmacy at the Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana. She successfully defended her Master's thesis with the title "Postoperative pain management after total knee and hip arthroplasty in University clinical center Maribor." in the end of 2014. After working as a sales representative at Pliva Slovenia and as a medical advisor at AbbVie Slovenia between the years of 2015 and 2018, she started working as a PhD student at the Department of clinical pharmacy and pharmacology at the University medical center Groningen in September 2018. During the PhD she presented her work during several national and international conferences in the forms of posters and oral presentations. She started a new job as a Clinical project manager at Tracer in October 2022 and successfully defended her PhD thesis in May 2023.