



Jaap Kroon studeerde geneeskunde aan de Vrije Universiteit in Amsterdam. Na de huisartsopleiding aan dezelfde universiteit werkte hij enige tijd als verpleeghuisarts in Beverwijk en Amsterdam. Vervolgens heeft hij 32 jaar als huisarts in Nuenen gewerkt en vanaf 2010 is hij als kaderhuisarts diabetes werkzaam bij de zorggroep PoZoB.

Anne-Margreth Krijger-Dijkema werkt als apotheker in Leiden bij Academische Apotheek Stevenshof en bij het expertisecentrum SIR Instituut for Pharmacy Practice and Policy op het gebied van onderwijs, onderzoek en richtlijnontwikkeling. Zij heeft zich gespecialiseerd in diabetes en leefstijl. Tevens is zij lid van de wetenschappelijke adviesraad van het Diabetesfonds en voorzitter van de werkgroep 'leefstijlinterventies' van de NDF Rondetafel Diabeteszorg.

Welk type diabetes heeft jouw patiënt? Kijk eens op een andere manier

TEKST: IRENE SEIGNETTE, REDACTIE DIABETESPRO | FOTO: COLIJN VAN NOORT

'We kennen allemaal de patiënt met type 2 diabetes en overgewicht waarbij, ondanks het herhaaldelijk ophogen van de insulinedosis, het gewenste effect uitblijft. Of de patiënt die enorm zijn best doet met leefstijlmaatregelen, bewegen en koolhydraatarm eten, maar nooit zijn doel bereikt: mooie glucosewaarden. Ik heb het gevoel dat we kansen laten liggen bij de behandeling van mensen met type 2 diabetes.'

Aan het woord is Jaap Kroon, kaderhuisarts diabetes. Tijdens de Nationale Diabetes Dag op 11 november gaf hij samen met apotheker Anne-Margreth Krijger een presentatie over diabetestyping bij mensen met type 2 diabetes. DiabetesPro stelde Kroon en Krijger enkele vragen.

Waarom pleiten jullie voor een subtypering van type 2 diabetes?

Krijger: 'Alle mensen met diabetes hebben te hoge glucosewaarden, maar er is onvoldoende zicht op wat per individu de oorzaken hiervan zijn. Bij de ene persoon is resistentie voor insuline de belangrijkste drijfveer, bij de andere

produceren de bètacellen mogelijk onvoldoende insuline. Vaak is er sprake van een combinatie van beide factoren en in sommige gevallen produceren de bètacellen juist (nog) heel veel insuline. Hoe mooi zou het zijn als je meer inzicht krijgt in de individuele oorzaak van de hoge bloedglucosewaarden en daarop de behandeling - medicamenteus en niet medicamenteus - kan afstemmen. Uit onderzoek van Emma Ahlqvist (zie p 26-29) blijkt dat bij 75% van de mensen met type 2 diabetes insulineresistentie de belangrijkste pathologische drijfveer is achter de hoge glucosewaarden en bij 25% insulinedeficiëntie. Circa 15%

van deze onderzoekspopulatie had forse insulineresistentie in combinatie met hyperinsulinemie.'

Wanneer is diabetestyping zinvol?

Krijger: 'Wij hebben een aantal kenmerken/omstandigheden beschreven waarbij wij denken dat diabetestyping zinvol kan zijn. Als eerste bij mensen die bij de diagnose jonger zijn dan 35 en/of een laag BMI (<25 kg/m²) hebben. Dit kan duiden op type 1 diabetes of een erfelijke MODY-variant van diabetes. Een HbA1c van 80 mmol/mol of hoger bij diagnose kan ook een reden zijn voor diabetestyping. Of indien er een vermoeden van LADA is door bijvoorbeeld aanwezigheid van auto-immuunziekten. De kans is dan groot dat de hoge glucosewaarden worden veroorzaakt door insulinedeficiëntie. Diabetestyping lijkt ons daarnaast ook zinvol bij mensen met een risicovolle buikomvang en/of een BMI > 30 waarbij je overweegt om te starten met insulinetherapie omdat ze hun behandeldoelen niet (meer) halen. Vooral het abdominaal vet (in en rondom de organen) speelt een belangrijke rol bij insulineresistentie. Het is dan belangrijk om uit te sluiten of er geen sprake is van hyperinsulinemie, want in die gevallen

Invulformulier diabetestyping

Jaap Kroon en Anne-Margreth Krijger willen collega diabetesprofessionals handvaten geven om tot een preciezer diagnose te komen bij mensen met type 2 diabetes. Hiervoor ontwikkelden ze een 'invulformulier diabetestyping'. Aan de hand van dit formulier kun je overwegen of het zinvol is om extra diagnostiek uit te voeren voor een diabetestyping en - zo ja - hoe je dit stapsgewijs kunt aanpakken. Kroon en Krijger benadrukken dat het invulformulier diabetestyping niet in beton gegoten is en dat ze graag in discussie gaan met collega's over hoe je diabetestyping kunt optimaliseren en integreren in de dagelijkse praktijk.

Scan deze QR-code om het 'invulformulier diabetestyping' te downloaden



'Als er sprake is van hyperinsulinemie lijkt het niet zinvol om insuline toe te voegen aan de behandeling'

worden de hoge bloedglucosewaarden niet veroorzaakt door een tekort aan insuline. Het toevoegen van extra insuline lijkt dan niet zinvol en zal de resistentie alleen maar doen toenemen. Verder adviseren wij om diabetestypering te overwegen bij mensen die goed bezig zijn met leefstijlmaatregelen maar desondanks geen goede diabetesregulatie bereiken. Mogelijk is er dan sprake van insulinedeficiëntie en is starten met insuliner therapie de meest geschikte behandeling. Het is natuurlijk ook mogelijk dat mensen moeite hebben om een gezonde leefstijl te integreren in hun leven. Dan kan

het soms motiverend werken om met ze te bespreken dat, mochten ze er niet in slagen met leefstijlmaatregelen een betere diabetesregulatie te bereiken, starten met insuliner therapie de volgende stap zal zijn.'

Zijn er ook mensen waarbij diabetestypering niet zinvol is?

'Als het appeltje eitje is en iemand heeft overgewicht en licht verhoogde glucosewaarden, dan begin je altijd met leefstijladviezen', aldus Kroon. 'Als het dan lukt om de glucosewaarden naar beneden te brengen, dan weet je dat je op het juiste spoor zit. Op het

moment dat de behandel doelen niet gehaald worden, om wat voor reden dan ook, dan is het goed om nader onderzoek te doen. Daarnaast hebben we enkele groepen beschreven waarbij diabetestypering ons niet zinvol lijkt. Dit zijn kwetsbare ouderen, mensen met een zeer geringe levensverwachting of mensen die bij de diagnose diabetes ouder zijn dan tachtig jaar. Maar het blijft steeds belangrijk om niet te veel in kaders te denken. Kijk naar iedere patiënt met een frisse blik en vraag je opnieuw af: wat is er hier nu precies aan de hand? Er zijn mensen met overgewicht waarbij insulinedeficiëntie de overhand heeft en slanke mensen bij wie insulineresistentie een rol speelt. Iedere patiënt is weer anders. Met diabetestypering krijg je hier beter zicht op.'

Naar welke factoren kijk je bij diabetestypering? En welke waarden laat je bepalen in het lab?

Kroon: 'Wij pleiten ervoor om bij het stellen van de diagnose diabetes meer parameters mee te nemen dan alleen de nuchtere glucosewaarde en het HbA1c. Om te beginnen kijk je naar de BMI en de buikomvang, de leeftijd bij diagnose, het HbA1c bij de diagnose en de familieanamnese. Ten opzichte van de labwaarden die je normaal laat bepalen, kun je daarnaast de C-peptide of insuline nuchter laten prikken in combinatie met tegelijkertijd bepaalde nuchtere

glucosewaarde. Met deze uitslagen kun je vervolgens HOMA2-B en HOMA2-IR berekenen; uitslagen die iets zeggen over respectievelijk de bètacelfunctie en de mate van insulineresistentie. Bij vermoeden van type 1 diabetes of LADA kan ook anti-GAD65 bepaald worden.'

Jullie hebben het over puzzelstukjes die samen een geheel vormen.

Wat bedoelen jullie daarmee?

Krijger: 'Diabetestypering is als een puzzel; hoe meer puzzelstukjes je hebt, hoe meer zicht je hebt op de pathologische drijfveren achter de hoge glucosewaarden bij de persoon tegenover je. Het is belangrijk om deze puzzelstukjes - BMI, leeftijd en HbA1c bij diagnose, buikomvang, nuchtere

glucose, insulinespiegel en/of C-peptide - in relatie tot elkaar te bekijken.'

Waarom is het HbA1c bij de diagnose belangrijk?

Krijger: 'Een hoog HbA1c bij diagnose, gemiddeld boven de 80 mmol/mol, kan een sterke aanwijzing zijn voor insulinedeficiëntie. In het onderzoek van Ahlqvist (zie p 26-28) zag je dat de SAID en SIDD groepen, dus de mensen met erge insulinedeficiënte diabetes met of zonder antistoffen, een zeer hoog HbA1c hadden bij de diagnose.' Kroon: 'Een laag BMI bij diagnose kan natuurlijk ook een aanwijzing zijn voor insulinedeficiëntie, maar er zijn ook mensen met een BMI van 29 waarbij insulinedeficiëntie de belangrijkste

drijfveer is achter de verhoogde glucosewaarde. Als je weet dat iemand een deficiëntieprobleem heeft, dan is het belangrijk tijdig te starten met insuline.'

Wat zeggen een nuchtere C-peptide en/of Insulinespiegel over het diabetesstype?

Krijger: 'De alvlesklier maakt pro-insuline aan en dit wordt één op één gescheiden in insuline en C-peptide. Deze waarden kun je allebei bepalen en zeggen dus iets over de productie en afgifte van insuline door de alvlesklier. Om deze labuitslagen goed te kunnen interpreteren is het belangrijk om naast een C-peptide of een insulinespiegel altijd tegelijkertijd de glucosewaarde laten bepalen. Een 'lage' nuchtere insuline of C-peptidewaarde in combinatie met een 'normale' nuchtere glucosewaarde is goed nieuws, maar dezelfde labuitslag in combinatie met hoge glucosewaarden duidt op onvoldoende insulineafgifte. Evenzo duiden hele hoge nuchtere insuline- of C-peptidewaarden op overproductie van insuline. Met behulp van deze nuchtere waarden kun je vervolgens de HOMA2 calculator invullen.'

Hyperinsulinemie is een term die je steeds vaker hoort. Wat is dit precies en wat zijn hiervan de gevolgen?

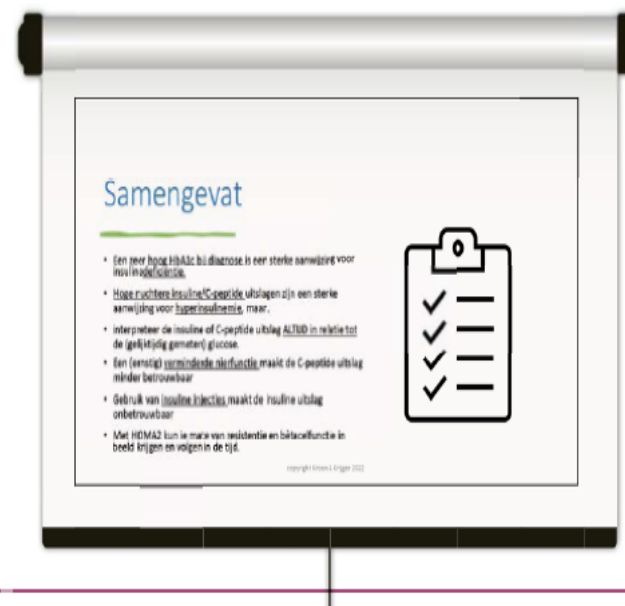
Kroon: 'Uit het onderzoek van Ahlqvist komt naar voren dat ongeveer 15% van de mensen met type 2 diabetes

Diabetestypering niet zinvol:

- Bij kwetsbare ouderen
- Bij mensen met zeer geringe levensverwachting (<1 jaar)
- Diagnose diabetes gesteld > 80 jaar

Overweeg diabetestypering:

- Bij diagnose diabetes en laag BMI (<25) e/o relatief jonge leeftijd (<35 jaar); iv.m. vermoeden type 1
- Bij hoog HbA1c bij diagnose (>80 mmol/mol): iv.m. vermoeden deficiëntie
- Vóór start insulinebehandeling bij vergrote buikomvang (vrouw >88cm, man >102 cm) e/o BMI > 30 kg.m²: iv.m. uitsluiten hyperinsulinemie
- Bij onvoldoende resultaat leefstijlinterventie: iv.m. verhogen motivatie in geval van resistentie & tijdig insuline kunnen starten in geval van deficiëntie
- Bij vermoeden LADA iv.m. weinig effect orale middelen of GLP-1 e/o aanwezigheid auto-immuunziekte (o.a. schildklier, ooglactie, vitiligó).





Soms is het heroverwegen van een diagnose zinvol

Eens een diagnose, altijd een diagnose? Voor de verschillende vormen van diabetes gaat dit niet op. Twee voorbeelden van situaties waarin een heroverweging van de diagnose zinvol was.

In 2016 wordt bij de heer O. diabetes vastgesteld. Hij is op dat moment 47 jaar, heeft een slank postuur en is sportief. Bij de diagnose heeft hij een nuchtere glucose van 19 mmol/l, een HbA1c van 135 mmol/mol en een c-peptide van 0.6 nmol/l. Er wordt gedacht aan type 1 diabetes gezien het lage c-peptide bij deze hoge glucosewaarden en zijn slanke voorkomen. Antistoffen (anti GAD en anti IA) worden bepaald, deze zijn negatief. Gezien zijn hoge HbA1c wordt gestart met insulinentherapie. Dit resulteert in een mooi HbA1c van 44 mmol/mol. Na verloop van tijd worden zijn pancreasantistoffen getest, deze zijn ook negatief. De behandeling werd hierop niet aangepast.

In de loop van de jaren heeft de heer O. een lage insulinedosis nodig: 8 EH langwerkend en ongeveer een totale hoeveelheid van 16 EH kortwerkend bij de maaltijden. Zijn HbA1c-waarden zijn doorgaans prachtig met waarden tussen de 44 tot 46 mmol/mol. Per abuis ontvangt de patiënt enkele jaren geen uitnodiging voor een polifafpraak. Twee jaar geleden meldt hij zich. Opnieuw bepalen we de c-peptide. Deze is nog altijd meetbaar met 1.1 nmol/l. Gezamenlijk besluiten we orale medicatie in te slulpen en de insuline af te bouwen. Dit traject is succesvol. De heer wordt met 2 dd metformine ontslagen met een HbA1c van 50 mmol/mol.

De heer B (41) werd vijf jaar geleden gedagnosticeerd met diabetes tijdens een episode van pancreatitis op de afdeling Maag- Darm en Leverziekten. Op dat moment was het HbA1c 72 mmol/mol met een c-peptide van 0.76 nmol/l. Er werd gestart met 4x daags insulinentherapie. De oorzaak voor de verschillende episodes van pancreatitis werd niet geheel duidelijk.

De glucoseregulatie was initieel erg goed. Door de opvlammings van de pancreatitis die gepaard gingen met veel pijn, kwam de diabetesbegeleiding en de opbouw van kennis over deze ziekte echter op een laag pitje te staan. Hierdoor ging de regulatie achteruit. Het HbA1c liep op van 51 naar 80 mmol/mol. Nadat de heer B. een flash glucose monitoring kreeg en minder last kreeg van pijn door een pijnblokkade, daalde het HbA1c weer naar 57 mmol/mol.

In de daarop volgende periode daalt het HbA1c, is de pancreatitis nauwelijks nog actief maar blijft de insulinebehoefte, met een totale dagdosis van 48 EH insuline. Op verzoek van de patiënt laten we zijn antistoffen bepalen. Hieruit blijkt dat de antiGAD positief is. Hierdoor heeft de patiënt de diagnose diabetes type 1 een definitieve plaats kunnen geven in zijn leven. ◀

hyperinsulinemie heeft. Deze mensen zijn zeer resistent voor insuline en hun alveesklier reageert hierop door extra insuline aan te maken. Bij hen is er sprake van een overproductie en zij verkeren daarom continu in een staat van hyperinsulinemie. Het is dan niet zinvol om insuline toe te voegen aan de behandeling als de glucosewaarden uit de pas gaan lopen.' 'Deze mensen hebben veel baat bij leefstijlmaatregelen', vult Krijger aan, 'maar het lastige is dat hyperinsulinemie het moeilijk maakt om af te vallen. Ieder mens heeft er baat bij dat de insulinespiegel een deel van de dag laag is. Insuline zorgt er namelijk niet alleen voor dat glucose vanuit het bloed de lichaamscellen in kan, maar insuline remt ook alle processen die ervoor zorgen dat je glucose gaat stijgen. Hierdoor wordt onder andere de vetverbranding geremd en de vetaanmaak gestimuleerd. Als je dus 24/7 hoge insulinespiegels hebt, wordt afvallen moeilijk.'

Wat bepaal je precies als je een HOMA2-B of HOMA2-IR berekening doet?

Kroon: 'Mensen zijn vaak niet of alleen insulineresistent of alleen insulinedeficiënt. In het dagelijks leven komen er veel mengvormen voor. Dan wil je graag weten in welke mate iemand resistent en/of deficiënt is. Dit kun je berekenen met een HOMA2-calculator die ontwikkeld is door de Oxford University en die je kunt downloaden. HOMA2-B zegt iets over de bètacelfunctie, HOMA2-S is een maat voor insulinegevoeligheid en de HOMA2-IR zegt iets over de mate van insulineresistentie. Met deze waarden kun je ook de ontwikkeling van de diabetes volgen in de loop van de jaren.'



Wat zijn de valkullen van de diabetestypering zoals jullie deze voorstellen?

Krijger: 'Bij het bepalen van de C-peptide en Insulinespiegel kan veel misgaan, zowel bij de bloedafname in het lab als bij de interpretatie. Het is dus belangrijk dat je goed weet wat je doet en met het lab van tevoren afspraken maakt hierover. Zo zijn de insuline of C-peptide uitslagen alleen maar betrouwbaar als je ze interpreteert in relatie tot de glucosewaarde die op hetzelfde moment is gemeten. Daarnaast worden insuline en C-peptide snel afgebroken en is het dus belangrijk dat het afgenomen bloed op de juiste manier wordt bewaard en getransporteerd. Het bepalen van de insulinespiegel heeft weinig zin als de patiënt al insuline spuit, dit wordt namelijk ook gemeten. Tot slot maakt een verminderde nierfunctie de uitslag van C-peptide minder betrouwbaar, omdat C-peptide geklaard wordt door de nieren.'

Drijft deze uitgebreide diagnostiek de zorgkosten niet onnodig op?

Kroon: 'Het bepalen van C-peptide kost circa € 70,-, de insulinespiegel rond de € 12,-. De kosten vallen dus

erg mee. Voor de patiënt is het ook niet extra belastend, want je kunt dit meenemen bij de reguliere bepalingen van het HbA1c en de nuchtere glucose. Bovendien zet je deze diagnostiek in bij een beperkte groep en niet bij iedereen. Als je kunt voorkomen dat de mensen met hyperinsulinemie ingesteld worden op insuline met de daarbij behorende zelfcontrolematerialen, dan scheelt dat ook geld. Een betere diagnostiek zal de glucoseregulatie bij mensen verbeteren en dat zal op de lange termijn ook kostenbesparend zijn. Uiteindelijk gaat het om de patiënt en deze is gebaat bij de juiste diagnose.'

De getoonde slides komen uit de presentatie van Krijger en Kroon tijdens de Nationale Diabetes Dag, 11 november 2022.

Scan deze QR-code om de presentaties te downloaden. ◀



Take home messages 'de voordelen diabetestypering zijn...'

- ✓ Meer inzicht in de pathofysiologie:
 - bij 20% van de mensen met DM2 is insulineresistentie belangrijkste drijfveer
 - bij 75% van de mensen met DM2 is insulineresistentie belangrijkste drijfveer
- ✓ Een meer patiëntgericht behandelakkoord is mogelijk:
 - Uitslag sluiten met insuline bij insulineresistentie,
 - groenintervale plaats voor (extensieve) insulinstherapie bij kwalierevolutie
 - verschuiven (omroepen) insulinebehandeling bij hyperinsulinemie
- ✓ Complicaties zijn gericht op te spreken en mogelijk te voorkomen:
 - retinopathie en neuropathie bij deficiëntie,
 - CVD/NF/HD/MVZ bij (lage)resistentie

DiabetesPro 6, Pagina 2022