

Samenvatting

Dag 2

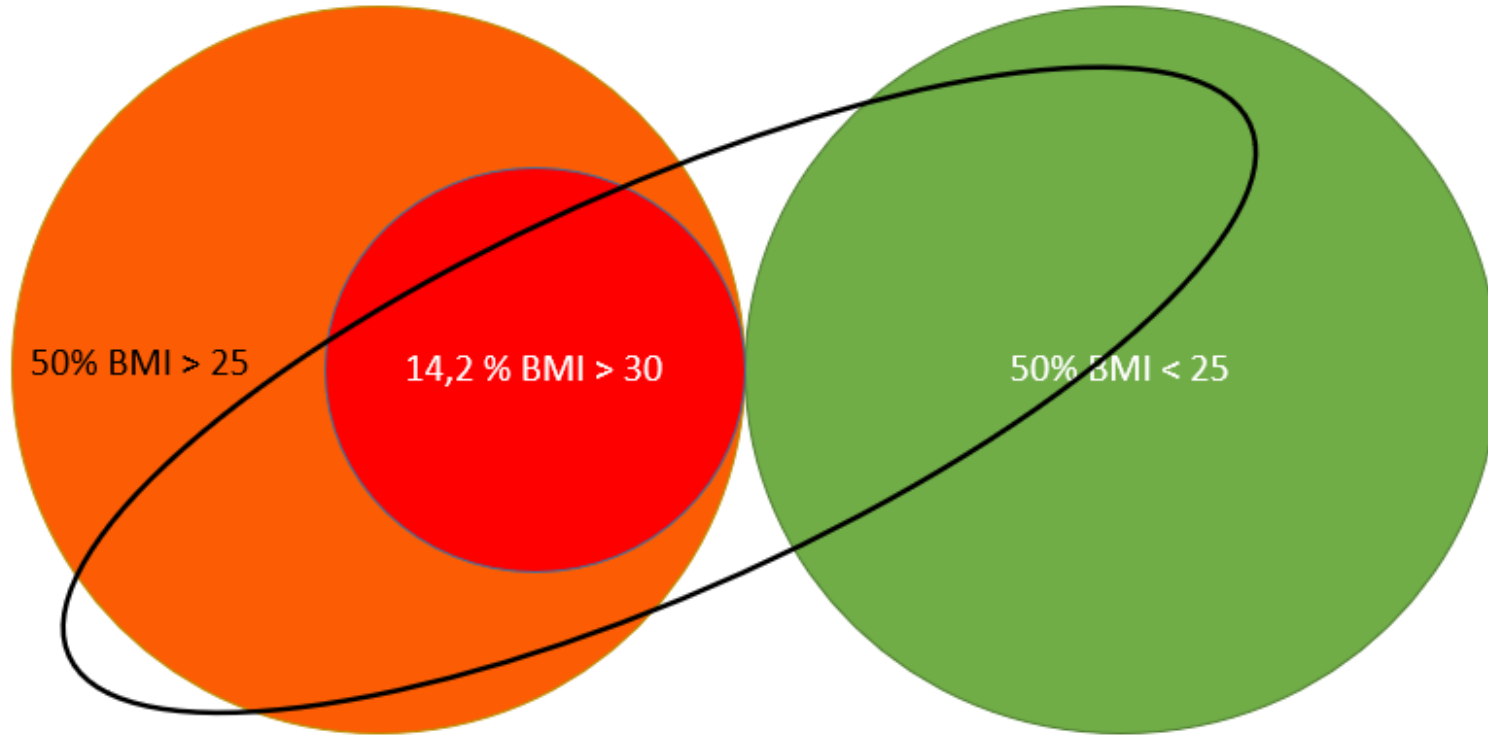
Opleiding tot leefstijlapotheker

Connie Hoek

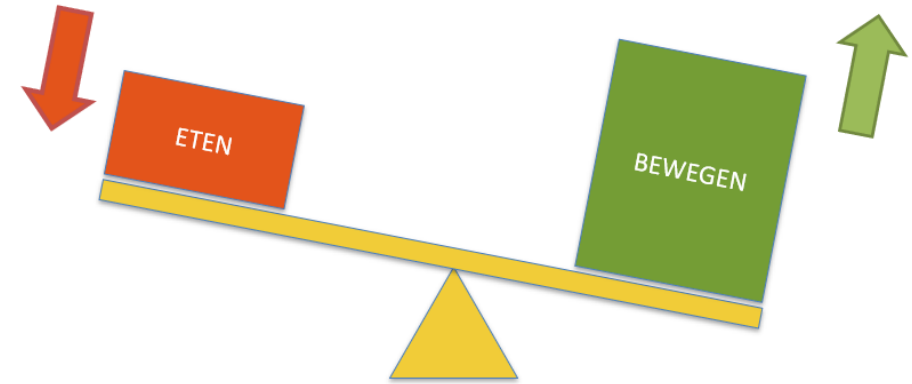
&

Anne-Margreeth
Krijger

2017 : 17,1 miljoen Nederlanders : 13,3 miljoen > 20 jaar



Klinkt logisch....



Totaal metabool ontregeld/INSULINE RESISTENT: 6,6 miljoen mensen (> 20 jaar)

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

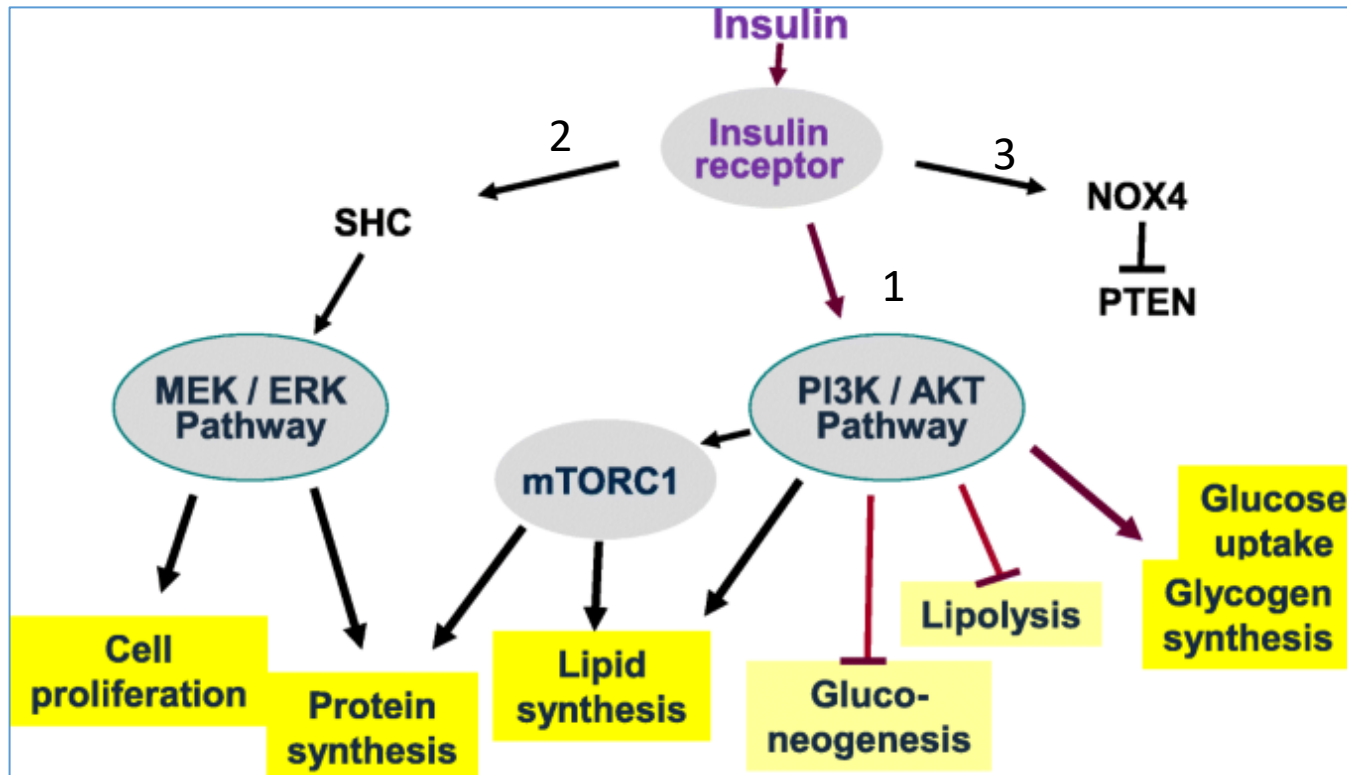


- Obesitas
- Jicht
- Kanker
- Hart- en vaatziekten
- Diabetes type II
- Alzheimer
- Lever vervetting
- Astma
- Artritis
- Polycysteus ovarium syndroom

Doel van leefstijl advies: afname hyperinsulinemie & verbetering insuline gevoeligheid



Metabole signaalwerking insuline: via 3 routes



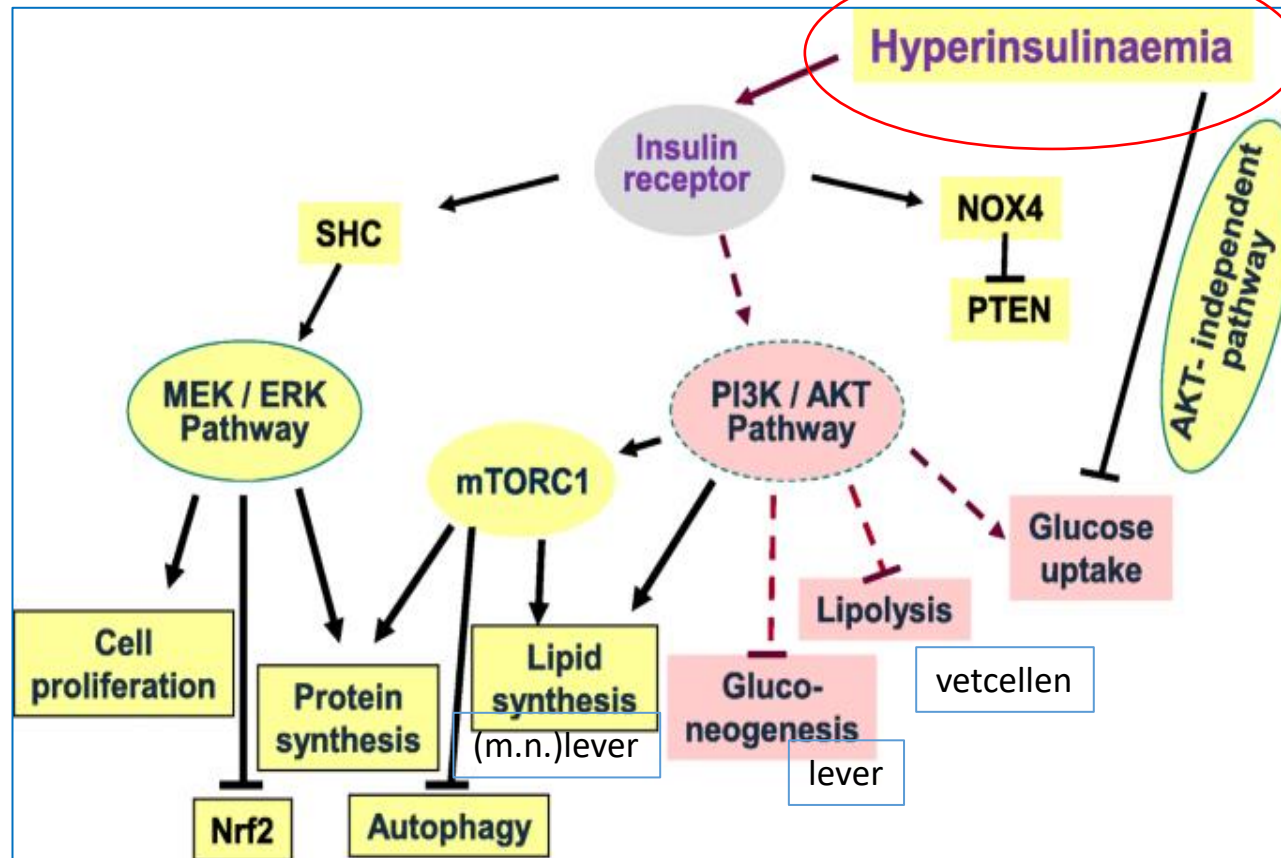
Signaal routes insuline:

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 !

Insuline resistentie blijkt selectief te zijn: SEIR!



Signaal routes & IR:

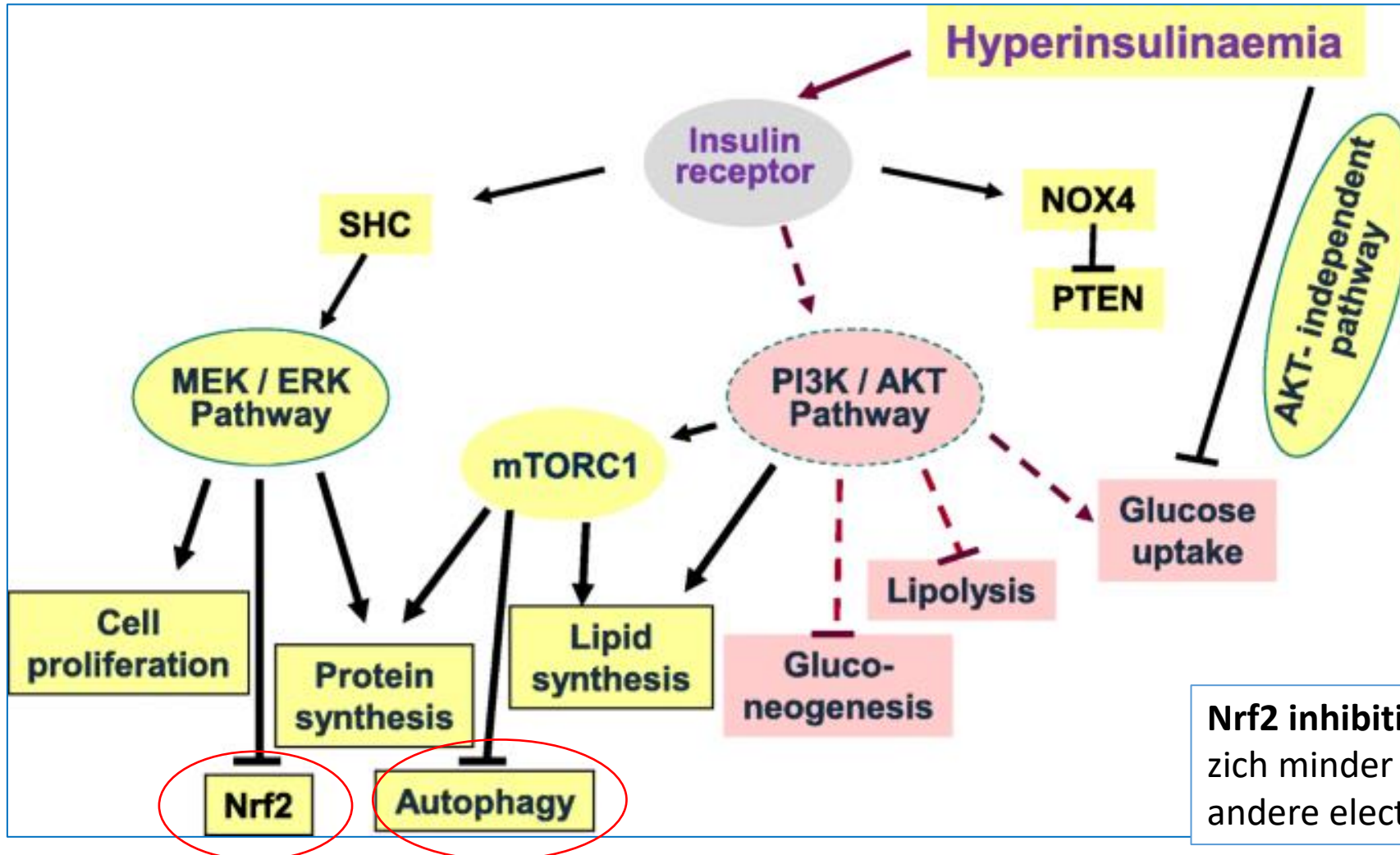
Route 1 wordt gedeeltelijk verstoord bij IR => verminderde glucose opname in spieren en vetweefsel (o.a. via GLUT-4), verminderde remming gluconeogenese & lipolyse.

Behouden blijven (o.a.):

stimulatie lipogenese,
proteïnsynthese en
celproliferatie

Hyperinsulinemie
stimuleert bep routes
extra.....

Want hyperinsulinemie doet nog méér.....

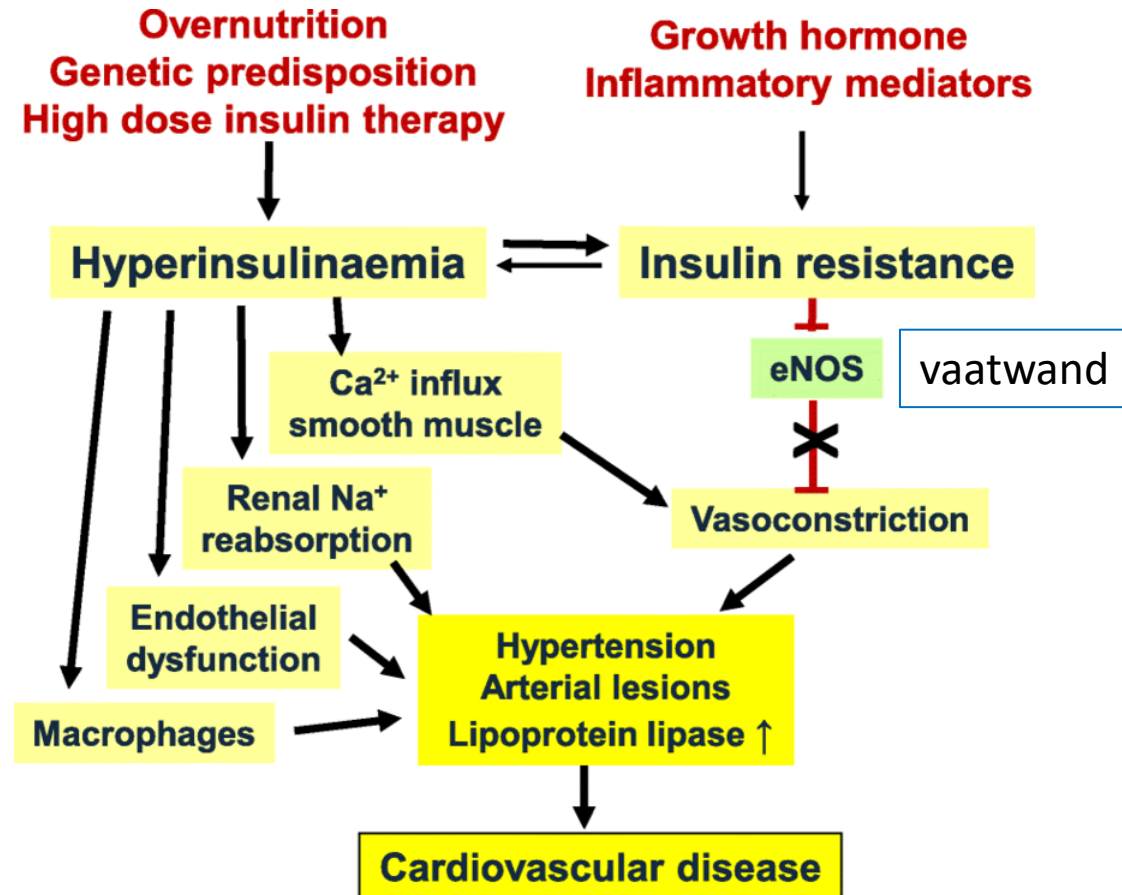


Inhibitie autofagie -> gevolg: intra cellulaire schoonmaak (mislukte eiwitten, mitochondriën etc) wordt geremd.

NB. Slapen= vuilnis wegbrengen

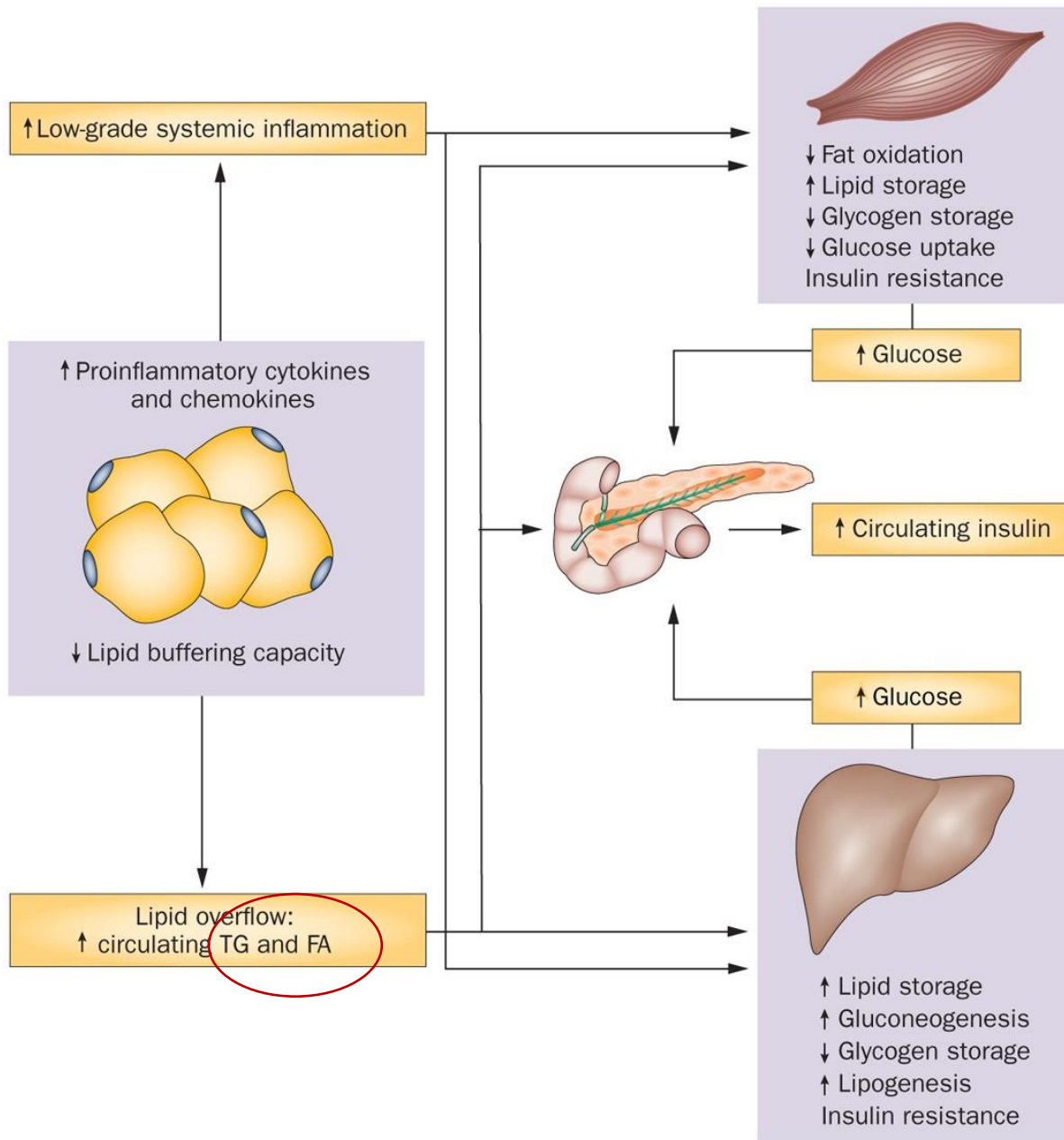
Nrf2 inhibitie -> gevolg: cellen kunnen zich minder tegen oxidatieve en andere electrofiele stress verdedigen

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



Hyperinsulinemie + insuline resistentie is een cardiovasculair schadelijke combinatie:

- A. **Resistentie** remt locale NO (nitraat oxide) productie -> m.a.g. remming vasodilatatie.
- B. **Hyperinsulinemie** stimuleert Calcium instroom -> m.a.g vasoconstrictie.
- C. **Hyperinsulinemie** verhoogt renale natriumresorptie & activeert sympathicus
A+B+C-> hypertensie
- D. **Hyperinsulinemie** vergroot endotheel dysfunctie & adhesie macrofagen aan vaatwand -> arteriele laesies en ↑ lipoproteïn lipase



Ongezonder 'lekkend' vetweefsel:

-> gevolgen voor **spieren** en **lever**
= (toename) **insuline resistentie**

EN

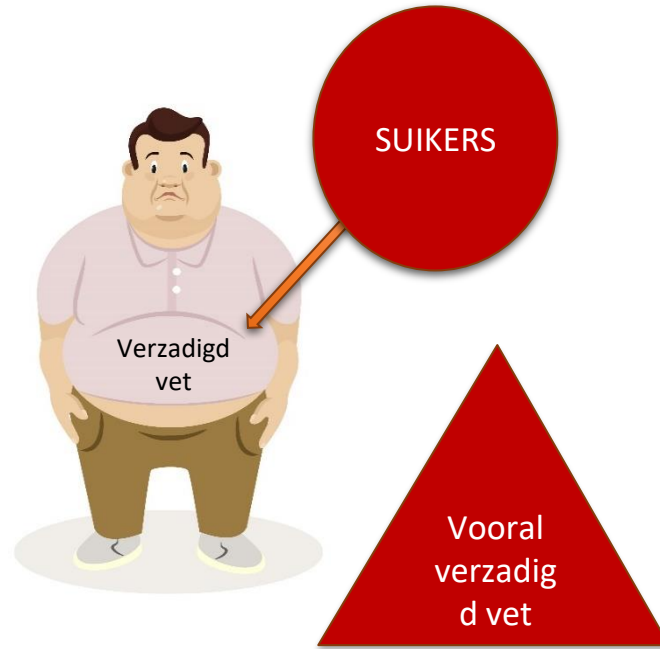
bij vervetting **alvleesklier** =
verstoring/verminderde
afgifte insuline.

Chylomicronen

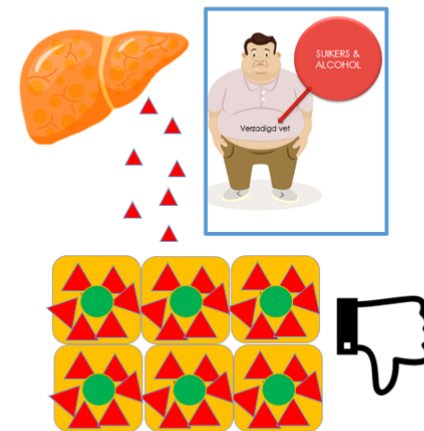
VLDL-deeltjes

VOEDINGSVET & LEVERVET

mengsel van vetten:

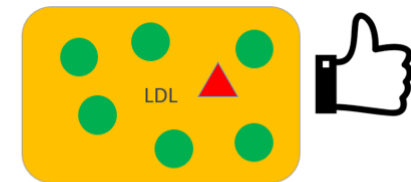


Verschillen in LDL deeltjes:



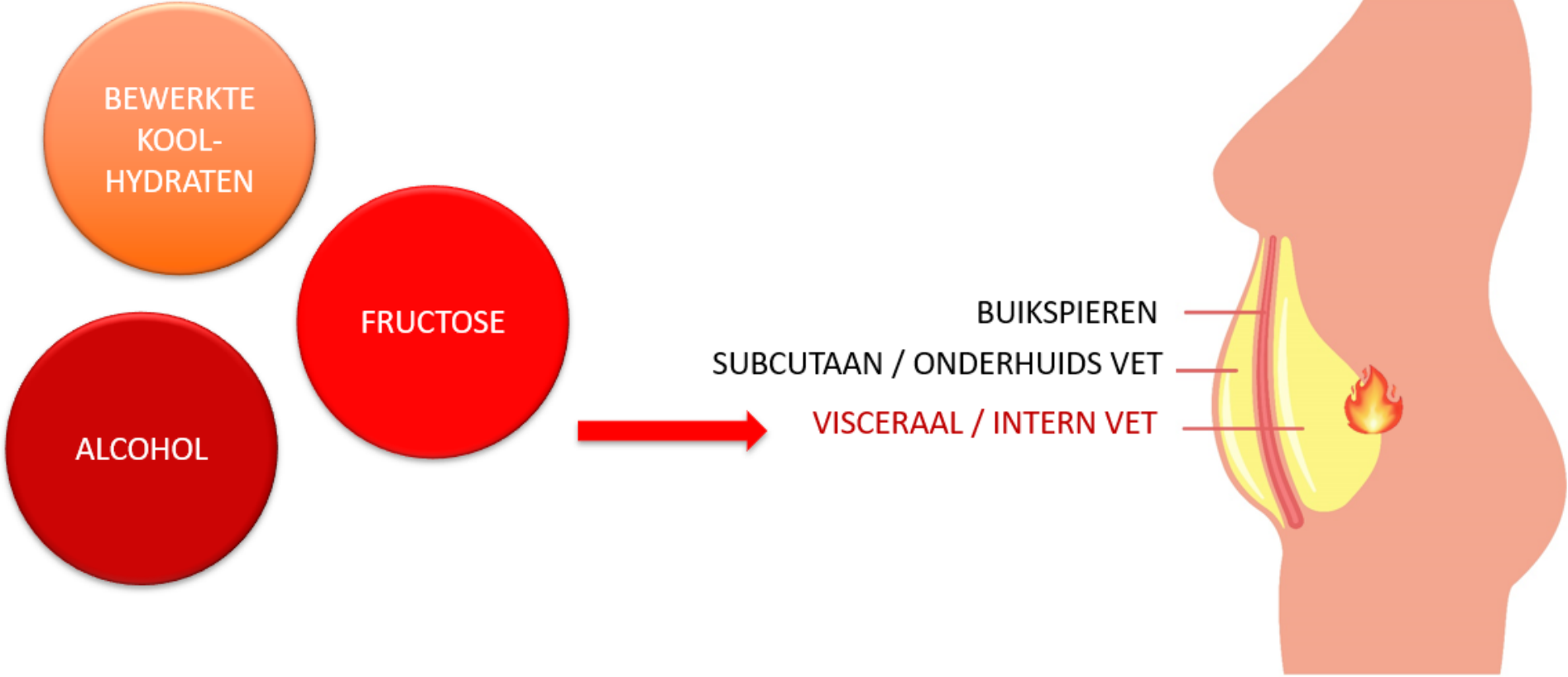
LDL 3,5 mmol/l
Klein en compact

● = cholesterol
▲ = triglyceriden



LDL 3,5 mmol/l
Groot en 'luchtig'

STERKE 'VERVETTERS':

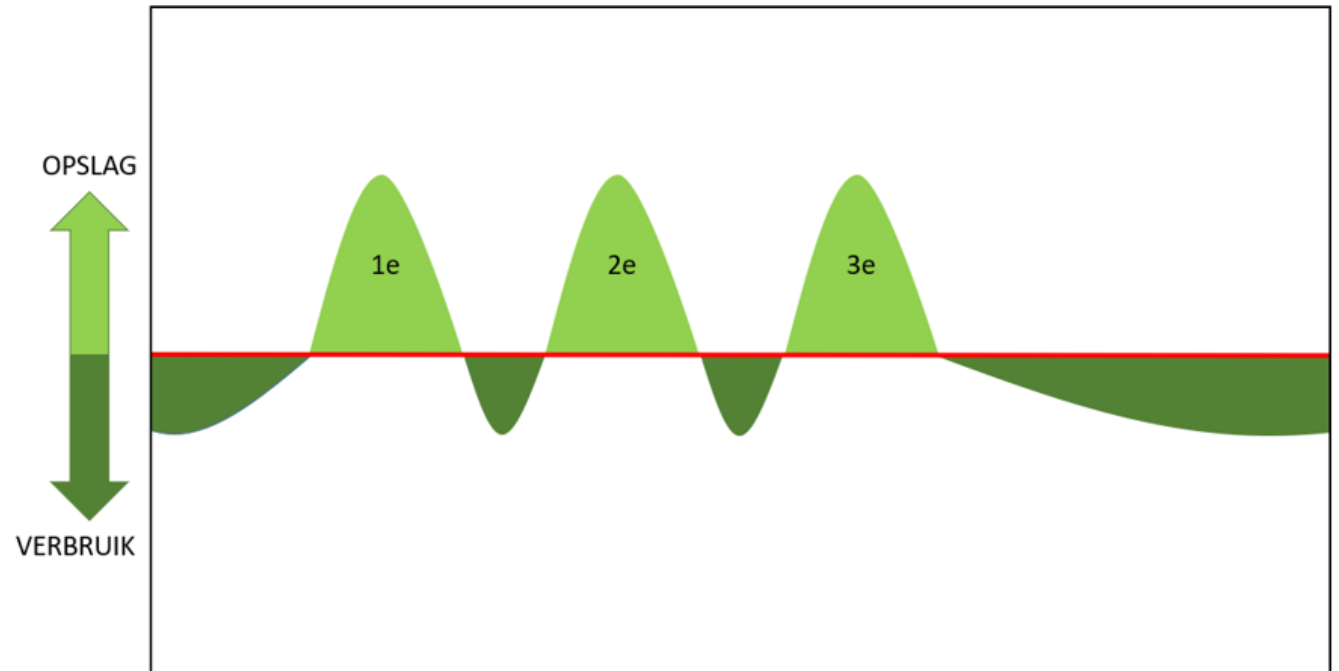


Hoe werkt voedingstherapie MetS/diabetes?

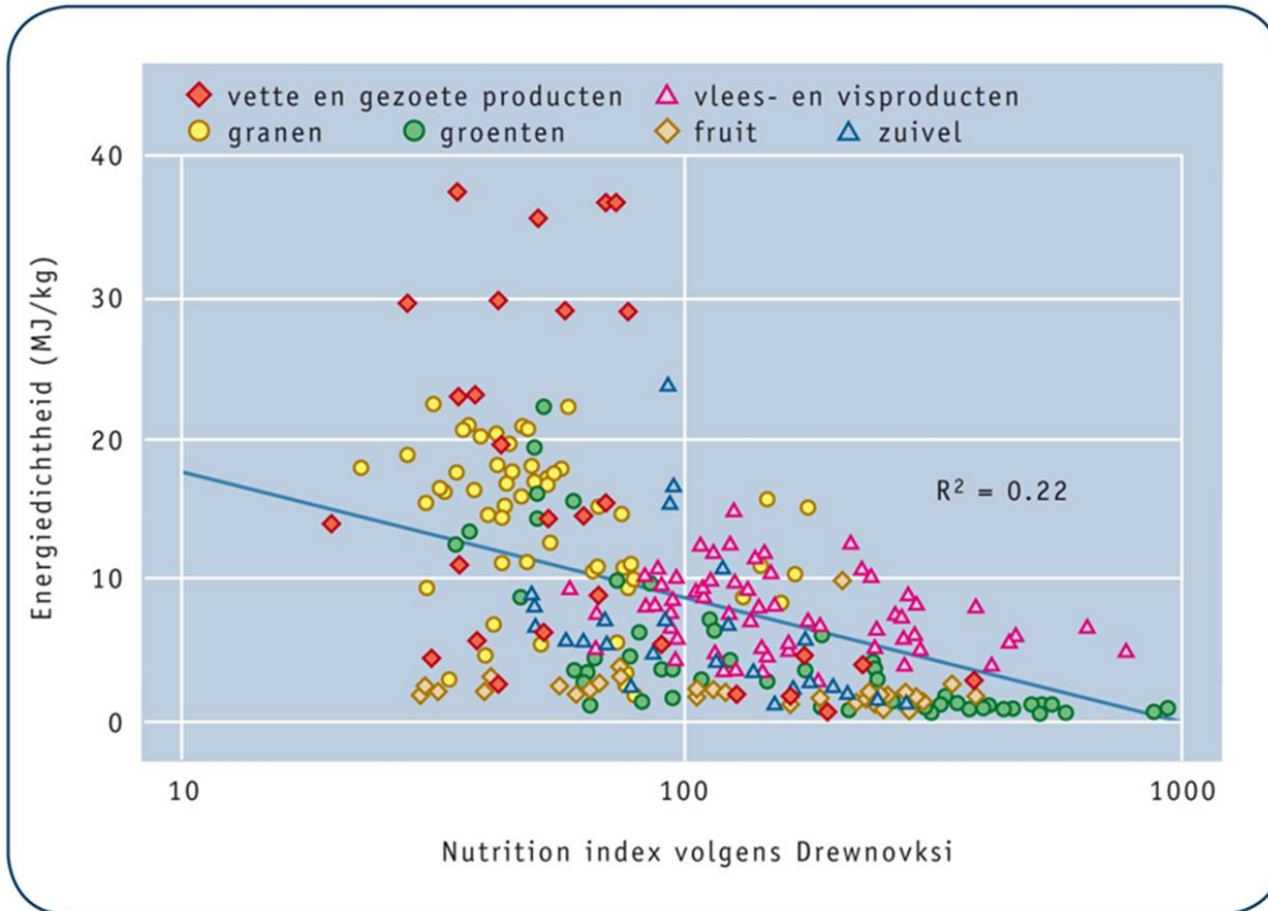
Tappen uit de vet tank....



Stoppen met grazen:



Kwaliteit van voedsel is prioriteit:



Kwaliteit in voedsel per 100 kcal:

Totaal	Rang:	
130,50	10,00	Groente
118,00	9,00	Zee voedsel
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

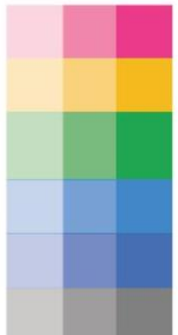
Landmark trial 2018: fenotypering subklassen

DM 2: een heterogene groep

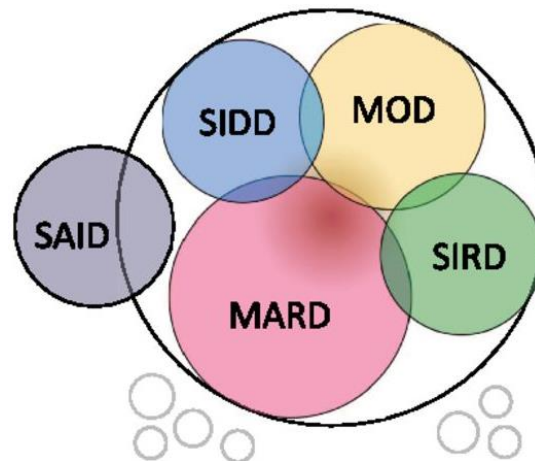
Trial van Ahlqvist et al, lancet diabetes & endocrinology, 2018:

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

Clinical
parameters



Clustering /
Classification



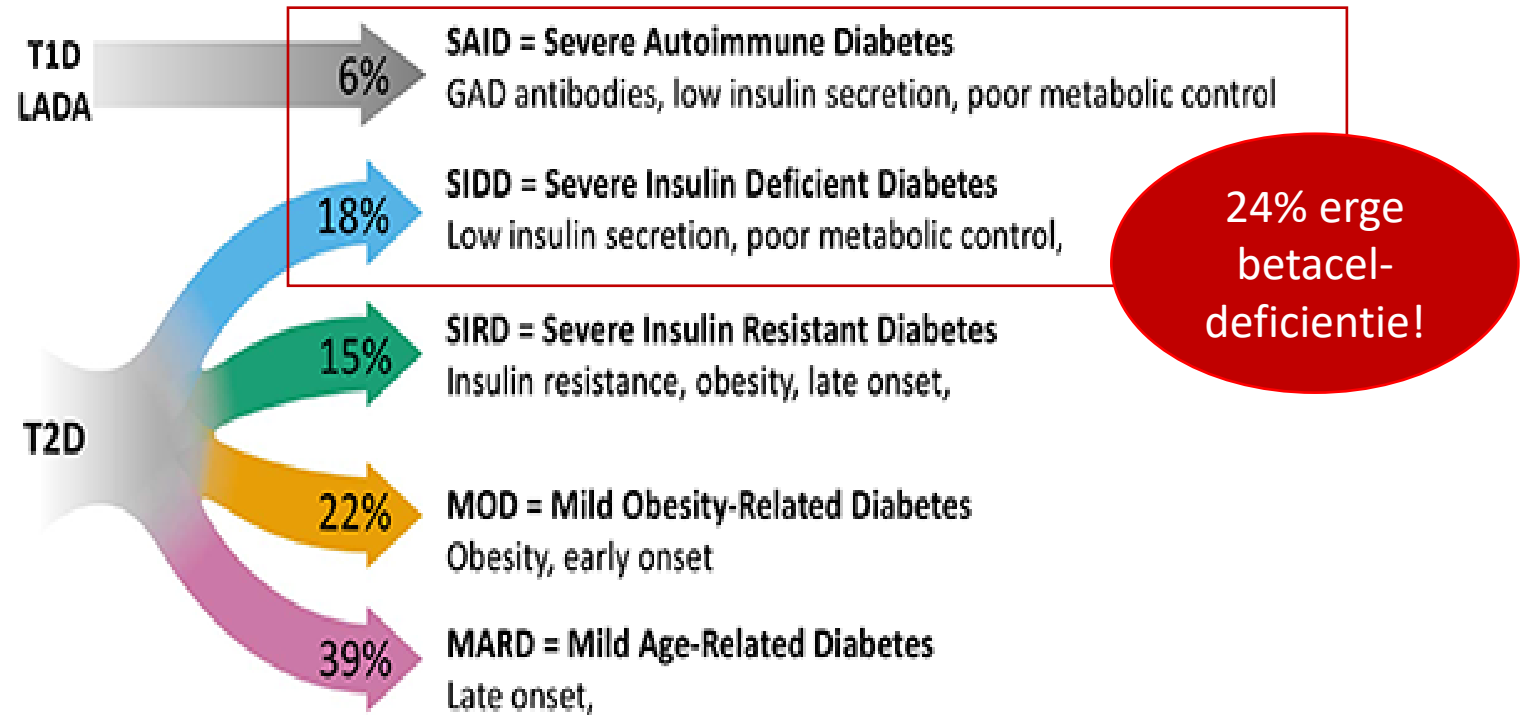
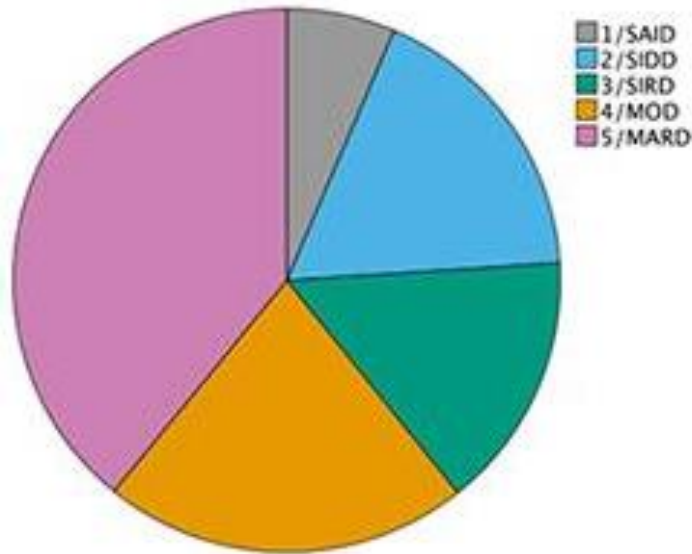
6 variabelen gemeten bij de diagnose:

- 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!

Landmark trial 2018: fenotypering subklassen

New classification of diabetes



Karakteristieken subklassen Ahlqvist

(let op *overlap...*)

	Leeftijd bij diagnose	HbA1c bij diagnose	BMI	HOMA2-IR	HOMA2-B (%)
SAID	50	80	25	2,2	57
SIDD	57	102	29	2,5	48
SIRD	65	54	34	5,5	150
MOD	49	58	36	3,4	95
MARD	67	50	28	2,6	87

← Over productie van insuline !!

Toelichting HOMA2 calculator:

- **HOMA2-B**: % van 'normale' bètacelfunctie, gemeten bij een jong en gezond persoon. 100% is ref waarde.
- **HOMA2-IR** (insulineresistentie): $\leq 1,0$ is normaal, > 2 is insulineresistentie, > 3 is ernstige insuline resistentie.

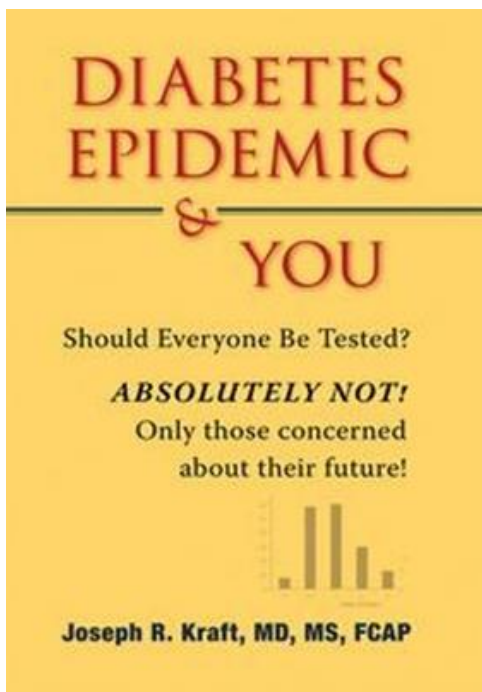
Diabetestypering ook bij bestaande patiënten bruikbaar

- 2290 patiënten met DM2, gemiddelde diabetesduur 7,9 jaar
- Verwezen naar Steno Diabetes Centre Copenhagen
- Onderverdeling m.b.v. leeftijd bij diagnose, diabetesduur, HbA1c, BMI, HOMA2-B, HOMA2-IR, anti-GAD65

Categorie	%	
Auto-immuun insulinedeficiëntie	3	} Insulinedeficiëntie 25%
Insulinedeficiëntie zonder auto-antistoffen	22	
Insulineresistentie met korte ziekte duur	21	} Insulineresistentie 75%
Insulineresistentie met lange ziekte duur	32	
Metabool syndroom	22	

Nuchtere insuline: wat is normaal?

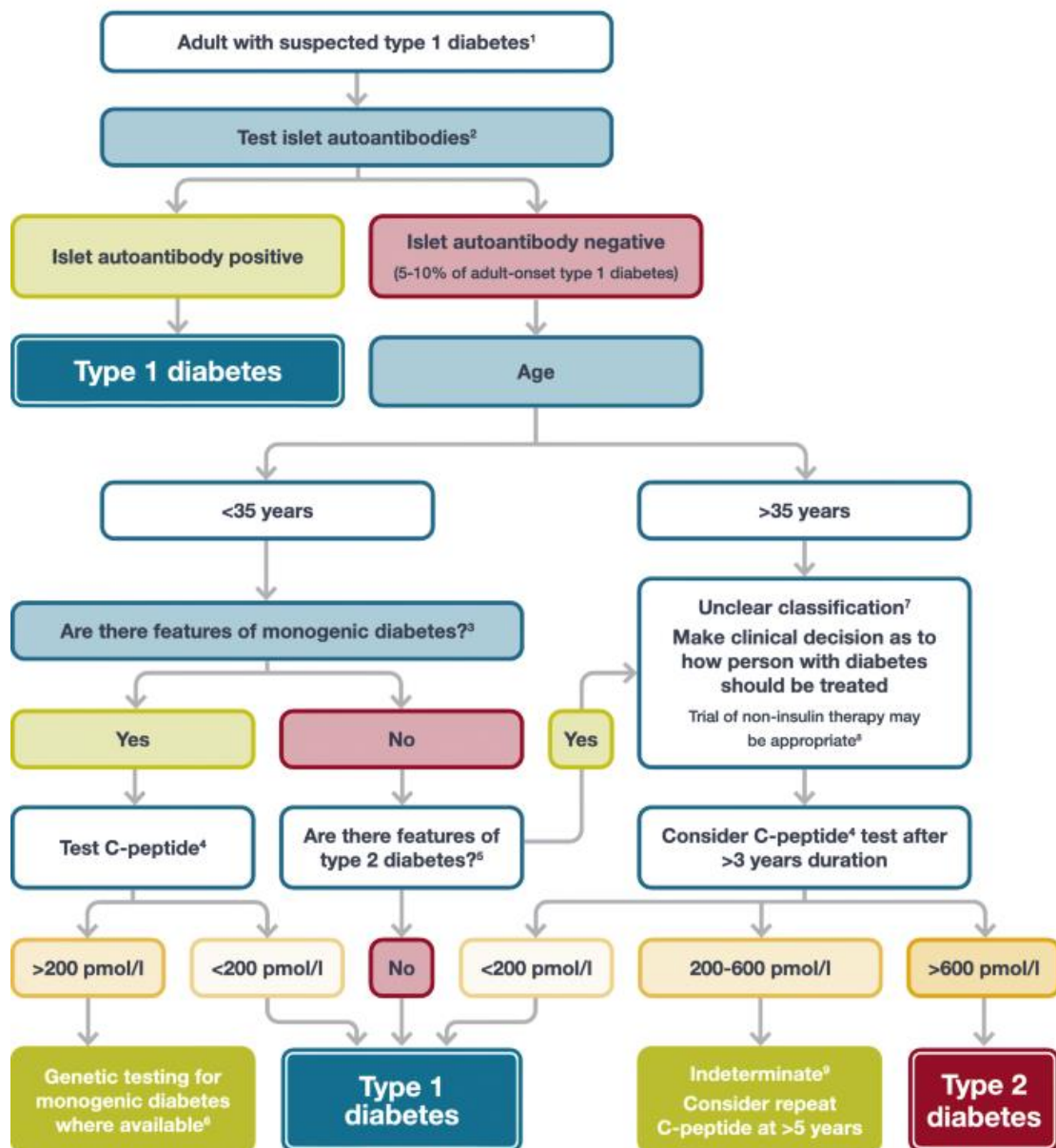
Kraft (n=14384)



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 (hyper insulinemie)
Gem= 5 (SE=0,2) *	N=597	Kraft populatie patroon V (! Hypo insulinemie)
* Volgens Kraft: 'normale nuchtere insuline' varieert tussen '0'-30 micro Units/ml; > 10 is 'verhoogd', maar >30 mE/l is <u>hyper</u> insulinemie.		

diabetes

Flow chart for investigation of suspected type 1 diabetes in newly diagnosed adults, based on data from White European populations



Nuchtere C peptide: interpretatie

Consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 64, 2609–2652 (2021).
<https://doi.org/10.1007/s00125-021-05568-3>

C peptide EN diagnose diabetes:

< 0,2 nmol/l = DM1
 0,2-0,6 nmol/l = onduidelijk
 > 0,6 nmol/l = DM2 -> **maar geen duidelijke grens t.a.v. wanneer hyperinsulinemie ... EN er kan nog steeds sprake zijn van enige mate van (relatieve) deficiëntie...**



1^e Valkuil

Labuitslagen van insuline of
C-peptide beoordelen
ZONDER
de glucose uitslagen*
hierin mee te nemen.....

2^e Valkuil

Er vanuit gaan dat de c-
peptide of insuline uitslagen
altijd **juist/betrouwbaar**
zijn

3^e Valkuil

Aannemen dat nuchtere
waarden (insuline/c-peptide)
een compleet beeld geven m.b.t.
de mate van betacel functie...

*gelijktijdig gemeten!!

(Voorstel) interpretatie nuchtere labuitslagen: C-peptide & insuline

Afkappunten C-peptide *

- **Nuchter hoog:** > 2 nmol/l (bij een veel gebruikte methode) laat zien dat het lichaam flink insuline produceert -> hyperinsulinemie
- **Nuchter zeer laag:** < 0,2 nmol/l én diagnose diabetes -> DM1: Hypo insulinemie (= deficiëntie)
- **Nuchter 0,2-0,6** nmol/l én diagnose diabetes: onduidelijk of er sprake is van DM1. Vermoeden hypo- insulinemie (m.n. bij hoge glucosewaarden...)
- **Nuchter >0,6 (tot 2)** nmol/l én diagnose diabetes: div subgroepen DM2 (deficiëntie e/o resistentie).
- **'Nuchter normale range*:** Gezonde mensen (zonder diabetes) gemiddeld nuchter: 0,26-0,62 nmol/l.

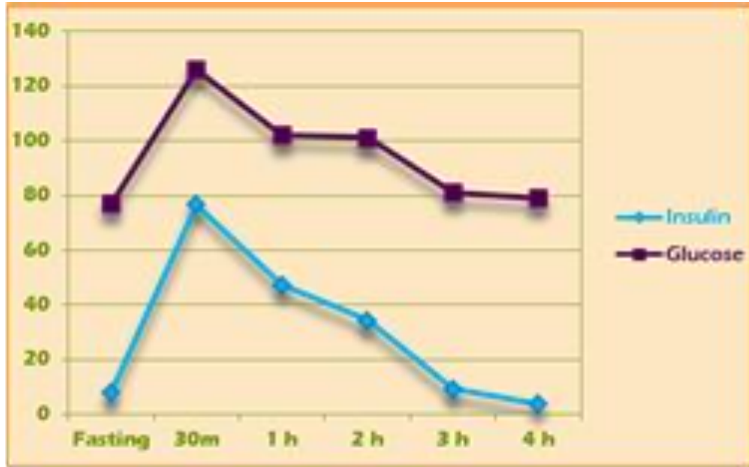
* Let op: De gemeten hoeveelheid C-peptide is afhankelijk van de testmethode. Daarom variëren referentiewaarden van laboratorium tot laboratorium (NVCK.nl)

Afkapwaarden Insuline (Kraft)

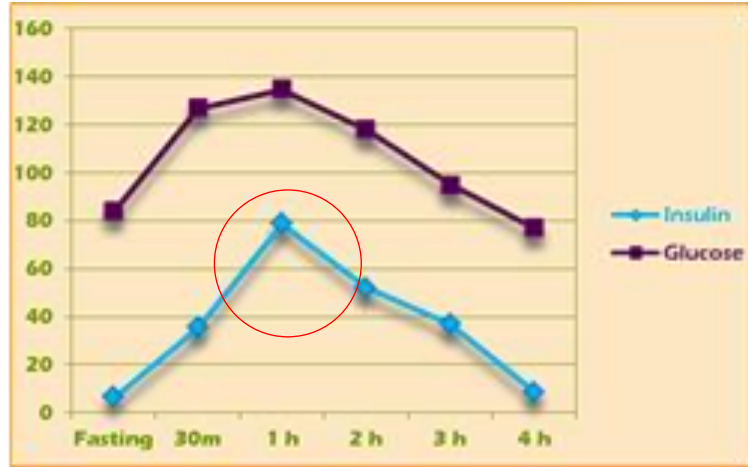
- **Nuchter hoog:** > 30 mE/l = hyperinsulinemie
- **Nuchter verhoogd:** > 10 mE/l (resistentie..)
- **Nuchter 'laag-normale'** (< 10 mE/l) én diagnose diabetes: vermoeden hypo- insulinemie (mn bij hoge glucosewaarden...)
- **Nuchter 'normale'** range: Gezonde mensen (zonder diabetes) gemiddeld nuchter: 8 mE/l. (± 2-3)

Zie protocol
DLAM 2.0 !

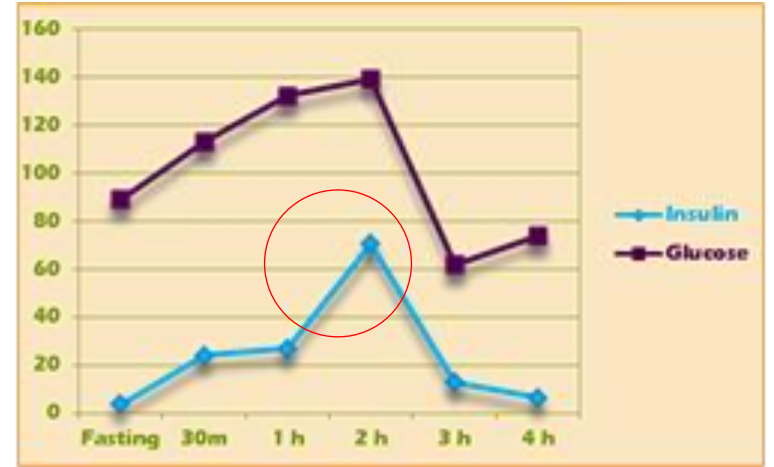
DM2: vertraagde insuline respons !!



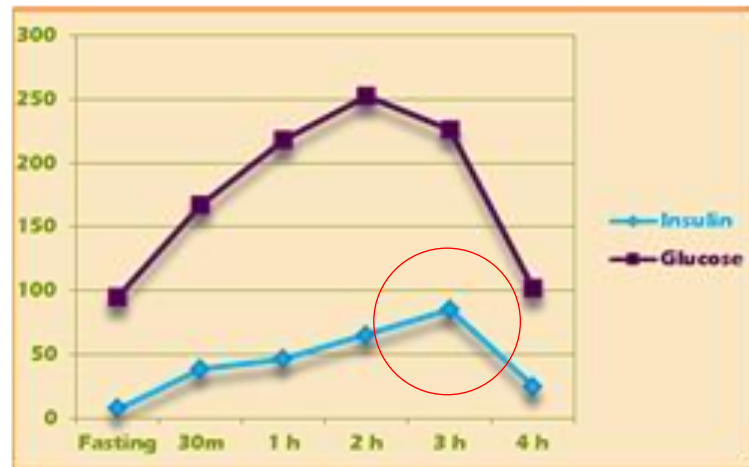
Pattern I: Normal



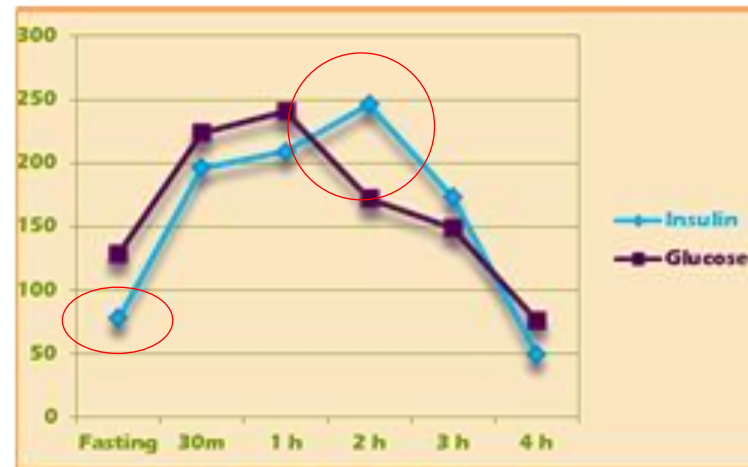
Pattern II: Delayed Insulin Response



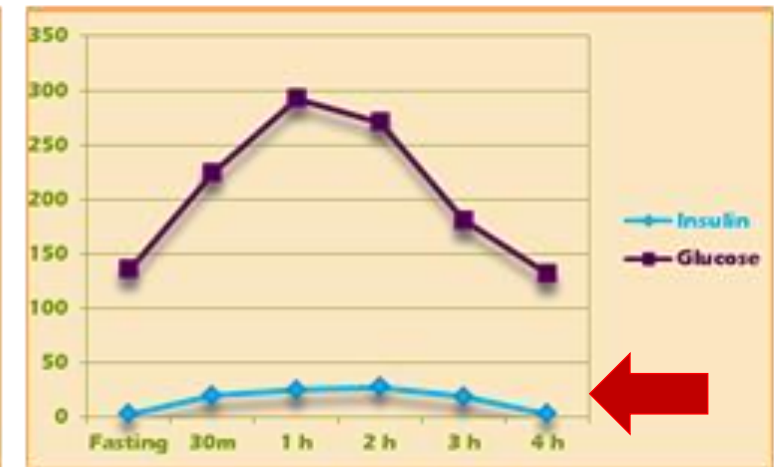
Pattern III-a: Delayed Insulin Response



Pattern IIIb: Delayed Insulin Response



Pattern IV: Hyperinsulinemia



Pattern V: Insulinopenic



Samengevat

- Bij mensen met **zonder diabetes** is de piek van de insuline afgifte na circa 30min
- Bij **DM2** is de piek insuline afgifte vertraagd: pas na 1, 2 of 3 uur...
- De nuchtere waarden geven geen compleet beeld van de betacel functie (mn postprandiaal)

Maar een complete insuline-respons curve is niet makkelijk uitvoerbaar & kostbaar ->

- Dus: hoe ver kunnen we komen met **alleen nuchtere waarden?**

Diabetes remissie

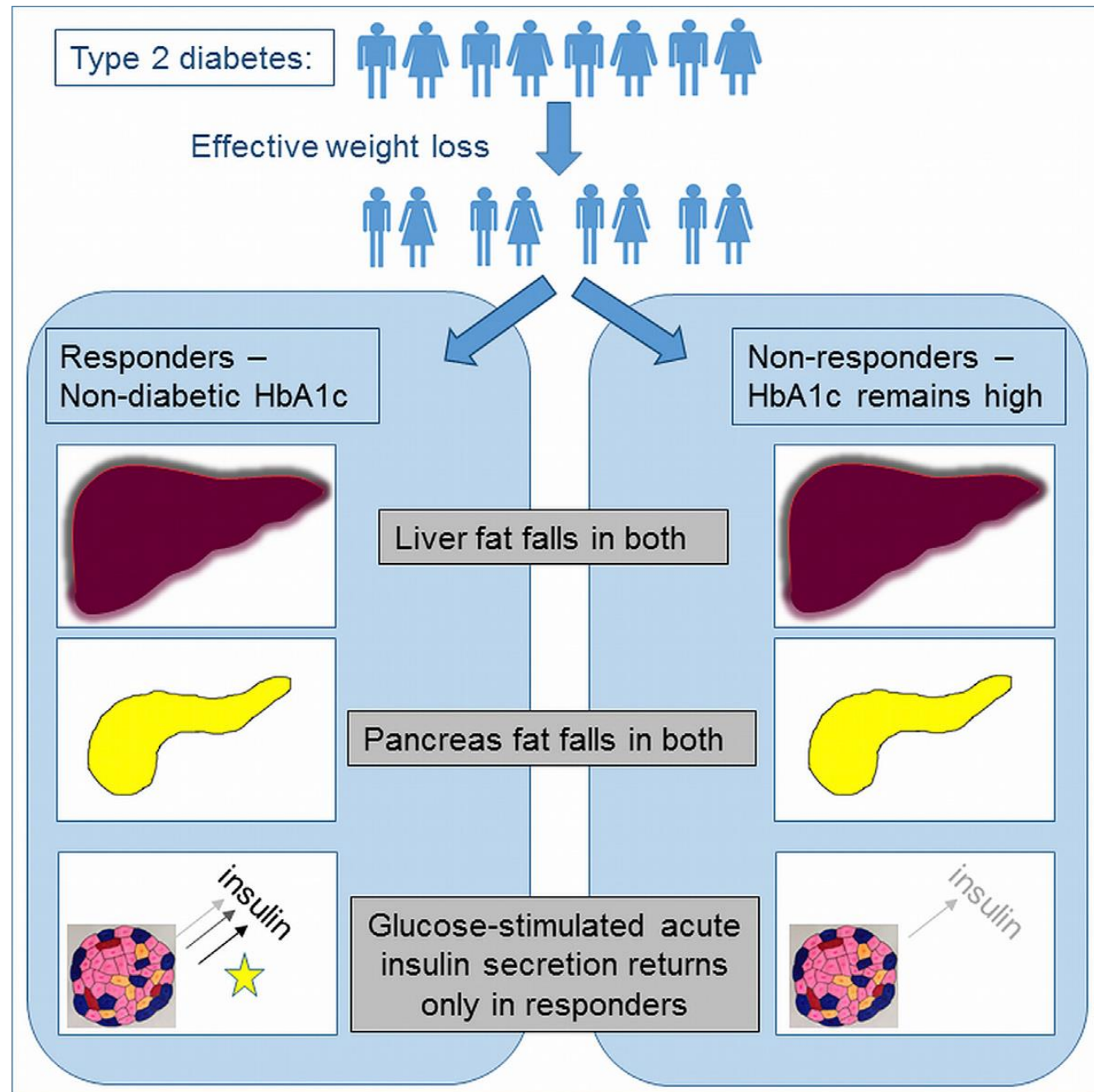
Taylor: Beta cel herstel is de sleutel tot remissie

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

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

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.



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 (!)

