

Dag 2

Opleiding tot leefstijlapotheker

Connie Hoek
&
Anne-Margreeth
Krijger

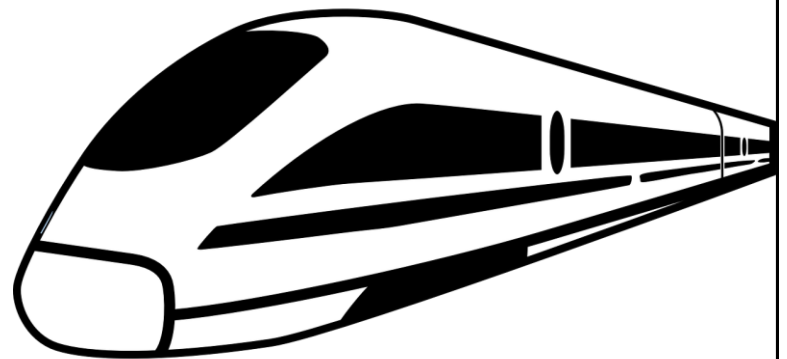
Programma dag 2

- **Programma**
- 9.00-9.10: Welkom, challenge & terugblik dag 1
- 9.10-9.40 : Voorstellen & inventarisatie vragen
- 9.40-10.40: Waarom voedingstherapie bij metabool syndroom?
- 10.40-10.55: Pauze
- 10.55-12.00: Selectieve IR en de rol van medicatie
- 12.00-12.45: Hoe werkt voedingstherapie bij MetS?
- 12.45-13.30: lunchpauze
- 13.30 -14.15 Wat werkt als voedingstherapie bij MetS?
- 14.15-14.25 SGLT-2, KH beperking en DKA
- 14.25-15.30: Diabetypering
- 15.30-15.45: Pauze
- 15.45-16.00: Remissie van diabetes
- 16.00-17.00: Evaluatie challenge, brandende vragen en wvttk.



Korte terugblik dag 1
9.00-9.10 uur

Take home messages Remko Kuipers



Take home messages Remko Kuipers

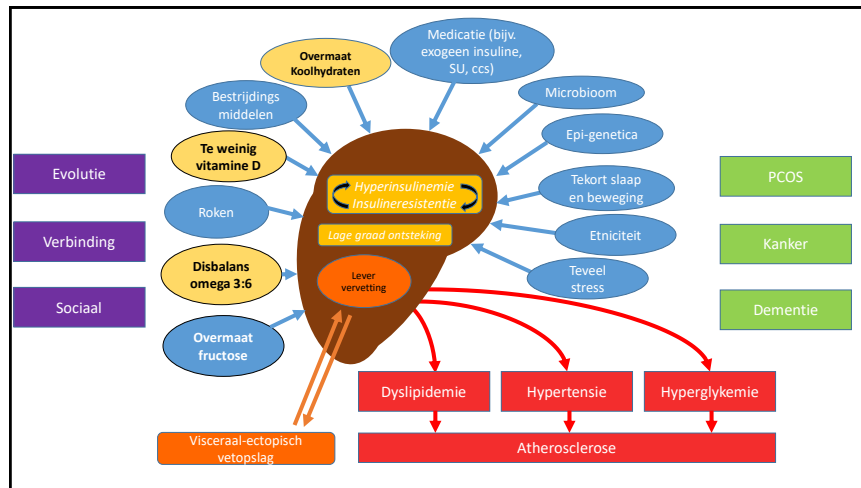
- We **worden** steeds ouder maar ook steeds jonger ziek (dubbel zo lang chronisch ziek)
- We **werden** steeds ouder maar ook steeds jonger ziek (dubbel zo lang chronisch ziek)
- Oorzaken obesitas pandemie
 - Globale toename welvaart en ongezonde leefomgeving
 - Mondiale vergrijzing (toename levensverwachting)
 - Groeiende laag-sociaal economische klasse
- Gezondheidszorg 2.0 = preventie = jouw eigen verantwoordelijkheid
- Om gezond te blijven moeten we onze 'conditions of existence' of OER-omgeving (onder)kennen
- Onze 'conditions of existence' is land-water ecosysteem
- Onze genen leven nog in de Steentijd

Add a footer

Take home messages Remko Kuipers

- Welvaartsziekten zijn op steeds jongere leeftijd optredende ouderdomsziekten door langdurige blootstelling aan risicofactoren
 - Insuline resistentie en laag gradige ontsteking spelen een hoofdrol
- Om gezond te blijven moeten we terug naar onze 'conditions of existence' of OER-omgeving.
- Eet meer groente en fruit
- Geen kant- en klaarproducten
- Vervang ongezonde snelle KH (fastfood en frisdrank) en verzadigd vet (rood vlees) door langzame KH (groent/fruit) en noten, peulvruchten, gevogelte en vis
- Matig(er) met granen en zuivel
- Vervang omega-6 vetten (zonnebloemolie) door omega-3 vet (vis)

Add a footer



Verwachtingen



CHALLENGE

Start: (9.10 uur)
- inname 150 g krentenbol
= 75 g glucose

Glucose
EN
insuline
meten!

150 g krentenbol



Doel:
kijken hoe je eigen
lichaam de komende 2
uur reageert op inname
van de krentenbollen
(= nabootsen OGTT)



Bloedglucose: wat is normaal?

Healthy Blood Sugar Levels

TIME	WITHOUT DIABETES	WITH DIABETES
Fasting	70–99 mg/dL 3,9–5,5 mmol/l	80–130 mg/dL 4,4–7,2 mmol/l
1–2 hours after meals	< 140 mg/dL < 7,8 mmol/l	< 180 mg/dL < 10 mmol/l
A1C test	< 5.7% < 38,8 mmol/mol	< 7% < 53 mmol/mol

Source: American Diabetes Association

INSIDER



9.20-9.30 uur

Even voorstellen

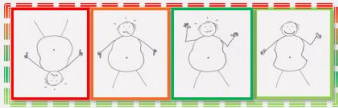
- Connie Hoek, diëtist
- Anne-Margreeth Krijger, apotheker
- Disclosures: GEEN



Connie Hoek
Zelfstandig gevestigde diëtisten
Regio ZH Noord

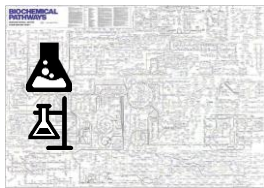



Groepsprogramma:
'Grip op Diabetes type 2'



Persoonlijke leefstijl ervaringen:






BMI 20-22 in 6 maanden



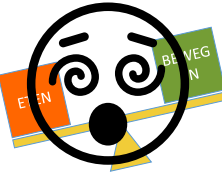


Voorlichtingsbureau voor de voeding

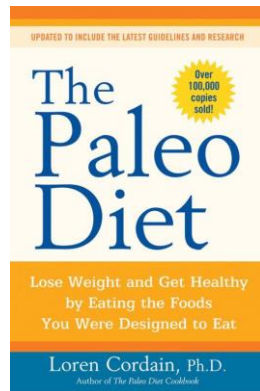
1991 'vet en eiwit beperkt'



=



2005: meer
holistische visie
op diëtetiek



Even voorstellen

Anne margreeth Krijger

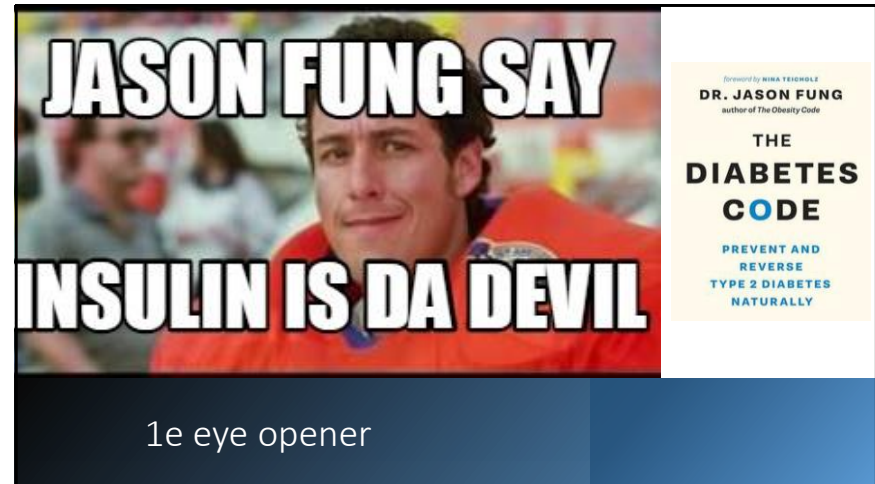
- Apotheker bij academische apotheek stevenshof & SIR institute for pharmacy practice and policy Leiden
- Focus op diabetes: onderwijs & nascholingen, richtlijnen, NDF en WAR DF.
- Projectleider: diabetypering en leefstijl als medicijn (2019)

ACADEMISCHE
APOTHEEK STEVENSHOF

SIR
Institute for
Pharmacy Practice
and Policy



Persoonlijke ervaring diabetes & leefstijl



1e eye opener

2e eye opener:

DM2 is
een heterogene
groep



Project:
Diabetypering en
leefstijl
als medicijn

van het een komt
het ander....



Le Apo
DE LEEFSTIJLAPOTHEKER

Inventariseren vragen

- Welke brandende vragen hebben jullie op dit moment?

9.30/35-9.40 uur



Programma dag 2

- **Programma**
- 9.00-9.10: Welkom, challenge & terugblik dag 1
- 9.10-9.40 : Voorstellen & inventarisatie vragen
- **9.40-10.40: Waarom voedingstherapie bij metabool syndroom?**
- 10.40-10.55: Pauze
- 10.55-12.00: Selectieve IR en de rol van medicatie
- 12.00-12.45: Hoe werkt voedingstherapie bij MetS?
- 12.45-13.30: lunchpauze
- 13.30 -14.15 Wat werkt als voedingstherapie bij MetS?
- 14.15-14.25 SGLT-2, KH beperking en DKA
- 14.25-15.30: Diabetypering
- 15.30-15.45: Pauze
- 15.45-17.00: Remissie van diabetes
- 16.00-17.00: Evaluatie challenge, brandende vragen en wvttk.

Waarom
voedingstherapie
bij metabool
syndroom?

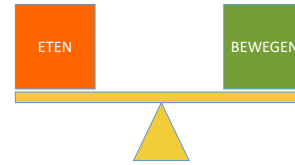
Connie Hoek
9.40-10.40 uur

Valkuilen

kansen



Ieder pondje gaat door het mondje &
een kcal is een kcal.....



+



DMII + overgewicht:



Zeer gemotiveerd:



Vanaf 1953 :

Iedere dag:

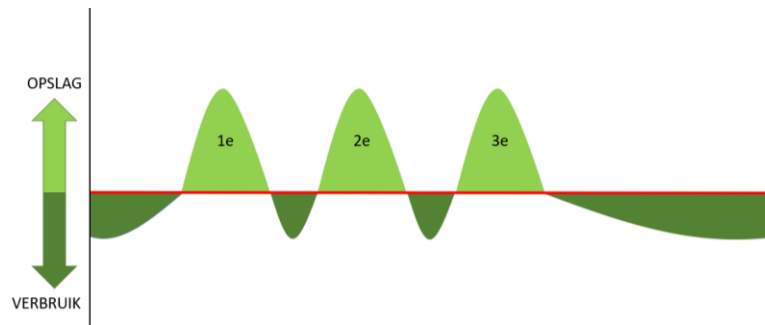
- Bruin of roggebrood
- Boter of margarine
én levertraan voor de
jeugd en de a.s. moeder
- Groenten en fruit en
aardappelen
- Kaas én vlees of vis of ei
of peulvruchten.

Iedere maaltijd:

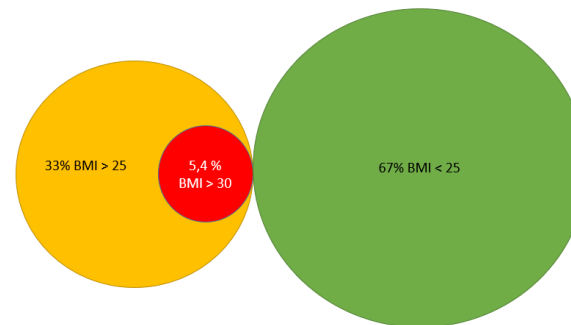
- Melk of yoghurt of
karnemelk of melkgerecht



Voedselconsumptiepeiling 1980



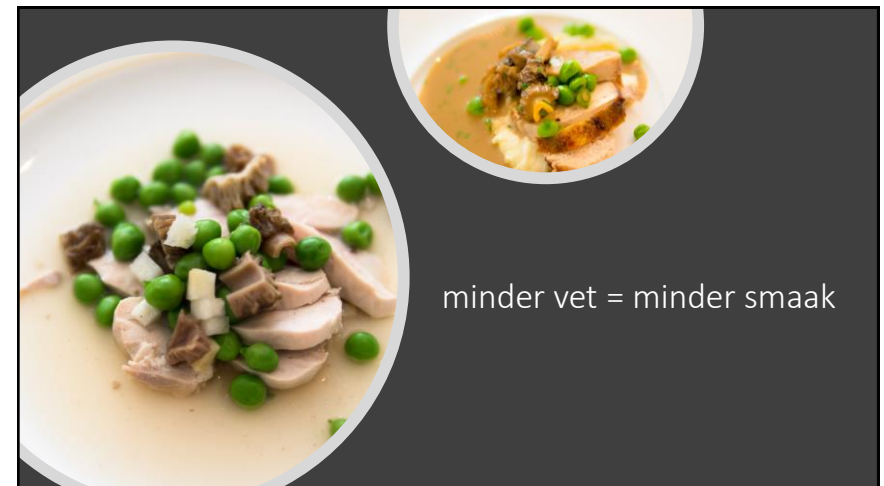
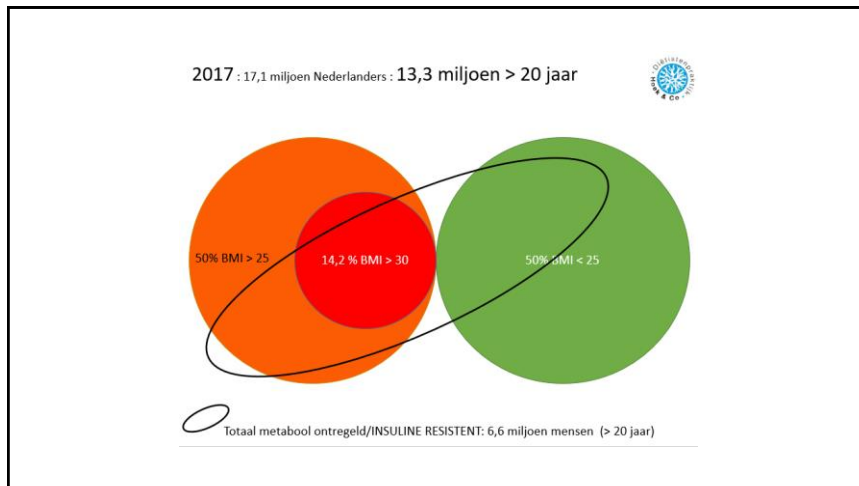
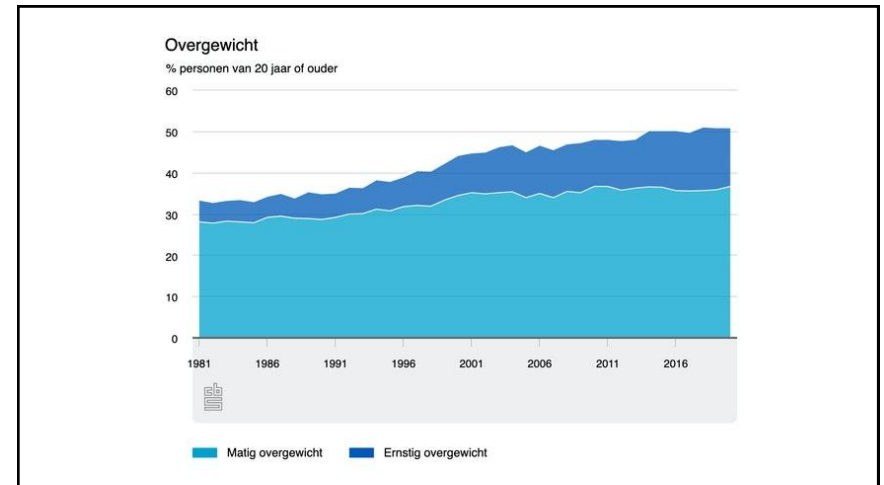
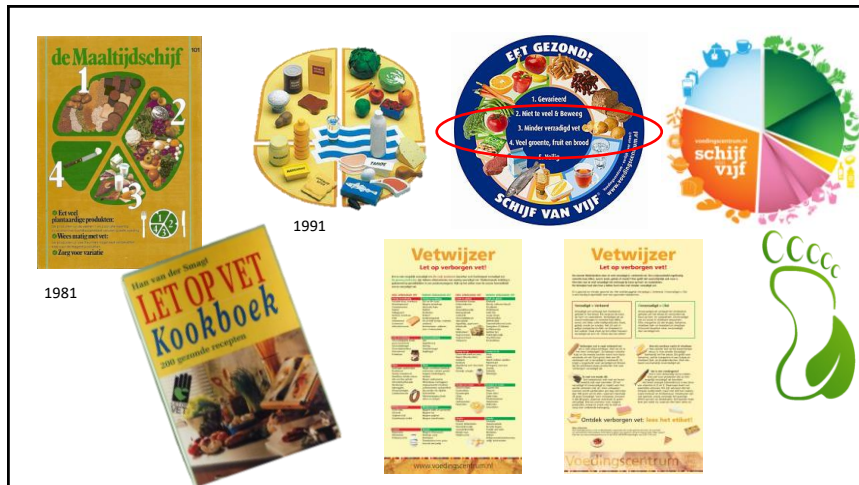
1980 : 14,1 miljoen Nederlanders : 9,7 miljoen (> 20 jaar)



1955



1981

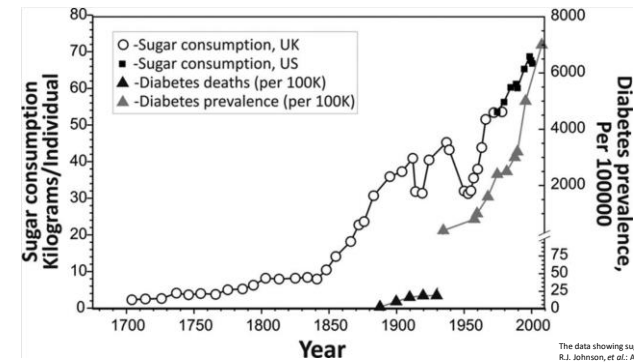


Industrie:

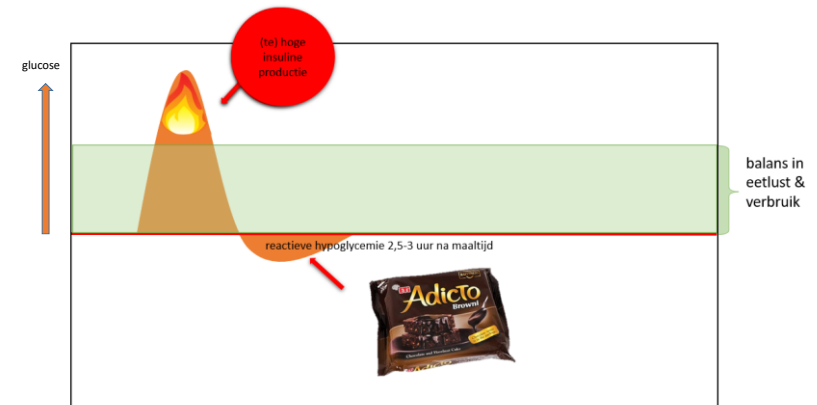
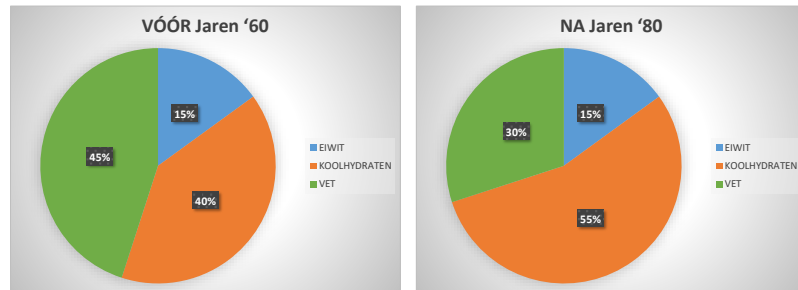
'U vraagt wij draaien'



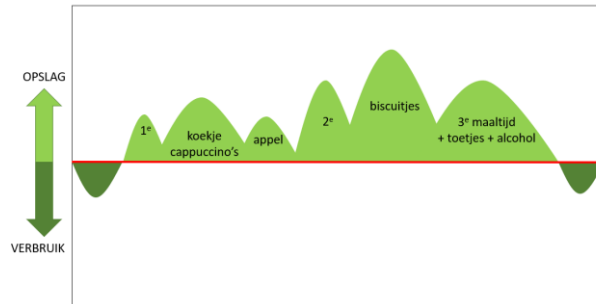
Suiker (en zetmeel) werden een goedkoop vulmiddel:



'Let op vet advies' heeft effect op verhoudingen:



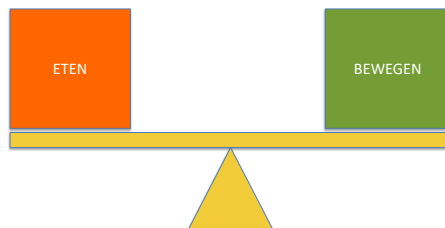
Voedselconsumptiepeiling nu = 9x eten



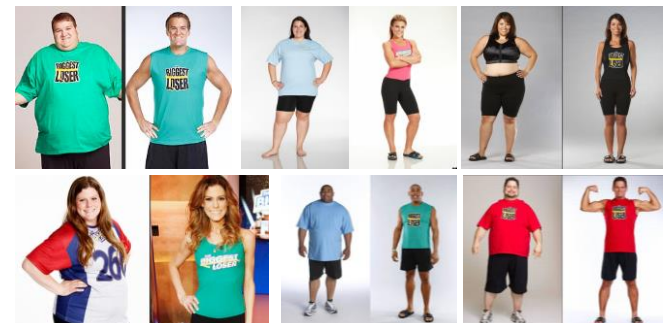
Verdienmodel XL



Afvallen = strenger zijn?



'The biggest loser' show sinds 2004 (Obese SBS6)



Biggest loser resort :

Below are the key components of the plan:

- Including whole, nutritious, unprocessed foods from organic, non-GMO and local sources.

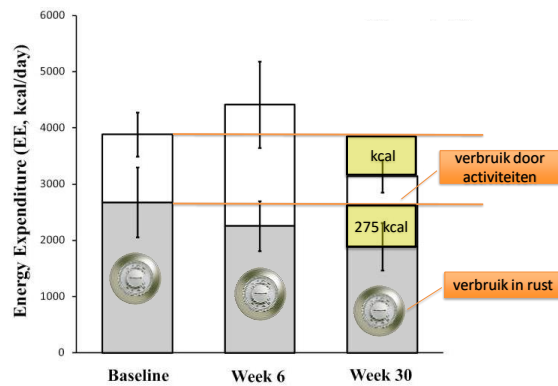
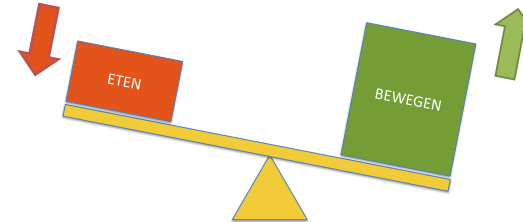
- Excluding artificial sweeteners, food additives and preservatives, caffeine and alcohol.

- Limiting added sugars, fat, salt, gluten and dairy.

- A specific fuel/calorie number based on your individual muscle mass/BMR.



Klinkt logisch....



Kruith et al 2012 JCEM

Original Article

ENERGY EXPENDITURE AND WEIGHT CONTROL

Obesity

NB: na 6 jaar, dagelijks 10,1 kcal/kg/uur actief = 2 uur matig intensief

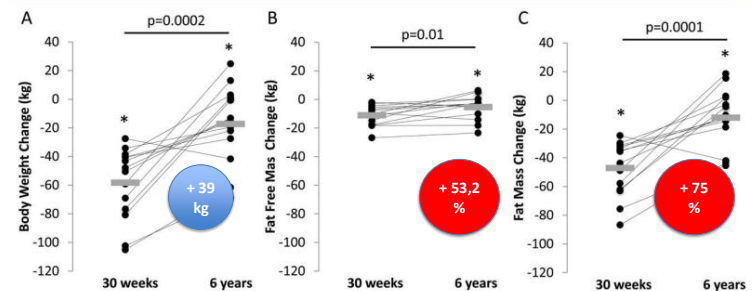
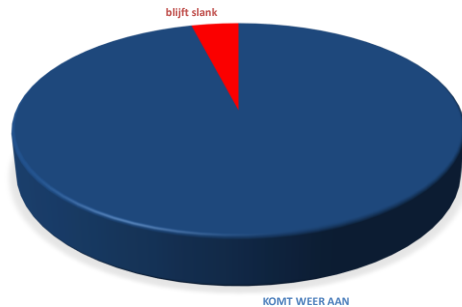


Figure 2 Individual (•) and mean (gray rectangles) changes in (A) body weight, (B) fat-free mass, and (C) fat mass at the end of "The Biggest Loser" 30-week weight loss competition and after 6 years. Horizontal bars and corresponding *P* values indicate comparisons between 30 weeks and 6 years. **P* < 0.05 compared with baseline.

Obesity (2016) 24, 1612-1618. doi:10.1002/oby.21538

Gemiddeld 3 á 5 jaar na lijnpoging:



Gewichtsbalans cognitief bepalen!

Eén miezerig appeltje **EXTRA** van 80 kcal x 365 dagen

Meer dan 4 kilogram aankomen per jaar!

STAND VAN ZAKEN

Het magere resultaat van diëten

Mirjam Langeveld en J.H. (Hans) de Vries

Energiebeperkte diëten worden zeer vaak voorgeschreven voor de behandeling van obesitas, maar de effectiviteit op lange termijn is onduidelijk.

Wij definiëren een energiebeperkt dieet als succesvol als het gewichtsverlies tenminste 5% bedroeg na 5 jaar follow up of langer.

Als het na een eerste dieetpoging niet lukt een lager lichaamsgewicht te bereiken of te behouden, moet het dieetadvies niet eindeloos worden herhaald. Stabilisatie van het gewicht is dan waarschijnlijk een realistischer doel.

De toename in gewicht wordt veroorzaakt door een daling in energieverbruik en een toename in eetlust, gemedieerd door factoren als leptine.

Als het na een eerste dieetpoging niet lukt een lager lichaamsgewicht te bereiken of te behouden, moet het dieetadvies niet eindeloos worden herhaald. Stabilisatie van het gewicht is dan waarschijnlijk een realistischer doel.

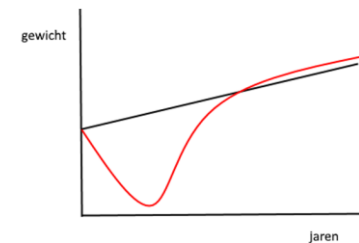
NED TIJDSCHR GENESKID. 2013;157: A6017

STAND VAN ZAKEN

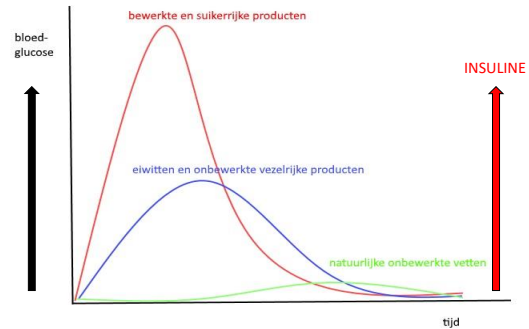
Het magere resultaat van diëten

Mirjam Langeveld en J.H. (Hans) de Vries

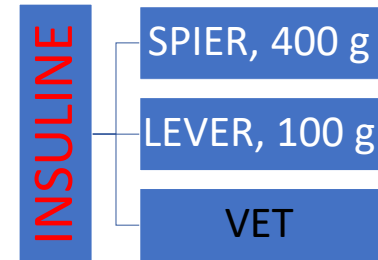
MAGERE



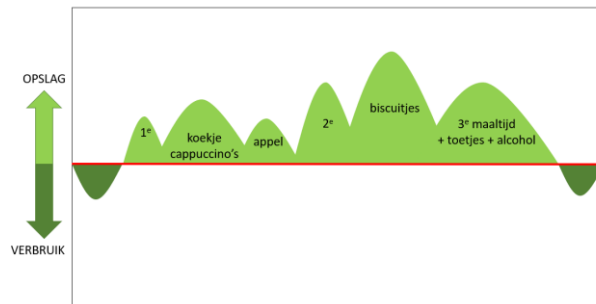
Koolhydraten,
eiwitten en
vetten worden
'anders'
verwerkt



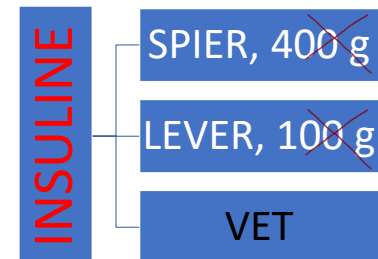
Metabool flexibel:



9x eten = weinig uren in de 'verbruikstand'



Metabool minder flexibel:



Metabool syndroom = insuline resistentie

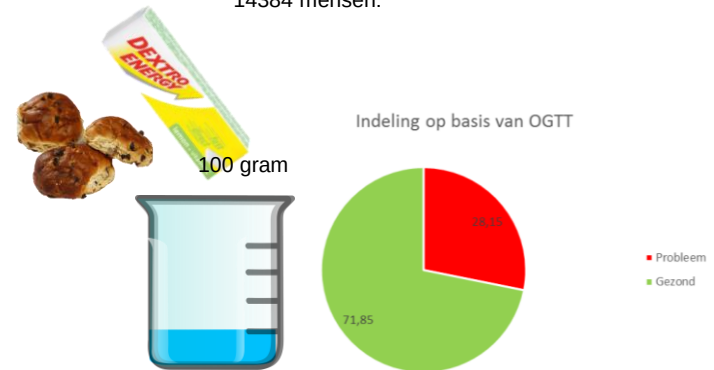
(G. Reaven 1988 onderzoek, gezonde 60 jarigen):

- 1. afname HDL-c
- 2. verhoogde nuchtere triglyceriden
- 3. vergrootte taille omvang
- 4. verhoogde bloeddruk
- 5. verhoogde nuchtere bloedglucose

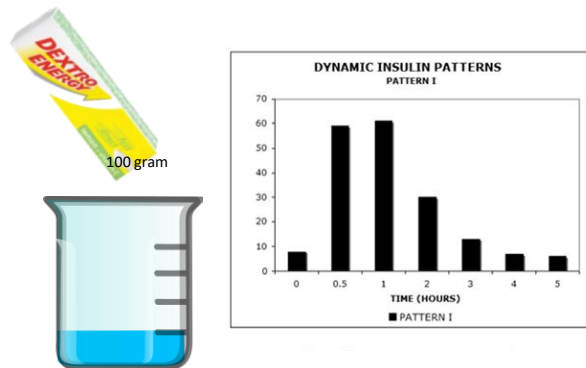


- Obesitas
- Jicht
- Kanker
- Hart- en vaatziekten
- Diabetes type II
- Alzheimer
- Lever vervetting
- Astma
- Artritis
- Polycysteus ovarium syndroom

Joseph Kraft: Orale glucose tolerantie test
14384 mensen:

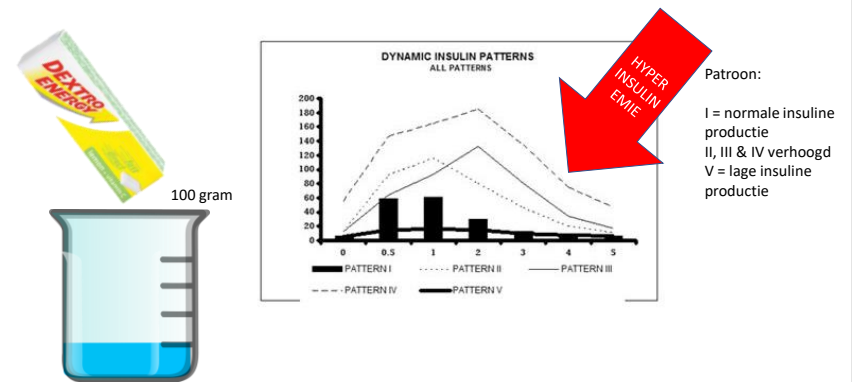


Joseph Kraft: Orale glucose tolerantie test 14384 mensen:



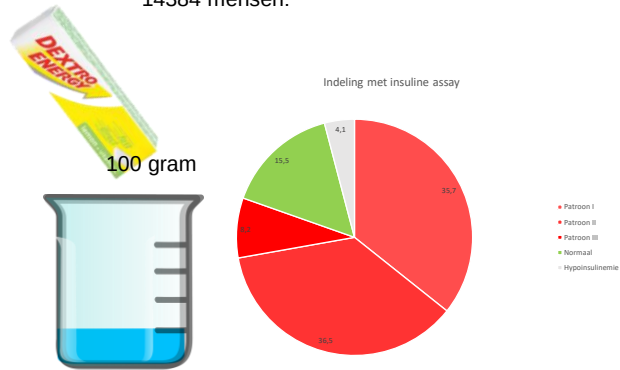
Ref. J. Kraft: diabetes epidemic & you 2008/2011

Joseph Kraft: Orale glucose tolerantie test 14384 mensen:

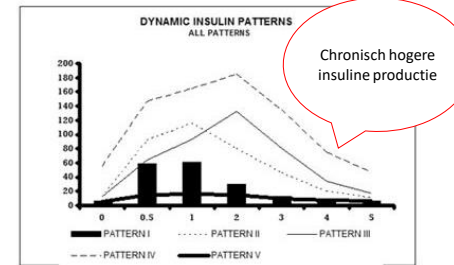


Ref. J. Kraft: diabetes epidemic & you 2008/2011

Joseph Kraft: Orale glucose tolerantie test
14384 mensen:

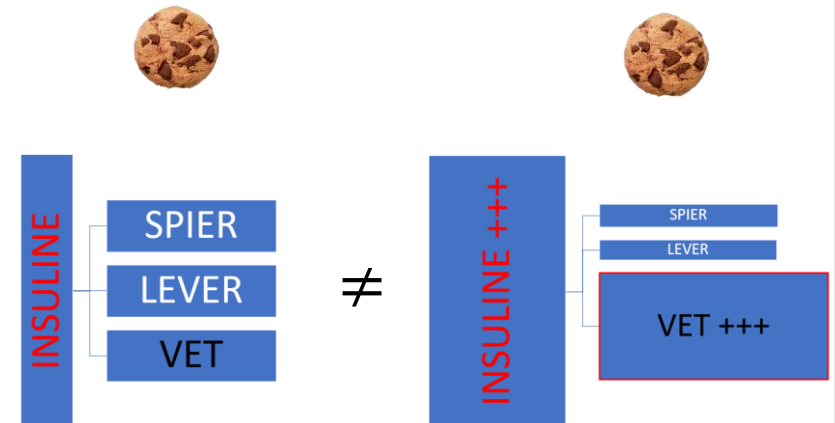
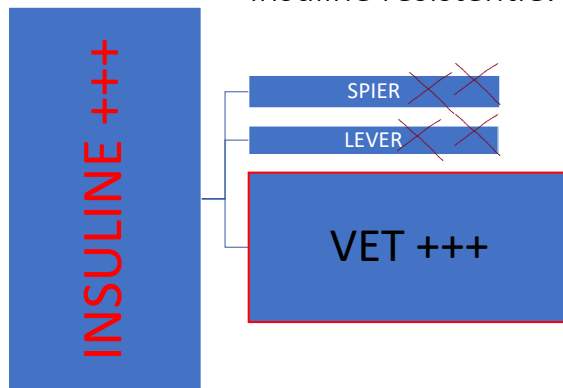


Metabool syndroom in verschillende maten en vormen:

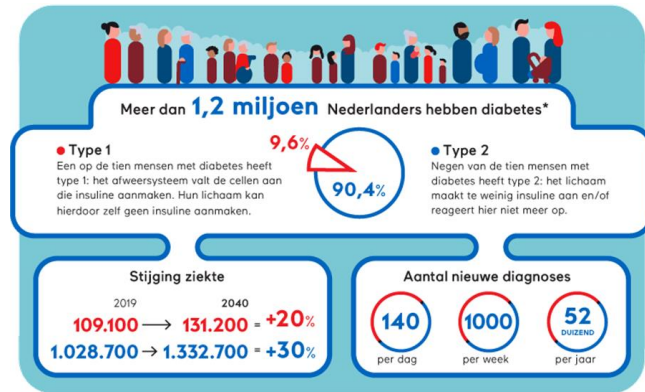


Ref. J. Kraft: diabetes epidemic & you 2008/2011

Insuline resistentie:



Diabetes fonds:



• Behandeling : **110 EH** insuline.

• Cor woog na 21 jaar insuline spuiten **147 kg** (bij diagnose 85 kg)

• + **13 middelen**



Table 1. Overview of drugs described to be associated with weight gain [7, 14–21]

Drug class	Drug name
Anticonvulsants	Carbamazepine Gabapentin Pregabalin Valproic acid
Antidepressants	Amitriptyline Citalopram Clomipramine Desipramine Doxepin Duloxetine Escitalopram Fluoxetine Fluvoxamine Imipramine Maprotiline Mirtazapine Nortriptyline Paroxetine Phenelzine Sertraline Tranylcypromine Trimipramine
Antihistamines	Astemizole Cetirizine Cyproheptadine
Antipsychotics	Aripiprazole Chlorpromazine Clozapine Fluphenazine Haloperidol Lithium Olanzapine Paliperidone Perphenazine Quetiapine Risperidone Thioridazine Thiothixene Trifluoperazine (Ziprasidone) ^a
Corticosteroids	
Diabetes drugs	Insulin ^b Sulfonylurea Chlorpropamide Glibenclamide ^b Glimepiride Glipizide
Hypertension drugs	α-Blockers Clonidine Prazosin Terazosin β-Blockers Atenolol Calcium channel blockers Fenfluramine Nifedipine Centrally acting agents Methyldopa
Proton pump inhibitors	Propranolol Lacosamine Rabeprazole
Others	Leuprolide acetate Medroxyprogesterone Pimozide Protease inhibitor

^a Reported to induce both weight gain [7] and weight loss [15]; current use of ziprasidone was not observed in our sample. ^b Also known as glibenclamide in the USA.

Obes Facts 2019;12:369–384 370 Savas et al.
Potential Weight-Inducing Factors in Obesity
www.sage.com/obf DOI: 10.1177/0000971919
© 2019 The Author(s). Published by S. Karger AG, Basel

Results from assessment	Points
Weight gain despite several weight loss attempts	1
Chronic Stress	1
Sedentary Lifestyle	1
Sleep apnea: C-PAP or <6 hours sleep	1
High SBP or high Fasting Blood Glucose	1 point each
High WC according to ethnicity ^a	1
High FTG ^b ; FTG/HDL-C ^c ; or LDL/HDL-C ^c ratio	1
Chronic use of medication	1 point each
Antiepileptics	
Antipsychotics	
Beta-blockers	
Corticosteroids, all formulations	
Hormone therapy	
Insulin	
Pregabalin	
Statins	
SSRIs	
SU-derivatives	

Table 5: IR diagnostic score card for adults > 4 points: IR present.

^aWC ≥ 94 cm man or ≥ 88 cm woman; Asians ≥ 90 cm man ≥ 80 cm woman; African Americans ≥ 102 cm man and ≥ 98 cm woman.

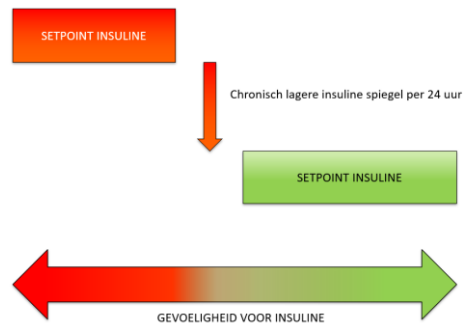
^bFTG FTG ≥ 1.78 mmol/l (men); ≥ 1.49 mmol/l (women); FTG/HDL-C ratio ≥ 1.51 (men);

≥ 0.84 (women); LDL-C/HDL-C ratio 3.80 (man); 3.82 (woman).



Elisabeth Govers, et al. "Insulin Resistance in Primary Care Practice: Review of the Evidence and a Proposal for Daily Use". EC Nutrition 58.7 (2021): 125-138

Samenvatting:



Doel van leefstijl advies: afname hyperinsulinemie & verbetering insuline resistentie



Zijn hier nog vragen over?



Pauze

10.40-
10.55 uur



Hoe is het met
de bloedglucose?



Programma dag 2

- **Programma**
- 9.00-9.20: Welkom, challenge & terugblik dag 1
- 9.20-9.40 : Voorstellen & inventarisatie vragen
- 9.40-10.40: Waarom voedingstherapie bij metabool syndroom?
- 10.40-10.55: Pauze
- **10.55-12.00: Selectieve IR en de rol van medicatie**
- 12.00-12.45: Hoe werkt voedingstherapie bij MetS?
- 12.45-13.30: lunchpauze
- 13.30 -14.15 Wat werkt als voedingstherapie bij MetS?
- 14.15-14.25 SGLT-2, KH beperking en DKA
- 14.25-15.30: Diabetypering
- 15.30-15.45: Pauze
- 15.45-17.00: Remissie van diabetes
- 16.00-17.00: Evaluatie challenge, brandende vragen en wvttk.

Selectieve
insuline
resistentie
& rol
medicatie

10.55-12.00 uur
Anne- margreeth
krijger

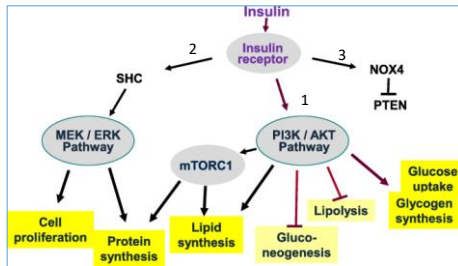
- **Onderdelen:**
 - Wat is selectieve IR?
 - schadelijke combinatie met hyperinsulinemie
 - Wanneer is er sprake van hyperinsulinemie? endogeen resp exogeen?
 - Rol van medicatie bij hyperinsulinemie en insuline resistentie

Even opfrissen:
Wat is de invloed van
insuline?

Noem minimaal
5 effecten



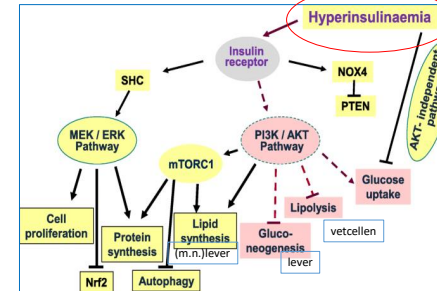
Metabole signaalwerking insuline: via 3 routes



Signaal routes insuline:
1: stimulatie glucose opname, glycogenese en lipogenese + remming lipolyse & gluconeogenese
2: stimulatie cel proliferatie en eiwit synthese (ook route 1)
3: via remming PTEN -> remming route 1!

Kolb et al. BMC Medicine (2020) 18:224

Insuline resistentie blijkt selectief te zijn: SEIR!



Signaal routes & IR:
Route 1 wordt gedeeltelijk verstoord bij IR => verminderde glucose opname in spier- en vetweefsel (o.a. via GLUT-4), verminderde remming gluconeogenese & lipolyse.

Behouden blijven (o.a.):
stimulatie lipogenese, proteïnsynthese en celproliferatie

Hyperinsulinemie stimuleert bep routes extra.....

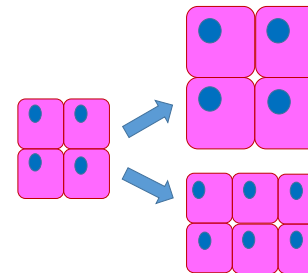
Kolb et al. BMC Medicine (2020) 18:224

Wat is het gevolg?

Hoge(re) insuline spiegels
(endo- en/of exogeen)
icm SEIR
resulteert in ... ->



Vetcellen kunnen 2 dingen doen: vermeerderen of opzwellen



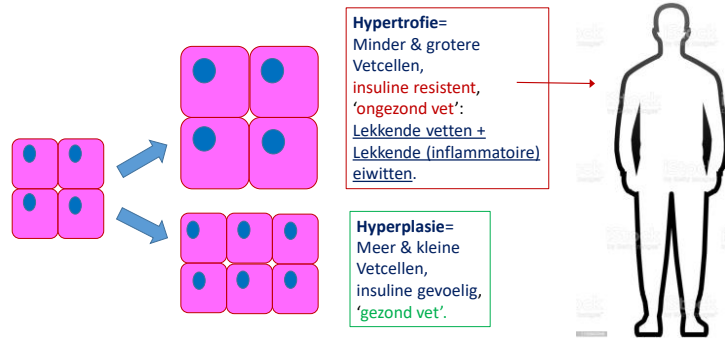
Hypertrofie=
opzwellen

Hyperplasie=
vermeerderen.

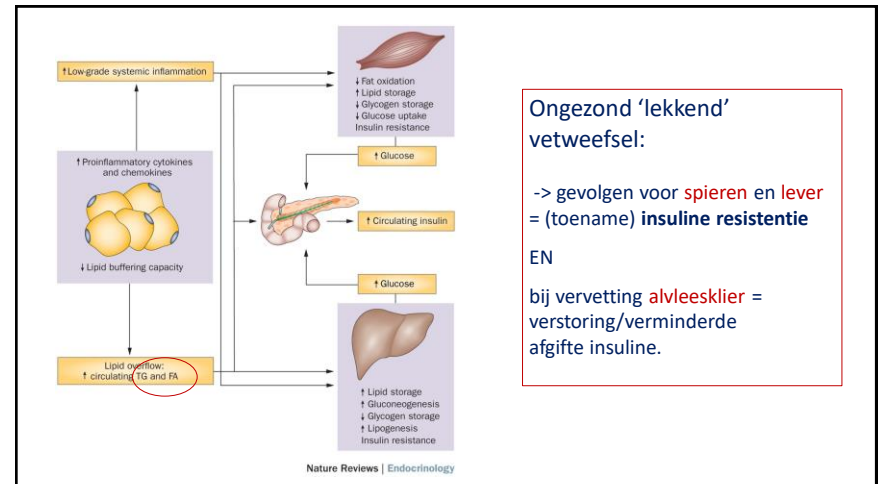
Rond 20^e
levensjaar stopt
toename
aantal vetcellen

Bron: Benjamin Bikman 'why we get sick'. aug 2020. 9781948836982

Opzwellen vetcellen is metabool **ongunstiger**



Bron: Benjamin Bikman 'why we get sick'. aug 2020. 9781948836982



EN vet **rondom** en in de organen is.....

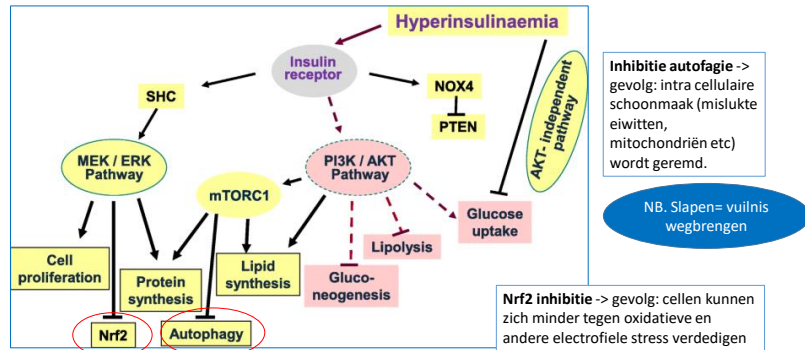
Het volgende stadium/verergering van insuline resistentie!



Dit proces
kan
soms
jaren
duren...

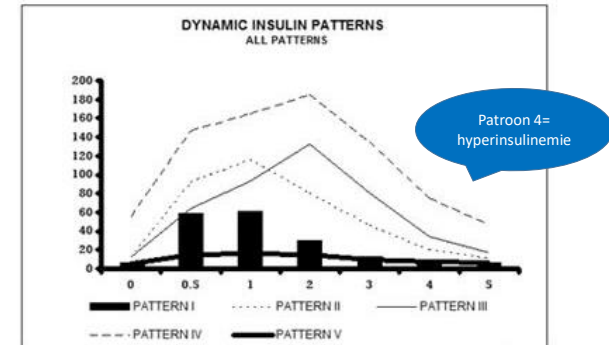


Want hyperinsulinemie doet nog méér.....



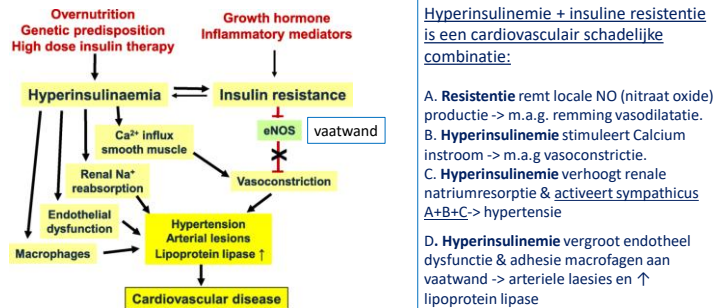
Kolb et al. BMC Medicine (2020) 18:224

Joseph Kraft: Orale glucose tolerantie test 14384 mensen:



Ref. J. Kraft: diabetes epidemic & you 2008/2011

En hyperinsulinemie icm insuline resistentie is ongunstig mbt cardiovasculaire ziekte....



Kolb et al. BMC Medicine (2020) 18:224

Samengevat (onthoud:)



Juist de combinatie van SEIR en hyperinsulinemie is schadelijk (o.a.):

- Toename vetaanmaak (waardoor toename IR), celproliferatie
- Remming autofagie
- Stijging bloeddruk, arteriele lesies & lipoprotein lipase: cardiovasc ziekte ↑

Zijn hier nog vragen over?



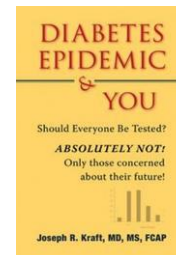
Wanneer spreek je nou van
'Hyperinsulinemie?'
&
Wanneer treden de effecten
in van hoge(re) insuline
spiegels?



Vraag aan de zaal:
Wat is
een normale nuchtere
insuline waarde?



Dr. Joseph Kraft



OGTT
Orale glucose
tolerantie test:
75 g glucose +
300 ml water

Glucose
EN
insuline
meten!

Nuchtere insuline: wat is normaal? Kraft (n=14384)

Nuchtere Insuline (micro U/ml)	KRAFT populatie (n=14.384)	
Gem=8 (SE=0,1) *	N= 2223	Geen diabetes in Kraft populatie
Gem = 13 (SE= 0,1/0,2) *	N= 10383	Kraft populatie Patroon II + III
Gem = 56 (SE= 3,8)	N= 1181	Kraft populatie Patroon IV
Gem= 5 (SE=0,2) *	N=597	Kraft populatie patroon V

* Volgens dr. Kraft: 'normale nuchtere insuline' varieert tussen '0'-30 micro Units/ml.
Maar >30 is **hyper** insulinemie!

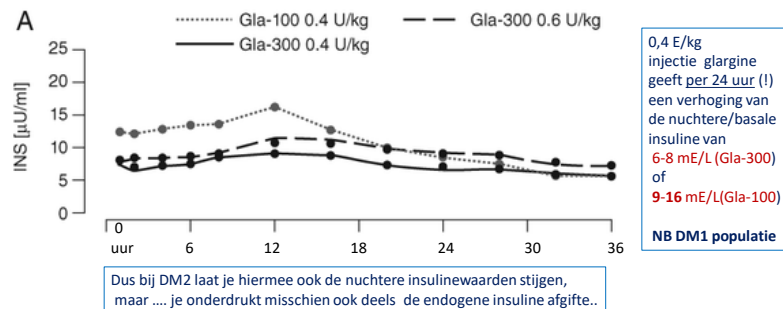
diabetes

Hyper insulinemie

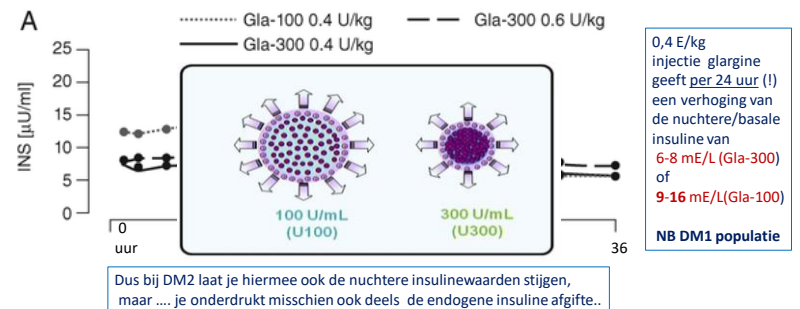
3 oorzaken/manieren:

- 1: Tgv Wat je eet & Wanneer/hoe vaak je eet
- 2: Als reactie pancreas op (ontstaan of progressie) van insuline resistentie
- 3: Tgv toedienen van hoge doses (langwerkende) insuline

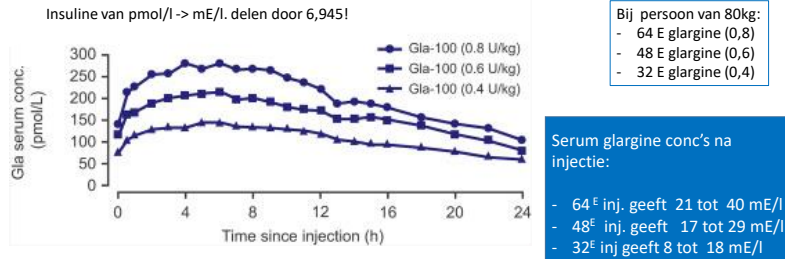
Hoeveel stijgt de 'nuchtere' insuline bij injectie van langwerkende insulines?



Hoeveel stijgt de 'nuchtere' insuline bij injectie van langwerkende insulines?



Hoe hoger de totale dosis....
Hoe hoger de **basale** spiegels !



Bron: Review. [Diabetes & Metabolism Volume 45, Issue 4](#), September 2019, Pages 330-340

Hoe hoger de totale dosis....
Hoe hoger de **basale** spiegels !



Bron: Review. [Diabetes & Metabolism Volume 45, Issue 4](#), September 2019, Pages 330-340

Hierarchie in respons op insuline stijging



Hiërarchie in respons op insuline stijging

‘Gezonde volwassenen’: nuchtere insuline spiegels tussen 3,5- 10 mE/l.

Wat gebeurt er als insuline spiegel toeneemt? (hierarchie)

1. Bij verdubbeling nuchtere insuline spiegels (vanaf ca 11,5 mE/L): (50%) Remming **lipolyse** en stimulatie **lipogenese**. Maar gluconeogenese wordt nog niet geremd!
2. (50%) Inhibitie van **gluconeogenese** vanaf 23 mE/L insuline (arterieel) (zonder IR!!). -> de NHG adviseert op basis van de nuchtere glucose de langwerkende insuline op te hogen/doseren.... (idee= onderdrukking gluconeogenese...)

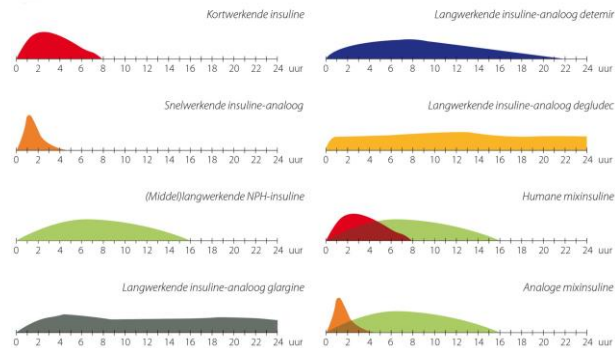
Conclusie: een kleine stijging van insuline stimuleert al lipogenese -> gewichtstoename. Vervetting in en rond organen neemt toe..

Kolb et al. BMC Medicine (2020) 18:224.

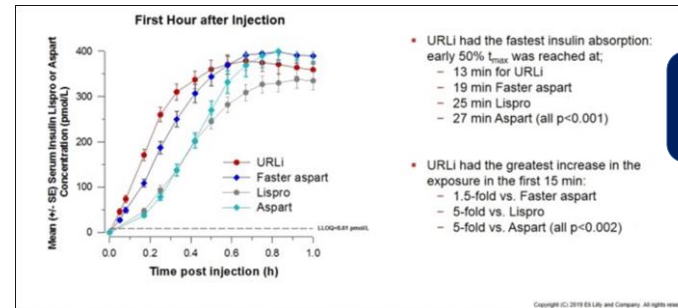
Casus NPH en afvallen.



Denk in insuline profielen...



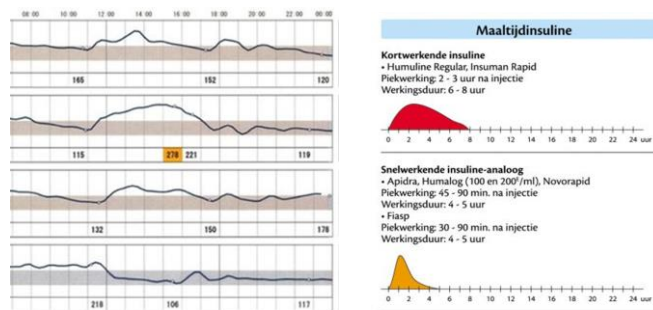
Toegift/intermezzo: hoe sneller, hoe beter?



Oftewel:
medische
noodzaak Fiasp
of Lyumjev?

URLi= sneller werkend Lispo (Lyumjev)
Faster aspart= sneller werkend Aspart (Fiasp)

Dat hangt af van wat je eet/drinkt..



Het insulineprofiel moet zo goed mogelijk het bloedglucose profiel overlappen

Zijn hier nog vragen over?



Maar: 'Is er bewezen dat insuline toediening cardiovasculair schadelijk is?'



Bewijs insuline dosering en cardio vasculair risico

Bij diabetes type 1 is een hoge (cumulatieve) dosis insuline geassocieerd met:

DM 1

- Toegenomen wanddikte slagaders (-> regulair insulien)
- Grotere kans op retinopathie, onafhankelijk van goede of slechte glucose regulatie
- Grotere kans op microalbuminurie, met name bij slechte glucoseregulatie.

Proefschrift M J Muis, 2004. ISBN 90-9018061-3

Bewijs insuline dosering en cardio vasculair risico bij DM2....

- Observationale studies bij DM2:
 - associatie hoger cardiovasculair risico bij toename (hoge) insuline dosering
 - Maar -> grote kans op residual confounding (algehele gezondheidstoestand, hypoglycemieën, andere medicatie...)

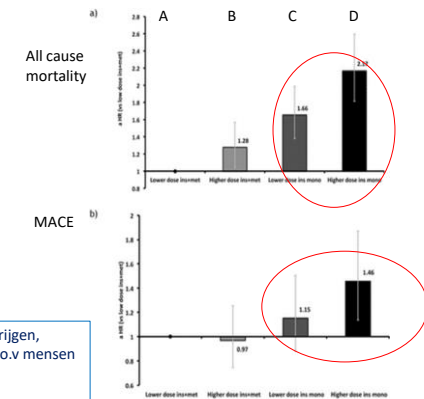
Kolb et al. BMC Medicine (2020) 18:224).

Associatie sterfte & MACE met hoge insulinedosis

A= lage dosis Insuline + metformine (MF)
 B= hogere dosis INS +MF
 C= monotherapie lage dosis INS
 D= Monotherapie hoge dosis INS
 Lage dosis INS ≤0.648 units/kg/day
 Hoge dosis INS >0.648 units/kg/day

Mensen met DM2 die insuline icm metformine krijgen, hebben gereduceerd risico op sterfte en MACE t.o.v mensen die monotherapie insuline krijgen.

Deze associatie is dosisgerelateerd (bij monotherapie) !!



Adjusted hazard ratios for a) all-cause mortality, b) MACE by lower and higher cumulative insulin dose (n=12.020 DM2 patienten). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153594>

Bewijs insuline dosering en cardio vasculair risico bij DM2....

- Observationele studies bij DM2:
 - associatie hoger cardiovasculair risico bij toename (hoge) insuline dosering
 - Maar -> grote kans op residual confounding (algehele gezondheidstoestand, hypoglycemieën)
- 2 RCT's (UKPDS + ORIGIN) bij DM2:
 - geen verhoogde incidentie van cardiovasculaire aandoeningen bij insulinedoseringen van mediaan 40 E/dag (of 0,4 E/kg/dag). -> **maar ook deels icm metformine....**
 - Let op: Hogere ins doseringen (> 0,4 E/kg/dag) zijn **niet onderzocht** in RCT's

Kolb et al. BMC Medicine (2020) 18:224).

Bewijs insuline dosering en cardio vasculair risico bij DM2....

- Observationele studies bij DM2:
 - associatie hoger cardiovasculair risico bij toename (hoge) insuline dosering
 - Maar -> grote kans op residual confounding (algehele gezondheidstoestand, hypoglycemieën)
- 2 RCT's (UKPDS + ORIGIN) bij DM2:
 - geen verhoogde incidentie van cardiovasculaire aandoeningen bij insulinedoseringen van mediaan 40 E/dag (of 0,4 E/kg/dag). -> **maar ook deels icm metformine....**
 - Let op: Hogere ins doseringen (> 0,4 E/kg/dag) zijn **niet onderzocht** in RCT's
- In dagelijkse praktijk DM2 behandeling:
 - vaak hogere doseringen dan 0,4^E/kg/dag! (reken maar eens uit bij eigen populatie!)
 - Bij DM2 wordt behandeld met insuline ZONDER te weten wat de basale eigen (endogene) insuline spiegel is.... (--> **Waarom meten we dit niet??**)

Kolb et al. BMC Medicine (2020) 18:224).

Insuline behandeling en cardio vasculair risico DM2

Boodschap:

- Als je niet weet in hoeverre er sprake is van (endogene) hyperinsulinemie, kun je het dosis effect van insuline injecties in relatie tot cardiovasculair risico niet goed beoordelen bij DM2.
- Wees in ieder geval terughoudend met hoge doseringen (> 0,4 E/kg/dag) langwerkende insulines **bij DM2. Zeker indien MF gestopt is....**



Zijn hier nog vragen over?



Vraag aan de zaal:

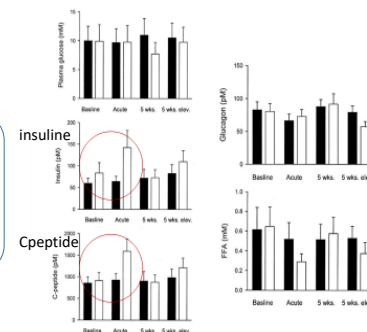
Wat is de invloed van de overige bloedglucose verlagende medicatie op de nuchtere insuline-waarde?



Hoe zit het met SUD's?

Sulfonyl ureum derivaten zorgen voor een verhoging van de basale EN de postprandiale insuline afgifte.....

Mean $\pm$ SE values of plasma glucose, serum insulin, C-peptide, plasma glucagon, and FFA in each of the four time series sessions (□, glizalide; •, placebo). 5 wks. elev., 5 weeks-elevated.



In conclusion, the sulfonylurea agent glizalide augments insulin secretion by concurrently increasing pulse mass and basal insulin secretion without changing secretory burst frequency or regularity

©2001 by American Diabetes Association

Claus B. Juhl et al. Diabetes 2001;50:1778-1784

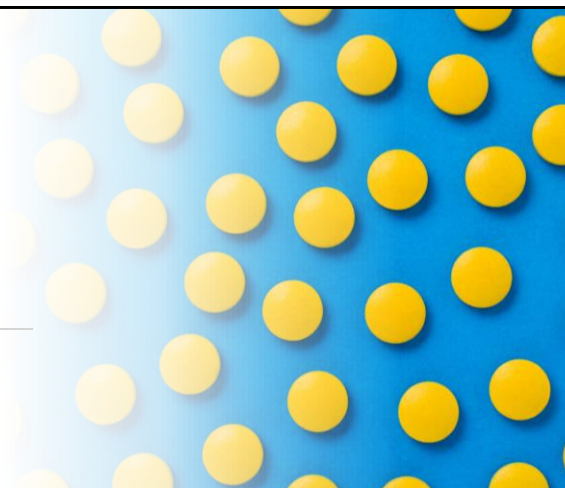


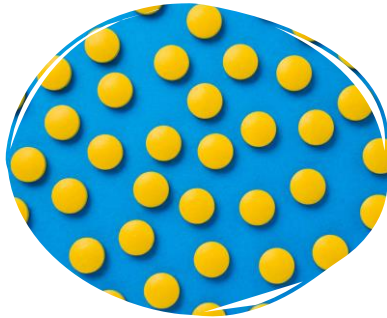
En de andere BG verlagende medicatie?

Geen (direct) effect op de insuline afgifte: metformine, acarbose, pioglitazon, SGLT-2 remmers

Direct effect op insuline afgifte: DPP4-remmers, GLP-1 agonisten (!), repaglinide

Wat is de invloed van overige medicatie?

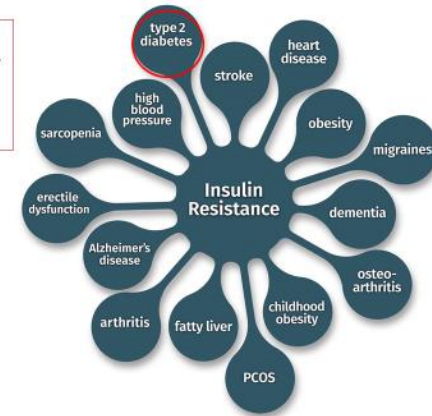




Verhoging IR/ Gewichtstoename:

- Antidepressiva
- Anti epileptica
- Antipsychotica
- Betablokkers
- Corticosteroiden
- Antihistaminica (bepaalde)
- Schildklier gnm (niet goed ingesteld)

Insuline resistentie
Is de onderliggende
oorzaak van veel
(chronische)
aandoeningen



<https://www.insuliniq.com/>

Take home messages

1. Hyperinsulinemie kan op diverse manieren ontstaan
2. Niet alle processen die (aan)gestuurd worden door insuline worden hiervoor resistent: IR blijkt selectief te zijn -> SEIR
3. Hyperinsulinemie en SEIR zijn een schadelijke combinatie & versterken elkaar.
4. Medicatie kan invloed hebben op de insuline spiegel en op de insuline resistentie
5. 24/7 verhoogde insuline spiegels (endogeen of exogeen) is niet gezond!
6. Het verlagen van hyperinsulinemie en gelijktijdig van insuline resistentie levert substantiële gezondheidsvoordelen op!



Zijn hier nog vragen over?



Hoe is het met de bloedglucose?

Noteer:

- nuchtere glucose $< 5,5$?
- hoogte glucosepiek
- tijdstip glucosepiek
- duur glucose piek
- glucose na 1 uur (en 10-20 min) < 10 ?
- glucose na 2 uur (en 10-20 min) $< 7,8$?



Bloedglucose: wat is normaal?

Healthy Blood Sugar Levels

TIME	WITHOUT DIABETES	WITH DIABETES
Fasting	70–99 mg/dL 3,9–5,5 mmol/l	80–130 mg/dL 4,4–7,2 mmol/l
1–2 hours after meals	< 140 mg/dL $< 7,8$ mmol/l	< 180 mg/dL < 10 mmol/l
A1C test	$< 5.7\%$ $< 38,8$ mmol/mol	$< 7\%$ < 53 mmol/mol

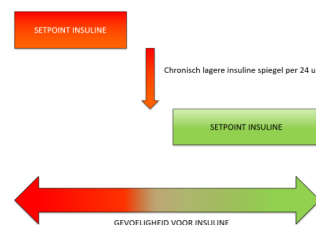
Source: American Diabetes Association

INSIDER

Programma dag 2

- **Programma**
- 9.00-9.20: Welkom, challenge & terugblik dag 1
- 9.20-9.40 : Voorstellen & inventarisatie vragen
- 9.40-10.40: Waarom voedingstherapie bij metabool syndroom?
- 10.40-10.55: Pauze
- 10.55-12.00: Selectieve IR en de rol van medicatie
- **12.00-12.45: Hoe werkt voedingstherapie bij MetS?**
- 12.45-13.30: lunchpauze
- 13.30 -14.15 Wat werkt als voedingstherapie bij MetS?
- 14.15-14.25 SGLT-2, KH beperking en DKA
- 14.25-15.30: Diabetypering
- 15.30-15.45: Pauze
- 15.45-17.00: Remissie van diabetes
- 16.00-17.00: Evaluatie challenge, brandende vragen en wvttk.

Hoe werkt voedingstherapie MetS/diabetes?



1e stap patiënt advies:



NHG standaard DM2 2021:

Gewichtsverlies

- Adviseer patiënten met overgewicht om af te vallen door het volgen van een energiebeperkt dieet, het aanbrengen van blijvende veranderingen in het voedingspatroon en meer te bewegen.
- Een energiebeperkt dieet conform de Richtlijnen Goede Voeding (zie ook Gezonde voeding) heeft de voorkeur. Als de patiënt toch een specifiek dieet wenst, kan hij het dieet kiezen dat het beste bij hem past.
- Op basis van de literatuur kan geen voorkeur worden uitgesproken voor een specifiek dieet om energierestrictie te bereiken. Evenmin kan worden gezegd dat een specifiek dieet gemakkelijker betere glucosespiegels, een beter vetspectrum of een grotere daling van de bloeddruk geeft dan andere diëten. Daarom is er vanuit de werkgroep geen voorkeur voor een vetbeperkt, koolhydraatbeperkt, streng koolhydraatbeperkt (ketogeen), mediterraan of paleodiet. Hetzelfde geldt voor intermitterend vasten.
- Intermitterend vasten is minder geschikt voor patiënten die een sulfonyleureumderivaat of insuline gebruiken vanwege de kans op hypoglykemie en evenmin voor gebruikers van een SGLT2-remmer vanwege risico op ketoacidose.
- Bij patiënten met een BMI > 25 leidt 5-10% gewichtsverlies tot lagere glucosewaarden, een betere vetstofwisseling en een lagere bloeddruk.
- Bij nieuw ontdekte diabetes kan 10 tot 20% van de patiënten met energierestrictie een adequate glucoseregulering bereiken.

NDF 2020: voedingsrichtlijn diabetes

- Er is aangetoond dat **diverse voedingspatronen**, zoals een koolhydraatbeperkt, vetbeperkt, mediterraan, DASH en vegetarisch voedingspatroon zijn geassocieerd met een relatief gunstig risicoprofiel bij mensen met diabetes type 2.

- Omdat 80% van de mensen met diabetes type 2 overgewicht heeft, ligt de nadruk **voornamelijk op het bereiken of behouden van een gezond gewicht**, voldoende lichaamsbeweging en het reduceren van het risico op cardiovasculaire complicaties

- De wisselende resultaten uit de literatuur laten zien dat er niet één voedingspatroon is dat het meest geschikt is voor mensen met diabetes, maar dat er **meerdere voedingspatronen geschikt zijn om te volgen voor mensen met diabetes**.

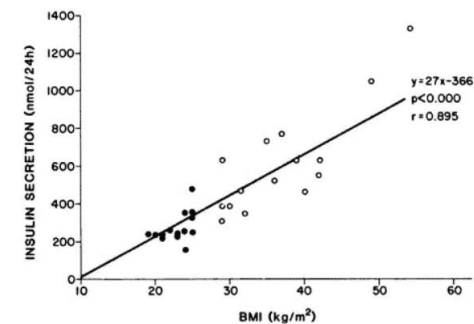
MAAR WAAR KIJKEN WE NAAR: surrogaat markers HbA1c, gewicht, NIET naar de koppeling met farmacotherapie
NIET naar markers metabole ontregeling

GR 2021: richtlijnen goede voeding ook geschikt bij DM2

- Koolhydraatbeperkte voedingspatronen hebben op **korte termijn** een gunstig effect op het lichaamsgewicht en de bloedsuikerwaarden.
- Na een jaar zijn er geen verschillen meer meetbaar ten opzichte van andere voedingspatronen. Onderzoek op nog langere termijn is er nauwelijks.
- Het minderen van ongezonde koolhydraatrijke voedingsmiddelen, zoals suikerhoudende dranken en geraffineerde graanproducten, is onderdeel van de *Richtlijnen goede voeding*.

MAAR WAAR KIJKEN WE NAAR: surrogaat markers HbA1c, gewicht, NIET naar de koppeling met farmacotherapie
NIET naar markers metabole ontregeling

Overgewicht en insuline secretie :



Insuline resistentie = Metabool syndroom

(G. Reaven 1988 onderzoek, gezonde 60 jarigen):

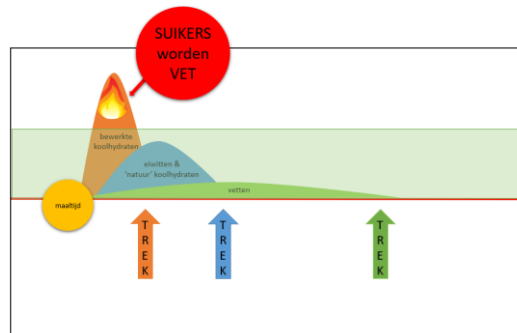
1. afname HDL-c
2. verhoogde nuchtere triglyceriden
3. vergrootte taille omvang
4. verhoogde bloeddruk
5. verhoogde nuchtere bloedglucose



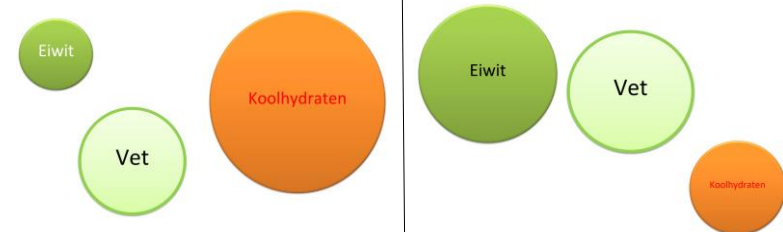
- **Obesitas**
- Jicht
- Kanker
- **Hart- en vaatziekten**
- **Diabetes type II**
- Alzheimer
- Lever vervetting
- Astma
- Artritis
- Polycysteus ovarium syndroom



Dagelijks 290 gram koolhydraten :



NO-BRAINER?



Publicatie BMJ :

Resultaten 24 maanden



Keer Diabetes2 Om werkt bij 9 op de 10 deelnemers met insulineresistentie op de lange termijn²



● Volledig omgekeerd (minder medicatie en gezondere bloedwaarden)
● Deels omgekeerd (minder medicatie of gezondere bloedwaarden)
● Niet omgekeerd

Voeding
Leeft

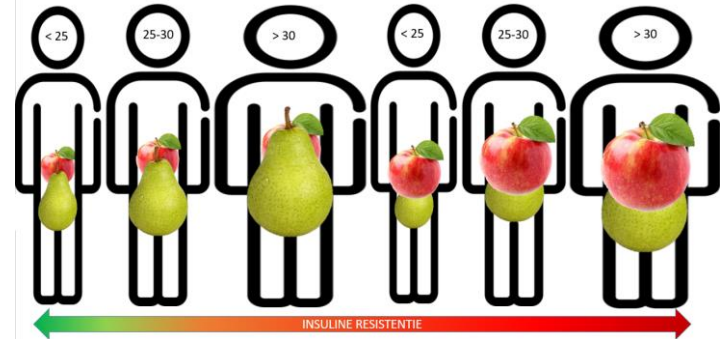
KEER
DIABETES2
OM

Ondersteund door:

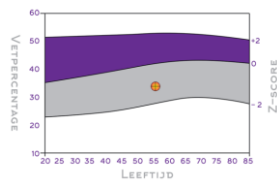
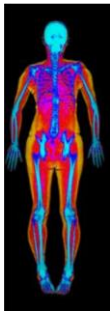
Diabetesvereniging
Nederland

NVvPO

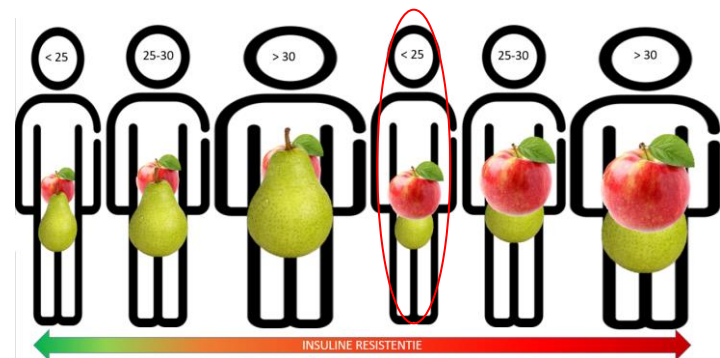
Elk zoogdier is uniek (ook binnen de soort):



DEXA



Elk zoogdier is uniek (ook binnen de soort):

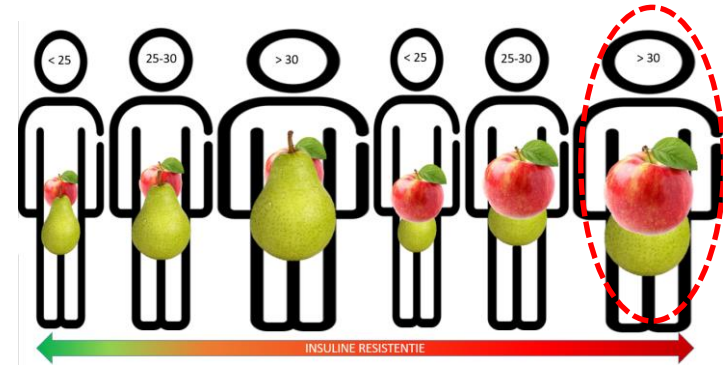




- Behandeling : **110 EH** insuline.
- Cor woog na 21 jaar insuline spuiten **147 kg**
(bij diagnose DM2 85 kg)
- + 13 middelen



Zeer gemotiveerd:

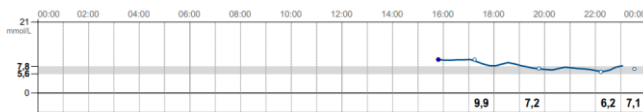


Van 13 op 14 maart: stop 46 EH Apidra +
halveren Lantus van 64 EH naar 32 EH



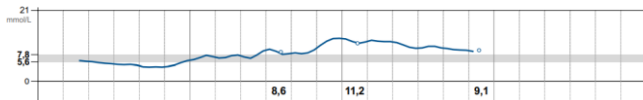
di 13 mrt.

Glucose
mmol/L



wo 14 mrt.

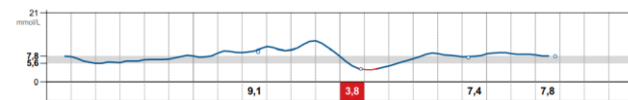
Glucose
mmol/L



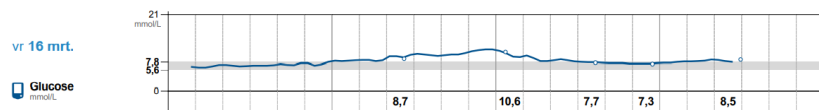
Van 14 op 15 maart: halveren Lantus van
32 EH naar 16 EH

do 15 mrt.

Glucose
mmol/L



Van 15 op 16 maart: stop insuline!



5 dagen: alleen groente
(soep)

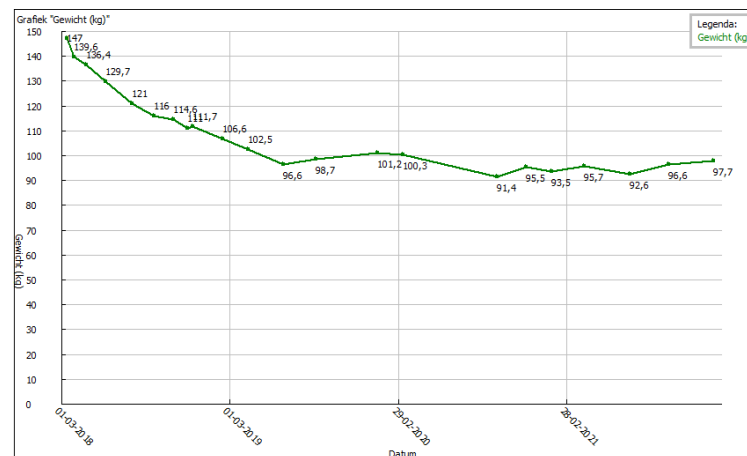
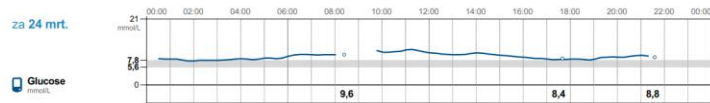


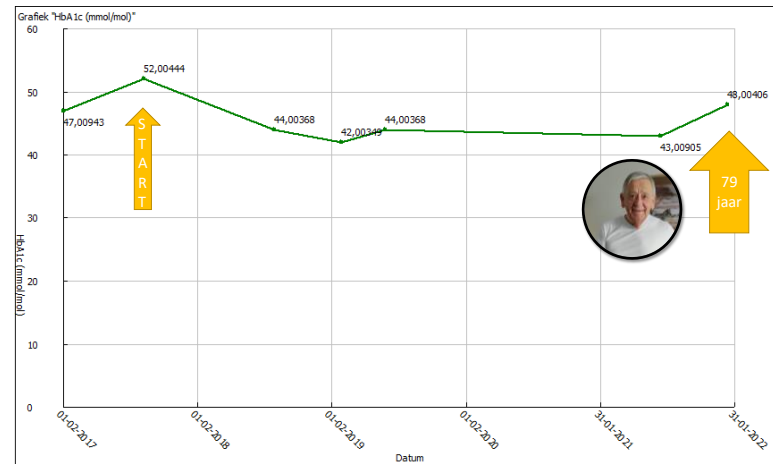
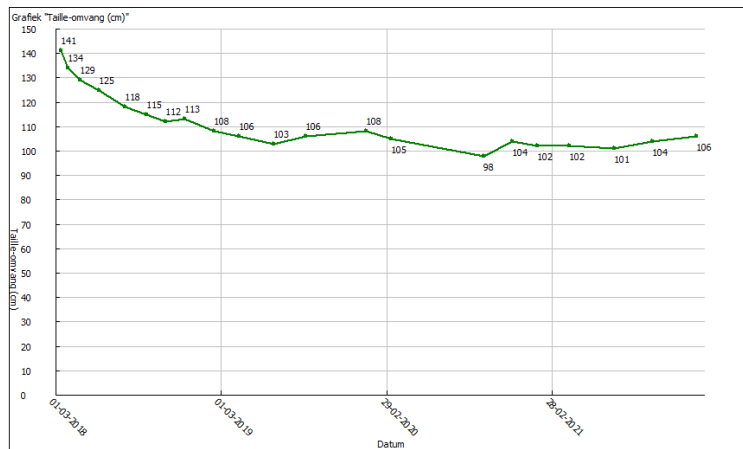
14^e dag FreeStyle libre:

Dagelijks logboek

13 maart 2018 - 25 maart 2018 (13 dagen)

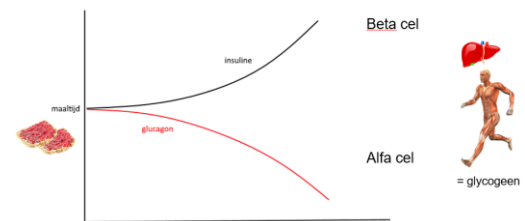
FreeStyle Libre



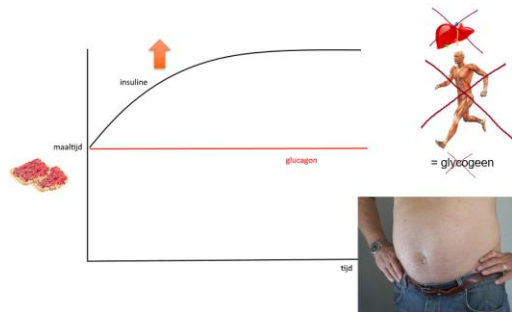


Datum	HbA1c (%)	HbA1c (mmol/mol)	Nuchter
29-09-2020			
10-03-2020			
14-01-2020			
03-09-2019			6,50
25-06-2019	6,2	44,0	6,40
09-04-2019			6,30
26-02-2019	6,0	42,0	
12-02-2019			
11-12-2018			
29-11-2018			
30-10-2018			
18-09-2018			
29-08-2018	6,2	44,0	8,30
31-07-2018			
05-06-2018			
24-04-2018			
12-04-2018			
27-03-2018			
13-03-2018			
07-09-2017	6,9	52,0	
02-02-2017	6,5	47,0	7,60

Normale fysiologie na de maaltijd:



Insuline resistentie:



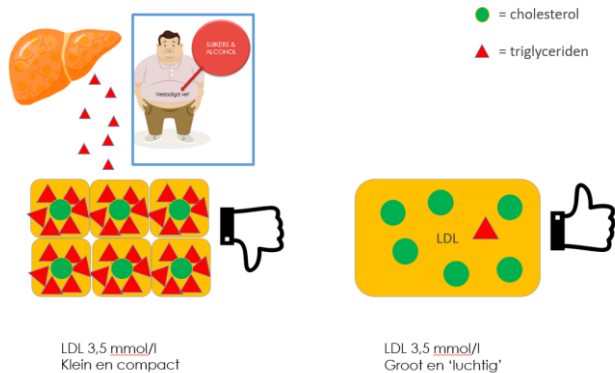
Chylomicronen

VLDL-deeltjes

VOEDINGSVET & LEVERVET



Verschillen in LDL deeltjes:



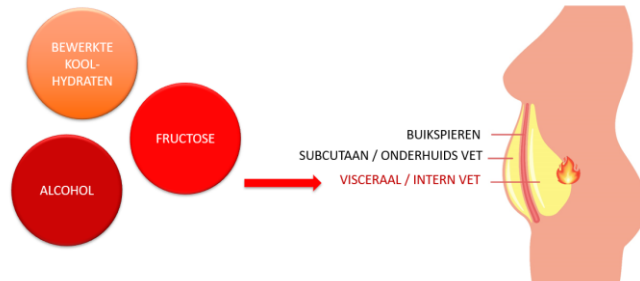
Berekeningen en metingen

Nieuw Wijzig Verwijder

Datum	HDL	LDL	VLDL	Triglyceride	Tot. chol	Chol / HDL ratio
11-01-2022	1,1	2,0		1,2	4,8	4,4
06-10-2021						
14-07-2021	0,9	1,8		0,9	3,1	3,5
07-04-2021						
26-01-2021						
01-12-2020						
29-09-2020						
10-03-2020						
14-01-2020						
03-09-2019						
25-06-2019	1,1	2,5		1,2	4,3	3,8
09-04-2019	1,0	2,5		0,9	3,9	4,1
26-02-2019						
12-02-2019						
11-12-2018						
29-11-2018						
30-10-2018						
18-09-2018						
29-08-2018	0,7	2,3		1,2	3,3	4,7
31-07-2018						
05-06-2018						

stop

STERKE 'VERVETTERS':



Vanmiddag: Wat werkt als voedingstherapie bij MetS?

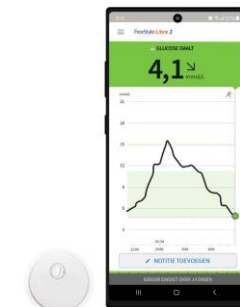
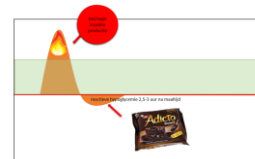
1. afname HDL-c
2. verhoogde nuchtere triglyceriden
3. vergrootte taille omvang
4. verhoogde bloeddruk
5. verhoogde nuchtere bloedglucose

Zijn hier nog vragen over?



Hoe is het met de bloedglucose?

- Heeft er iemand een (reactieve) hypo? (check je FGM)
- Dorst, droge ogen?
- Challenge: de lunch! Wat zouden jullie willen testen?
- Tip: maak een foto





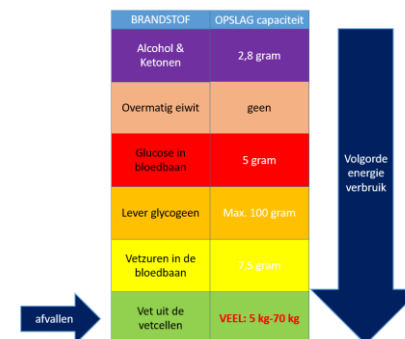
Programma dag 2

- **Programma**
- 9.00-9.20: Welkom, challenge & terugblik dag 1
- 9.20-9.40 : Voorstellen & inventarisatie vragen
- 9.40-10.40: Waarom voedingstherapie bij metabool syndroom?
- 10.40-10.55: Pauze
- 10.55-12.00: Selectieve IR en de rol van medicatie
- 12.00-12.45: Hoe werkt voedingstherapie bij MetS?
- 12.45-13.30: lunchpauze
- **13.30 -14.15 Wat werkt als voedingstherapie bij MetS?**
- 14.15-14.25 SGLT-2, KH beperking en DKA
- 14.25-15.30: Diabetypering
- 15.30-15.45: Pauze
- 15.45-17.00: Remissie van diabetes
- 16.00-17.00: Evaluatie challenge, brandende vragen en wvttk.

Praktisch: wat werkt als voedingstherapie bij MetS

1. afname HDL-c
2. verhoogde nuchtere triglyceriden
3. vergrootte taille omvang
4. verhoogde bloeddruk
5. verhoogde nuchtere bloedglucose

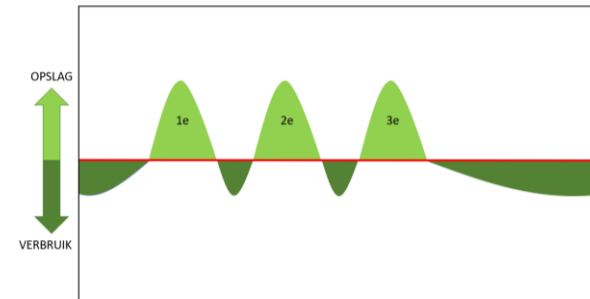
Oxidatieve
prioriteit



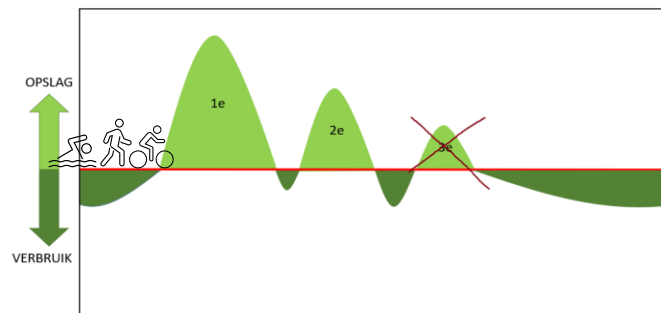
Tappen uit de vet tank....



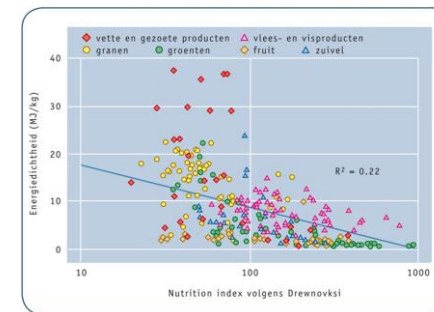
Stoppen met grazen:



Persoonlijke tactische tips:



Kwaliteit van voedsel is prioriteit:



Kwaliteit in voedsel per 100 kcal:

Totaal	Rang:	
130,50	10,00	Groente
118,00	9,00	Zeevoedsel
106,00	8,00	Ei, gekookt
94,50	7,00	Vlees, gevogelte
88,50	6,00	Gemiddelde volle zuivel
84,00	5,00	Brood
83,00	4,00	Fruit
74,00	3,00	Noten en zaden
68,50	2,00	Avondzetmeelcomponent
33,00	1,00	koek



Glycemic index

Low GI (0-55)	Medium GI (56-69)	High GI (70-100)
Carbohydrates which break down slowly during digestion, releasing blood sugar gradually into the bloodstream	Carbohydrates which break down moderately during digestion, releasing blood sugar moderately into the bloodstream	Carbohydrates which break down quickly during digestion, releasing blood sugar rapidly into the bloodstream
- Lentils (32) - Broccoli (15) - Cabbage (15) - Grapes (46) - Green pepper (32) - Yogurt (14) - Whole milk (27) - Plum (24) - Apricot (36) - Tomatoes (14) - Fructose (36) - Orange juice (36)	- Kiwi (32) - Wholegrain bread (46) - Muesli (46) - Rye bread (36) - Ice cream (36) - Spaghetti (46) - Doughnuts (36) - Banana (36) - Honey (36) - Energy bar (32) - Table sugar (70) - Cola (70)	- Watermelon (72) - White bread (100) - Boiled potatoes (72) - French fries (72) - Oatmeal (46) - Corrillakes (72) - Waffles (72) - Sports drink (72) - Rice (72) - Pancakes (72) - Glucose (100) - Pretzels (72)

Classification differs depending on the source of information. This table uses different sources and in some cases an average from different sources.

Glycemische index en Glycemisch lading:



Kwaliteit van voeding: koolhydraten & incretine vorming

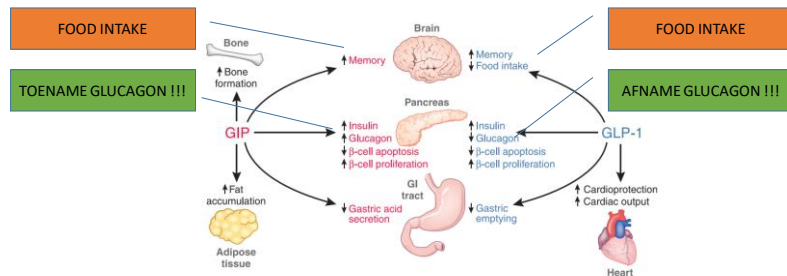
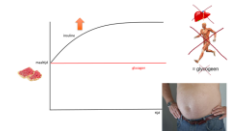


Figure 2 | Pancreatic and exocrine function of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide (GLP)-1. GIP acts directly on the endocrine pancreas, bone, fat, gastrointestinal (GI) tract and brain. GLP-1 acts directly on the endocrine pancreas, gastrointestinal tract, heart and brain.

J Diabetes Invest. doi: 10.1111/j.1040-1124.2010.00022.x, 2010

Koolhydraten & incretines



GIP (glucose dependent insulinotropic polypeptide): bepaalt 70% van de insuline productie

- Vooral snelle reactie op vrije glucose via K-cellen (onderkant maag en twaalfvingerige darm)
- Er lijkt een relatie te zijn tussen mate van overgewicht en aantal GIP cellen
- Stimuleert opslag energie in vetmassa
- **Stimuleert glucagon**

GLP-1 (glucagon like polypeptide 1):

- Langdurige reactie op traag afbreekbare koolhydraten via L-cellen = belang spiermassa / energie
- Remt de stofwisseling / eetlust
- **Remt glucagon**

GIP versus GLP-1



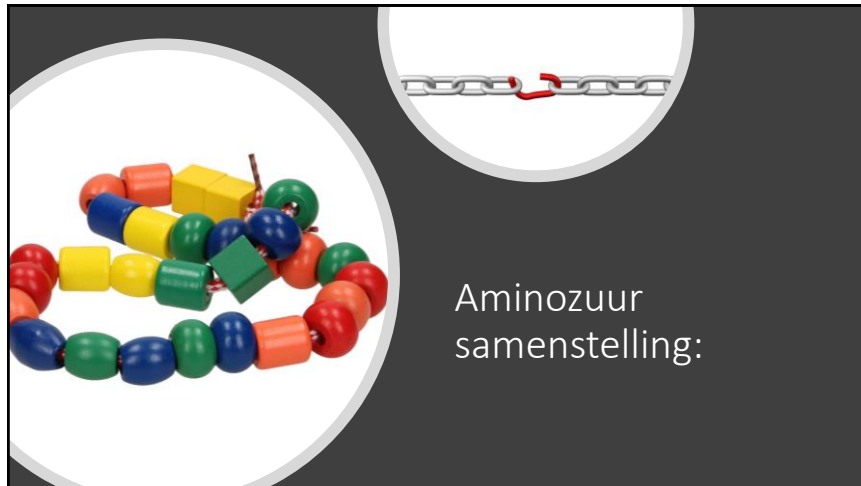
GIP versus GLP-1



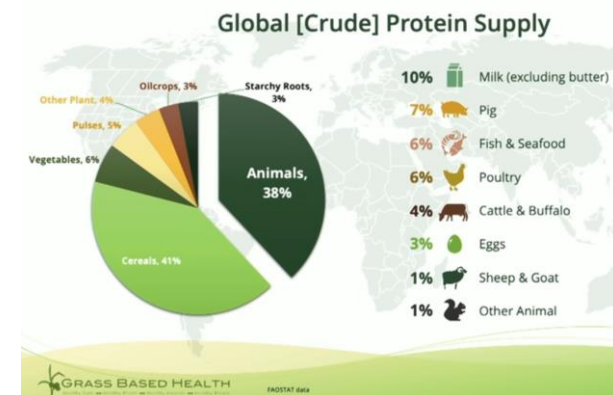
GIP versus GLP-1



Kwaliteit van voeding:
eiwitten



Aminozuur
samenstelling:

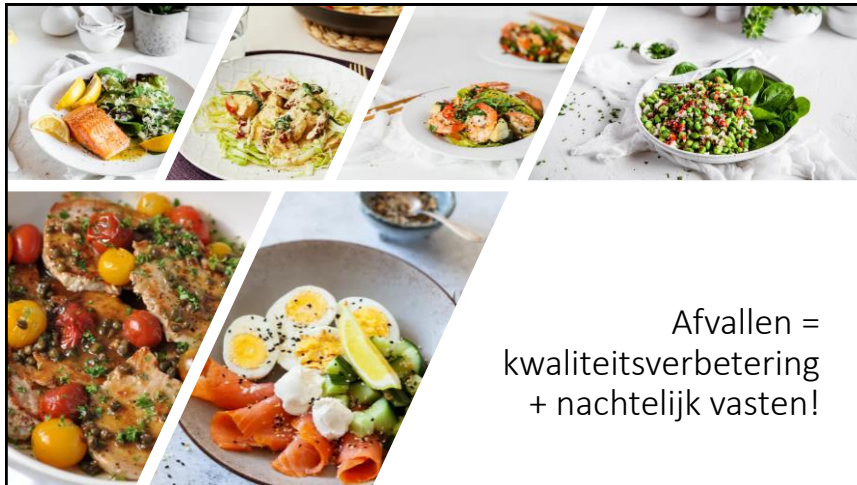
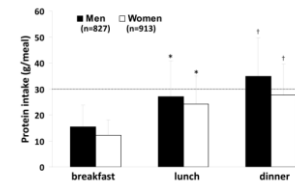


Vegan: + 20-30%



Kwaliteit van voeding: eiwit

Fig. 1. Distribution of protein intake in men and women from the Nutrition as a Determinant of Successful Aging study. Values are means $\pm$ SD. Data are from Farsijani et al. (2015). *, $p < 0.001$ vs. breakfast and dinner; †, $p < 0.001$ vs. breakfast and lunch from Kruskal-Wallis test.

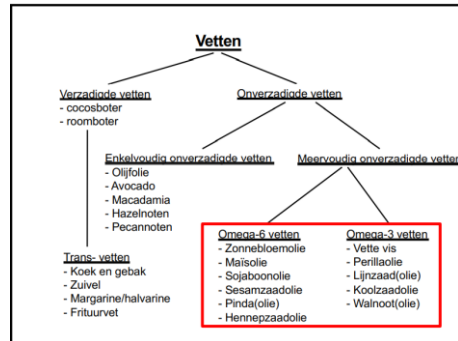


Afvallen =
kwaliteitsverbetering
+ nachtelijk vasten!

Kwaliteit van voeding: (zaad) oliën-vetten

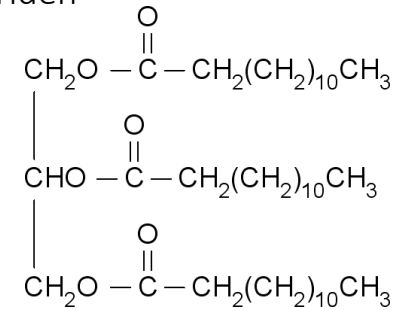


Vetzuurprofiel-test



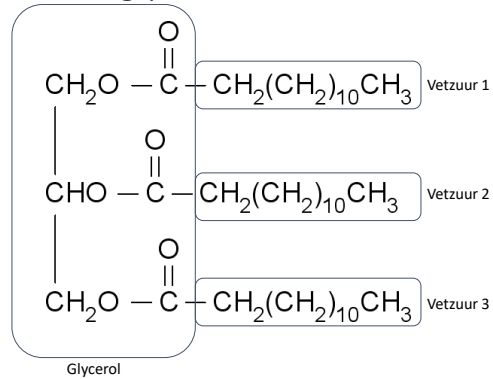
188

Triglyceriden



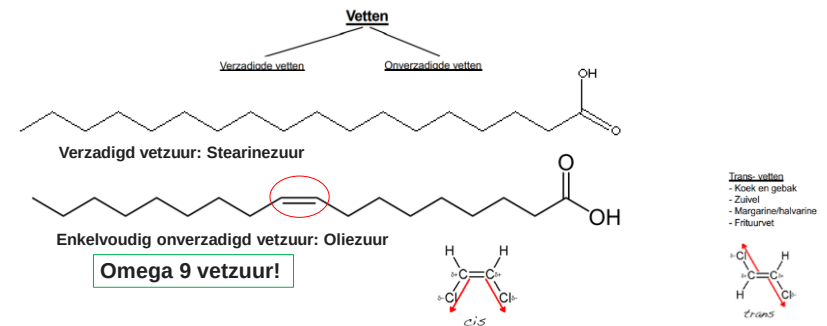
Bron: https://nl.wikipedia.org/wiki/Bestand:Glyceryl_tritridecanoate.gif

Triglyceriden: glycerol en 3 vetzuren

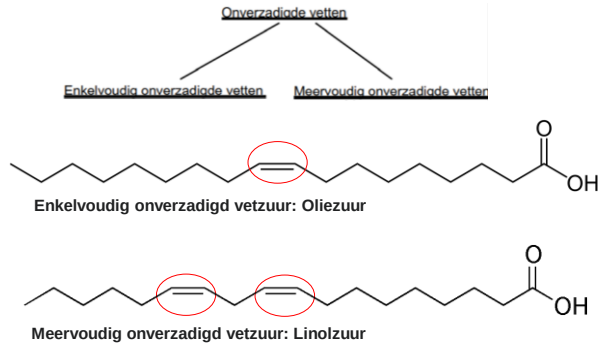


Bron: https://nl.wikipedia.org/wiki/Bestand:Glyceryl_tritridecanoate.gif

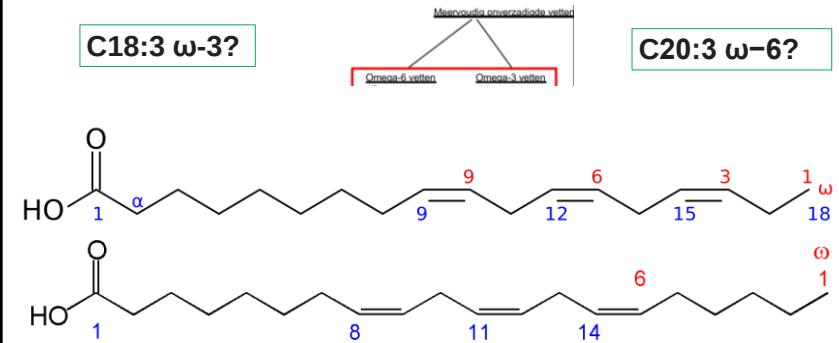
Verzadigd versus onverzadigd



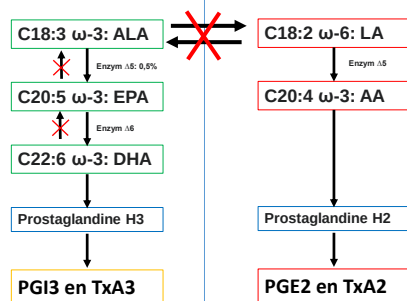
Enkelvoudig versus meervoudig



Omega 3 versus omega 6: essentiële vetzuren



Omega 3: watervetten



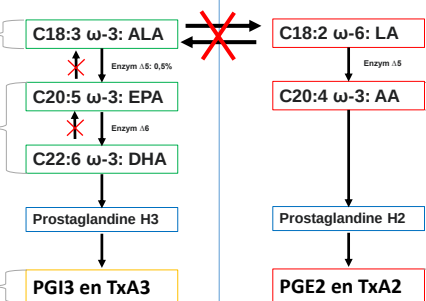
Omega 6: landvetten

Omega 3: watervetten

Kort, stug omega-3 vetzuur; uit bladgroenten: fungeert als energiebron

Lang, flexibel omega-3 vetzuur; uit schelpdier, vis: fungeert als bouwsteen voor hersenen/zenuwen, minimaal uit omzetting ALA (0,5%) dus uit voeding

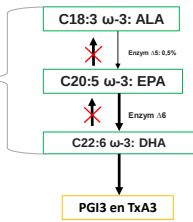
Anti-inflammatoir en anti-trombotisch, vasodilatatie



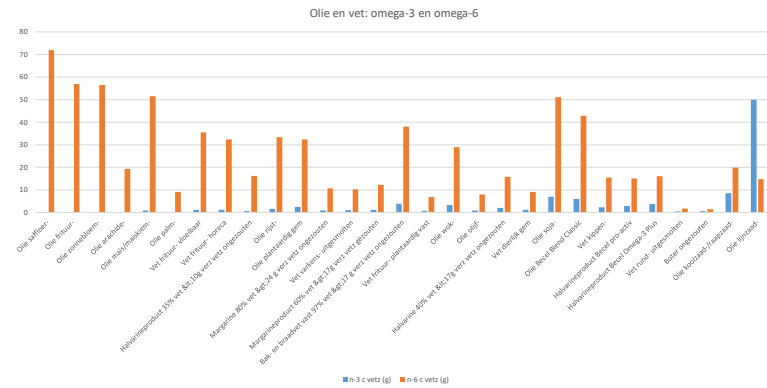
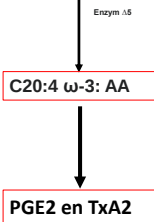
Omega 6: landvetten

Lang, flexibel omega-6 vetzuur; uit vlees, gevogelte

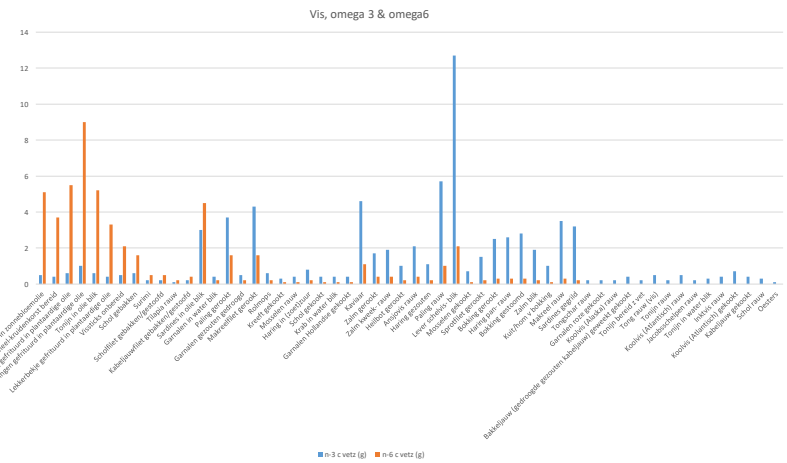
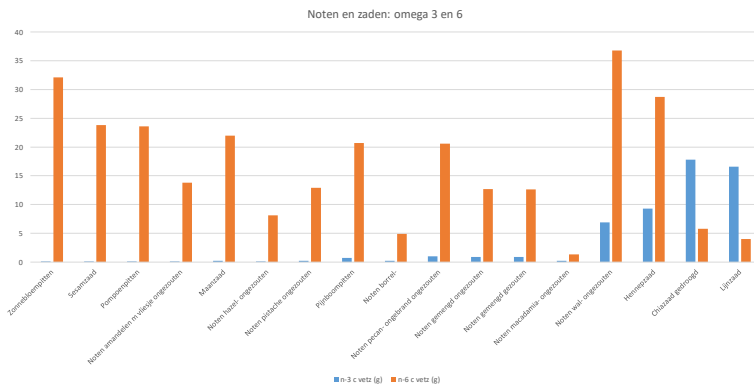
Pro-inflammatoir en pro-trombotisch, vasoconstrictie*



C18:2 ω-6: LA



Bron: RIVM NEVO ONLINE

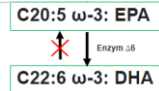


Samengevat (onthoud:)



Herstel balans door eten vis en schelpdier:

Lang, flexibel omega-3 vetzuur; uit schelpdier, vis: fungeert als bouwsteen voor hersenen/zenuwen, minimaal uit omzetting ALA (0,5%) dus uit voeding



Zijn hier nog vragen over?



Programma dag 2

- **Programma**
- 9.00-9.20: Welkom, challenge & terugblik dag 1
- 9.20-9.40 : Voorstellen & inventarisatie vragen
- 9.40-10.40: Waarom voedingstherapie bij metabool syndroom?
- 10.40-10.55: Pauze
- 10.55-12.00: Selectieve IR en de rol van medicatie
- 12.00-12.45: Hoe werkt voedingstherapie bij MetS?
- 12.45-13.30: lunchpauze
- 13.30 -14.15 Wat werkt als voedingstherapie bij MetS?
- **14.15-14.25 SGLT-2, KH beperking en DKA**
- 14.25-15.30: Diabetypering
- 15.30-15.45: Pauze
- 15.45-17.00: Remissie van diabetes
- 16.00-17.00: Evaluatie challenge, brandende vragen en wvttk.



Waarom wordt het gebruik van SGLT2 remmers afgeraden bij koolhydraatbeperking (<70 gr/dag)?



Casus euglykemische keto acidose

57 jarige man, 10 jaar DM2

- Op SEH met duizeligheidsklachten sinds 1 uur en hyperventilatie/snelle ademhaling -> diagnose eugl. keto acidose. (E-DKA)
- 189 dagen empagliflozine
- Daling HbA1c van 53 naar 39 mmol/mol in eerste 3 maanden gebruik SGLT-2
- Sinds 4 maanden 15-30 gr KH per dag.
- Ivm ingreep niet gegeten op dag van opname op SEH

-> trigger DKA was lage calorische intake bij een reeds laag koolhydraat dieet.

63 jarige vrouw, DM2

- Op SEH ivm wegrakingen en braken. Tevens dorst en duizeligheid en snelle ademhaling.-> diagnose eugl. keto acidose (E-DKA)
- Voelde zich vanaf start dapagliflozine niet lekker. Daarnaast metformine in gebruik.
- Recent gestart met koolhydraatarm dieet -> trigger DKA was koolhydraatarm dieet.

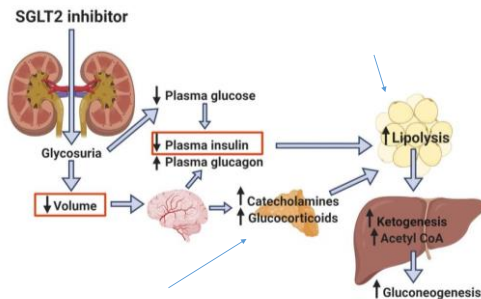
60 jarige man, DM2

- Op SEH ivm toenemende kortademigheid en strak gevoel op de borst. -> diagnose E-DKA
- Insulinepomp en sinds enkele wkn dapagliflozine.
- Recent gestart met koolhydraatarm dieet en daardoor bolus injecties bij de maaltijd gestopt. -> trigger DKA was koolhydraatarm dieet icm minder insulinetoediening.



Two-hit hypothese

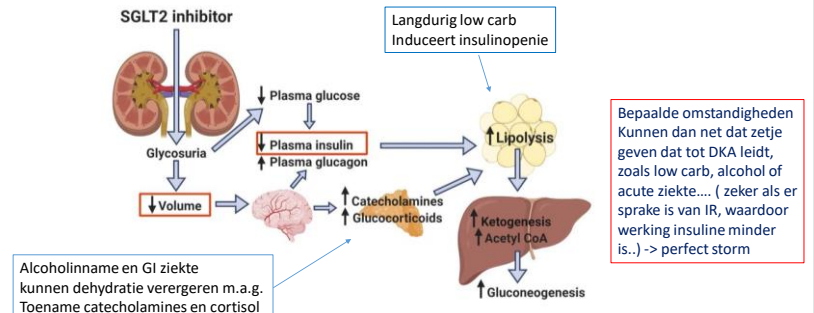
SGLT-2 remmer creëert omstandigheden die het risico op een DKA vergemakkelijken (volume depletie en lage insuline concentraties)



Bron: Perry, Rachel & Shulman, Gerald. (2020). Sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. Journal of Biological Chemistry. 295. jbc.REV120.008387. 10.1074/jbc.REV120.008387

Two-hit hypothese!!

SGLT-2 remmer creëert omstandigheden die het risico op een DKA vergemakkelijken (volume depletie en lage insuline concentraties)



Bron: Perry, Rachel & Shulman, Gerald. (2020). Sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. Journal of Biological Chemistry. 295. jbc.REV120.008387. 10.1074/jbc.REV120.008387

Zijn hier nog vragen over?



Programma dag 2

• Programma

- 9.00-9.20: Welkom, challenge & terugblik dag 1
- 9.20-9.40 : Voorstellen & inventarisatie vragen
- 9.40-10.40: Waarom voedingstherapie bij metabool syndroom?
- 10.40-10.55: Pauze
- 10.55-12.00: Selectieve IR en de rol van medicatie
- 12.00-12.45: Hoe werkt voedingstherapie bij MetS?
- 12.45-13.30: lunchpauze
- 13.30 -14.15 Wat werkt als voedingstherapie bij MetS?
- 14.15-14.25 SGLT-2, KH beperking en DKA
- **14.25-15.30: Diabetypering**
- 15.30-15.45: Pauze
- 15.45-17.00: Remissie van diabetes
- 16.00-17.00: Evaluatie challenge, brandende vragen en wvttk.

Wat is diabetes subtypering?
En **waarom** zou je het doen?



copy right: SIR institute for PPP

Anno 2021: Diagnose diabetes



Diabetes mellitus	Glucose nuchter	≥7,0 (2x)
	Glucose niet nuchter	>11,0

copy right: SIR institute for PPP

Het probleem: diabetes is een ziekte gebaseerd op een niet specifiek eindpunt

Miriam Udler (MD), EASD 2020:

'Het probleem is dat diabetes op dit moment wordt gediagnosticeerd wanneer een **niet- specifiek eindpunt van hyperglykemie** (bloedglucose= **symptoom**) boven een bepaalde drempel komt.

bron: presentatie Miriam Udler: subclassification diabetes_EASD 2020

Het probleem: diabetes is een ziekte gebaseerd op een niet specifiek eindpunt

Miriam Udler (MD), EASD 2020:

'Het probleem is dat diabetes op dit moment wordt gediagnosticeerd wanneer een **niet- specifiek eindpunt van hyperglykemie** (bloedglucose= **symptoom**) boven een bepaalde drempel komt.

Met name **DM2** is heel slecht gedefinieerd en in de praktijk een diagnose van exclusie, wanneer de andere vormen van diabetes zijn uitgesloten.

Dus DM2 is een '**waste bucket diagnosis**'.

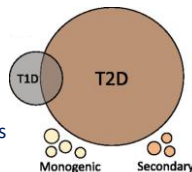


bron: presentatie Miriam Udler: subclassification diabetes_EASD 2020

Het probleem: diabetes is een ziekte gebaseerd op een niet specifiek eindpunt

Diabetes ->

- 5,8% is DM1
- 3,3 % is 'anders', zoals medicatie, gestational diabetes, destructie van exocriene pancreas, secundaire endocriene stoornissen, monogenetische diabetes
- 90,9% is DM2 -> '**waste bucket diagnosis**'



Bron: standards of medical care 2020, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 mar 30 ; 67 (12): 359-361.

bron: presentatie Miriam Udler: subclassification diabetes_EASD 2020

Waarom is dat een probleem?

- De behandeling is primair gericht op reguleren van de bloedglucoses (= symptoom), zonder te weten wat bij de individuele patient de **oorzaak** is van die te hoge glucoses.
- Paracetamol & koorts



copy right: SIR institute for PPP

Waarom is dat een probleem?

- De behandeling is primair gericht op reguleren van de bloedglucoses (= symptoom), zonder te weten wat bij de individuele patient de oorzaak is van die te hoge glucoses
- Paracetamol & koorts
- Oorzaken bij DM2: **insulineresistentie** e/o verstoorde **insuline afgifte**
- Kennis mbt **individuele oorzaken** -> **behandeling op maat** (zowel leefstijl als farmacotherapie)



copy right: SIR institute for PPP

DM 2: een heterogene groep



Hoe maak je onderscheid binnen deze groep?

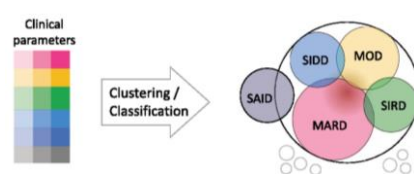
Subtyperen/
-classificeren

bron: presentatie Miriam Udler: subclassification diabetes_EASD 2020

Landmark trial 2018: fenotypering subklassen

Trial van Ahlqvist et al, lancet diabetes& endocrinology, 2018:

- Scandinavische populatie (n= 8980)
- **5 sub-klassen** van DM2



6 variabelen gemeten bij de diagnose:

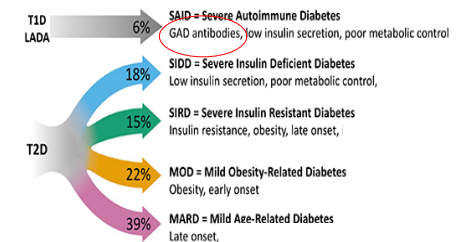
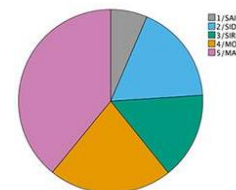
- HbA1c
- Leeftijd
- Anti GAD
- BMI
- HOMA -B ('goed/normaal'= 100%)
- HOMA IR (>2 is insuline resistentie)

NB. voor HOMA index is nuchtere insuline of C-peptide meting nodig!

bron: presentatie Miriam Udler: subclassification diabetes_EASD 2020

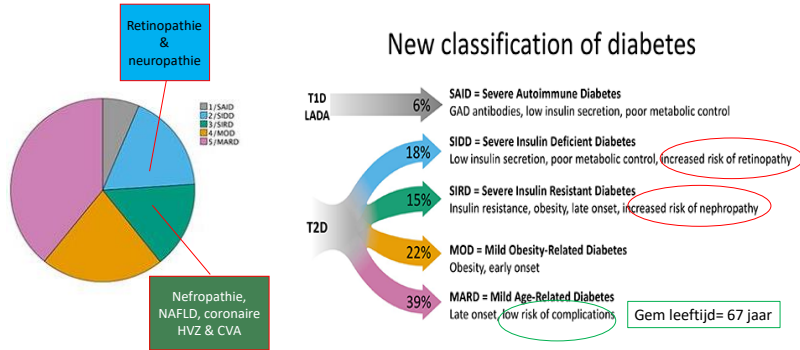
Landmark trial 2018: fenotypering subklassen

New classification of diabetes

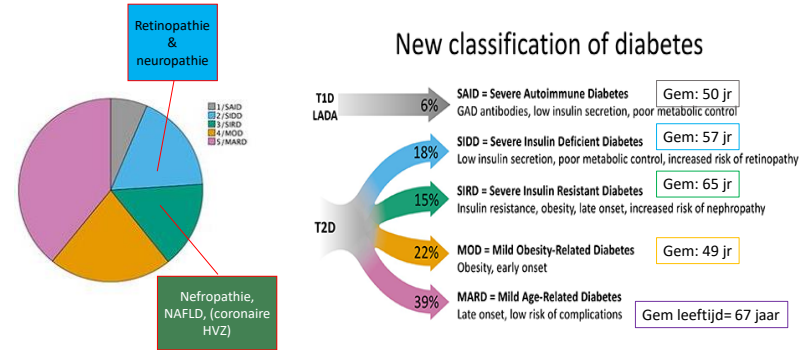


bron: presentatie Miriam Udler: subclassification diabetes_EASD 2020

Landmark trial 2018: fenotypering subklassen



Landmark trial 2018: fenotypering subklassen



Wat is nu het verschil tussen
subklassen (Ahlqvist) en
diabetes subtyperen (DLAM project Stevenshof)?



copy right: SIR institute for PPP

Subklassen vs Diabetessubtypering

Subklassen Ahlqvist

- Bij diagnose
- Indeling op basis van:
 - HbA1c, BMI, leeftijd, HOMA B en HOMA IR (= 1x nuchter c-peptide & glucose), anti-GAD

copy right: SIR institute for PPP

Subklassen vs Diabetessubtypering

Subklassen Ahlqvist

- Bij diagnose
- Indeling op basis van:
 - HbA1c, BMI, leeftijd, HOMA B en HOMA IR (= 1x nuchter c-peptide & glucose), anti-GAD

Subtypering DLAM project (ism TNO)

- Reeds langdurig DM2
 - NB kan ook bij diagnose!
- Indeling op basis van:
 - 5 metingen insuline & glucose (= uitgebreide OGTT)
 - Mate van lever IR, spier IR, beta cel functioneren.

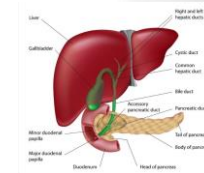
copy right: SIR institute for PPP

TNO tool: Diabetes subtypering

Hiermee bepaling van individuele verschillen in:

- Mate van insuline resistentie **spieren**
- Mate van insuline resistentie **lever**
- Mate van insuline secretie **pancreas** ($\uparrow$ of $\downarrow$)

Deze zijn dus NIET GELIJK bij diabetes patiënten



copy right: SIR institute for PPP

Uitbreiding van de Orale Glucose Tolerantie test (= OGTT)

Oral Glucose Tolerance Test



No food or drink 8 to 12 hours prior to test



Drink glucose

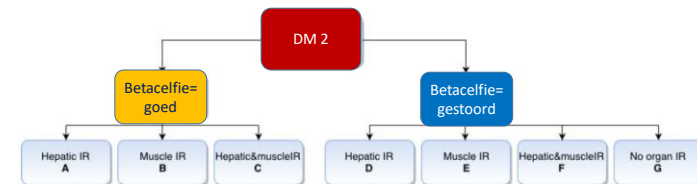
Insulin & glucose op *:

T=0
75 gram glucose
T= 30
T= 60
T= 90
T= 120 minuten

* Dit is reeds getest door TNO in de P4@ Hillegom studie (= prediabetes & diabetes zonder medicatie)

TNO tool: Diabetes subtypering

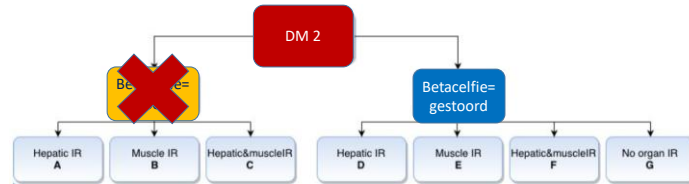
7 subtypes



- Nuchtere insuline spiegels zijn een indicatie voor **hepatische IR (=lever)**
- Insuline-glucose patronen na inname van glucose (OGTT) zijn een indicatie voor het **functioneren van de bèta cellen (alvleesklier)** en voor **spier IR**

* **Gestoord (= Poor bèta)** betekent dat de insulineafgifte anders verloopt dan bij een gezond persoon met een goede orgaan functie

TNO tool: Diabetes subtypering 7 subtypes



- Nuchtere insuline spiegels zijn een indicatie voor **hepatische IR (=lever)**
- Insuline-glucose patronen na inname van glucose (OGTT) zijn een indicatie voor het **functioneren van de bèta cellen (alvleesklier)** en voor **spier IR**
- * **Gestoord (= Poor bèta)** betekent dat de insulineafgifte anders verloopt dan bij een gezond persoon met een goede orgaan functie

Hoe bereken je IR en betacel functie?



copy right: SIR institute for PPP

Hoe bereken je IR en betacel functie?

Mbv mathematische formules:

- Voor betacel functioneren:**
 - HOMA2-B
 - Matsuda & Disposition index
- Voor lever IR (insuline resistentie):**
 - HOMA2-IR
 - HIRI
- Voor spier IR:**
 - MISI

Zie handleiding
'Voorstel
stroomschema'
(PDF)



copy right: SIR institute for PPP

Samengevat: 'wat en waarom subtypering?'

Subtypering geeft inzicht in de **individuele oorzaken van de verhoogde bloedglucose bij diabetes type 2** (= mate van insuline resistentie & functioneren bètacellen alvleesklier)

- > kans oorzaak behandelen !
- > inschatten risico's op complicaties

Oorzaak	Gevolg
De reden waarom iets gebeurt	Iets wat logisch na iets anders gebeurt
	

copy right: SIR institute for PPP

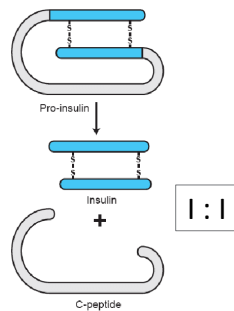
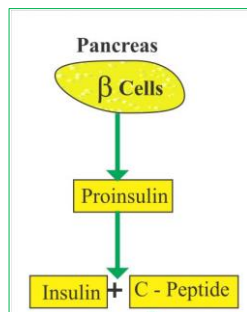
Zijn hier nog vragen over?



Wat is het verschil? INSULINE EN C-PEPTIDE

copy right: SIR institute for PPP

Bètacellen: pro- insuline



copy right: SIR institute for PPP

Meting C-peptide vs insuline

C peptide

- **Voordelen**
 - Géén meting van exogene insuline (injecties), alleen eigen insuline productie
 - Passeert lever 'ongeschonden': bijna 100%.
 - Langere halfwaarde tijd dan insuline, nml t_{1/2}= 11,1-33,5 min.

NTVG 1993; 137, nr 4. & <https://www.nvkc.nl/diabetes/ther/2017/8/475-487> copy right: SIR institute for PPP

Meting C-peptide vs insuline

C peptide

- **Voordelen**
 - Géén meting van exogene insuline (injecties), alleen eigen insuline productie
 - Passeert lever 'ongeschonden': bijna 100%.
 - Langere halfwaarde tijd dan insuline, nml t_{1/2}= 11,1-33,5 min.
- **Nadelen**
 - Kosten (6-7x duurder dan insuline meting)
 - Geen duidelijke afkapwaarden bekend
 - Minder betrouwbaar bij: nierinsufficiëntie, zwangerschap en hormoonafwijkingen. (90-95% geklaard via de nier)

Meting C-peptide vs insuline

Insuline

- **Voordelen**
 - Goedkoop (ca 11 euro/meting)
 - Veel data/onderzoeken met insuline metingen, mn bij OGTT: afkapwaarden!

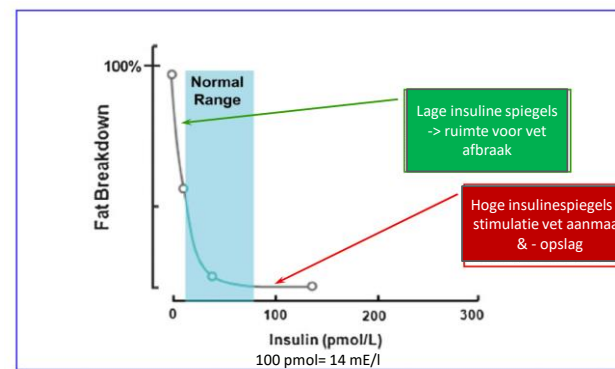
Meting C-peptide vs insuline

Insuline

- **Voordelen**
 - Goedkoop (ca 11 euro/meting)
 - Veel data/onderzoeken met insuline metingen, mn bij OGTT: afkapwaarden!
- **Nadelen**
 - Verdwijnt snel uit bloed: meting komt nauwkeurig!! t_{1/2}= 4,3-9,8 min.
 - Je meet perifeer: dat is veel lager dan de hoeveelheid die bij de lever aangeboden wordt. In de lever wordt 50-70 % van de insuline geëxtraheerd.
 - Kans op anti lichamen (tegen insuline) bij gebruik exogene insuline
 - Niet betrouwbaar bij insulinegebruikers: het is mogelijk dat exogene en endogene insuline tegelijk gemeten worden!

Zie handleiding 'Voorstel stroomschema' (PDF)

Waarom moet (nuchtere) insuline laag zijn?

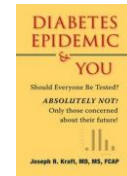


OGTT RESPONS CURVE: WAT IS EEN NORMAAL PATROON?



copy right: SIR institute for PPP

Kraft data (n=14384)



KRAFT populatie (n=14.384)	
N= 2223	Geen diabetes in Kraft populatie
N= 10383	Kraft populatie Patroon II + III
N= 1181	Kraft populatie Patroon IV
N=597	Kraft populatie patroon V

diabetes

copy right: SIR institute for PPP

Kraft curve I: GEEN diabetes



Pattern I: Normal

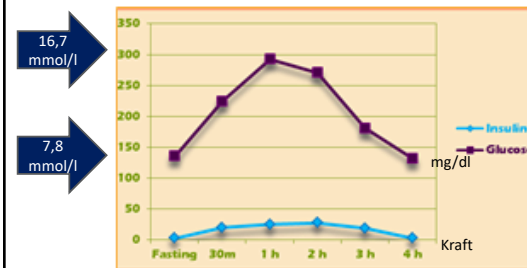
Non diabetes patroon (N= 2223)

Na inname van 100 gr glucose:
Insuline piek na ½(-1) uur (=1^e fase)

Terug op nuchtere waarde (= fasting range) na 4 uren.

Normale glucose waarden

Kraft curve V: hypo insulinemie/'lage' insuline respons



Pattern V—Insulinopenic

patroon V (N=597)

Lage nuchtere insuline (gem= 5 mE/ml)

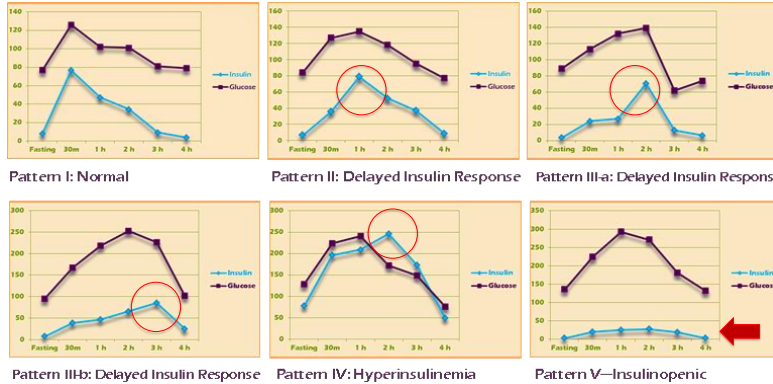
Na inname van 100 gr glucose:
Nauwelijks stijging insuline (som van 2u+ 3u = 25 mE/ml)

verhoogde glucose waarden (nuchter & piek)

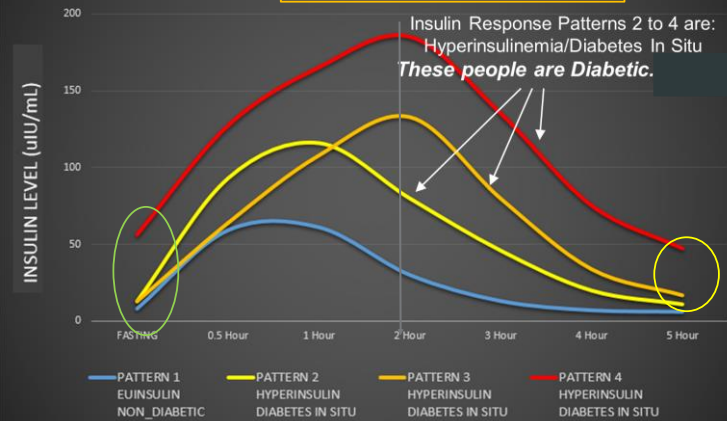
DM I,
LADA,
SAID, of
SIDD ?

copy right: SIR institute for PPP

DM2: vertraagde insuline respons !!



Kraft Patterns - The Earliest Diagnosis of Diabetes



Source: <https://denver.rsdietdoctor.com/diabetes-disease-joseph-r-kraft-md/>

Insuline na 2 uur: hyperinsulinemie ? (Kraft populatie)

Insuline t=2 uur (micro U/ml)	KRAFT populatie (n=14.384)	
Gem= 30 (SE=0,2)	N= 2223 Piek na ½-1 uur: 60 mE/l.	Geen diabetes in Kraft populatie Patroon I
Gem= 80 (SE=0,9)	N= 5138 Piek na 1 uur: 116 mE/l.	Kraft populatie Patroon II
Gem= 133 (SE=1,4)	N= 5245 Piek na 2 uur	Kraft populatie Patroon III
Gem= 185 (SE=5,7)	N= 1181 Piek na 2 uur	Kraft populatie Patroon IV
Gem= 15 (SE= 0,3)	N=597 Max rond ½,1, 2 uur (≈15-16 mE/l)	Kraft populatie patroon V

copy right: SIR institute for PPP

Insuline na 2 uur: hyperinsulinemie ? (Kraft populatie)

Kraft: Bij 'normale' nuchtere insuline waarden' (= patroon I,II,III en V)

Indien bij t=2 uur: insuline > 40 mE/l dan sprake van hyperinsulinemie (-> onafh van glucose status!!)

Insuline t=2 uur (micro U/ml)	KRAFT populatie (n=14.384)	
Gem= 30 (SE=0,2)	N= 2223 Piek na ½-1 uur: 60 mE/l.	Geen diabetes in Kraft populatie Patroon I
Gem= 80 (SE=0,9)	N= 5138 Piek na 1 uur: 116 mE/l.	Kraft populatie Patroon II
Gem= 133 (SE=1,4)	N= 5245 Piek na 2 uur	Kraft populatie Patroon III
Gem= 185 (SE=5,7)	N= 1181 Piek na 2 uur	Kraft populatie Patroon IV
Gem= 15 (SE= 0,3)	N=597 Max rond ½,1, 2 uur (≈15-16 mE/l)	Kraft populatie patroon V

Let op: OGTT met 100 gram glucose... In NL 75 gram test

copy right: SIR institute for PPP



Samengevat: insuline uitslagen

Mensen zonder diabetes

- Nuchtere insuline laag:
 - gem 8 mE/l.

Mensen met type 2 diabetes

- Nuchtere insuline **verhoogd**:
 - (meestal) ≥ 10 mE/L
 - Indien ≥ 30 mE/l : hyperinsulinemie!!

copy right: SIR institute for PPP



Samengevat: insuline uitslagen

Mensen zonder diabetes

- Nuchtere insuline laag:
 - gem 8 mE/l.
- Piek insuline afgifte: na 30 min

Mensen met type 2 diabetes

- Nuchtere insuline **verhoogd**:
 - (meestal) ≥ 10 mE/L
 - Indien ≥ 30 mE/l : hyperinsulinemie!!
- Piek insuline afgifte **vertraagd**: na (1 tot) 2 uur.

copy right: SIR institute for PPP



Samengevat: insuline uitslagen

Mensen zonder diabetes

- Nuchtere insuline laag:
 - gem 8 mE/l.
- Piek insuline afgifte: na 30 min
- OGTT: Insuline is na 2 uur < 40 mE/l.

Mensen met type 2 diabetes

- Nuchtere insuline **verhoogd**:
 - (meestal) ≥ 10 mE/L
 - Indien ≥ 30 mE/l : hyperinsulinemie!!
- Piek insuline afgifte **vertraagd**: na (1 tot) 2 uur.
- OGTT: Indien Insuline na 2 uur > 40 mE/l = **hyperinsulinemie**, dus geen tekort!

copy right: SIR institute for PPP



Samengevat: insuline uitslagen

Mensen zonder diabetes

- Nuchtere insuline laag:
 - gem 8 mE/l.
- Piek insuline afgifte: na 30 min
- OGTT: Insuline is na 2 uur < 40 mE/l.



Mensen met type 2 diabetes

- Nuchtere insuline **verhoogd**:
 - (meestal) ≥ 10 mE/L
 - Indien ≥ 30 mE/l : hyperinsulinemie!!
- Piek insuline afgifte **vertraagd**: na (1 tot) 2 uur.
- OGTT: Indien Insuline na 2 uur > 40 mE/l = **hyperinsulinemie**, dus geen tekort!

copy right: SIR institute for PPP

Zijn hier nog vragen over?



WAT WAREN DE RESULTATEN VAN DE DLAM PILOT?



copy right: SIR institute for PPP

Baseline karakteristieken DLAM (n=15)

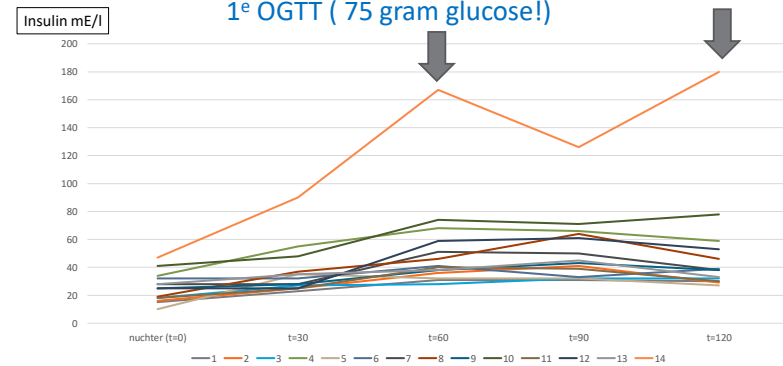
Variabelen (mediaan)	
Leeftijd (jaren)	61 (42-75)
geslacht	Man: 10 Vrouw: 5
Diabetes duur (jaren)	12 (6-24)
BMI (kg/m2)	34,6 (28,4 – 39,5)
HbA1c	67 (47-103)
Medicatie (BS ↓)	(persons)
- Geen	- N=1
- Metformine (mono)	- N=2
- Metformine + SUD	- N=6
- Metformine + insuline	- N= 4
- Metformine + SUD + insuline	- N= 1
- Metformine + GLP-1 + insuline	- N= 1

OGTT op t=0, 3 en 6 maanden
+ gepersonaliseerde leefstijl interventie & deprescribing medicatie

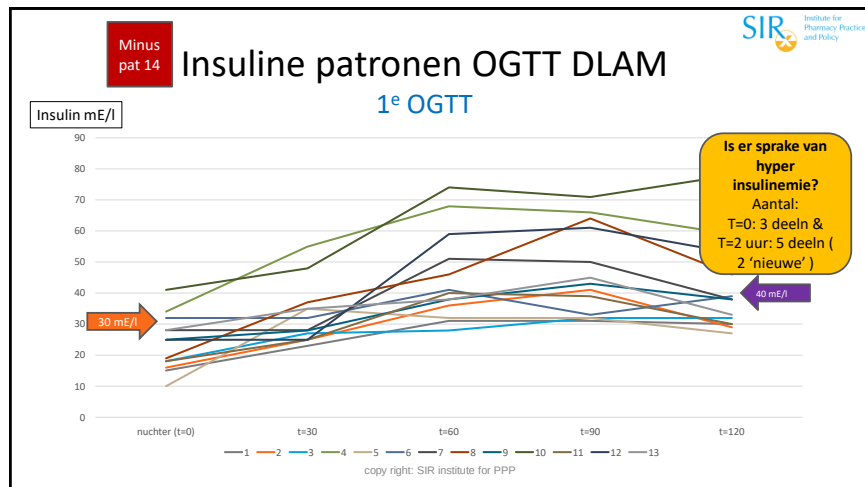
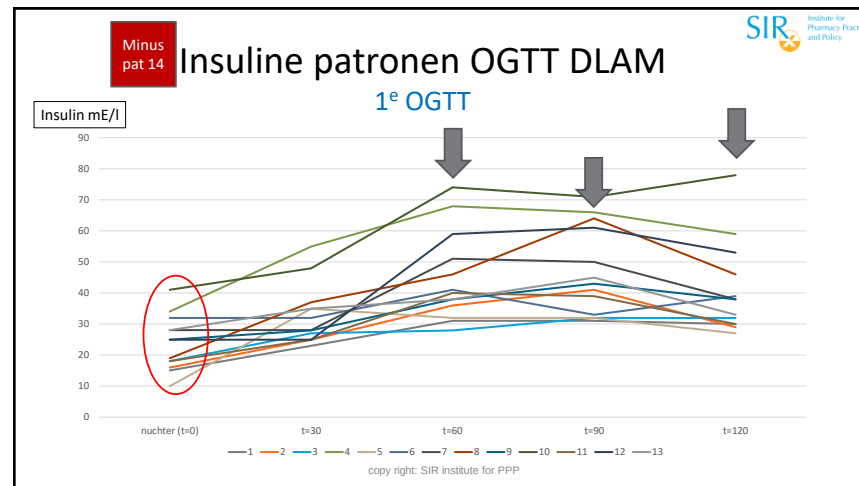
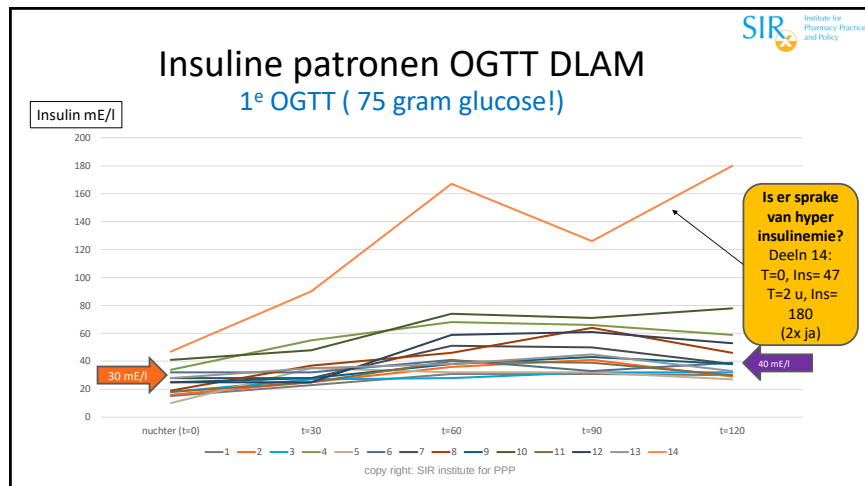
copy right: SIR institute for PPP

Insuline patronen OGTT DLAM

1^e OGTT (75 gram glucose!)



copy right: SIR institute for PPP



Analyse insuline patronen (start pilot)

DLAM populatie (DM2):

A. Hoge nuchtere insuline (> 10 ME/l): n=15

- o Hyperinsulinemie nuchter (>30 mE/l): n=4

copy right: SIR institute for PPP

Analyse insuline patronen (start pilot)

DLAM populatie (DM2):

- A. Hoge nuchtere insuline (> 10 mE/l): n=15
 - o Hyperinsulinemie nuchter (>30 mE/l): n=4
- B. Vertraagde piek van insuline (na 60, 90 of 120 min: n= 15)
- C. Na 2 uur meting :
 - o Hyperinsulinemie na 2 uur (Ins > 40 mE/l): n= 6 (2 'nieuwe')
 - o Glucose > 11,1 mmol/l: n=15.



copy right: SIR institute for PPP

Analyse insuline patronen (start pilot)

DLAM populatie (DM2):

- A. Hoge nuchtere insuline (> 10 mE/l): n=15
 - o Hyperinsulinemie nuchter (>30 mE/l): n=4
- B. Vertraagde piek van insuline (na 60, 90 of 120 min: n= 15)
- C. Na 2 uur meting :
 - o Hyperinsulinemie na 2 uur (Ins > 40 mE/l): n= 6 (2 'nieuwe')
 - o Glucose > 11,1 mmol/l: n=15.
- D. Geen van de deelnemers had hele lage insulinespiegels: n=0
(= hypo insulinemie patroon)



copy right: SIR institute for PPP

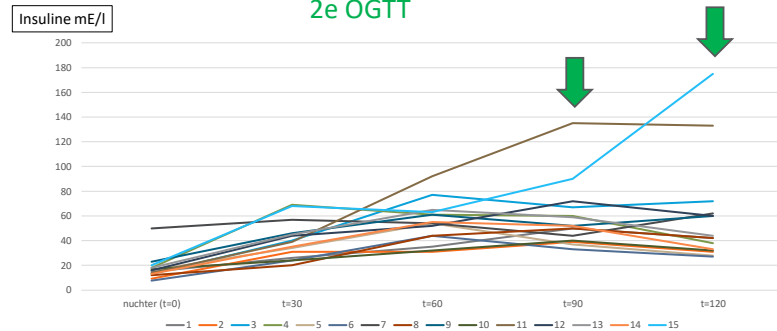


EN NA 3 MAANDEN LEEFSTIJL INTERVENTIE....

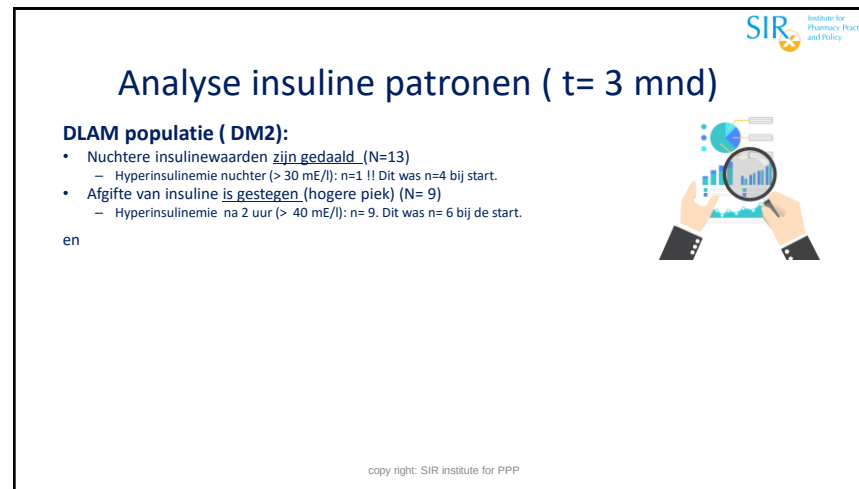
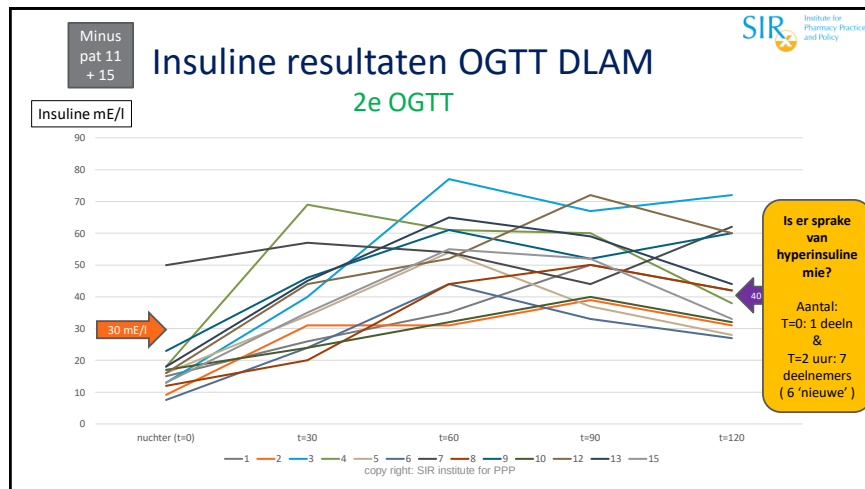
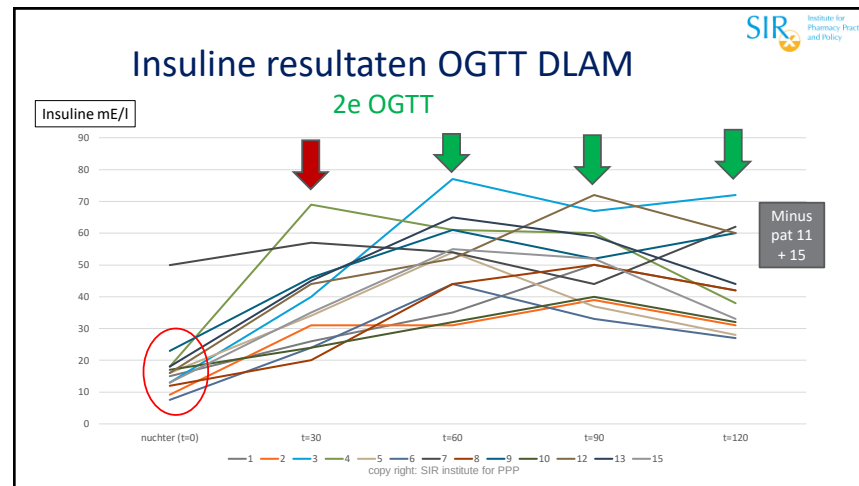
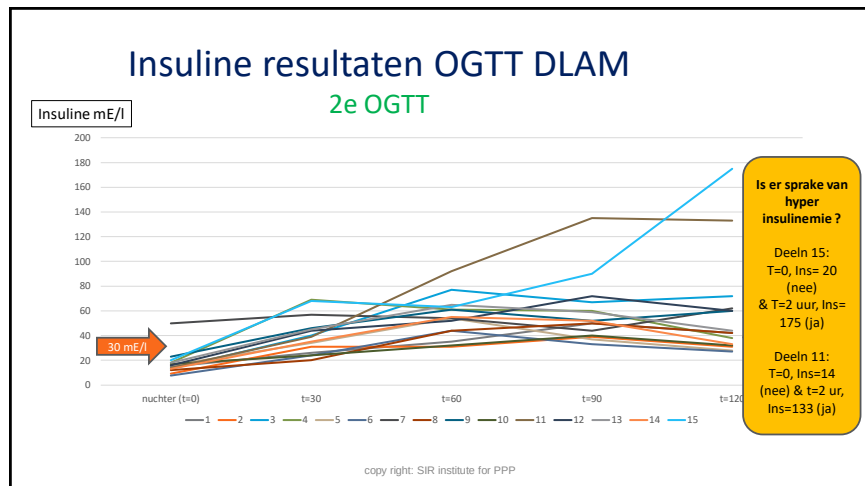
copy right: SIR institute for PPP

Insuline resultaten OGTT DLAM

2e OGTT



copy right: SIR institute for PPP



Analyse insuline patronen (t= 3 mnd)

DLAM populatie (DM2):

- Nuchtere insulineaarden zijn gedaald (N=13)
 - Hyperinsulinemie nuchter (> 30 mE/l): n=1 !! Dit was n=4 bij start.
- Afgifte van insuline is gestegen (hogere piek) (N= 9)
 - Hyperinsulinemie na 2 uur (> 40 mE/l): n= 9. Dit was n= 6 bij de start.

en

- Gewicht & buikomvang zijn afgenomen (N=15)
- HbA1c is gedaald (N=15)
- BS medicatie is verminderd: alle insulines & SUD's zijn gestopt
- Bij alle deelnemers is de diabetes in 'reversal', waarvan 2 in remissie.



copy right: SIR institute for PPP

Analyse insuline patronen (t= 3 mnd)

DLAM populatie (DM2):

- Nuchtere insulineaarden zijn gedaald (N=13)
 - Hyperinsulinemie nuchter (> 30 mE/l): n=1 !! Dit was n=4 bij start.
- Afgifte van insuline is gestegen (hogere piek) (N= 9)
 - Hyperinsulinemie na 2 uur (> 40 mE/l): n= 9. Dit was n= 6 bij de start.

en

- Gewicht & buikomvang zijn afgenomen (N=15)
- HbA1c is gedaald (N=15)
- BS medicatie is verminderd: alle insulines & SUD's zijn gestopt
- Bij alle deelnemers is de diabetes in 'reversal', waarvan 2 in remissie.



→ Leefstijlverandering/gewichtsverlies kan **insuline gevoeligheid** en **functioneren van de alvleesklier verbeteren**.

copy right: SIR institute for PPP

Zijn hier nog vragen over?



Praktijk casus

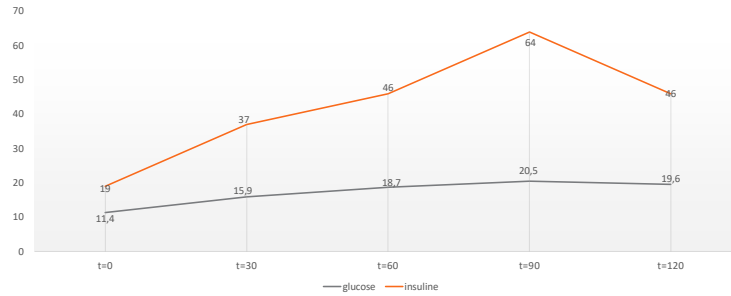
mevr X



copy right: SIR institute for PPP

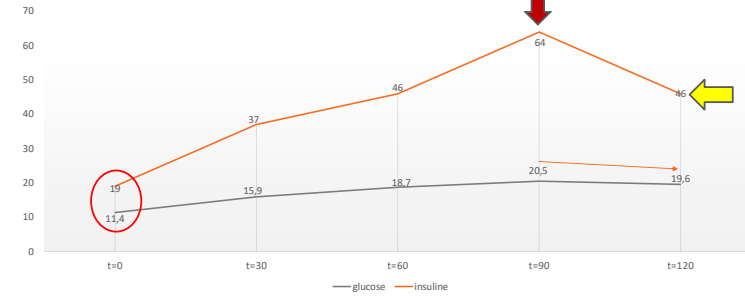
Bij aanvang project:
Metformine 2dd 500mg,
11 jaar DM2

pat X, 61 jr: 1^e OGTT glucose vs insuline stijging



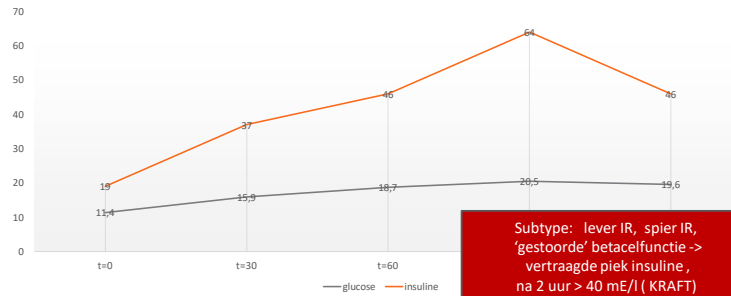
Bij aanvang project:
Metformine 2dd 500mg,
11 jaar DM2

pat X: 1^e OGTT glucose vs insuline stijging



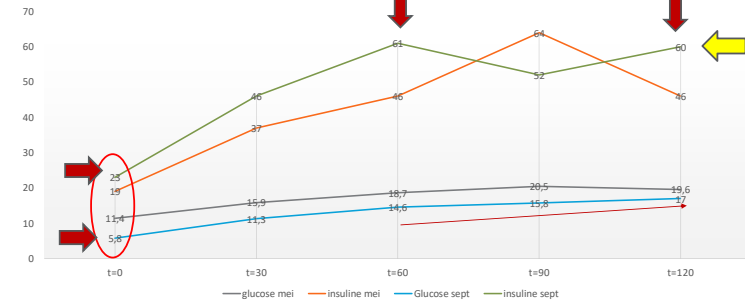
Bij aanvang project:
Metformine 2dd 500mg,
11 jaar DM2

pat X: 1^e OGTT glucose vs insuline stijging



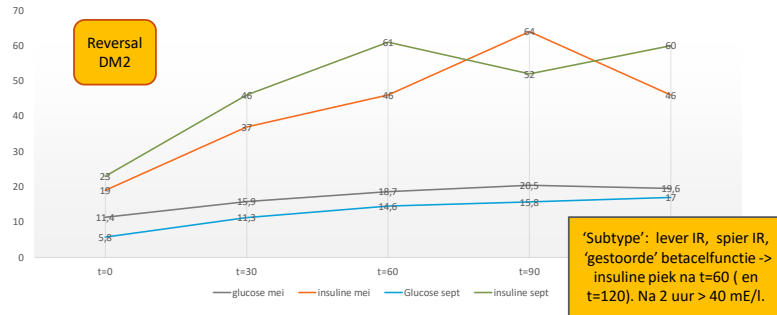
Bij 2^e OGTT:
Metformine 2dd
500mg

pat X: 1^e en 2^e OGTT glucose vs insuline stijging



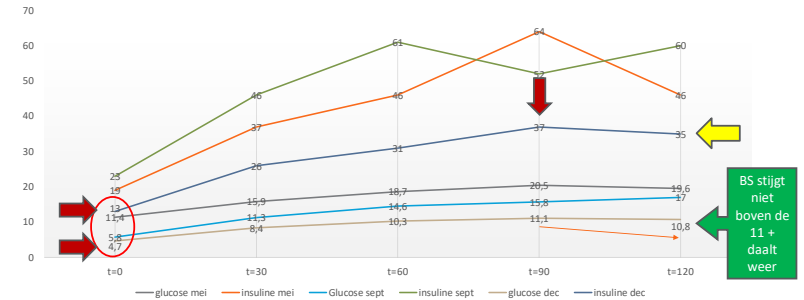
Bij 2^e OGTT:
Metformine 2dd
500mg

pat X: 1^e en 2^e OGTT glucose vs insuline stijging

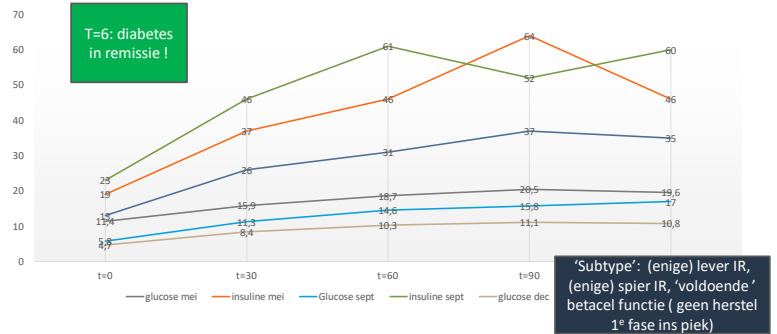


Bij 3^e OGTT:
Geen medicatie.
Inmiddels hondje ->
loopt heel veel

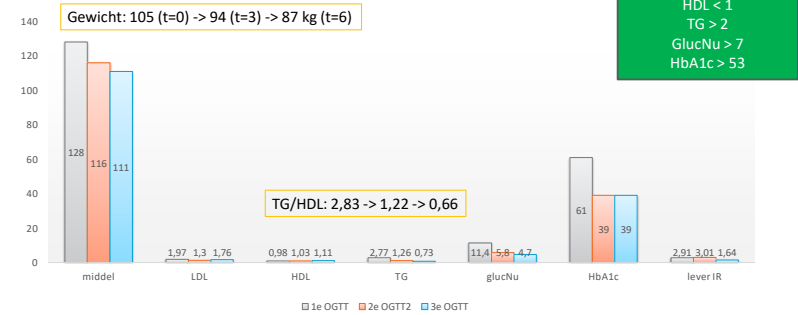
pat X: 1^e, 2^e en 3^e OGTT glucose vs insuline stijging



pat X: 1^e, 2^e en 3^e OGTT glucose vs insuline stijging



pat X overige lab uitslagen (1,2 en 3^e OGTT)



Zijn hier nog vragen over?



Dus.....moet iedereen getest worden?



copy right: SIR institute for PPP

Moet iedereen getest worden?

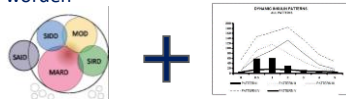


Iedereen een volledige subtypering is – anno 2022- nog niet haalbaar (o.a. capaciteit lab, kosten), maar.....

Standaard nuchtere insuline metingen wel haalbaar (ca 11,50 euro)

Derhalve voorstel (v JM Krijger):

- Nieuw **indeling in 3 groepen** bij de (her)**diagnose** van diabetes, aanvullend op NHG standaard
- waarbij subclassificatie volgens **Ahlqvist** en volgens **OGTT test (Kraft)** gecombineerd worden



Moet iedereen getest worden?

Doel nieuwe stroomschema:

1. Mensen (vroegtijdig) identificeren die juist wel of juist niet **insuline injecties** nodig hebben
2. Mate van **insuline resistentie** (lever, spieren) in kaart brengen, zodat behandeling gepersonaliseerd(er) kan worden.
3. **Risico's** op complicaties inschatten



Voorstel mbt uitbreiding diagnostiek diabetes type 2



Diabetes mellitus	Glucose nuchter	≥7,0 (2x)
	Glucose niet nuchter	>11,0

copy right: SIR institute for PPP

Voorstel mbt uitbreiding diagnostiek diabetes type 2

Beoordeel op leeftijd (diagnose), kwetsbaarheid & levensverwachting



copy right: SIR institute for PPP

Voorstel mbt uitbreiding diagnostiek diabetes type 2

Beoordeel op leeftijd (diagnose), kwetsbaarheid & levensverwachting

- A. Korte levensverwachting (< 1 jr)-> subtypering niet zinvol
- B. Kwetsbaar & 70-plus -> subtypering waarschijnlijk niet zinvol



copy right: SIR institute for PPP

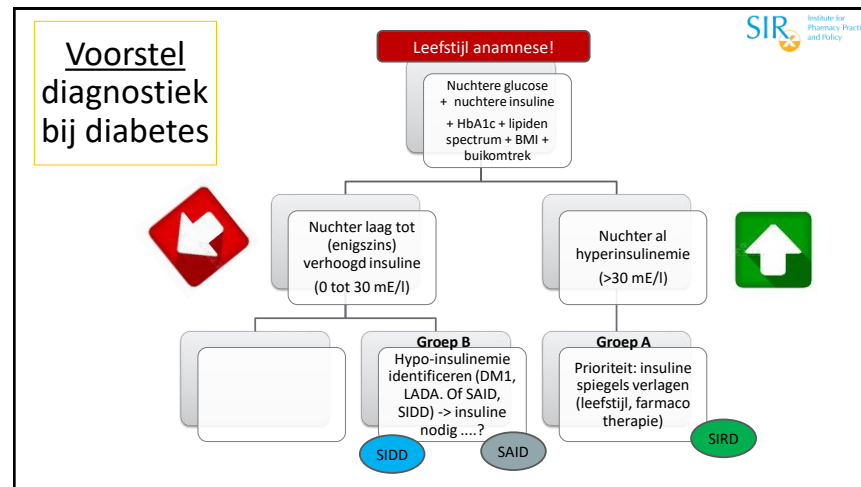
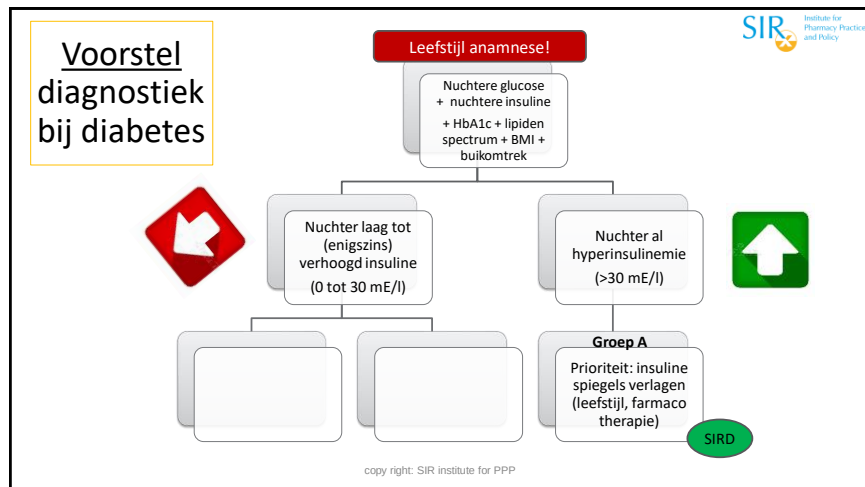
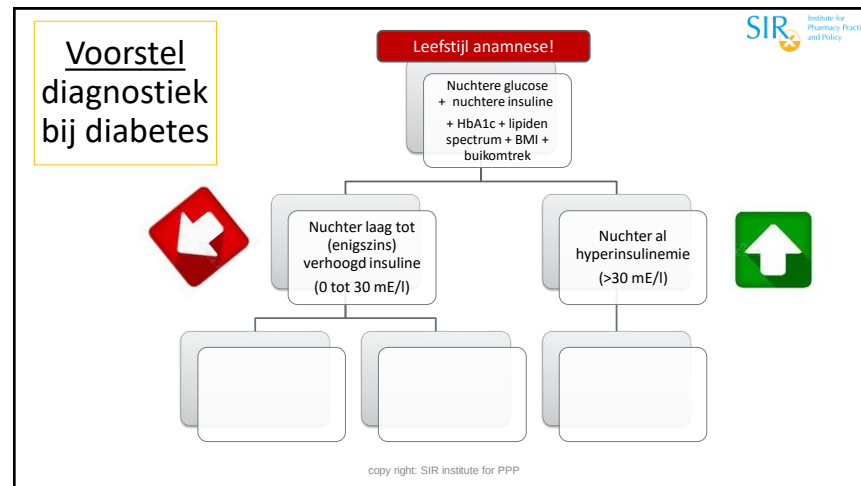
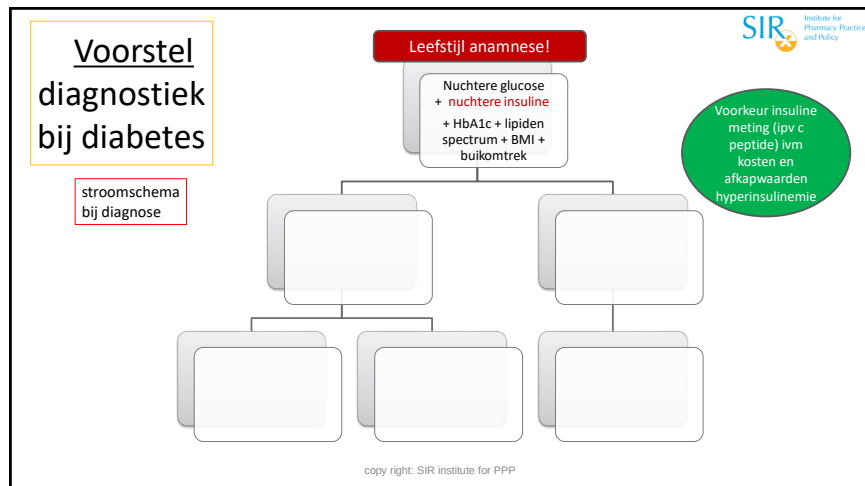
Voorstel mbt uitbreiding diagnostiek diabetes type 2

Beoordeel op leeftijd (diagnose), kwetsbaarheid & levensverwachting

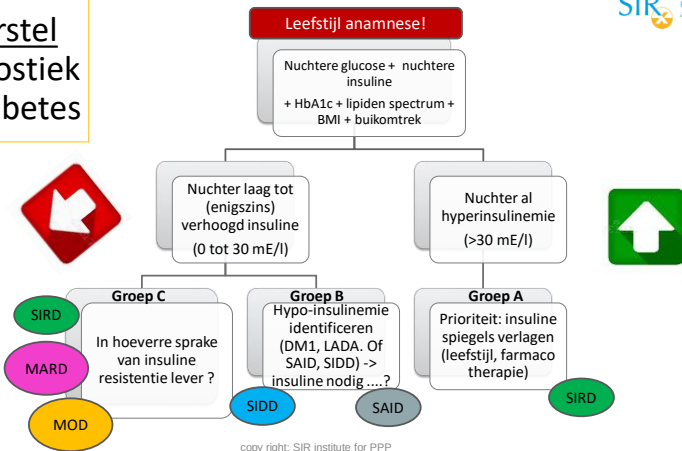
- A. Korte levensverwachting(< 1 jr) -> subtypering niet zinvol
- B. Kwetsbaar & 70-plus -> subtypering waarschijnlijk niet zinvol
- C. **Vitaal en 70-plus** -> subtyperen vlgs stroomschema
– (m.u.v. diagnose bij 80 plus.....??)
- D. **Jonger dan 70 jaar** -> subtypering vlgs stroomschema

Zie handleiding
'Voorstel
stroomschema'
(PDF)

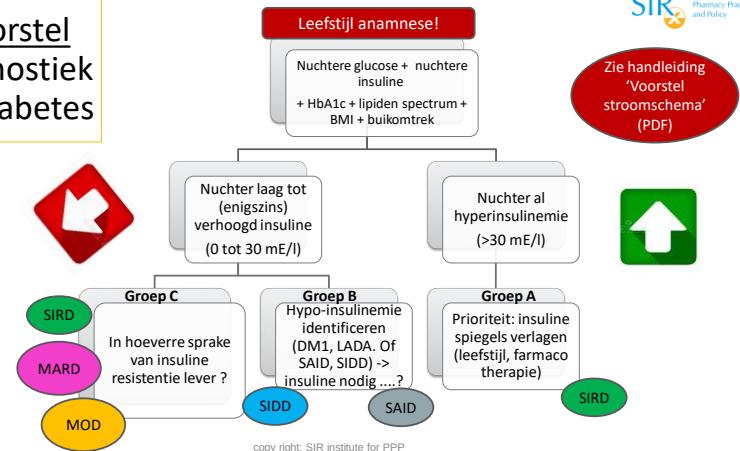
copy right: SIR institute for PPP



Voorstel diagnostiek bij diabetes



Voorstel diagnostiek bij diabetes



Voorstel follow-up (groep A en C)

Monitor/controleer (na 3-6 mnd):

Nuchtere glucose & **insuline**, buikomvang, BMI, HbA1c, lipiden
+ neem leefstijlanamnese af!

Follow up!

copy right: SIR institute for PPP

Voorstel follow-up (groep A en C)

Monitor/controleer (na 3-6 mnd):

Nuchtere glucose & **insuline**, buikomvang, BMI, HbA1c, lipiden
+ neem leefstijlanamnese af!

1: Responders = HbA1c ≤ 53 mmol/mol zonder medicatie (ga zo door!)

2: Non responders = HbA1c > 53 mmol/mol:

Follow up!

copy right: SIR institute for PPP

Voorstel follow-up(groep A en C)

Monitor/controleer (na 3-6 mnd):

Nuchtere glucose & **insuline**, buikomvang, BMI, HbA1c, lipiden
+ neem leefstijlanamnese af!

- 1: **Responders** = HbA1c $\leq$ 53 mmol/mol zonder medicatie (ga zo door!)
- 2: **Non responders** = HbA1c $>$ 53 mmol/mol:
 - zijn de andere parameters verbeterd? (buikomtrek, BMI, nuchtere insuline, TG/HDL, HOMA)
 - (leefstijl) interventie evalueren en evt bijstellen

Follow up!

Voorstel follow-up(groep A en C)

Monitor/controleer (na 3-6 mnd):

Nuchtere glucose & **insuline**, buikomvang, BMI, HbA1c, lipiden
+ neem leefstijlanamnese af!

- 1: **Responders** = HbA1c $\leq$ 53 mmol/mol zonder medicatie (ga zo door!)
- 2: **Non responders** = HbA1c $>$ 53 mmol/mol:
 - zijn de andere parameters verbeterd? (buikomtrek, BMI, nuchtere insuline, TG/HDL, HOMA)
 - (leefstijl) interventie evalueren en evt bijstellen
 - Overweeg OGTT: uitgebreide OGTT óf **nuchter icm 2 uurs insuline meting (+ meerdere glucose metingen** -> ivm inzicht spier IR & functioneren/responsiviteit bètacellen.

Follow up!

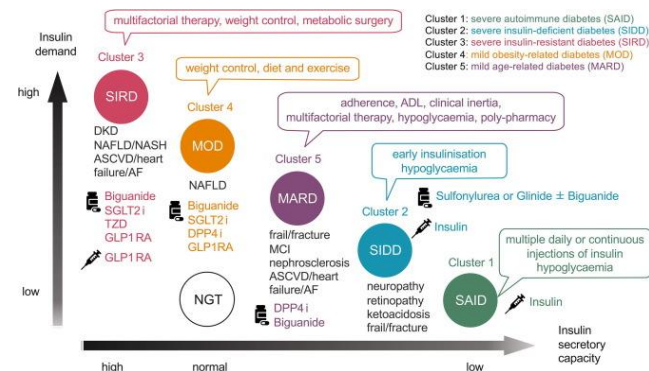
Voorstel follow-up(groep A en C)

Monitor/controleer (na 3-6 mnd):

Nuchtere glucose & **insuline**, buikomvang, BMI, HbA1c, lipiden
+ neem leefstijlanamnese af!

- 1: **Responders** = HbA1c $\leq$ 53 mmol/mol zonder medicatie (ga zo door!)
- 2: **Non responders** = HbA1c $>$ 53 mmol/mol:
 - zijn de andere parameters verbeterd? (buikomtrek, BMI, nuchtere insuline, TG/HDL, HOMA)
 - (leefstijl) interventie evalueren en evt bijstellen
 - Overweeg OGTT: uitgebreide OGTT óf **nuchter icm 2 uurs insuline meting (+ meerdere glucose metingen** -> ivm inzicht spier IR & functioneren/responsiviteit bètacellen.
 - Evt medicatie starten (of bijstellen):
 - **Indien hyperinsulinemie (bij t=0 e/o t= 2 uur):** (bij voorkeur) GEEN SUD of langwerkende insuline!
 - Volg verder NHG (let op: risicogroepen HVZ e/o CNS)

Follow up!



Belemmerende comedicaatie bij leefstijl

- **Gewicht:**
 - SUD's, insulines, TZD's
 - Psychofarmaca
 - Anti epileptica
 - Betablokkers
 - Alfa blokkers
 - Antihistaminica
 - Corticosteroiden
 - PPI's
- **Beweging:**
 - Statines
 - Beta blokkers

Zie handleiding
'Voorstel
stroomschema'
(PDF)



(bron: o.a. Informatorium medicamentorum & Savas et al. Obes Facts 2019; 12 : 369-384)
copy right: SIR institute for PPP

Take home messages



- I. De huidige toepassing van diagnostiek bij diabetes type 2 is **ontoereikend** voor deze heterogene groep: tijd voor update !
- II. Diabetes subtypering (fenotypering) geeft **inzicht** in de onderliggende pathofysiologie & **richting** aan de behandeling (leefstijl, farmacotherapie, risico op complicaties)
- III. Insuline metingen zouden standaard onderdeel moeten worden van de diagnostiek bij diabetes (**eigen mening**)
- IV. Is het (nog) **ethisch acceptabel** om DM2 patiënten te behandelen met insuline, zonder hun subtype te weten?

copy right: SIR institute for PPP

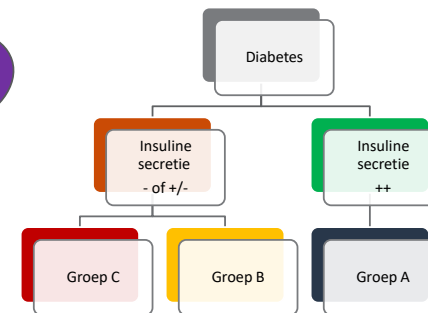
De moeilijkheid ligt
meestal niet zozeer
bij nieuwe ideeën,
maar bij het loslaten
van oude concepten

John Maynard Keynes

copy right: SIR institute for PPP

Handleiding Diabetes-subtypering

Wordt
digitaal
toegestuurd



Zijn hier nog vragen over?



Pauze

15.30- 15.45

Programma dag 2

- **Programma**
- 9.00-9.20: Welkom, challenge & terugblik dag 1
- 9.20-9.40 : Voorstellen & inventarisatie vragen
- 9.40-10.40: Waarom voedingstherapie bij metabool syndroom?
- 10.40-10.55: Pauze
- 10.55-12.00: Selectieve IR en de rol van medicatie
- 12.00-12.45: Hoe werkt voedingstherapie bij MetS?
- 12.45-13.30: lunchpauze
- 13.30 -14.15 Wat werkt als voedingstherapie bij MetS?
- 14.15-14.25 SGLT-2, KH beperking en DKA
- 14.25-15.30: Diabetypering
- 15.30-15.45: Pauze
- **15.45-16.00: Remissie van diabetes**
- 16.00-17.00: Evaluatie challenge, brandende vragen en wvttk.

Vraag/stelling:
Heeft iedereen met DM2
de mogelijkheid om
in 'remissie' te komen?
(=HbA1c < 48, geen BG gnm)



JA = hand opsteken
Nee= hand laag
houden



Diabetes remissie

Roy Taylor
Journ intern med
2021

Taylor R (Newcastle University, Newcastle, UK). Type 2 diabetes and remission: practical management guided by pathophysiology (Review). J Intern Med 2021; 289: 754-770.
<https://doi.org/10.1111/ijom.13214>

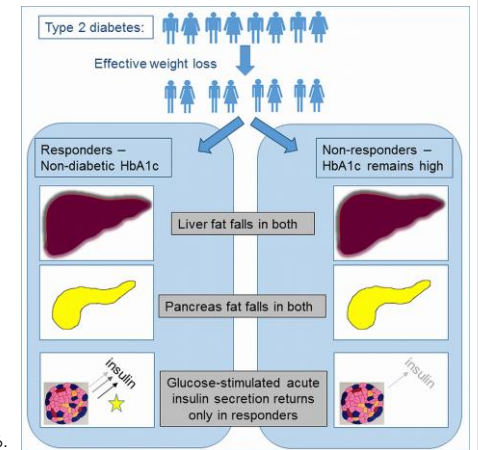
Taylor: Beta cel herstel is de sleutel tot remissie

Substantieel gewichtsverlies kan de onderliggende processen/pathofysiologie bij DM 2 omkeren

Dit resulteert in afname van vet in de lever en de alvleesklier

Maar: de terugkeer naar niet-diabetische glucoseregulatie (=remissie) is afhankelijk van het vermogen van herstel van de betacel respons

• Taylor R, et al. Cell Metab. 2018; 28: 547-56.



Kans op remissie is groter bij kortere diabetesduur

- De **Counterpoint**, **Counterbalance** en **Direct studies** laten zien dat:
 - herstel van betacelfunctie lang duurt: na 5 maanden enig herstel en pas compleet na 12 maanden.
 - Kans op compleet herstel afhankelijk is van diabetes duur (lipotoxiciteit)

Aanvullende info van andere studies:

- Look Ahead:** kans op remissie was <50% bij diabetesduur 2-7 jaar ivm duur van 0-2 jaar. En kans op remissie circa 20% bij diabetesduur > 7 jaar.
- 10 jaar na **bariatrische ingreep**: 60% remissie bij diabetesduur <1 jaar, 20% remissie bij diabetesduur 1-3 jaar, 15% remissie bij diabetesduur > 4 jaar.
- Let op: er is casuïstiek dat ook na vele jaren (>24 jaar diabetes) remissie bereikt is, dus het is niet uit te sluiten. Maar de kans op remissie is groter bij een kortere diabetesduur

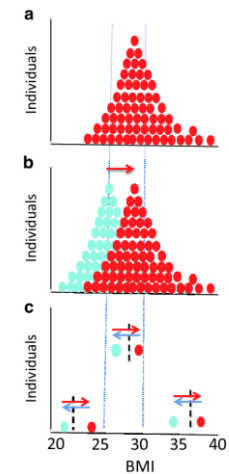
Persoonlijke vet drempel (onafhankelijk v BMI !!)

A= normale verdeling voor typische groep met DM2

B= blauw is verdeling voordat er gewichtstoename was, rood is nadat DM2 ontwikkeld is (zie A)

C= 3 individuen met verschillend BMI. Persoonlijke vetdrempel is stippellijn. In alle gevallen heeft ~15% geleid tot normalisatie glucosemetabolisme!!

Boven de persoonlijke vetdrempel wordt overmatig vet opgeslagen in lever en pancreas, wat tot DM2 zal leiden als de betacellen gevoelig zijn voor vet-geïnduceerde stress.



Samengevat Taylor

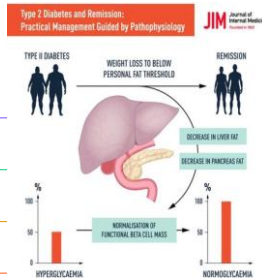
DM 2 is het resultaat van teveel levervet, waardoor de pancreas vervet

Succes kans op bereiken remissie (na 15% gewichtsverlies) wordt voornamelijk bepaald door de duur van de diabetes!!

Remissie is onafhankelijk van BMI -> iedereen met DM2 heeft een **persoonlijke vetdrempel**

Diagnose DM2 kan worden beschouwd als een urgent signaal dat gewichtsverlies moet worden bereikt om te vermijden dat de gezondheid progressief verslechtert!

DM2 is progressief als het lichaamsgewicht (op moment van de diagnose) gelijk blijft of toeneemt (!)



Taylor R. J Intern Med 2021; 289: 754-770. <https://doi.org/10.1111/ijim.13214>

Zijn hier nog vragen over?



Zullen we onze kennis testen?



Programma dag 2

- **Programma**
- 9.00-9.20: Welkom, challenge & terugblik dag 1
- 9.20-9.40 : Voorstellen & inventarisatie vragen
- 9.40-10.40: Waarom voedingstherapie bij metabool syndroom?
- 10.40-10.55: Pauze
- 10.55-12.00: Selectieve IR en de rol van medicatie
- 12.00-12.45: Hoe werkt voedingstherapie bij MetS?
- 12.45-13.30: lunchpauze
- 13.30 -14.15 Wat werkt als voedingstherapie bij MetS?
- 14.15-14.25 SGLT-2, KH beperking en DKA
- 14.25-15.30: Diabetypering
- 15.30-15.45: Pauze
- 15.45-16.00: Remissie van diabetes
- **16.00-17.00: Evaluatie challenge, brandende vragen en wvttk.**

CHALLENGE

Evaluatie

Hoe is het met de bloedglucose?



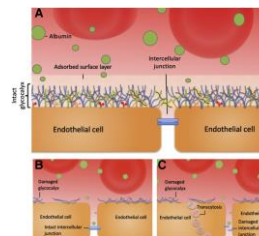
Belangrijke weetjes bloedglucose meten

1. Een sensor meet niet in het bloed, maar in het onderhuidse weefselvocht -> sensor loopt 5 a 10 (tot 20) achter.
2. Meten via vingerprik ter controle blijft verstandig als je een waarde niet vertrouwt.
3. Een vingerprik kan 15% afwijken van labmeting (naar boven en beneden)
4. Bij FGM kijk je naar Time-in-range



Glucose spike filmpje!!

- <https://www.youtube.com/watch?v=8MOaZJFsl00&t=1s>
- Interessant deel van de video van 10:33 -> 18:15 minuten



Hoge bloedglucose waarden beschadigen de glycocalix -> endothele dysfunctie!

Glucosepatronen bij mensen met en zonder DM2

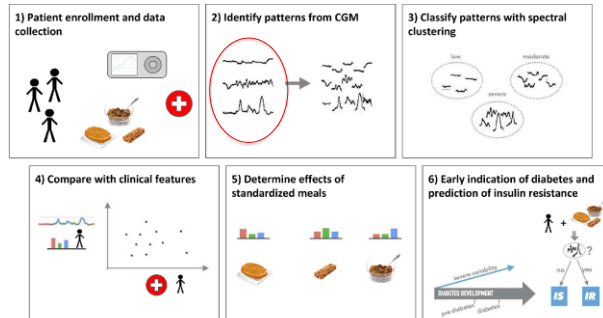
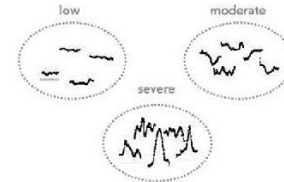


Fig 1 Summary of methods. We enrolled 57 participants with different diagnoses for diabetes and continuously monitored their interstitial glucose levels for 7-8

Citation: Hall H, Perelman D, Breschi A, Limcaoco P, Kellogg R, McLaughlin T, et al. (2018) Glucotypes reveal new patterns of glucose dysregulation. *PLoS Biol* 16(7): e2005143. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2005143>

Drie glucosepatronen

3) Classify patterns with spectral clustering



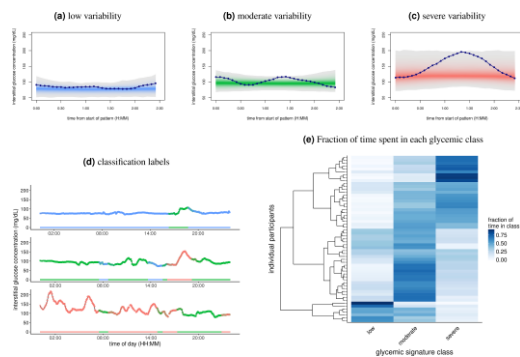
3 glucose patronen (glucotypes):

- 1: geringe variabiliteit glucose spiegels
- 2: matige variabiliteit
- 3: erge variabiliteit

Welk type ben jij (vandaag)?

Citation: Hall H, Perelman D, Breschi A, Limcaoco P, Kellogg R, McLaughlin T, et al. (2018) Glucotypes reveal new patterns of glucose dysregulation. *PLoS Biol* 16(7): e2005143. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2005143>

3 glucose patronen



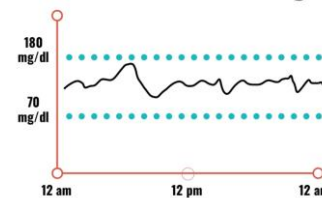
Glykemische variabiliteit voorspelt, meer dan glucose Nuchter of HbA1c, de ontwikkeling van cardio vasculaire ziekte (-> via endothele disfunctie) EN.. **Risico op diabetes**

Variabiliteit kun je beïnvloeden (wat je eet, wanneer je eet, spieren/beweging)

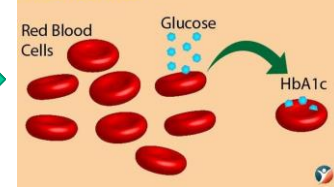
Citation: Hall H, Perelman D, Breschi A, Limcaoco P, Kellogg R, McLaughlin T, et al. (2018) Glucotypes reveal new patterns of glucose dysregulation. *PLoS Biol* 16(7): e2005143. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2005143>

Verschil TIR en HbA1c

100% Time In Range

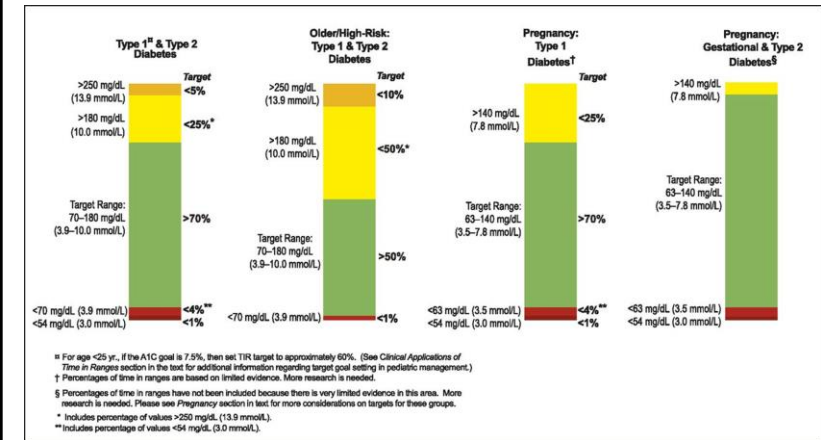


What is HbA1c?



TIR versus HbA1c

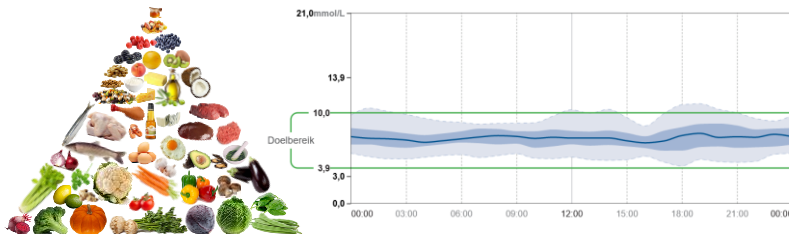
- **Time in Range (TIR)** is de tijd per dag dat de bloedsuiker binnen streefwaarden zit..
- **Streefwaarden voor Time in Range (bij diabetes):**
 - Minstens 70 procent van de dag tussen de 3,9 en 10 mmol/l
 - Minder dan 4 procent van de dag lager dan 3,9 mmol/l
 - Zo min mogelijk tijd hoger dan 10 mmol/l
- **HbA1c** is de mate waarin de rode bloedcellen 'versuikerd' zijn.
 - Het zegt iets over de afgelopen 2 tot 3 maanden.
 - Het zegt niets over de schommelingen in de bloedsuikerwaarden. Je kunt veel hypers en hypo's hebben gehad, maar gemiddeld toch op een prima HbA1c-waarde uitkomen.
- Hoe hoger iemands HbA1c is, hoe lager de Time in Range.



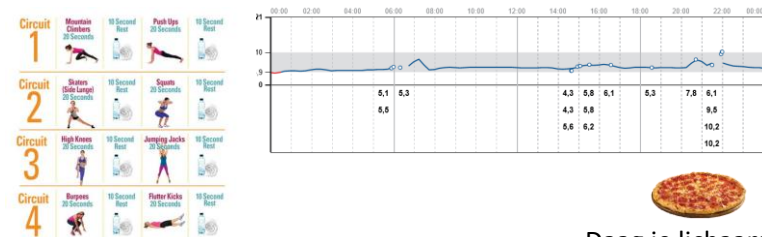
Metten = Weten

AMBULATOIR GLUCOSEPROFIEL (AGP)

AGP is een overzicht van glucosewaarden van de rapportageperiode, met mediaan (50%) en andere percentielen die worden gebond aan te voorkomen op één enkele dag.



Metten = Weten



HI(i)T =
High Intensity (interval) Training

Daag je lichaam uit!

Meten = Weten



Meten = Weten

IR begint met **HOE** we eten...



VS

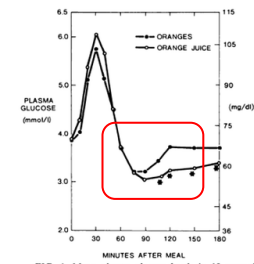


FIG. 1. Mean plasma glucose levels in 10 normal subjects after ingesting 50 g carbohydrate as whole oranges and orange juice. Asterisks indicate glucose values significantly lower ($p < 0.05$) after juice than at the corresponding times after fruit.

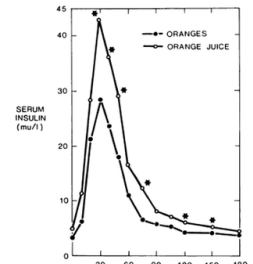
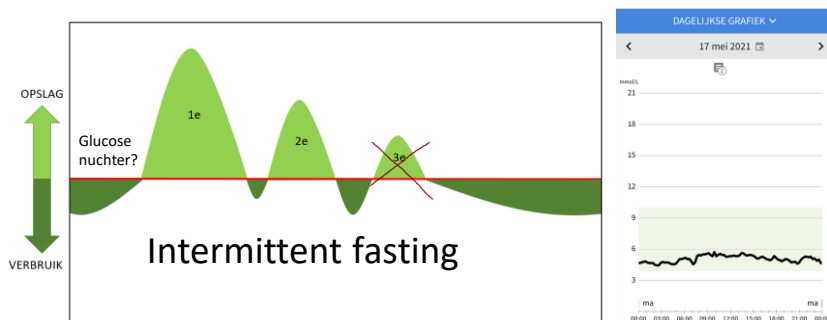


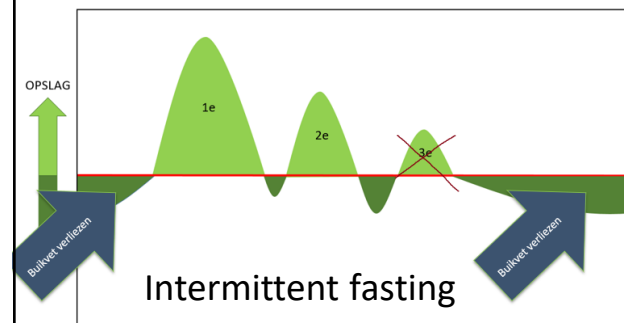
FIG. 3. Mean serum insulin levels in 10 normal subjects after ingesting 50 g carbohydrate as whole oranges and orange juice. Asterisks indicate insulin values significantly higher ($p < 0.05$) after juice than at the corresponding times after fruit.

FASE 1: VICIEUZE CIRKEL 1

Meten = Weten



Meten = Weten



brandende vragen

- Zijn alle vragen beantwoord?
- Zijn er nog andere vragen?



Bedankt
&
goede
terugreis

