

Even voorstellen

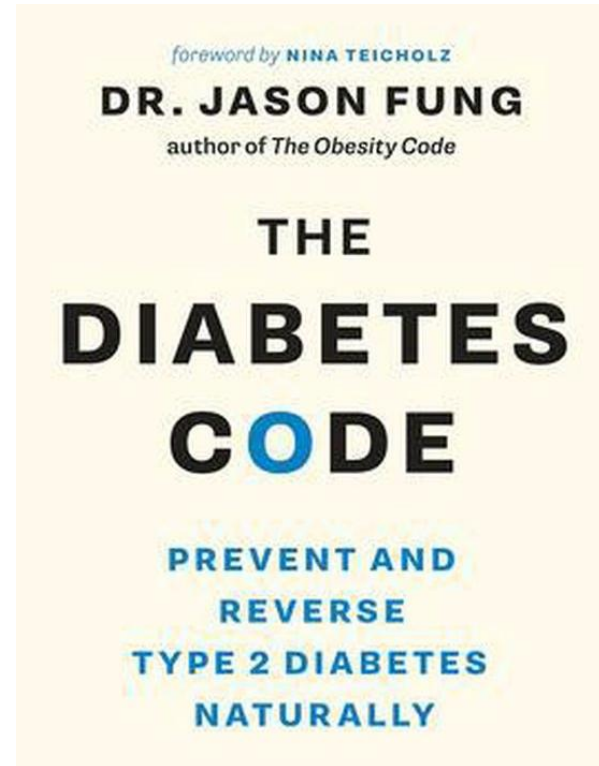
Anne margreeth Krijger

- Apotheker bij Academische apotheek Stevenshof & SIR institute for Pharmacy Practice and Policy Leiden & KCenE
- Focus op diabetes en leefstijl: onderwijs & nascholingen, richtlijnen, NDF en WAR DF.
- Projectleider: diabetypering en leefstijl als medicijn (2019)
- Voorzitter SIG diabetes & NDF werkgroep leefstijlinterventies bij diabetes



Persoonlijke ervaring diabetes & leefstijl





1e eye opener

2e eye opener:
DM2 is
een heterogene
groep



Project: Diabetypering en leefstijl als medicijn

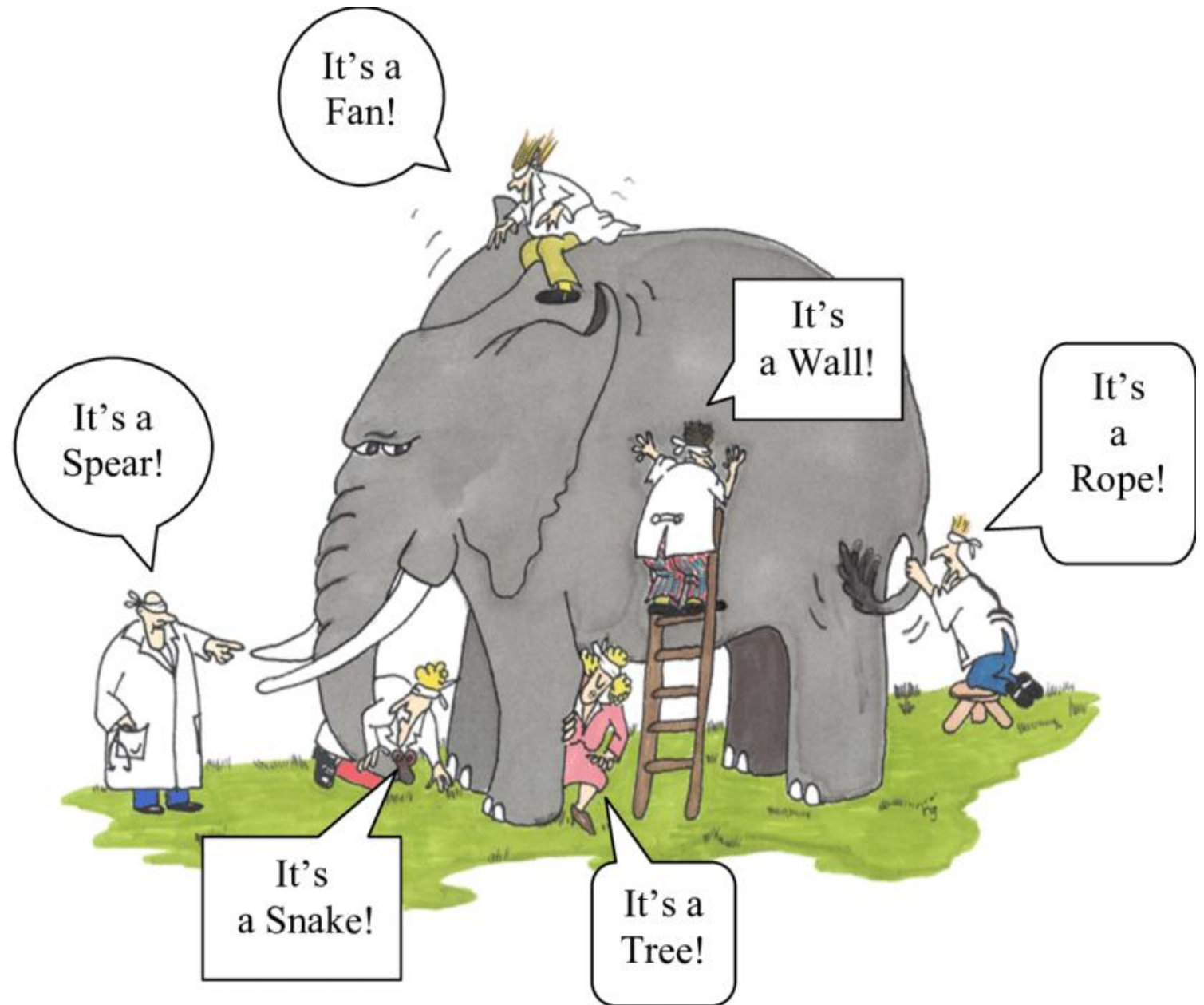
van het een komt
het ander....



Le Apo

DE LEEFSTIJLAPOTHEKER

3e eye opener:
metabole
gezondheid is het
doel van de diabetes
behandeling.... (nie
t alleen glucose
regulatie !)



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 -14.30 Diabetypering
- 14.30-15.15 Wat werkt als voedingstherapie bij MetS?
- 15.15-15.30 SGLT-2, KH beperking en DKA
- 15.30-15.45: Pauze
- 15.45-16.00: 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

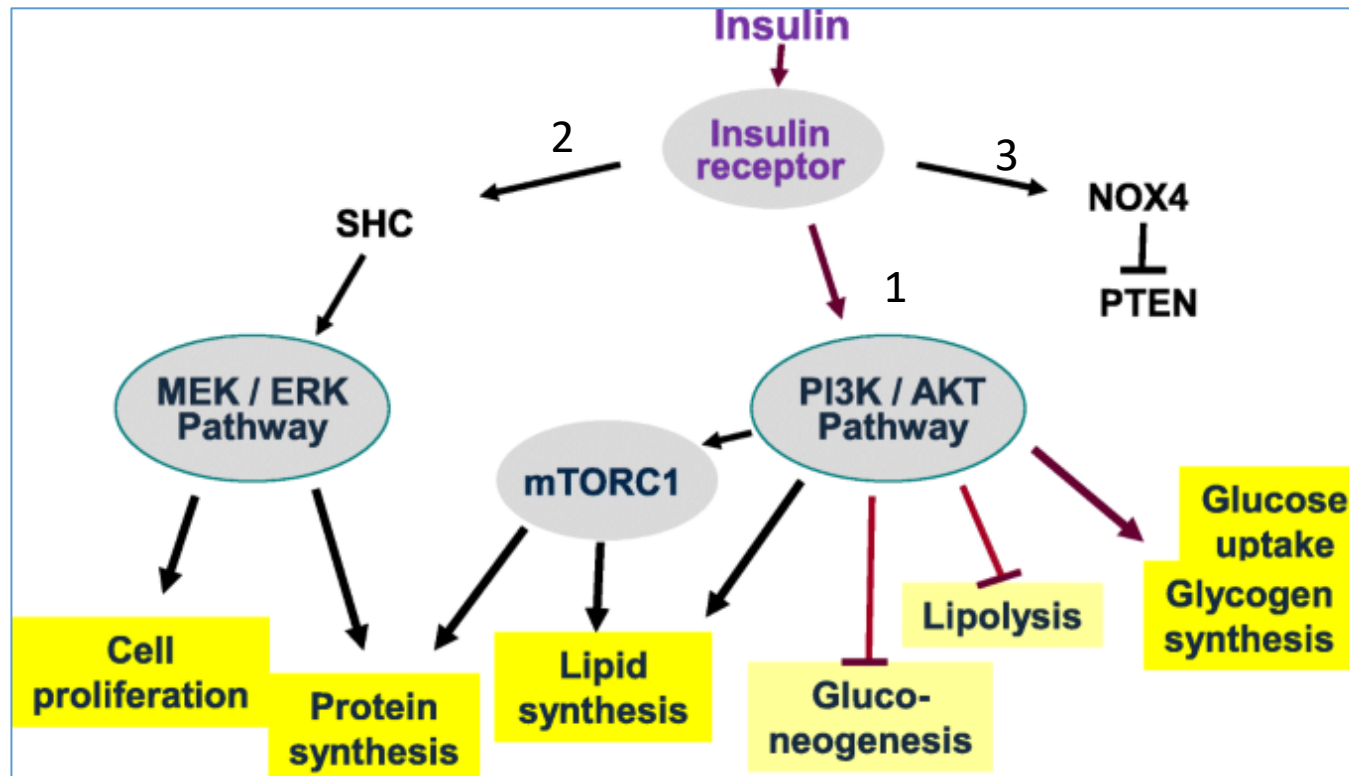


Even opfrissen: Wat is de invloed van insuline?

Noem minimaal
5 effecten



Metabole signaalwerking insuline: via 3 routes



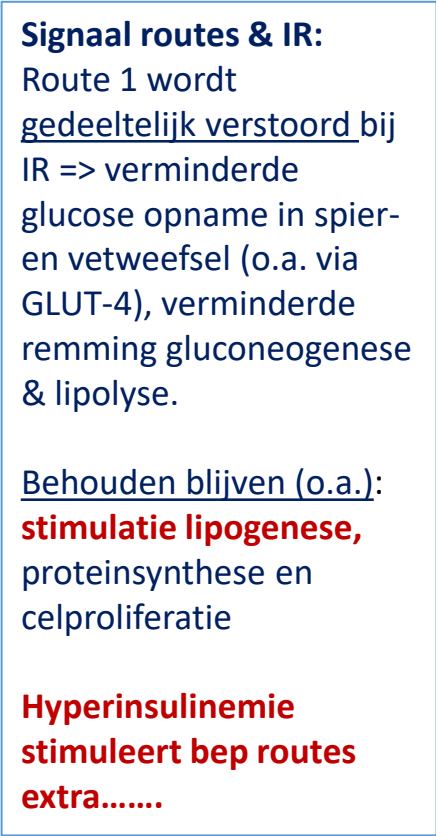
Signaal routes insuline:

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 !

Hyperinsulinaemia



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

Wat is het gevolg?

Hoge(re) insuline
spiegels

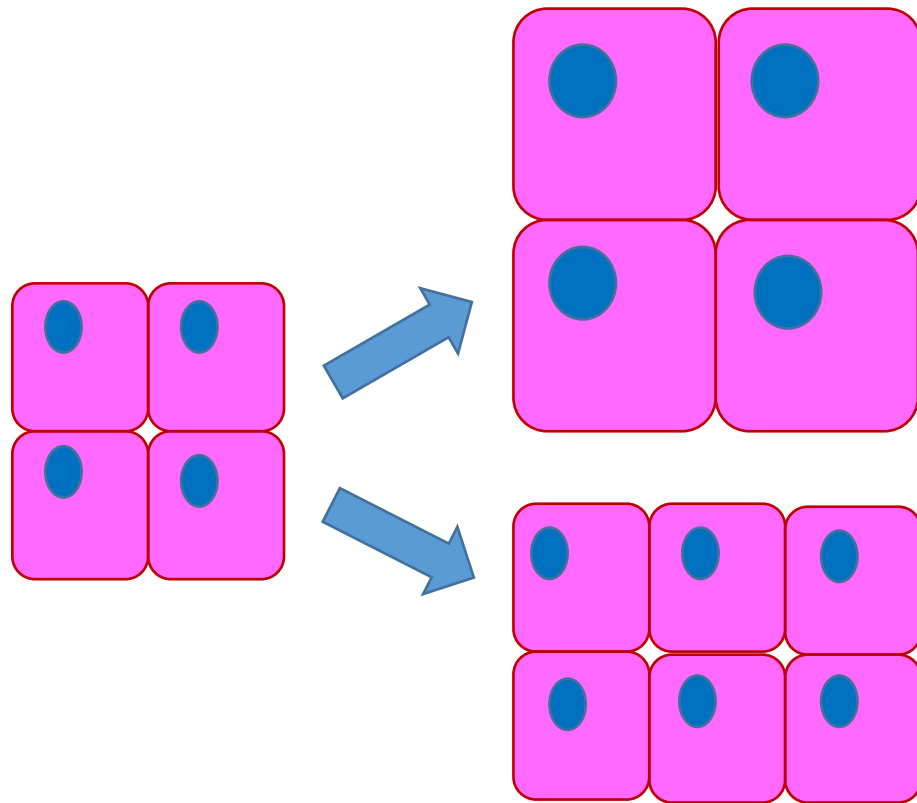
(endo- en/of
exogeen)

icm SEIR

resulteert in ... ->



Vetcellen kunnen 2 dingen doen: vermeerderen of opzwellen



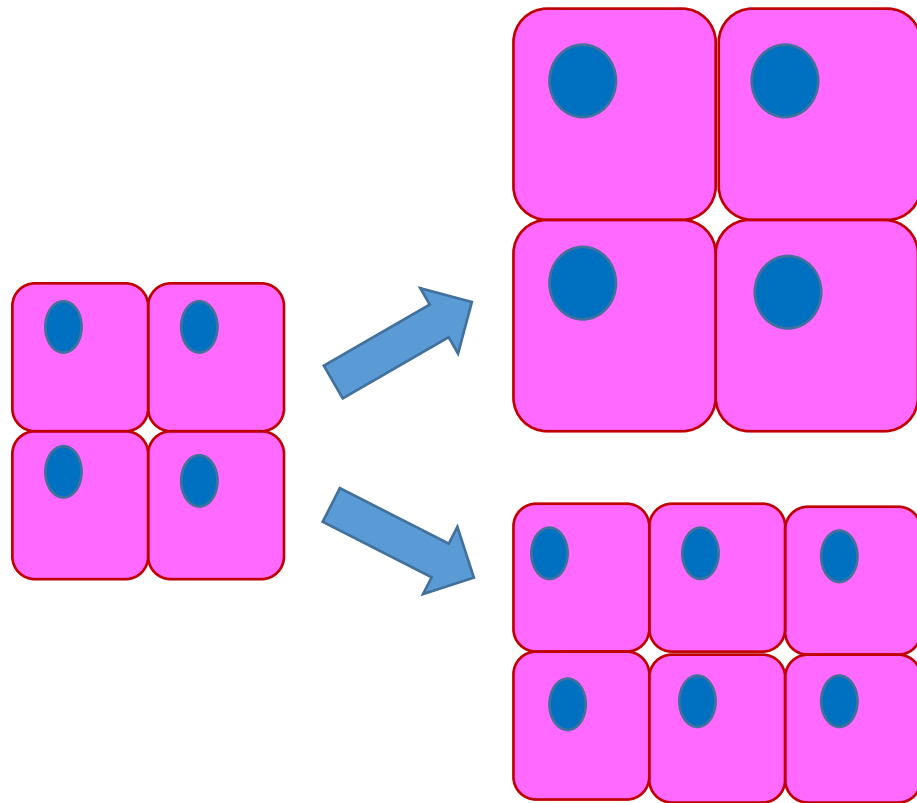
**Hypertrofie =
opzwellen**

!! Subcutane vetcellen
kunnen opzwellen tot 3x
hun grootte [2]

**Hyperplasie =
vermeerderen.**

!! Slechts 10% van de
subcutane vetcellen wordt
jaarlijks vernieuwd op
volwassen leeftijd !! [2]

Opzwellen vetcellen is metabool **ongunstiger**



Hypertrofie=

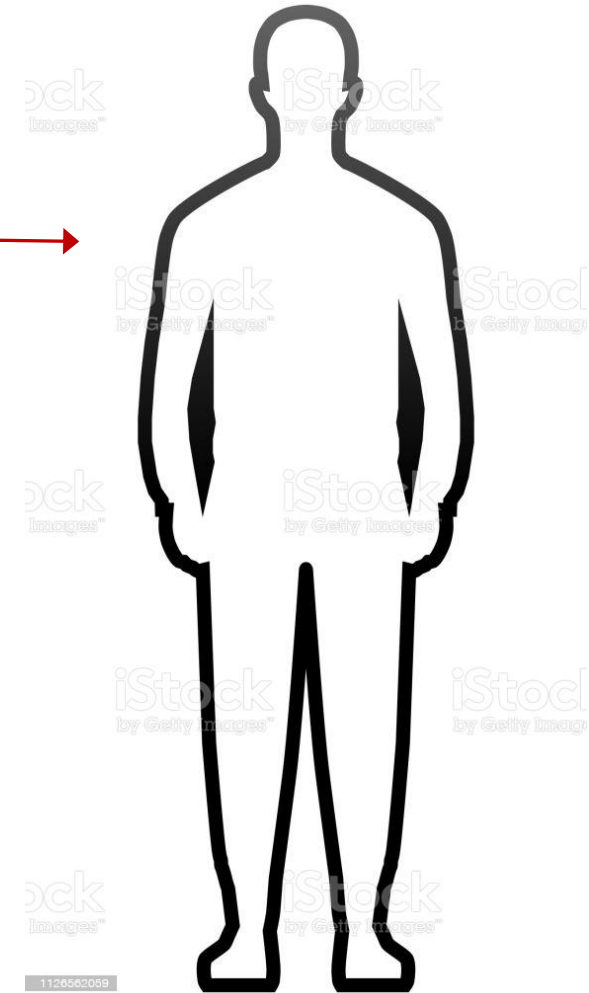
Minder & grotere
vetcellen,

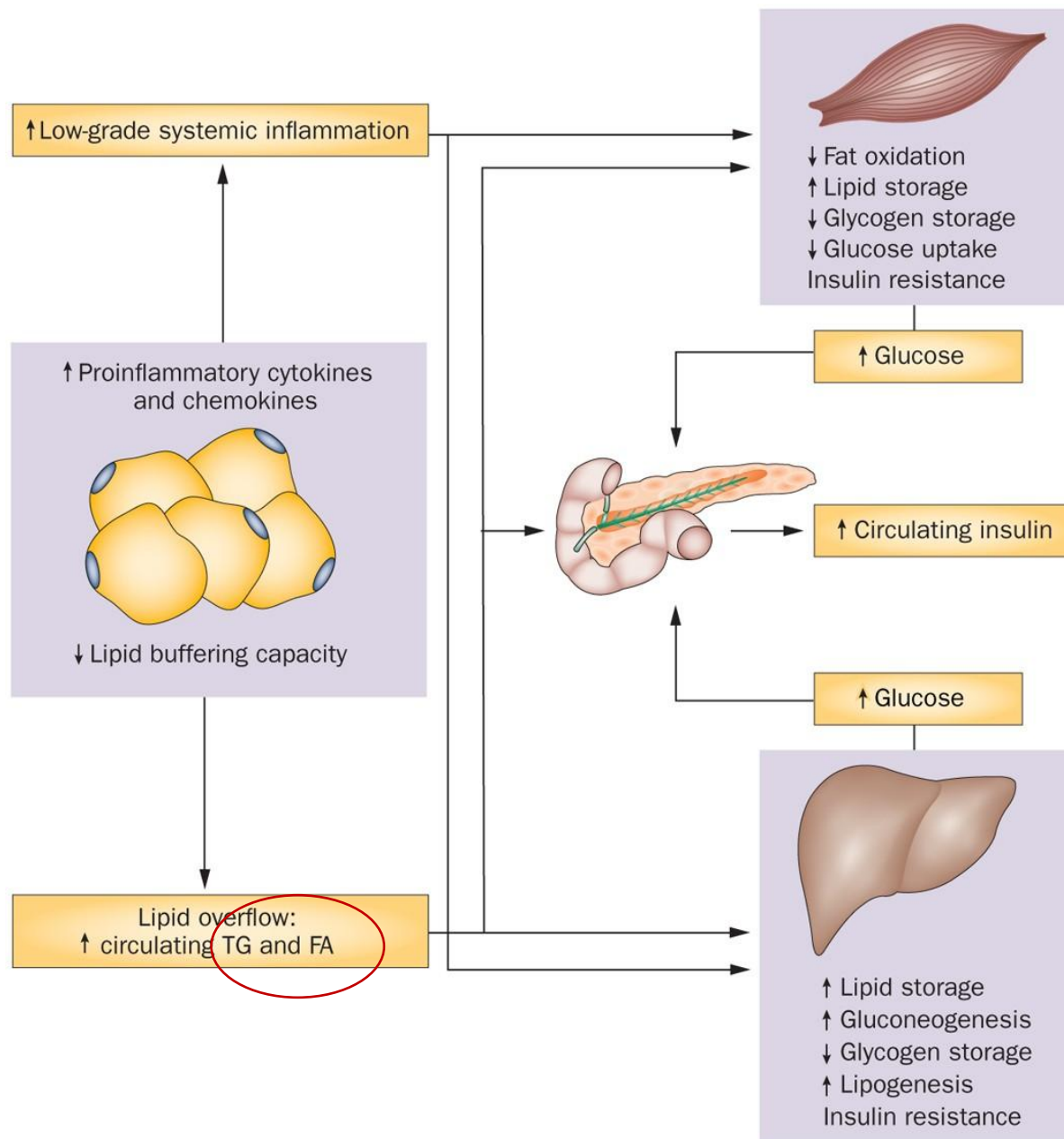
insuline resistent,
'ongezond vet':

Lekkende vetten +
Lekkende (inflammatoire)
eiwitten.

Hyperplasie=

Meer & kleine
vetcellen,
insuline gevoelig,
'gezond vet'.





Ongezonder 'lekkend' vetweefsel:

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

EN

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

NB: bij overmaat epicardiaal vet (hart) -> hoger risico CVD en AF [2].

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

Het volgende stadium: verergering van insuline resistentie!

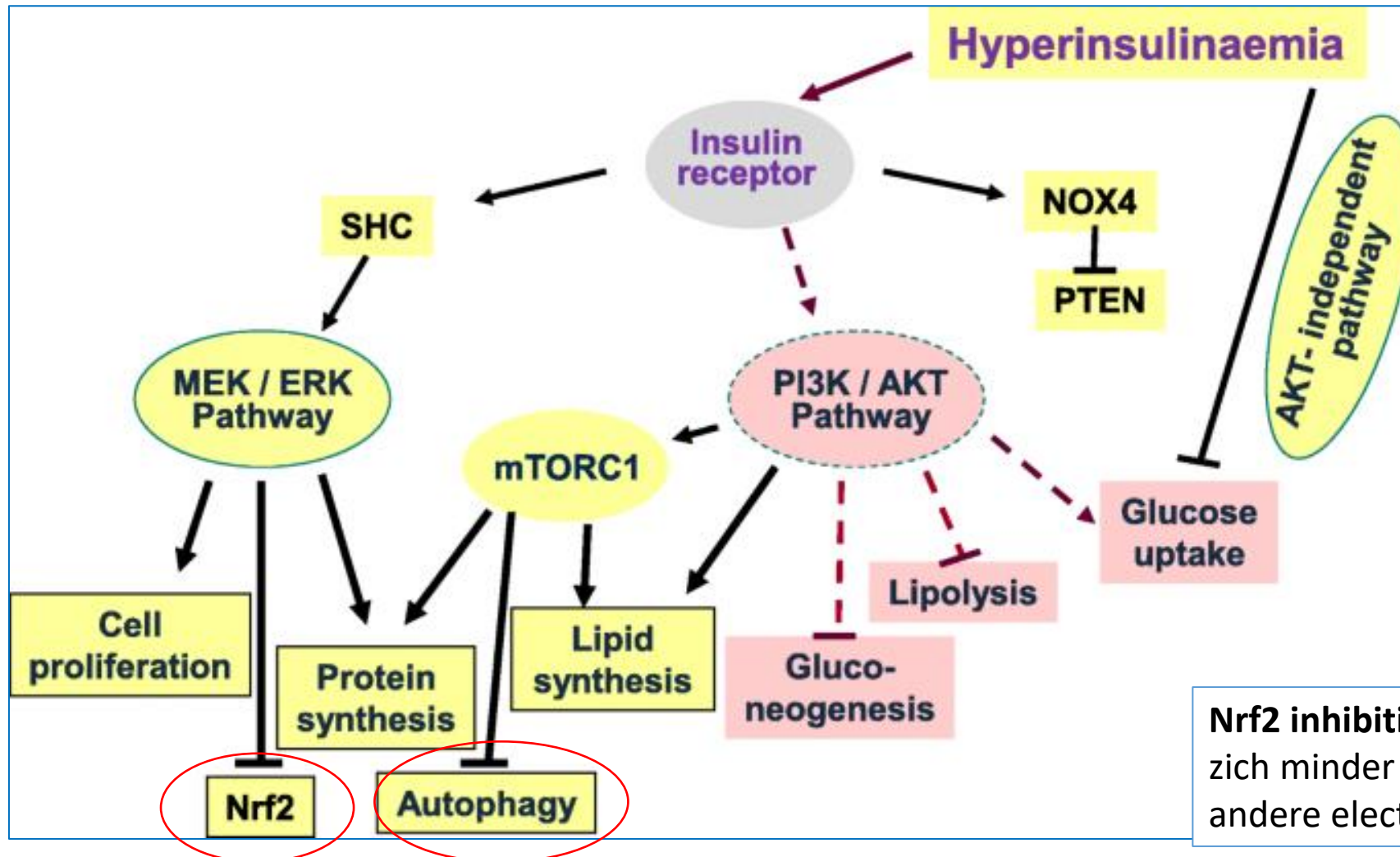


Dit proces
kan
soms
jaren
duren...

BUT WAIT
There's more.



Want hyperinsulinemie doet nog méér.....

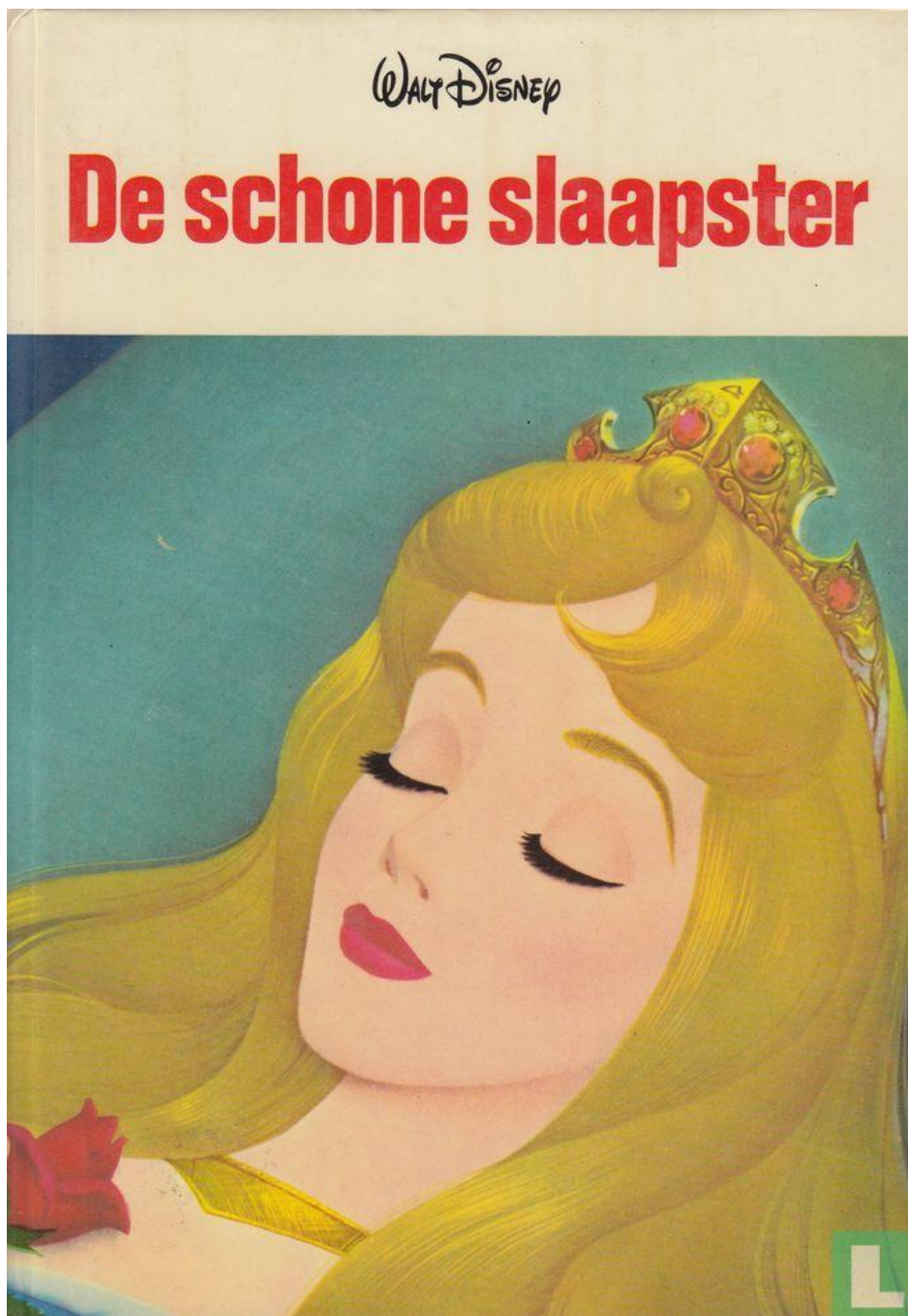


Inhibitie autofagie -> Gevolg: intra cellulaire schoonmaak (mislukte eiwitten, **beta-amyloid**, mitochondriën etc) wordt geremd.

IDE

NB. Slapen = vuilnis wegbrengen!!

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



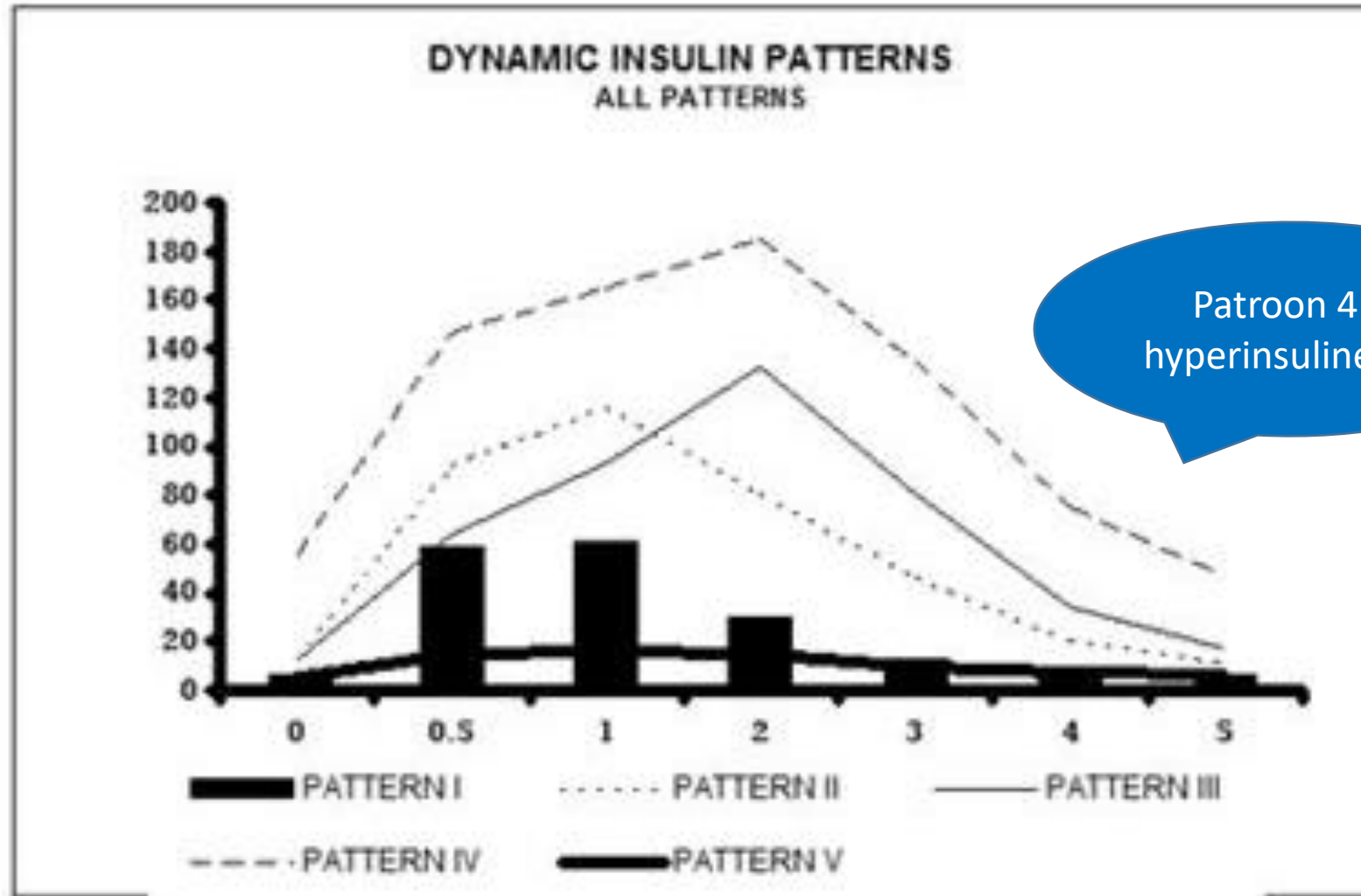
Inhibitie autofagie ->
Gevolg: intra cellulaire
schoonmaak (mislukte
eiwitten, **beta-**
amyloid, mitochondriën
etc)
wordt geremd.

IDE

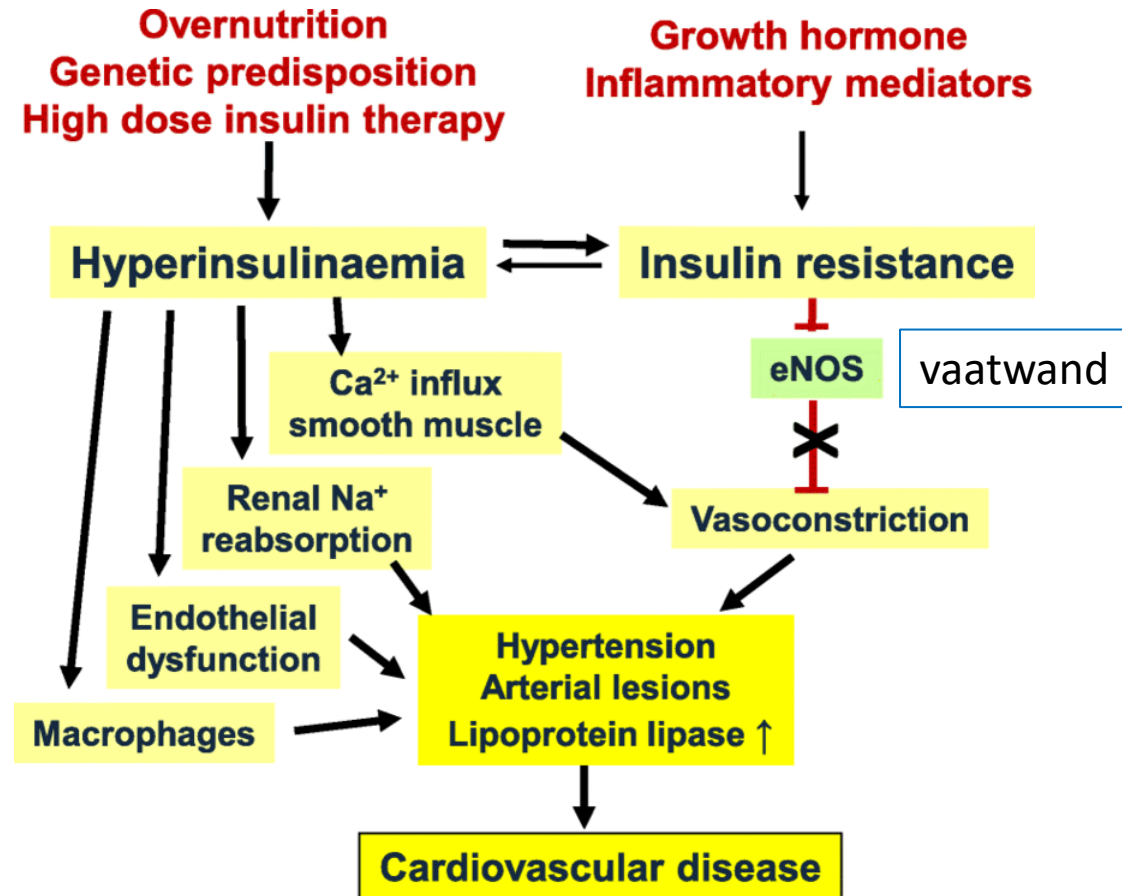
NB. Slapen = vuilnis
wegbrengen!!

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

Joseph Kraft: Orale glucose tolerantie test 14384 mensen:



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 -> arteriële laesies en ↑ lipoprotein lipase

Samengevat (onthoud:)



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

- Toename vetaanmaak (waardoor toename IR), celproliferatie
- Remming autofagie
- Stijging bloeddruk, arteriële laesies & lipoproteïn lipase: cardiovasc. ziekte↑

Zijn hier nog vragen over?





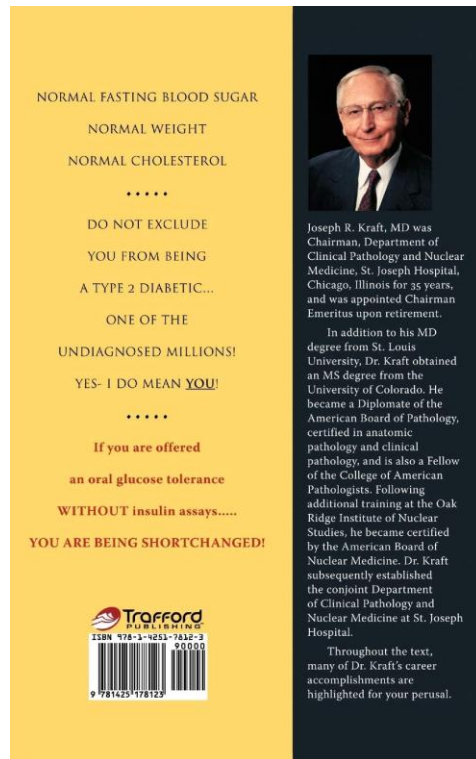
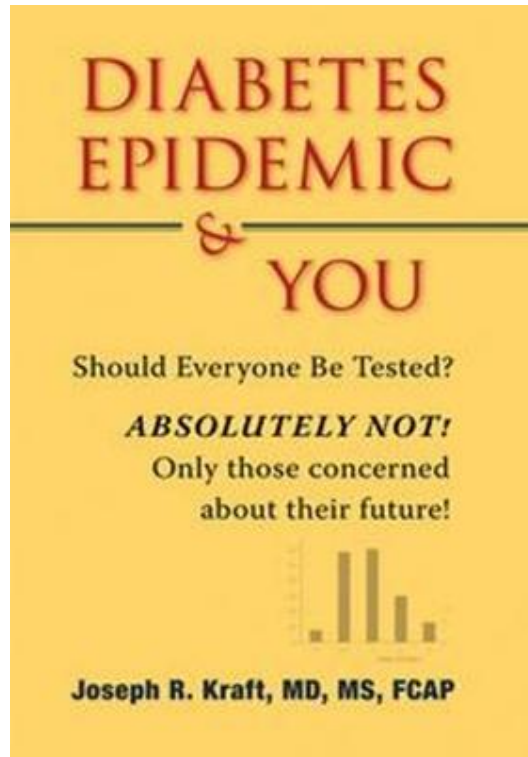
Wanneer spreek je nou van
'Hyperinsulinemie?'
&
Wanneer treden de effecten
in van hoge(re) insuline
spiegels?



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



Dr. Joseph Kraft



Joseph R. Kraft, MD was Chairman, Department of Clinical Pathology and Nuclear Medicine, St. Joseph Hospital, Chicago, Illinois for 35 years, and was appointed Chairman Emeritus upon retirement.

In addition to his MD degree from St. Louis University, Dr. Kraft obtained an MS degree from the University of Colorado. He became a Diplomate of the American Board of Pathology, certified in anatomic pathology and clinical pathology, and is also a Fellow of the College of American Pathologists. Following additional training at the Oak Ridge Institute of Nuclear Studies, he became certified by the American Board of Nuclear Medicine. Dr. Kraft subsequently established the conjoint Department of Clinical Pathology and Nuclear Medicine at St. Joseph Hospital.

Throughout the text, many of Dr. Kraft's career accomplishments are highlighted for your perusal.



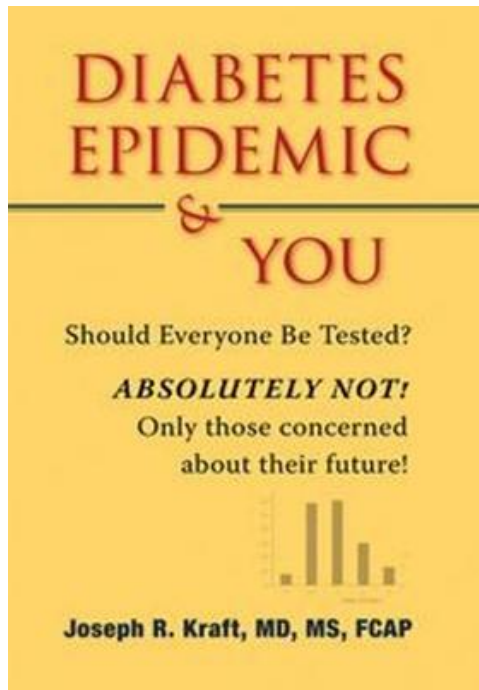
OGTT

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

diabetes

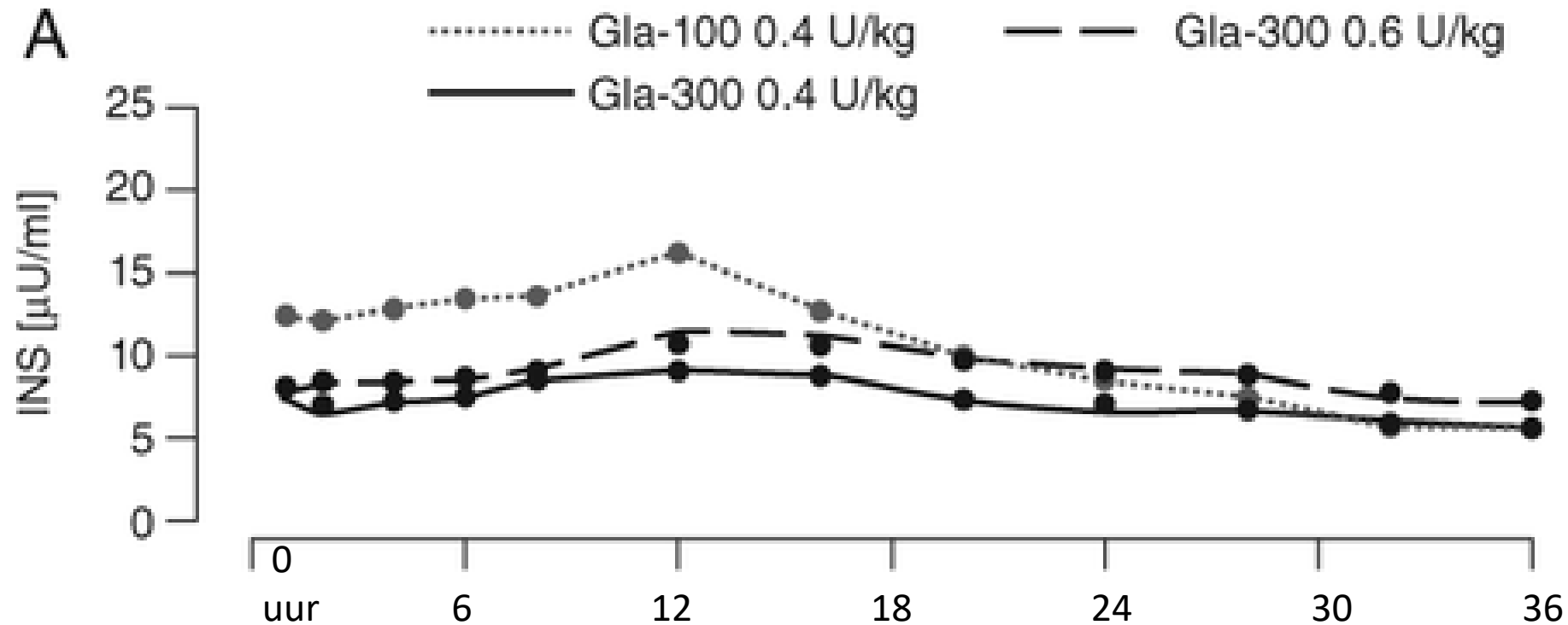
* Volgens dr. Kraft: 'normale nuchtere insuline' varieert tussen '0'-30 micro Units/ml.
Maar >30 is hyper insulinemie!

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?

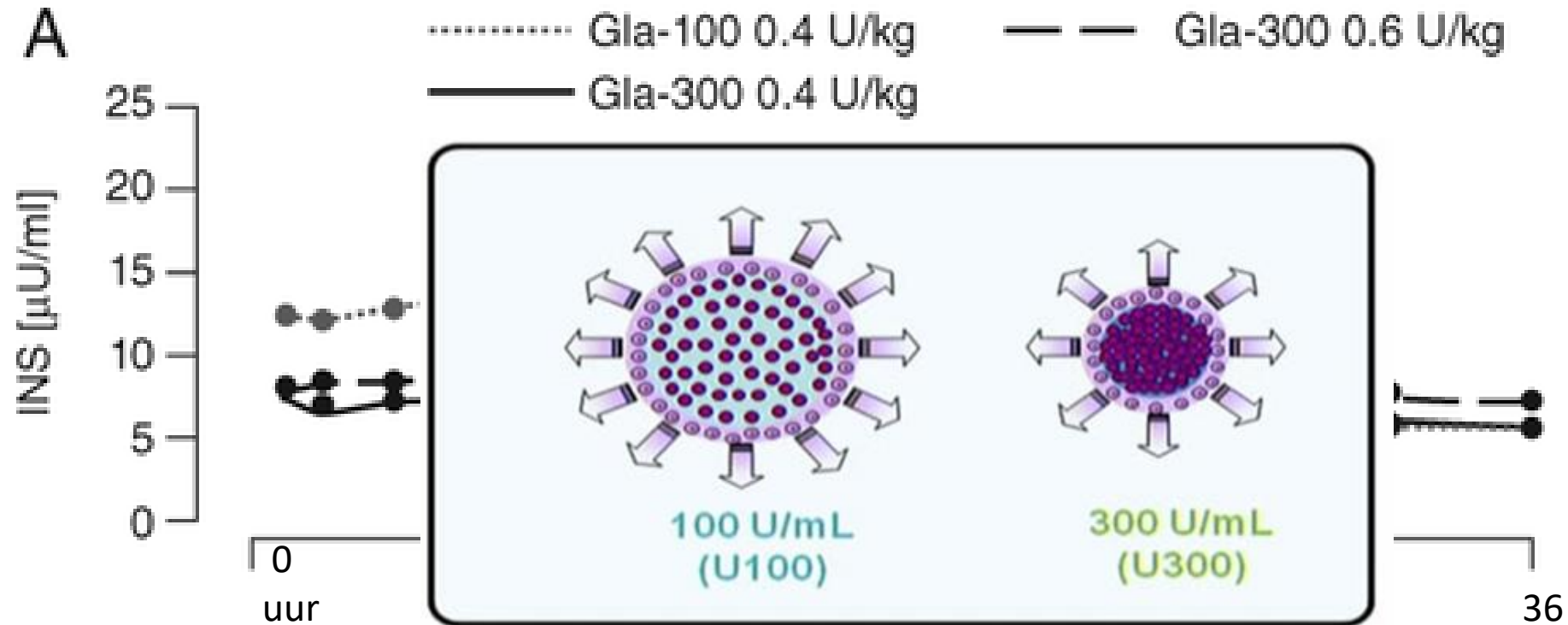


0,4 E/kg
injectie glargine
geeft per 24 uur (!)
een verhoging van
de nuchtere/basale
insuline van
6-8 mE/L (Gla-300)
of
9-16 mE/L (Gla-100)

NB DM1 populatie

Dus bij DM2 laat je hiermee ook de nuchtere insulinewaarden stijgen,
maar je onderdrukt misschien ook deels de endogene insuline afgifte..

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



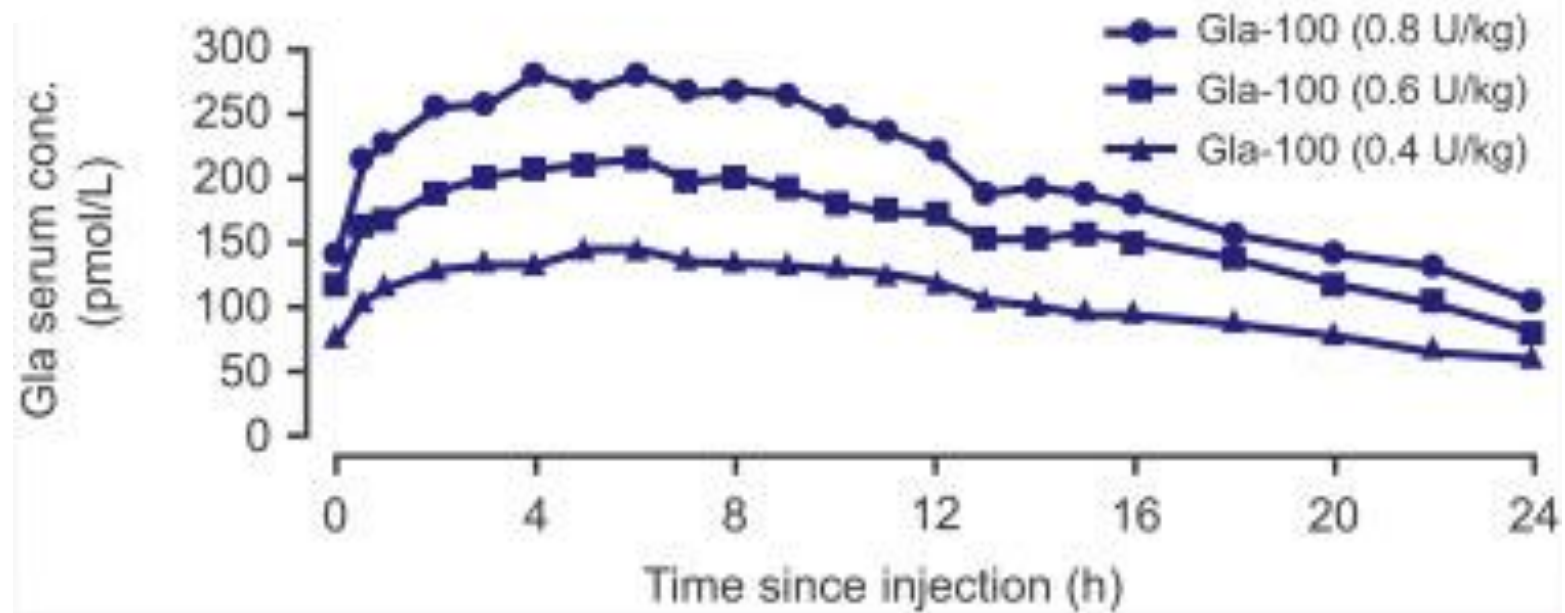
0,4 E/kg
injectie glargine
geeft per 24 uur (!)
een verhoging van
de nuchtere/basale
insuline van
6-8 mE/L (Gla-300)
of
9-16 mE/L (Gla-100)

NB DM1 populatie

Dus bij DM2 laat je hiermee ook de nuchtere insulinenwaarden stijgen,
maar je onderdrukt misschien ook deels de endogene insuline afgifte..

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

Insuline van pmol/l -> mE/l. delen door 6,945!



Bij persoon van 80kg:

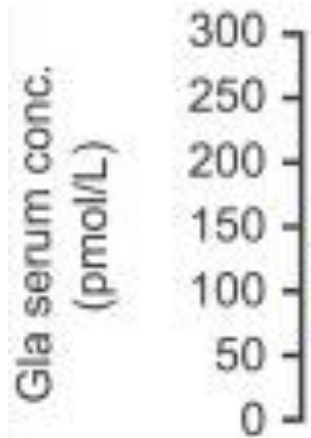
- 64 E glargine (0,8)
- 48 E glargine (0,6)
- 32 E glargine (0,4)

Serum glargine conc's na injectie:

- 64^E inj. geeft 21 tot 40 mE/l
- 48^E inj. geeft 17 tot 29 mE/l
- 32^E inj geeft 8 tot 18 mE/l

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

Insuline van pmol/l -> mE/l. delen door 6,945!



Veel mensen met DM2 spuiten meer
dan 0,4 eenheden/kg per dag.....

Bij persoon van 80kg:

- 64 E glargine (0,8)
- 48 E glargine (0,6)
- 32 E glargine (0,4)

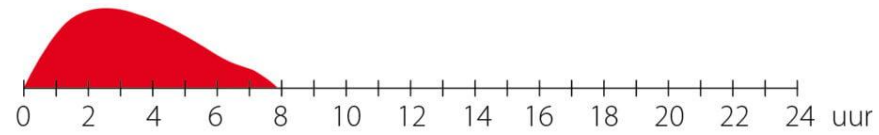
Serum glargine conc's na
injectie:

- 64^E inj. geeft 21 tot 40 mE/l
- 48^E inj. geeft 17 tot 29 mE/l
- 32^E inj geeft 8 tot 18 mE/l

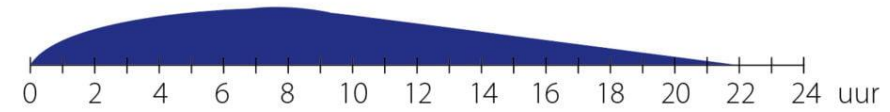
Denk in insuline profielen...

insuline profielen

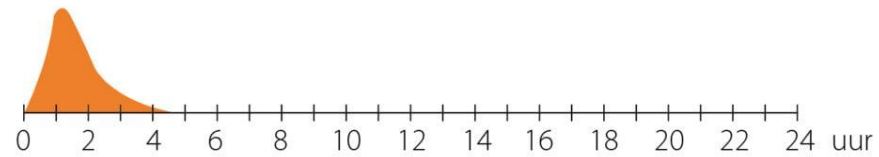
Kortwerkende insuline



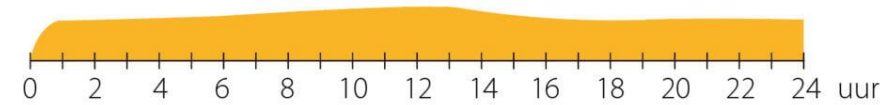
Langwerkende insuline-analoog detemir



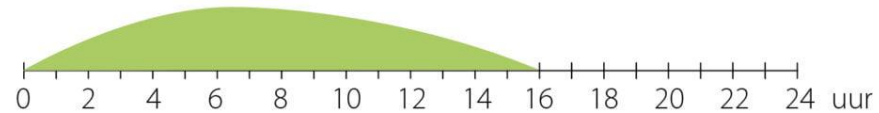
Snelwerkende insuline-analoog



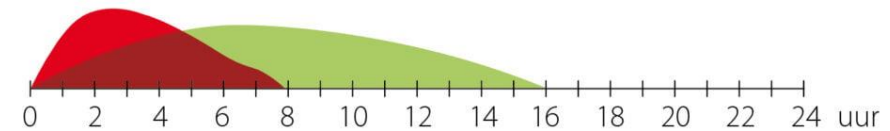
Langwerkende insuline-analoog degludec



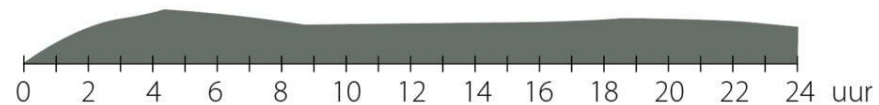
(Middel)langwerkende NPH-insuline



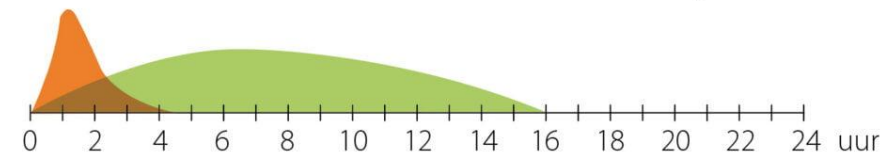
Humane mixinsuline



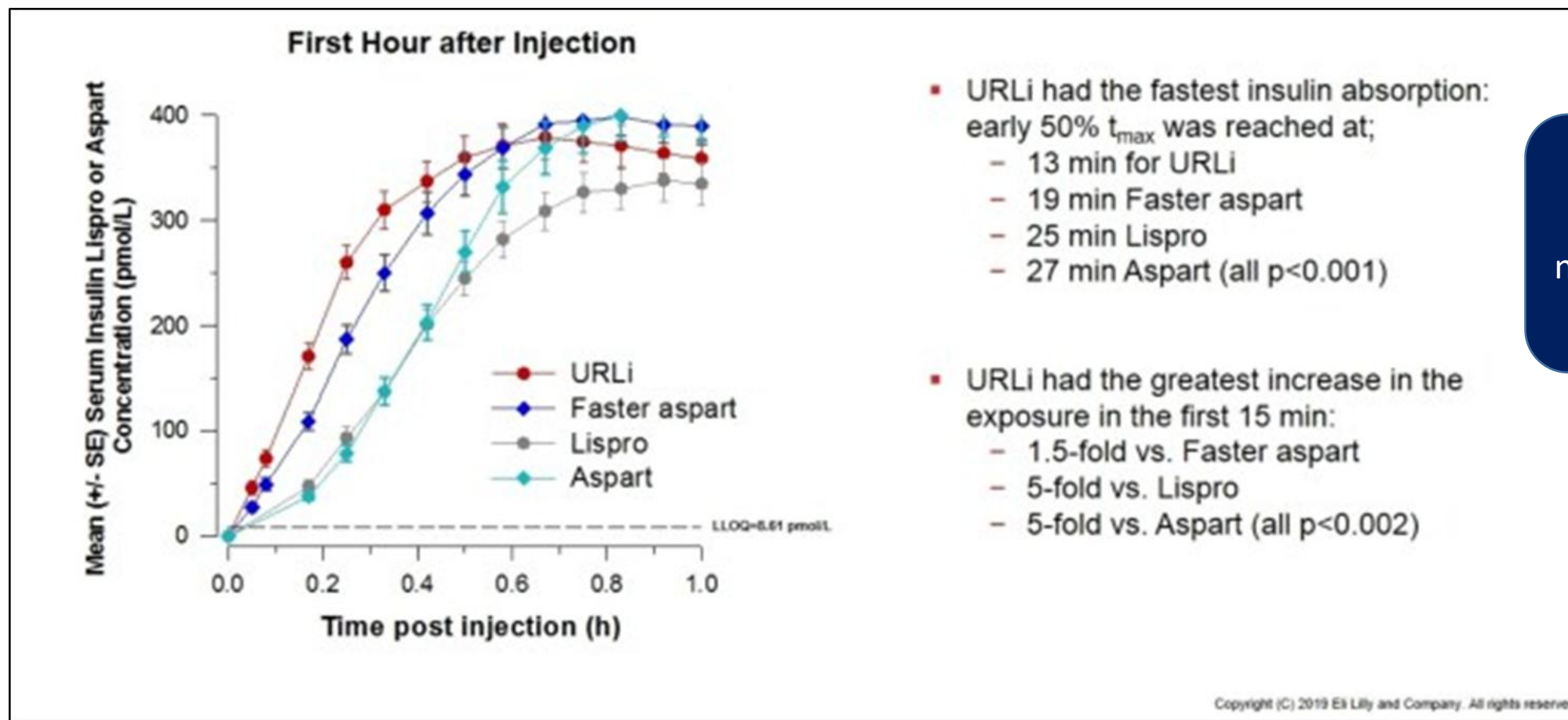
Langwerkende insuline-analoog glargine



Analoge mixinsuline



Toegift/intermezzo: hoe sneller, hoe beter?

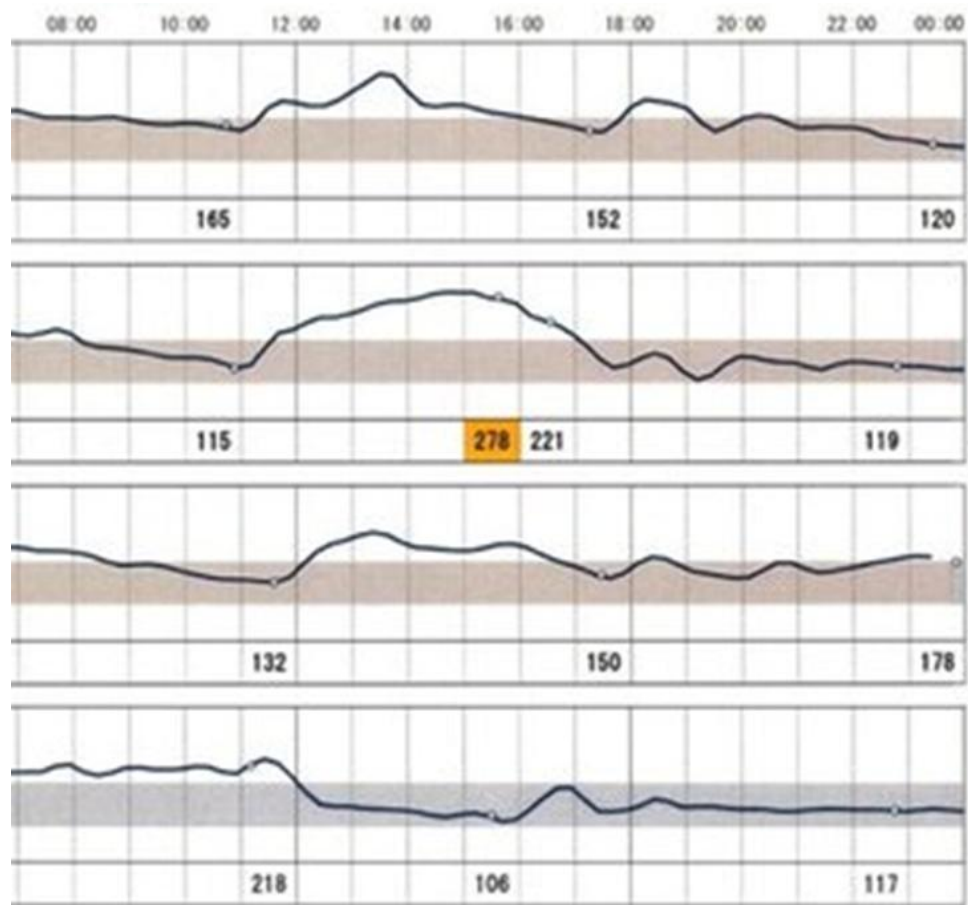


Oftewel:
medische
noodzaak Fiasp
of Lyumjev?

URLi= sneller werkend Lispro (Lyumjev)

Faster aspart= sneller werkend Aspart (Fiasp)

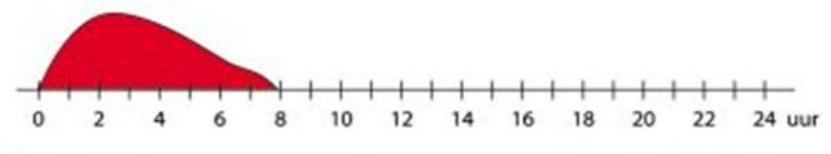
Dat hangt af van wat je eet/drinkt..



Maaltijdinsuline

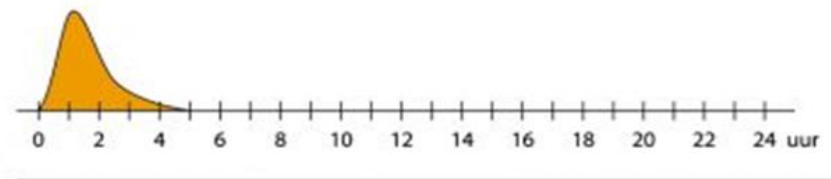
Kortwerkende insuline

- Humuline Regular, Insuman Rapid
- Piekwerking: 2 - 3 uur na injectie
- Werkingsduur: 6 - 8 uur



Snelwerkende insuline-analoog

- Apidra, Humalog (100 en 200^E/ml), Novorapid
- Piekwerking: 45 - 90 min. na injectie
- Werkingsduur: 4 - 5 uur
- Fiasp
- Piekwerking: 30 - 90 min. na injectie
- Werkingsduur: 4 - 5 uur



Het insulineprofiel moet zo goed mogelijk het bloedglucose profiel overlappen

Vraag aan de zaal:
Wat is de invloed van de
overige bloedglucose
verlagende medicatie op
de nuchtere insuline-
waarde?

metformine

SUD's

DPP4 &
GLP-1

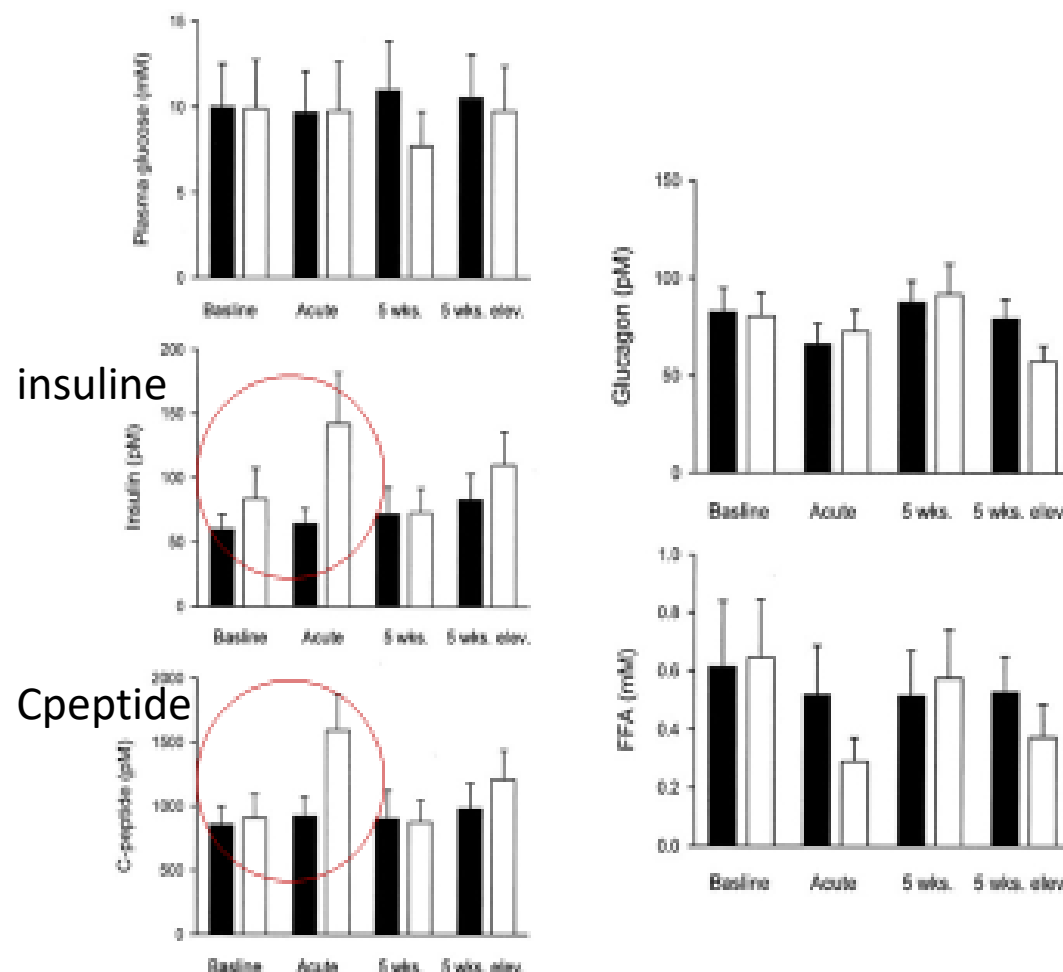
SGLT-2



Hoe zit het met SUD's?

SU-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 ($\square$, gliclazide; $\blacksquare$, placebo). 5 wks. elev., 5 weeks-elevated.



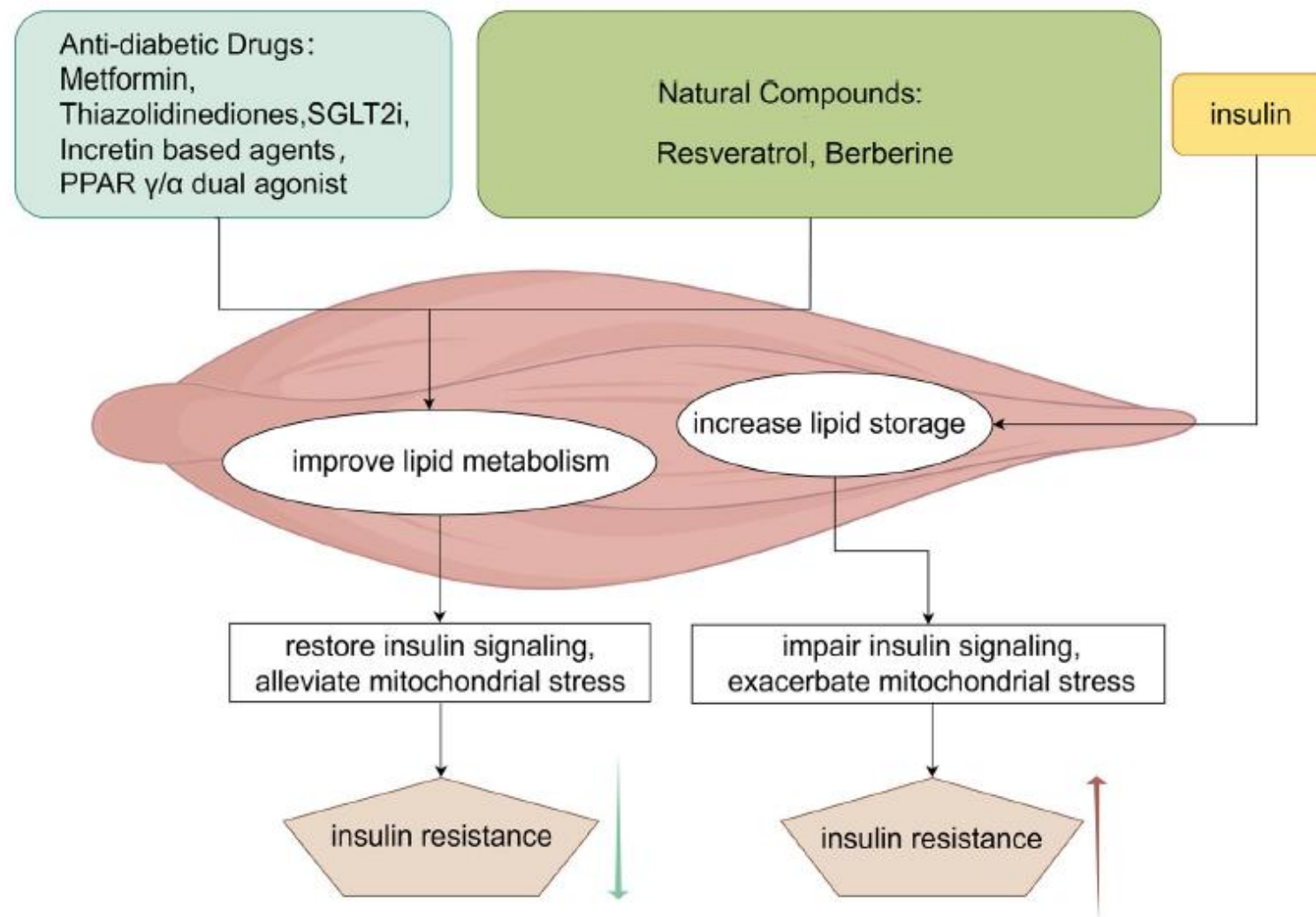
In conclusion, the sulfonylurea agent gliclazide augments insulin secretion by concurrently increasing pulse mass and basal insulin secretion without changing secretory burst frequency or regularity

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

Invloed op insuline resistentie skeletspier



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. 24/7 verhoogde insuline spiegels (endogeen of exogeen) is niet gezond!
5. Het verlagen van hyperinsulinemie en gelijktijdig van insuline resistentie levert substantiële gezondheidsvoordelen op!



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
koolhydraat-
beperking (<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 niets 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 dapaglifl.
- Recent gestart met koolhydraatarm dieet en daardoor bolus injecties bij de maaltijd gestopt. -> trigger DKA was koolhydraatarm dieet icm minder insulinetoediening.

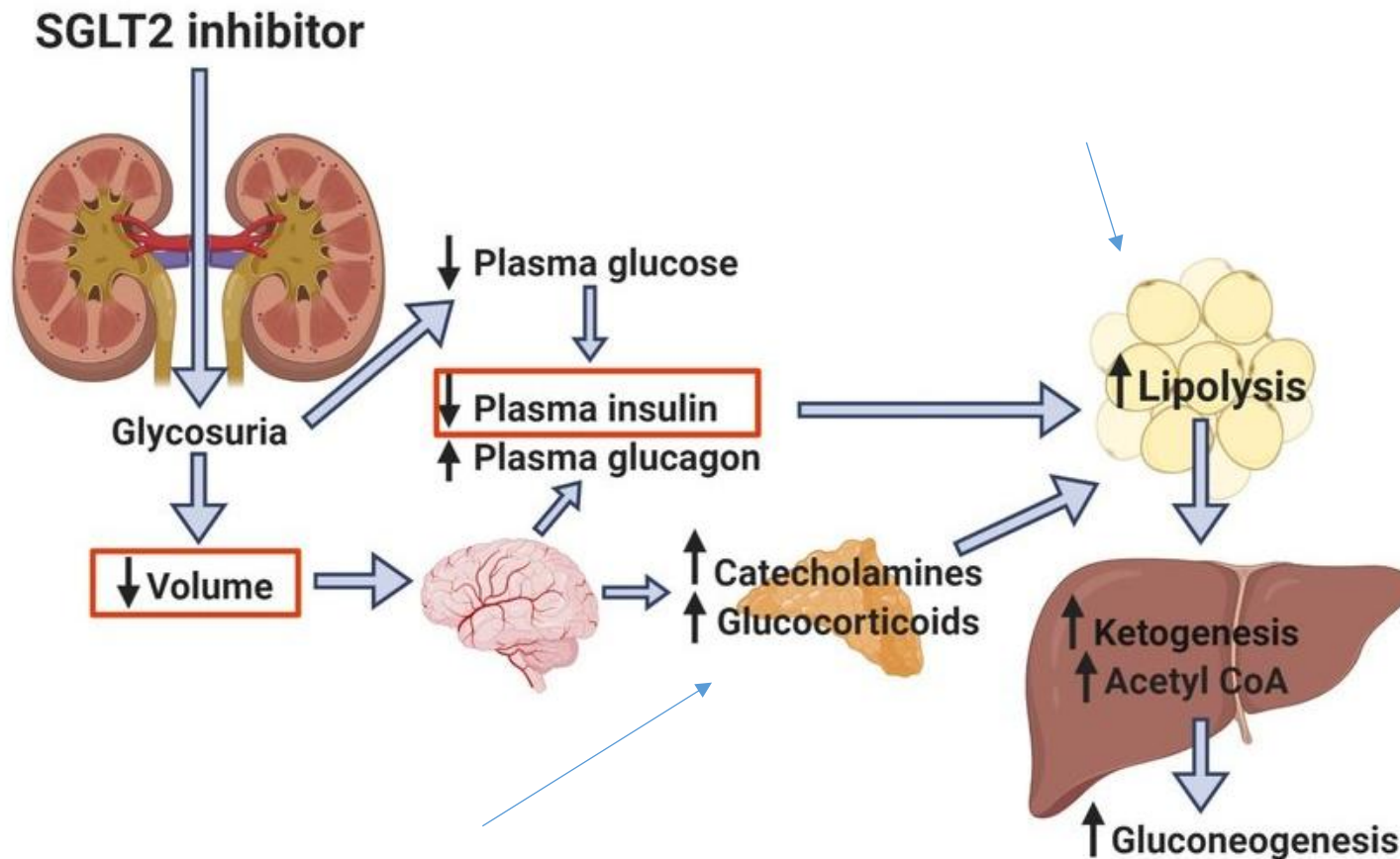


Gebruik van SGLT-2
=
soort klimaat
verandering in het
lichaam

(normoglykemische)
diabetische keto
acidose kan
makkelijker optreden

Two-hit hypothesis

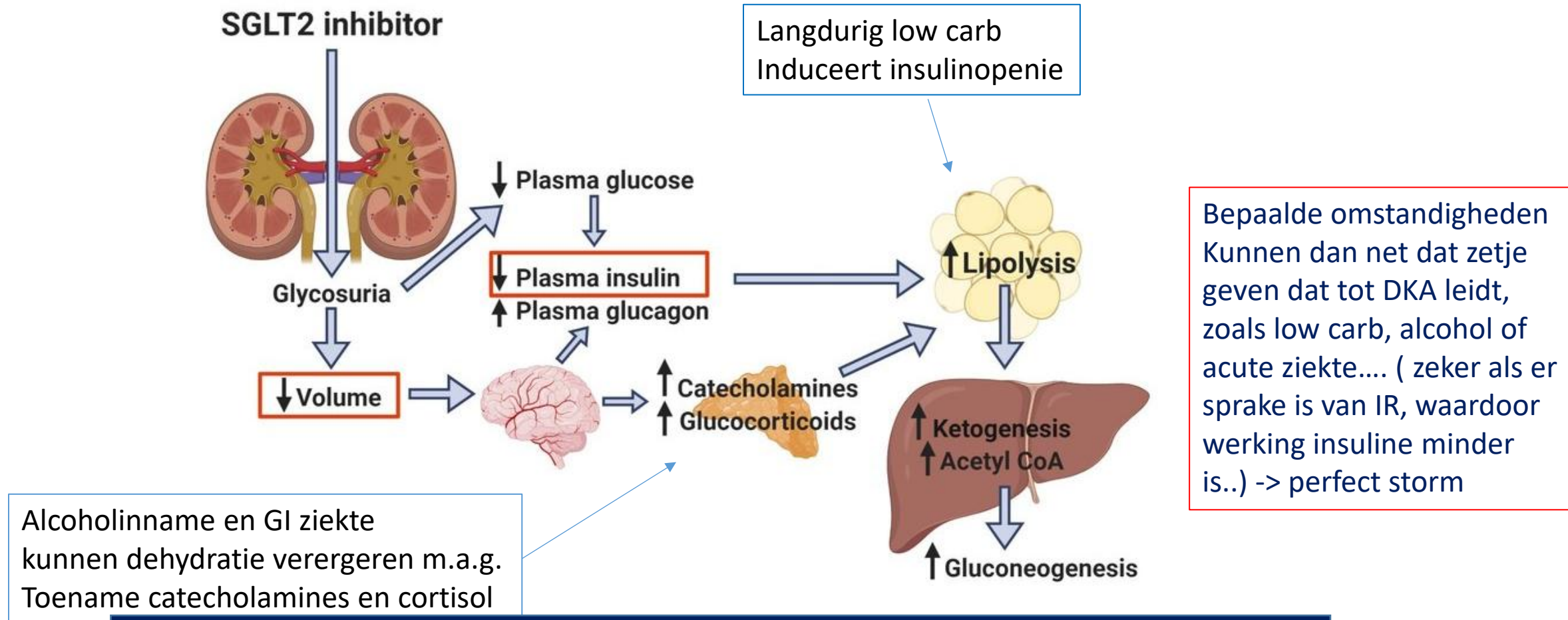
SGLT-2 remmer creeert omstandigheden die het risico op een DKA vergemakkelijken (volume depletie en lage insuline concentraties)



Two-hit hypothesis for the effect of SGLT2 inhibitors to promote euglycemic ketoacidosis via both predisposing to volume depletion and lowering plasma insulin concentrations.

Two-hit hypothesis!!

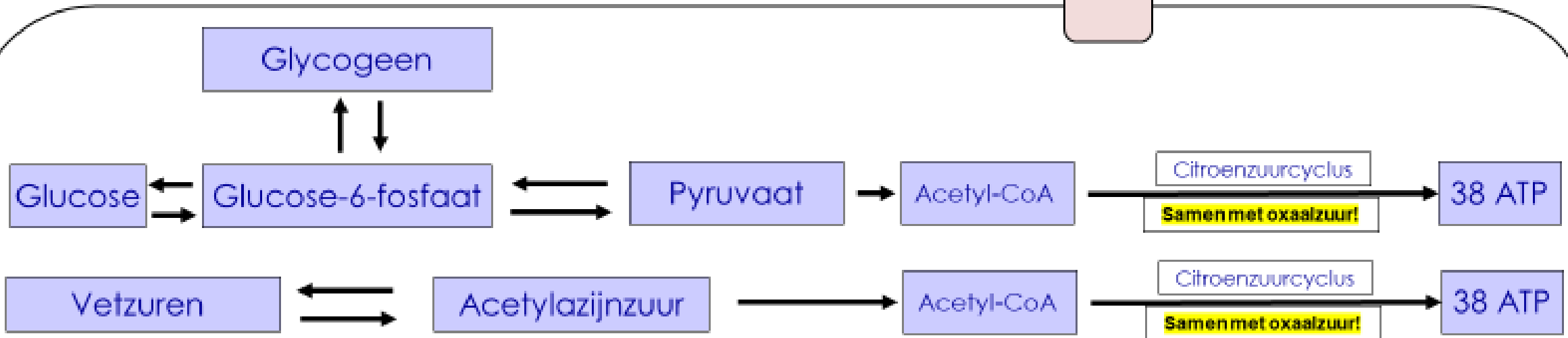
SGLT-2 remmer creëert omstandigheden die het risico op een DKA vergemakkelijken (volume depletie en lage insuline concentraties)



Hier nog dia over ketonen meten + wat je dan moet doen.. (actie Connie)

- Connie kan hier iets vertellen over KD2om casus of Albert Iada Apidra/novorapid
- + Rogier heeft ook keto-sticks.. (wanneer uitleg hierover?) -> waarom? Connie legt uit -> je moet bloedketonen weten! (alleen in begin lijkt het).
- Deze dia evt volgende keer in Woudenberg!!

Levercel



Wat gebeurt er bij vasten of een ketogeen dieet en dus bij een intracellulair tekort aan glucose ?

Zijn hier nog vragen over?



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 -14.30 Diabetypering**
- 14.30-15.15 Wat werkt als voedingstherapie bij MetS?
- 15.15-15.30 SGLT-2, KH beperking en DKA
- 15.30-15.45: Pauze
- 15.45-16.00: Remissie van diabetes
- 16.00-17.00: Evaluatie challenge, brandende vragen en wvttk.

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



Anno 2025: Diagnose diabetes



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

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.

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**’.



Waarom is de diagnosestelling 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

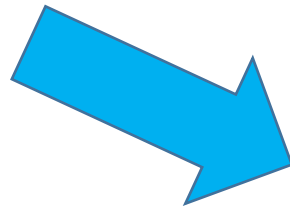


Waarom is de diagnosestelling een probleem?

- 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**, gecombineerd met **spiermassa (!)**
- Kennis mbt individuele oorzaken -> behandeling op maat (zowel leefstijl als farmacotherapie)



DM 2: een heterogene groep



Hoe maak je
onderscheid
binnen deze
groep?

**Subtyperen/
-classificeren**

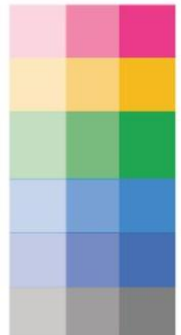


Landmark trial 2018: fenotypering subklassen

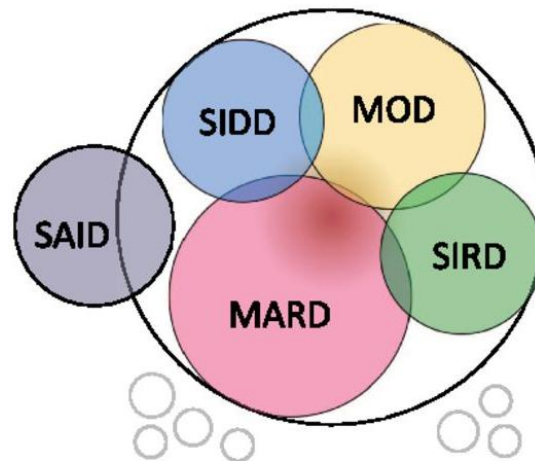
Trial van Ahlqvist et al, lancet diabetes& endocrinology, 2018:

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

Clinical
parameters



Clustering /
Classification

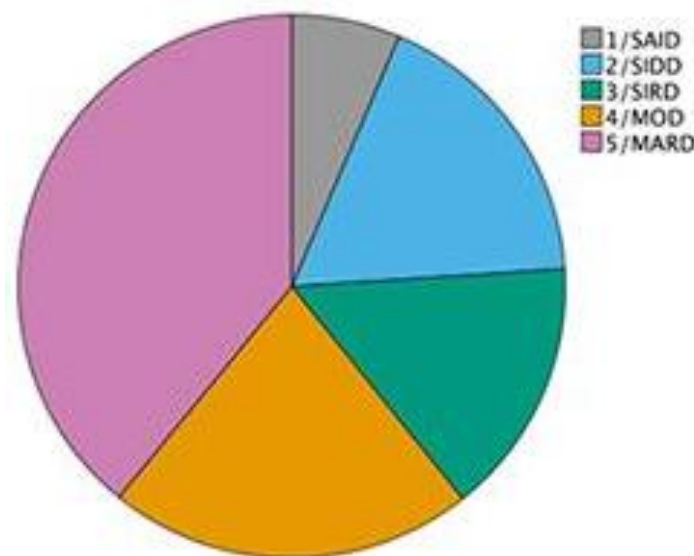


6 variabelen gemeten bij de diagnose:

- 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: fenotyping subklassen



New classification of diabetes

T1D
LADA

6%

SAID = Severe Autoimmune Diabetes

GAD antibodies, low insulin secretion, poor metabolic control

T2D

18%

SIDD = Severe Insulin Deficient Diabetes

Low insulin secretion, poor metabolic control,

15%

SIRD = Severe Insulin Resistant Diabetes

Insulin resistance, obesity, late onset, increase

22%

MOD = Mild Obesity-Related Diabetes

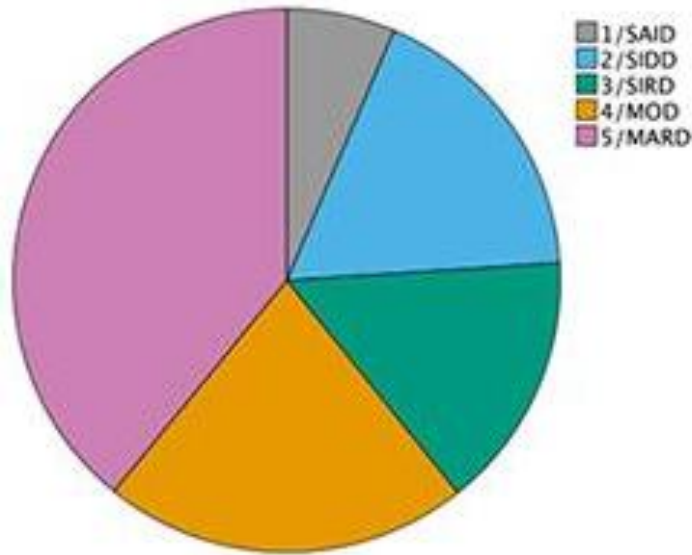
Obesity, early onset

39%

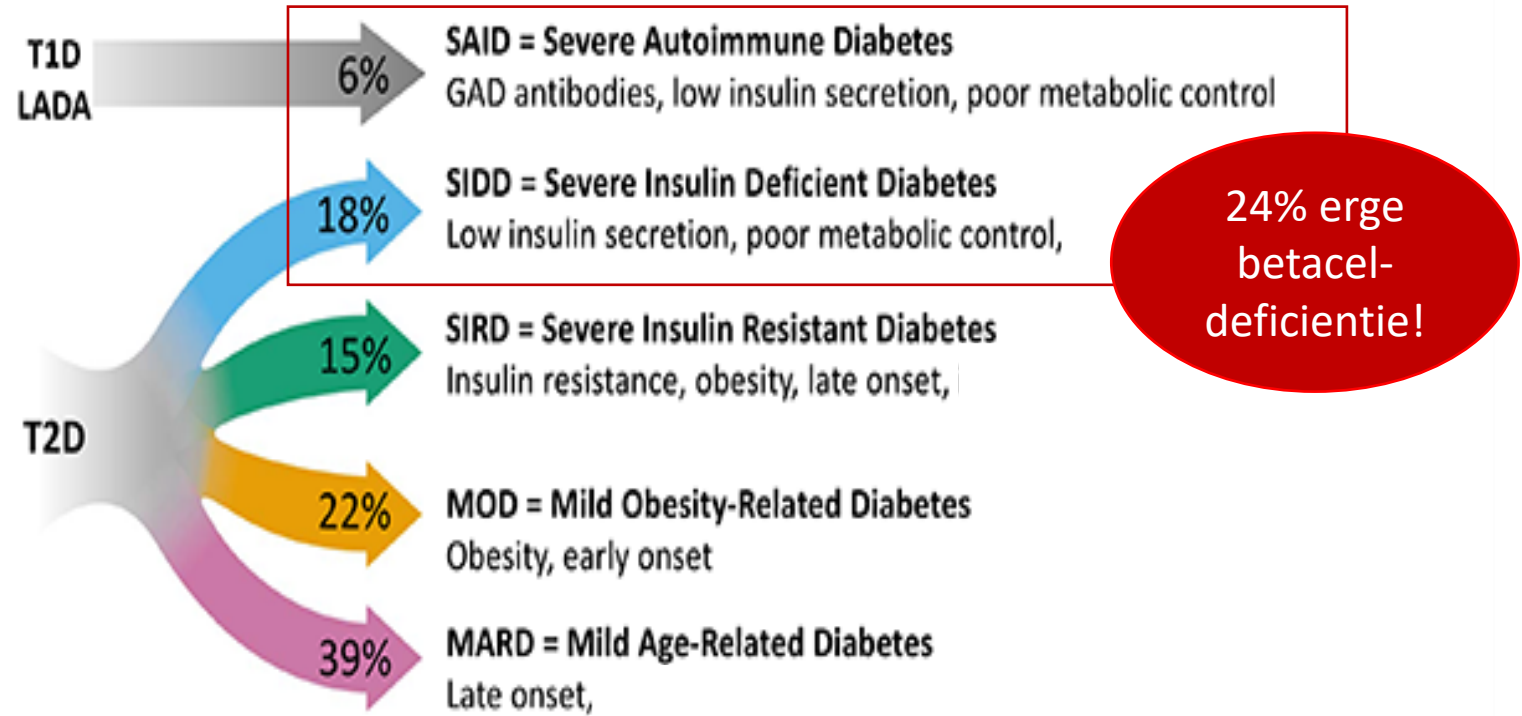
MARD = Mild Age-Related Diabetes

Late onset, low risk

Landmark trial 2018: fenotypering subklassen



New classification of diabetes



Karakteristieken subklassen Ahlqvist

*(let op **overlap**...)*

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

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



Toelichting HOMA2 calculator:

- **HOMA2-B:** % van 'normale' bètacelfunctie, gemeten bij een jong en gezond persoon. 100% is ref waarde.
-

Karakteristieken subklassen Ahlqvist

(let op *overlap...*)

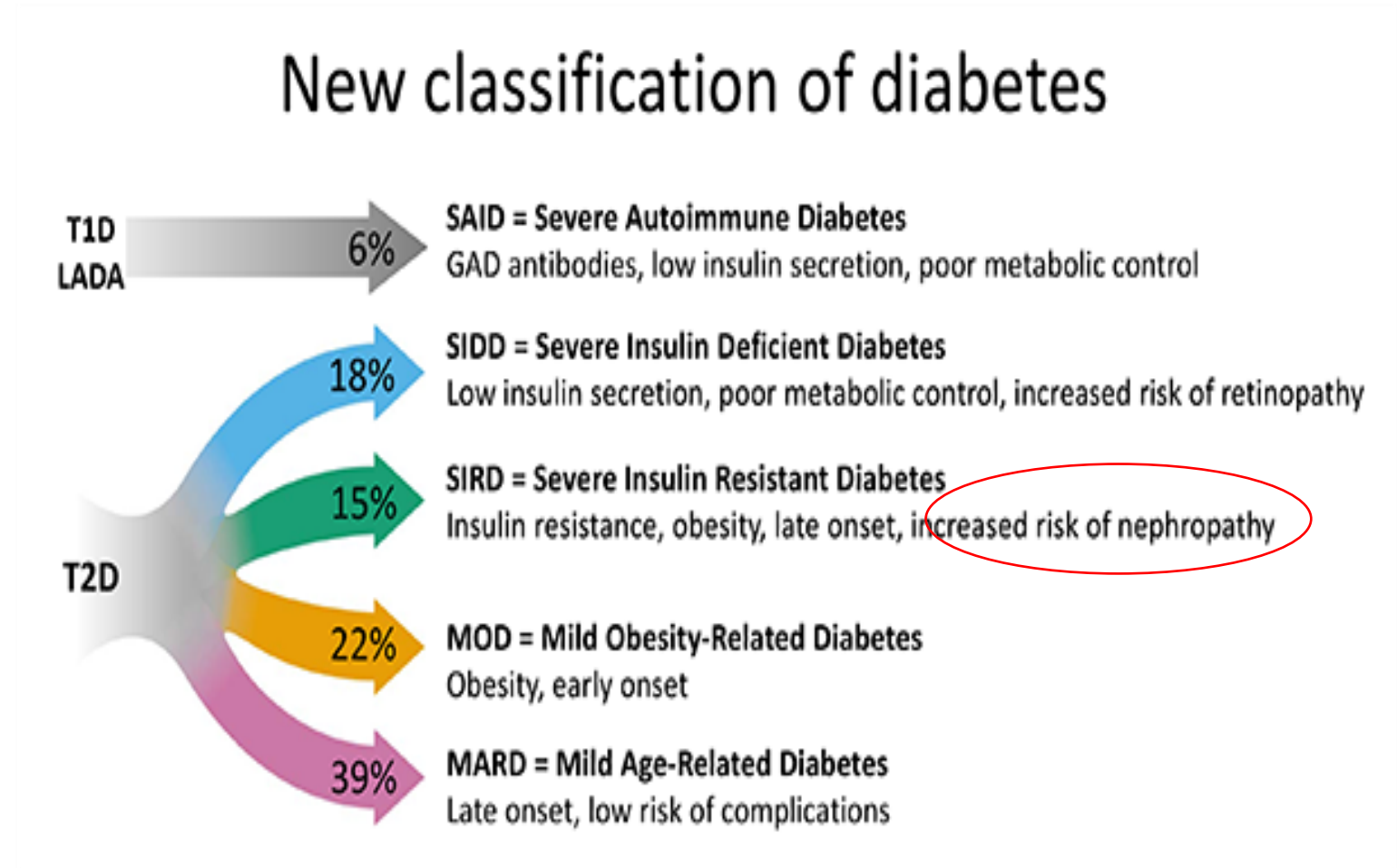
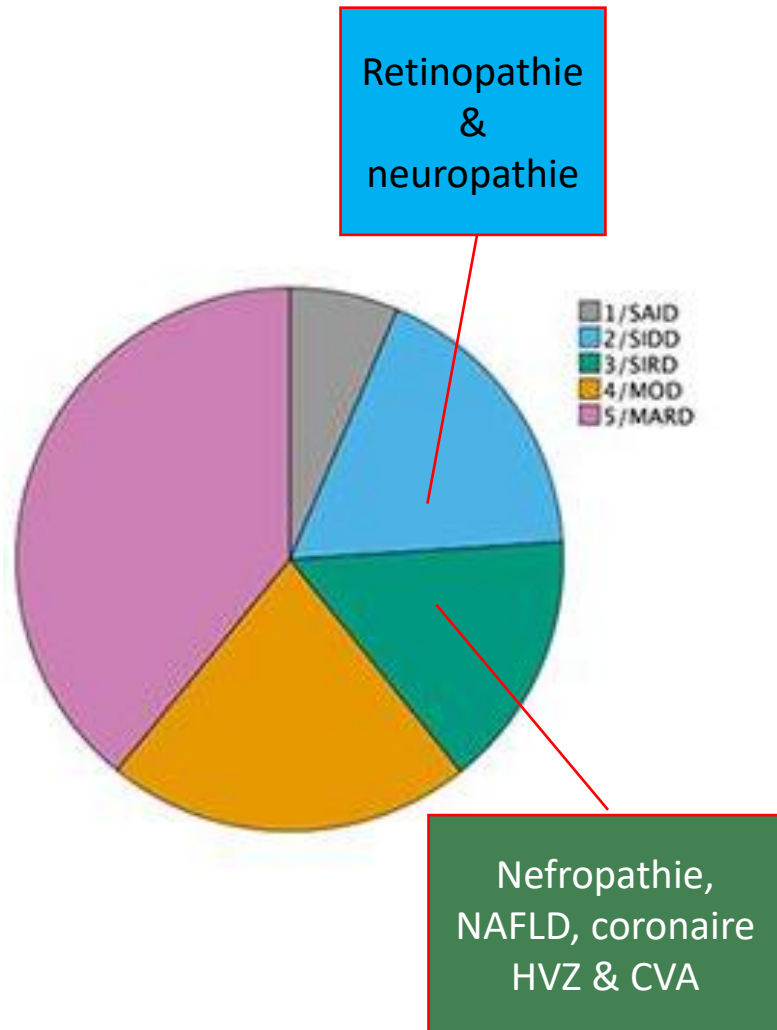
	Leeftijd bij diagnose	HbA1c bij diagnose	BMI	HOMA2-IR	HOMA2-B (%)	
SAID	50	80	25	2,2	57	
SIDD	57	102	29	2,5	48	
SIRD	65	54	34	5,5	150	
MOD	49	58	36	3,4	95	
MARD	67	50	28	2,6	87	

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.

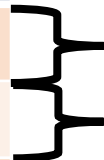
Landmark trial 2018: fenotypering subklassen -> risico complicaties!



Diabetestypering ook bij bestaande patiënten bruikbaar

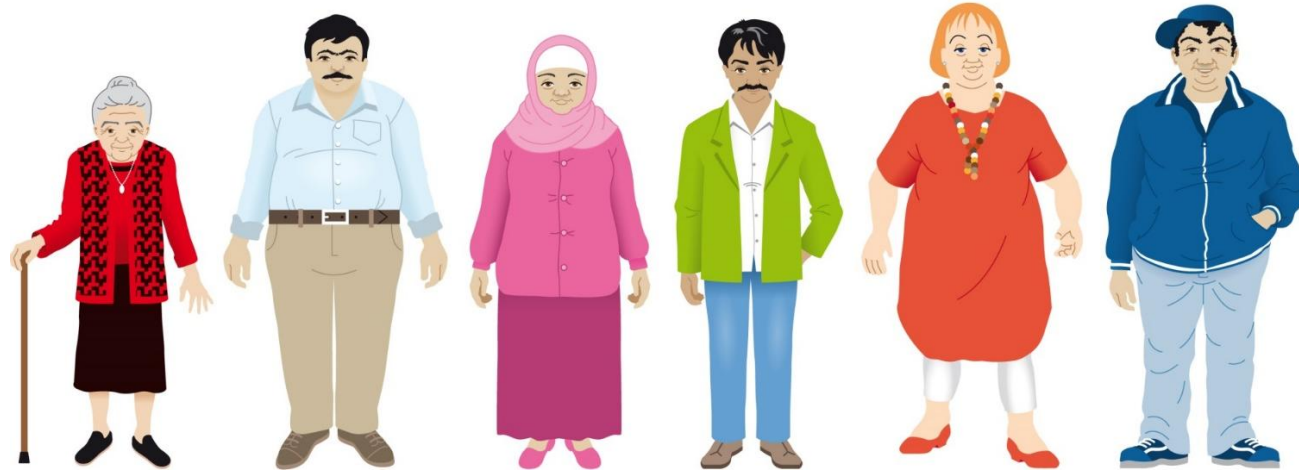
- 585 patiënten met DM2, gemiddelde diabetesduur variërend van 4 tot 12 jaar
- **Maastricht studie (populatie in NL !!)**
- Onderverdeling m.b.v. leeftijd bij diagnose, diabetesduur, HbA1c, BMI, HOMA2-B, HOMA2-IR (geen anti-GAD gemeten).

Categorie	%
Insulinedeficiëntie (SIDDD)	16,8
Insulineresistentie met hyperinsulinemie (SIRD)	22,9
Milde diabetes hogere leeftijd (MARD)	44.4
Milde diabetes obesitas (MOD)	17,6



Insulinedeficiëntie 17%
Hyper insulinemie 23%

Samengevat



Met diabetes subtyperen kun je per individu:

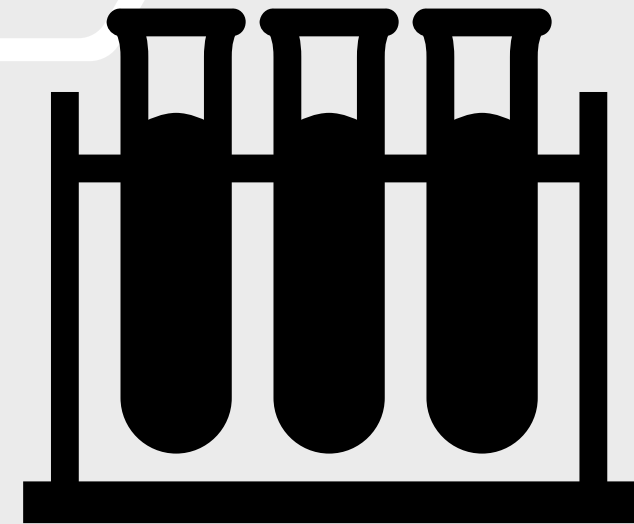
- I. beter achterhalen wat de **oorzaak/drijfveer** van de verhoogde glucosewaarden is:
 - ❖ **insulinedeficientie**
 - ❖ **insulineresistentie** (evt gecombineerd met hyperinsulinemie)
- II. het **risico op bepaalde complicaties** beter inschatten en daarop anticiperen m.b.t controles

Zijn hier nog vragen over?

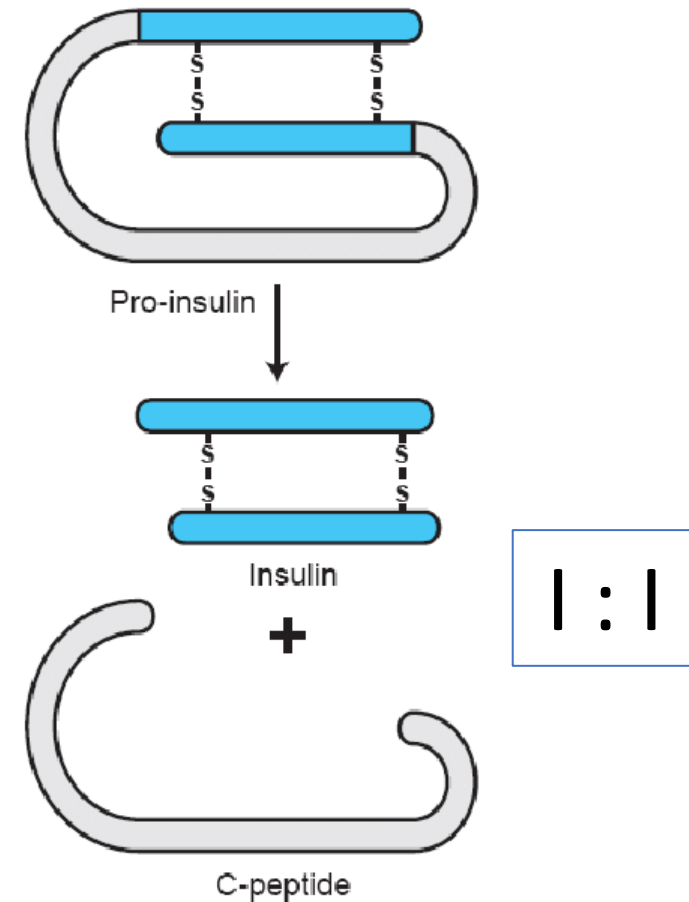
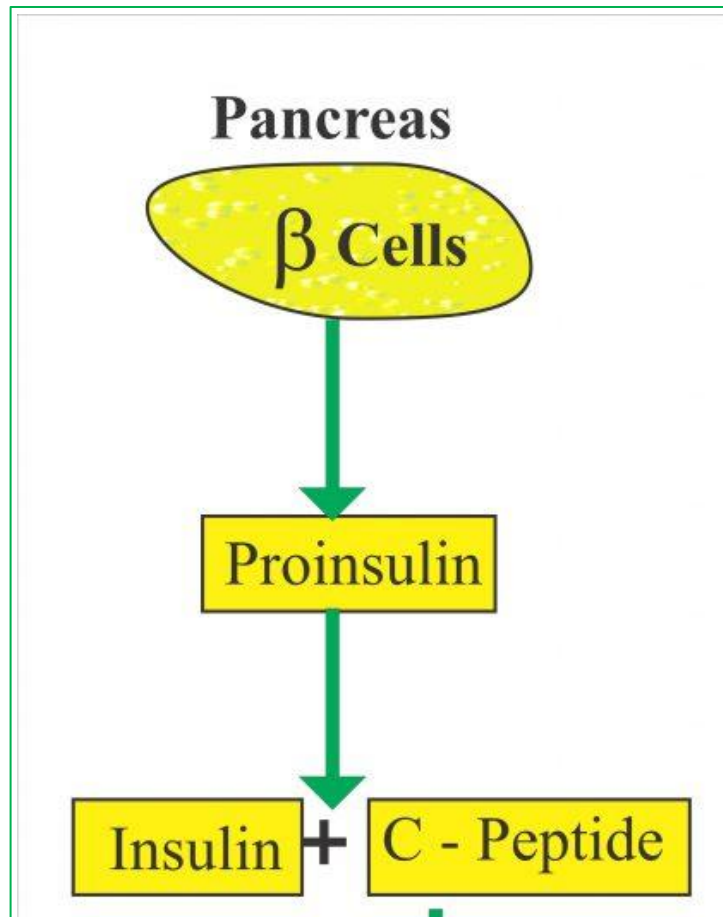


Insuline of C-peptide waarden

- Wat is het verschil?
- Wat is 'normaal'?
- Wanneer is het 'te hoog' of 'erg laag' ?
- Wat zijn de valkuilen bij interpretatie?



Bètacellen: pro- insuline



Nuchtere insuline/ c peptide: wat is 'normaal'?

Let op in welke eenheden het lab rapporteert !

Bepaling	Referentie waarden	Omreken factor
Insuline nuchter	< 15 mE/l (NVKC) 1,7- 12,4 mE/l (Erasmus MC)	$\frac{\text{pmol/l}}{6,945} = \text{mE/l}$
C peptide nuchter	0,26-1,28 nmol/l	$\frac{\text{ng/ml}}{3} = \text{nmol/l}$



[Bepalingenwijzer](#)
[Laboratoriumdiagnostiek -](#)
[Erasmus MC](#)



Laboratoriumdiagnostiek

Geen
diabetes !

Nuchtere insuline: wat is normaal?

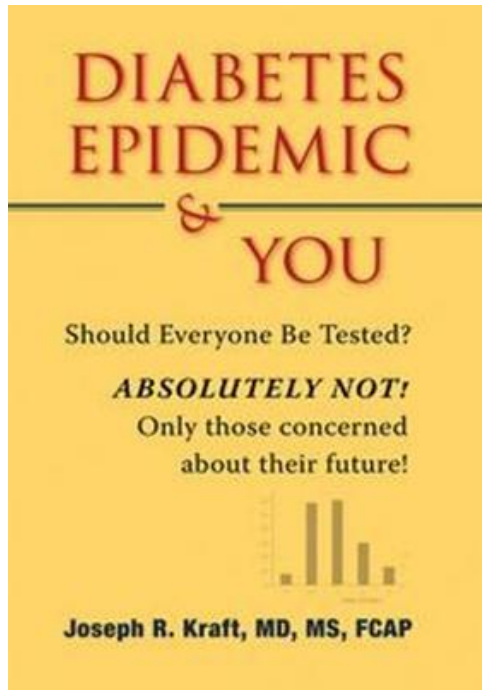
Relatie met (risico op) insuline resistentie...

Nuchtere Insuline (mU/l)	Risico op insuline resistentie	referentie
≤ 8	laag	Johnson, Duick, Chui & Aldasouqi, 2010
> 12	matig	McAuley et al., 2001
≥ 25	hoog	Johnson, Duick, Chui & Aldasouqi, 2010

en wat zie je
bij mensen
met diabetes
type 2 ?..

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)

diabetes

* Volgens Kraft: 'normale nuchtere insuline' varieert tussen '0'-30 micro Units/ml; > 10 is 'verhoogd', **maar >30 mE/l is hyper insulinemie.**

En hoe zit het met C-peptide: wat is 'normaal'?

Bepaling	Referentie waarden	Omreken factor
Insuline nuchter	< 15 mE/l (NVKC) 1,7- 12,4 mE/l (Erasmus MC)	$\frac{\text{pmol/l}}{6,945} = \text{mE/l}$
C peptide nuchter	0,26-1,28 nmol/l	$\frac{\text{ng/ml}}{3} = \text{nmol/l}$

Geen
diabetes !

En hoe zit het met C-peptide: wat is 'normaal'?

Bepaling	Referentie waarden	Omreken factor
Insuline nuchter	< 15 mE/l (NVKC) 1,7- 12,4 mE/l (Erasmus MC)	$\frac{\text{pmol/l}}{6,945} = \text{mE/l}$
C peptide nuchter	0,26-1,28 nmol/l	$\frac{\text{ng/ml}}{3} = \text{nmol/l}$

NVKC: 'Hoge C-peptide waarden (> 2 nmol/l) - bij een veel gebruikte methode- laten zien dat het lichaam **flink insuline** produceert.



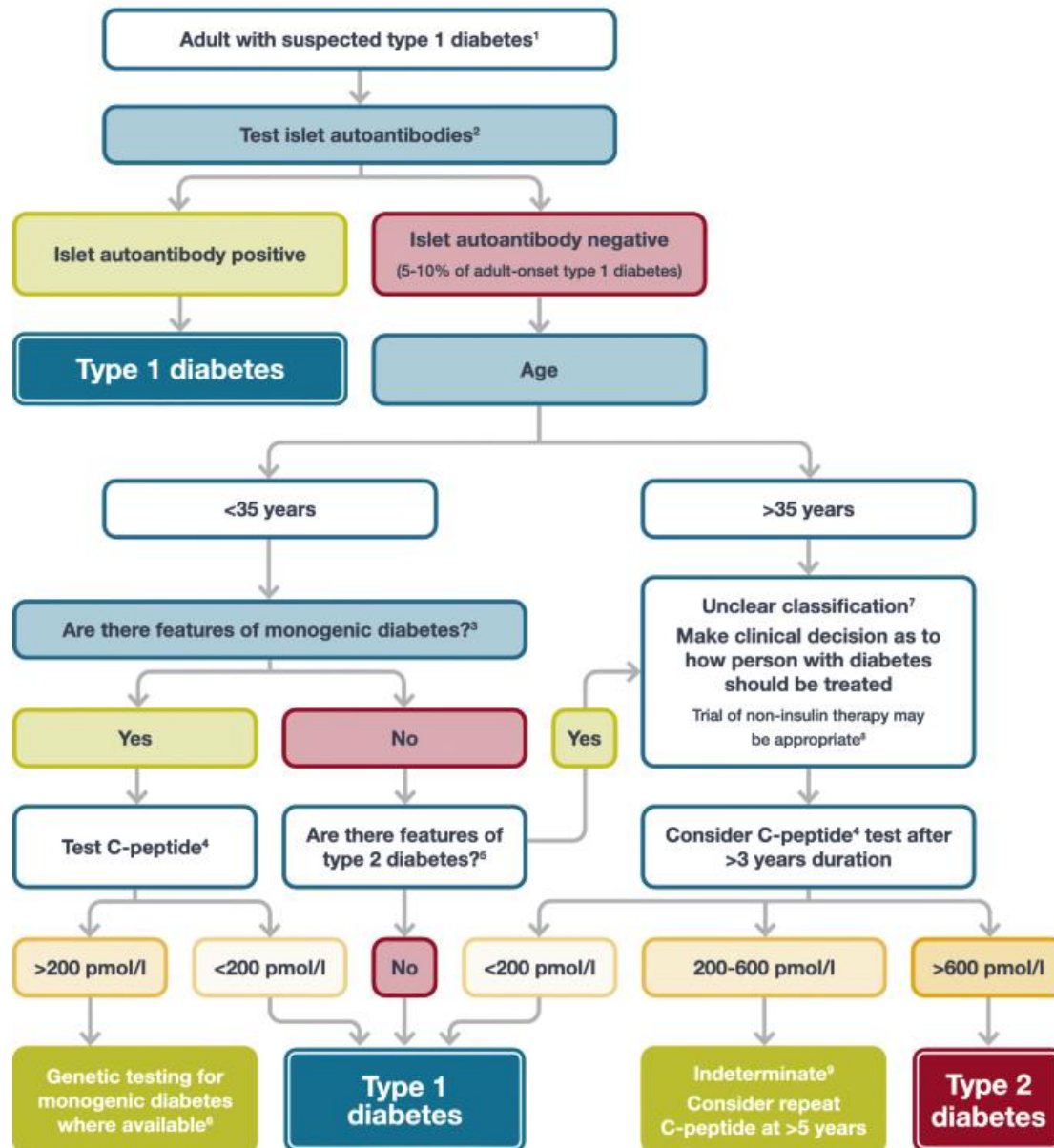
[Bepalingenwijzer](#)
[Laboratoriumdiagnostiek -](#)
[Erasmus MC](#)



Laboratoriumdiagnostiek

en wat zie je
bij mensen
met
diabetes ?

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

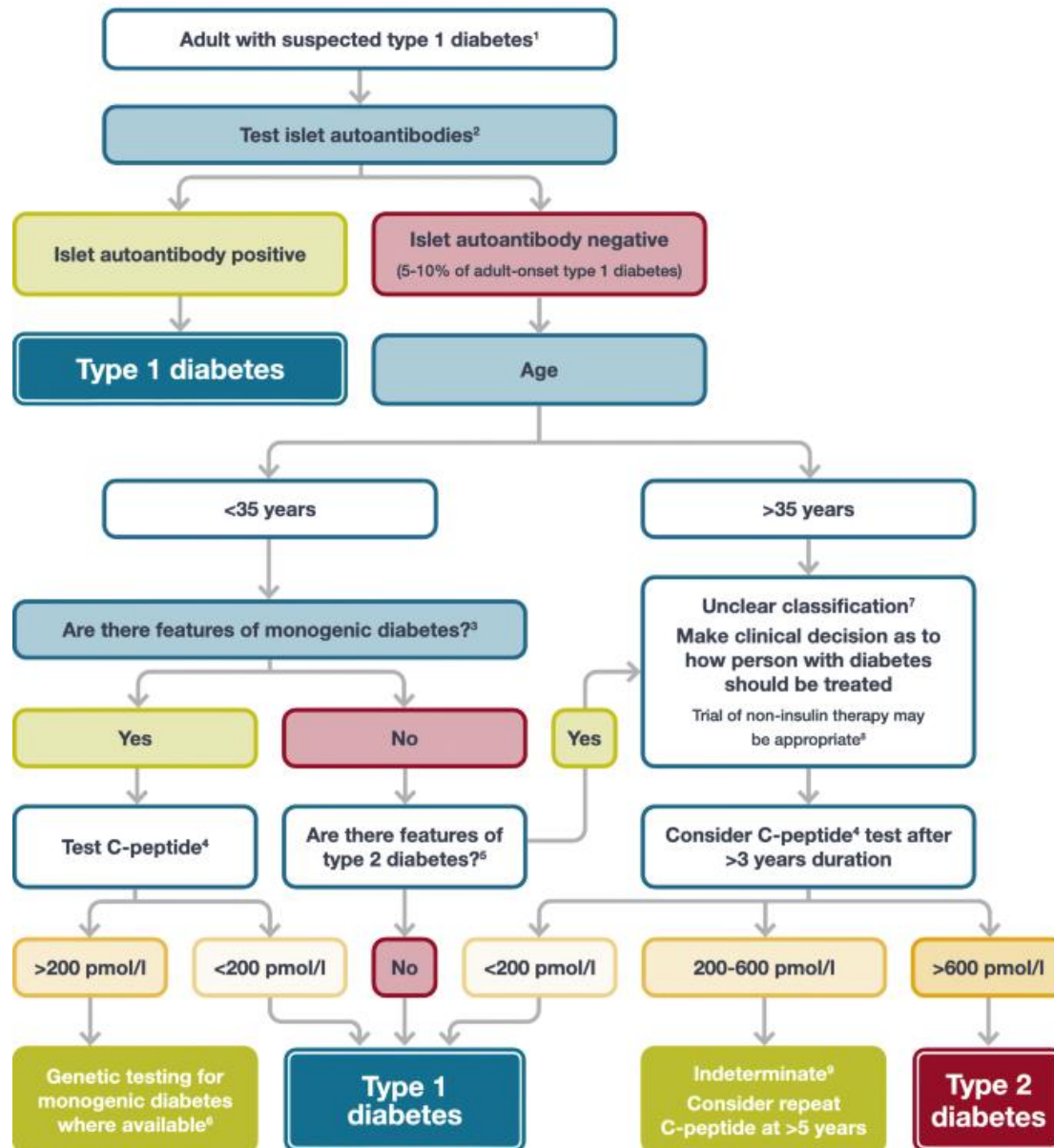


Nuchtere C peptide: interpretatie

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>



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

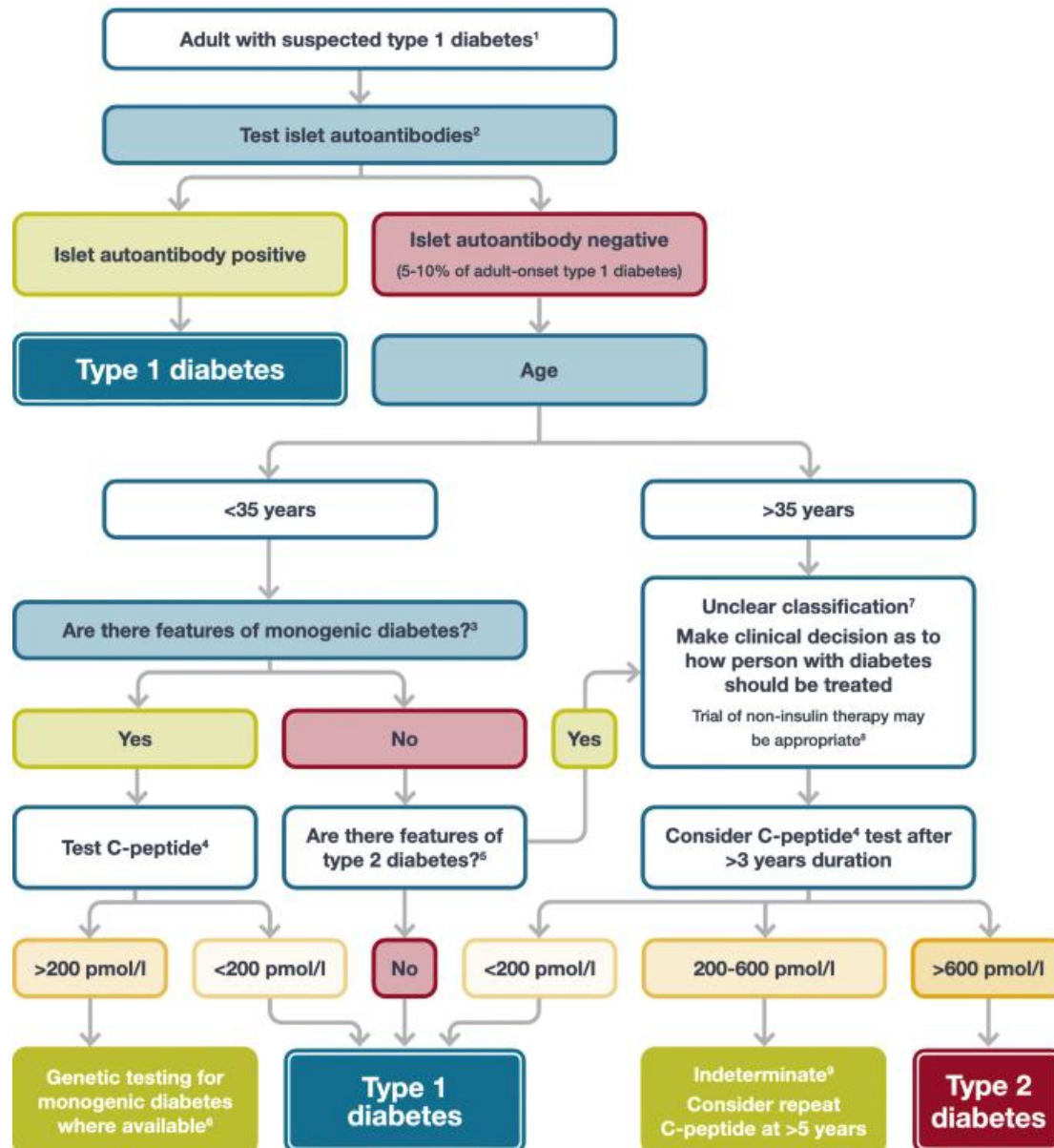


Nuchtere C peptide: interpretatie

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:
 $< 0,2 \text{ nmol/l} = \text{DM1}$

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>

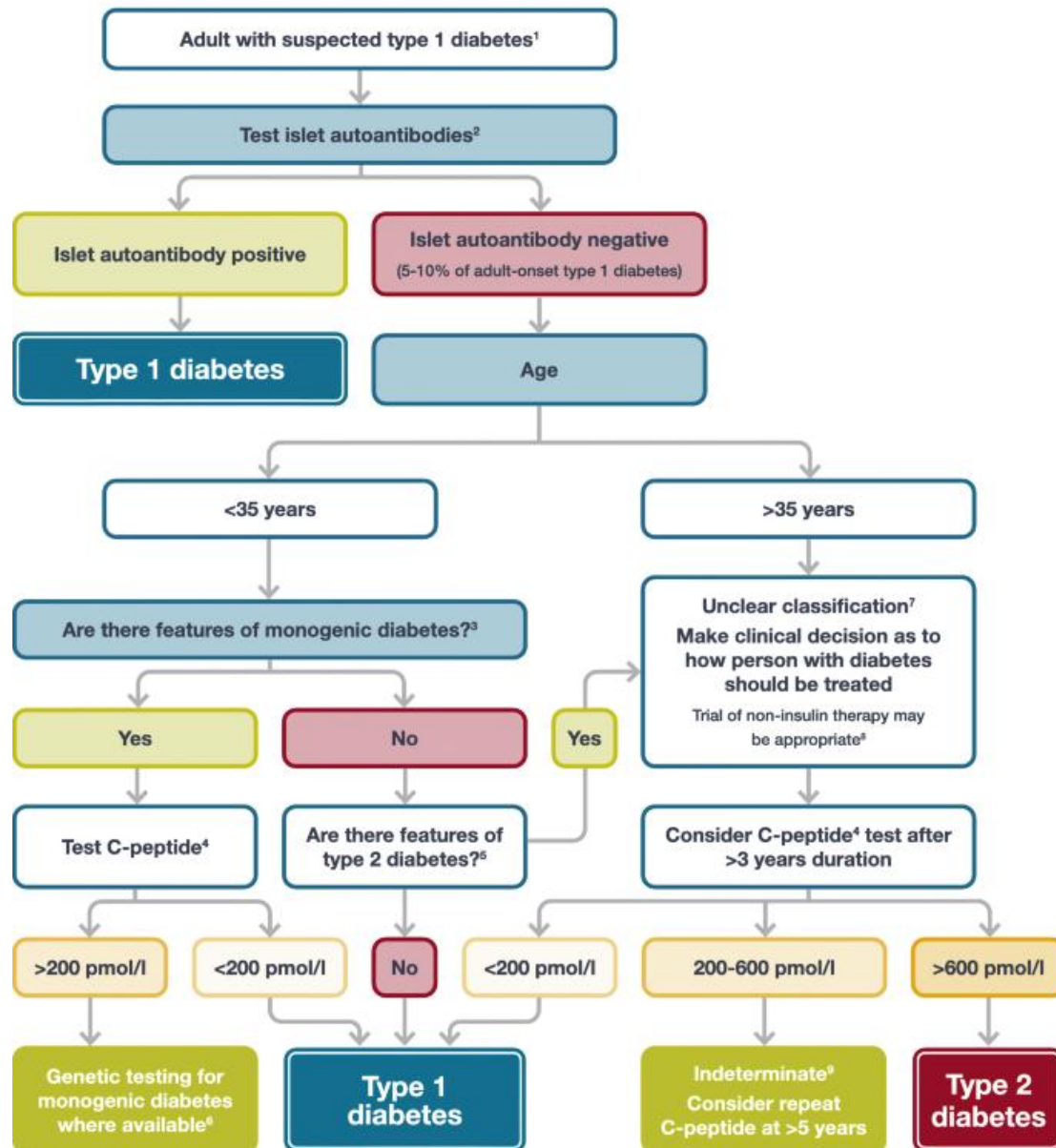
C peptide EN diagnose diabetes:

< 0,2 nmol/l = DM1

0,2-0,6 nmol/l = onduidelijk



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>

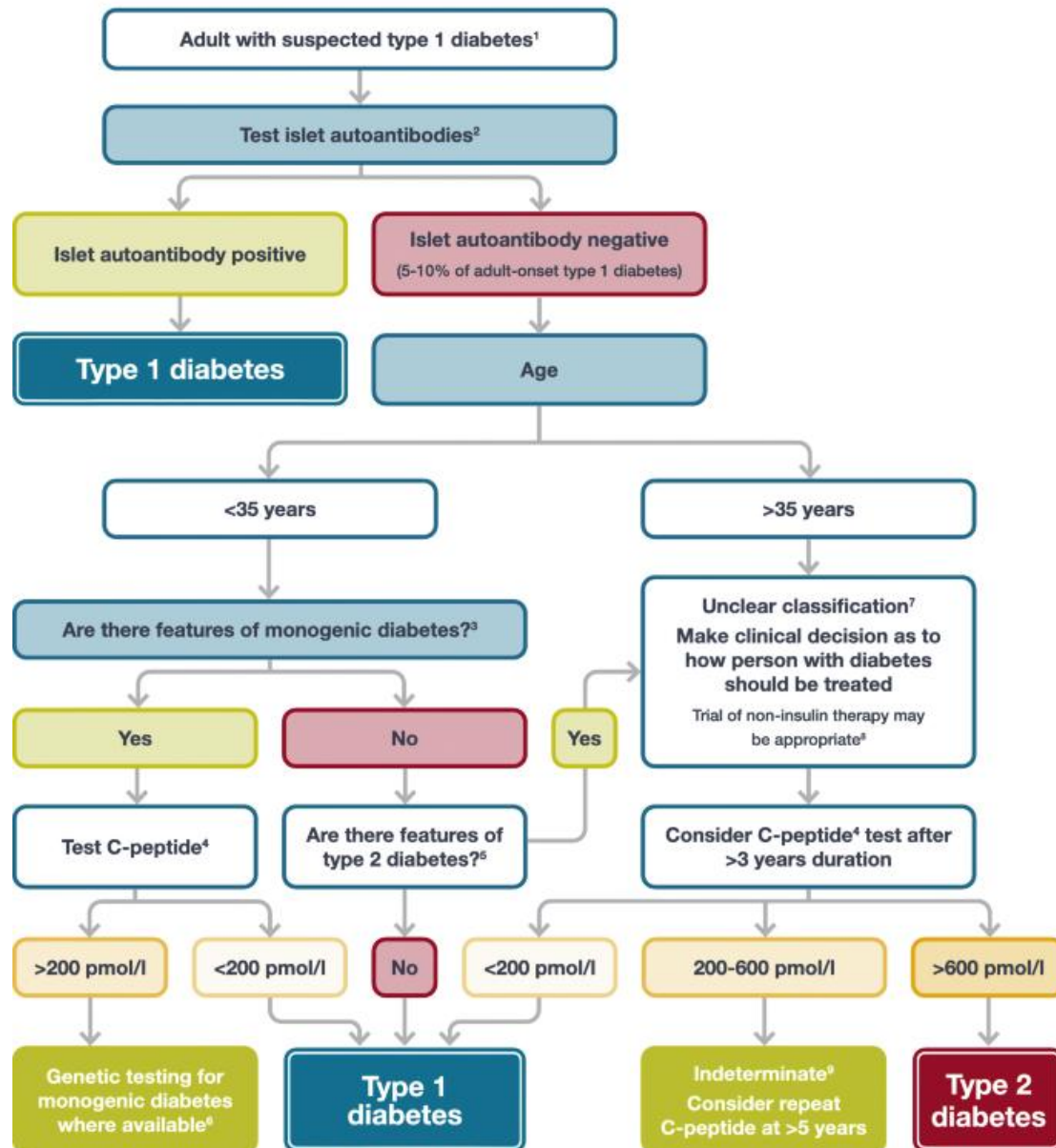
C peptide EN diagnose diabetes:

< 0,2 nmol/l = DM1

0,2-0,6 nmol/l = onduidelijk

> 0,6 nmol/l = DM2

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.....

*gelijktijdig gemeten!!

C-peptide altijd beoordelen samen met de op dat moment gemeten glucosewaarde!

Glucose	C-Peptide	HOMA2 %B	HOMA2 %S	HOMA2 IR
3,0	0,46	263,7	118,6	0,8
4,0	0,46	148,7	106,6	0,9
5,0	0,46	95,9	98,8	1,0
6,0	0,46	64,3	93,1	1,1
7,0	0,46	42,7	87,7	1,1
8,0	0,46	30,0	81,0	1,2
9,0	0,46	21,9	74,9	1,2
10,0	0,46	17,0	70,0	1,3
11,0	0,46	12,5	66,3	1,3
12,0	0,46	9,3	63,5	1,4
13,0	0,46	6,9	60,2	1,4
14,0	0,46	5,0	56,2	1,5
15,0	0,46	3,5	51,4	1,6

Kortom:
ALTIJD icm glucose
meten en
interpreteren !

Normaalwaarde
C-peptide*:
0,26-1,28 nmol/l

HOMA2 B: 100%=
'normaal'
functionerende
betacellen

* Volgens NVKC, geldend voor mensen zonder diabetes

(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: 0,26-1,28 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. ($\pm 2-3$)

Zie protocol
DLAM 2.0 !



2^e Valkuil

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

Meting C-peptide vs insuline

C-peptide

- **Voordelen**

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

- **Nadelen**

- Kosten (6-7x duurder dan insuline meting)
- Geen duidelijke afkapwaarden bekend voor hoge(re) uitslagen
- Overmatig gebruik insuline injecties kan lage(re) labwaarden geven
- Minder betrouwbaar bij: nierinsufficiëntie, zwangerschap en hormoonafwijkingen. (90-95% geklaard via de nier = VALKUIL !)

Meting C-peptide vs insuline

Insuline

- **Voordelen**

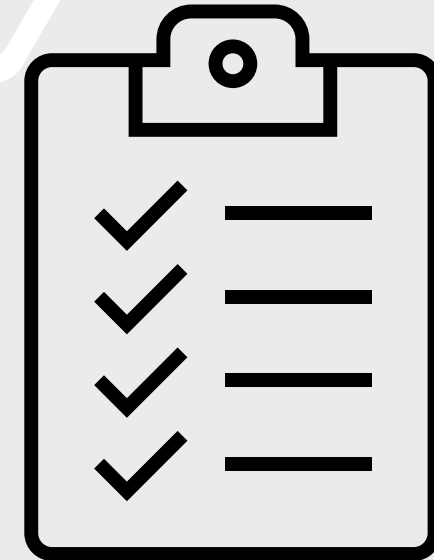
- Goedkoop (ca 11 euro/meting)
- Veel data/onderzoeken met insuline metingen, mn bij OGTT: afkapwaarden!

- **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 antilichamen (tegen insuline) bij gebruik exogene insuline
- Niet betrouwbaar bij insulinegebruikers: het is mogelijk dat exogene en endogene insuline tegelijk gemeten worden! (= VALKUIL)

Samengevat

- Pro-insuline wordt gesplitst (1 op 1) in C-peptide en insuline: beiden zijn te meten.
- Hoge nuchtere insuline/C-peptide uitslagen zijn een sterke aanwijzing voor hyperinsulinemie, maar 'normale waarden' kunnen goed of juist slecht zijn ->
- Interpreteer de insuline of C-peptide uitslag ALTIJD in relatie tot de (gelijktijdig gemeten) glucose.
- Een verminderde nierfunctie maakt de C-peptide uitslag onbetrouwbaar
- Gebruik van insuline injecties maakt de insuline uitslag onbetrouwbaar



Zijn hier nog vragen over?

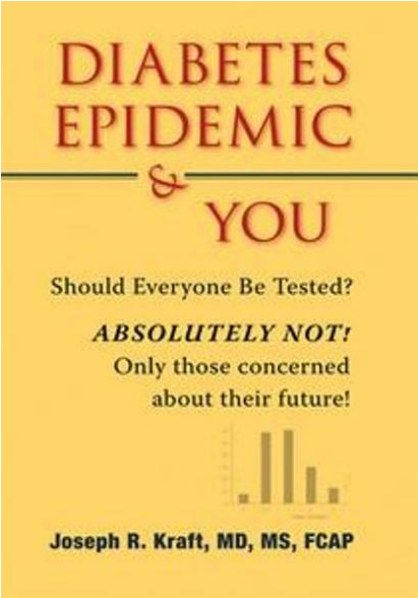




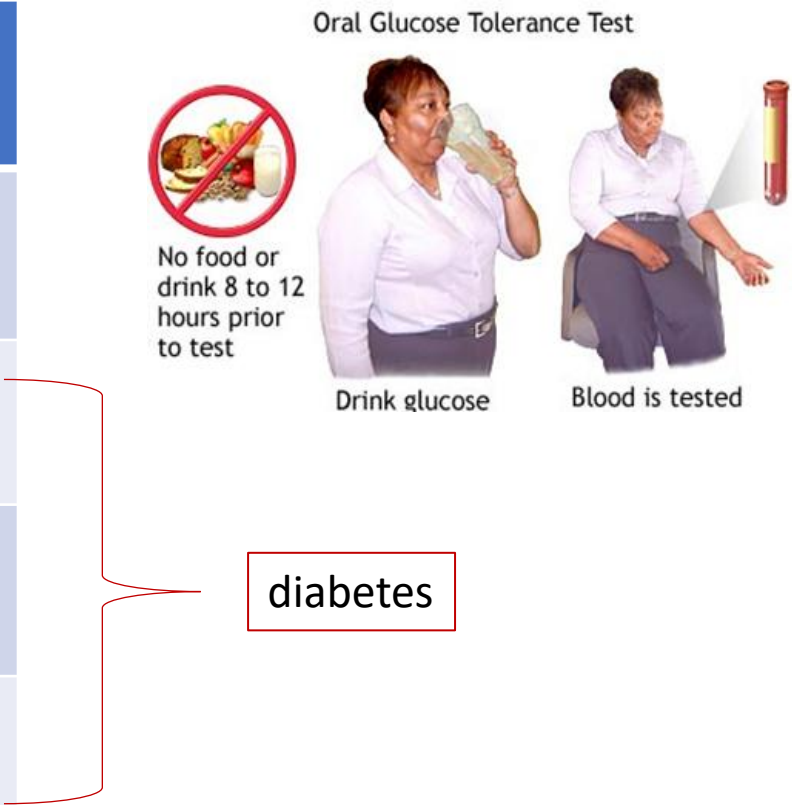
(3^e) Valkuil

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

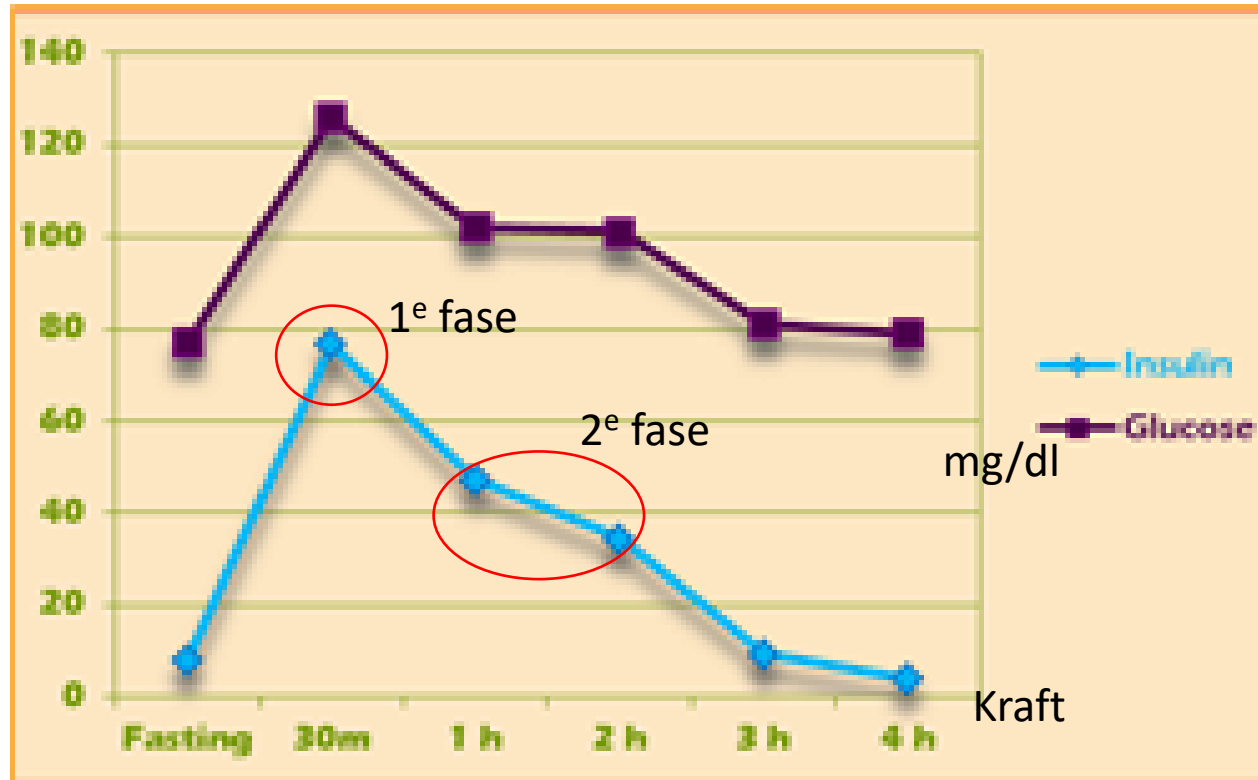
Kraft data: insuline en glucosemetingen (OGTT)



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



Kraft curve I: GEEN diabetes (= normaal patroon)



Pattern I: Normal

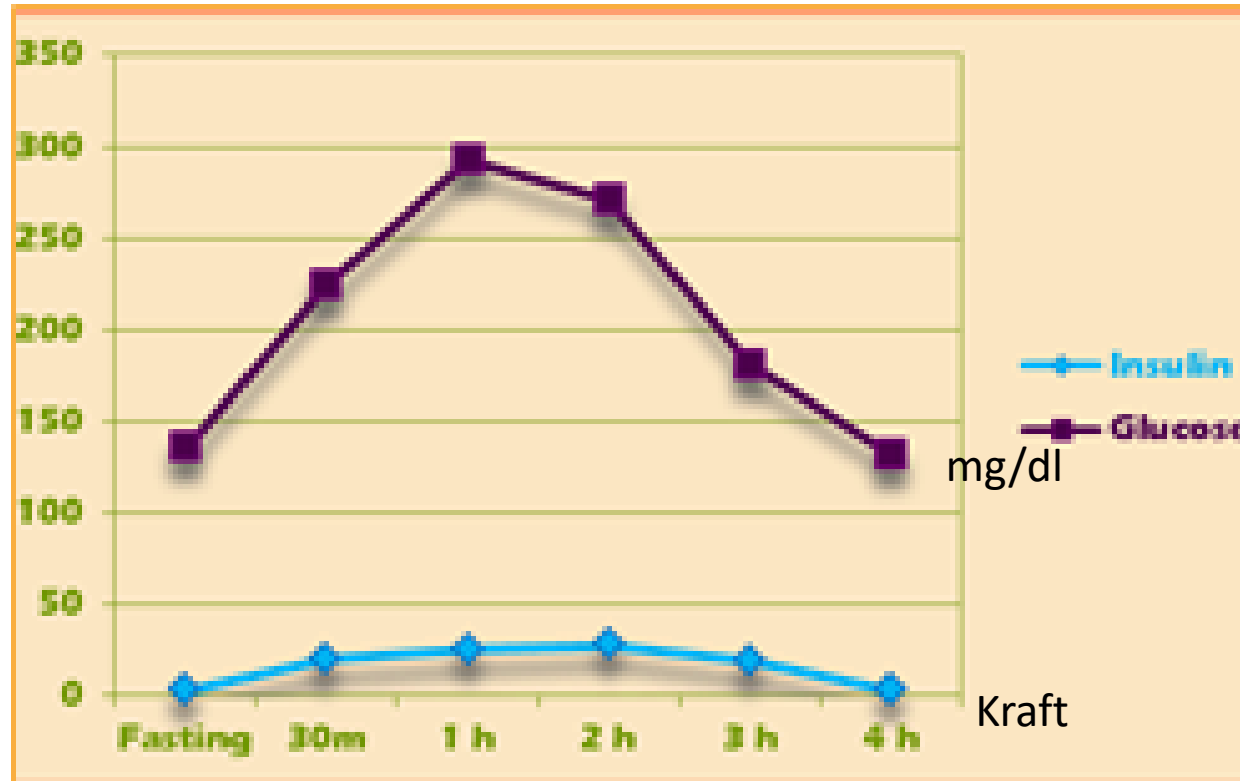
Non diabetes patroon
(N= 2223)

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)

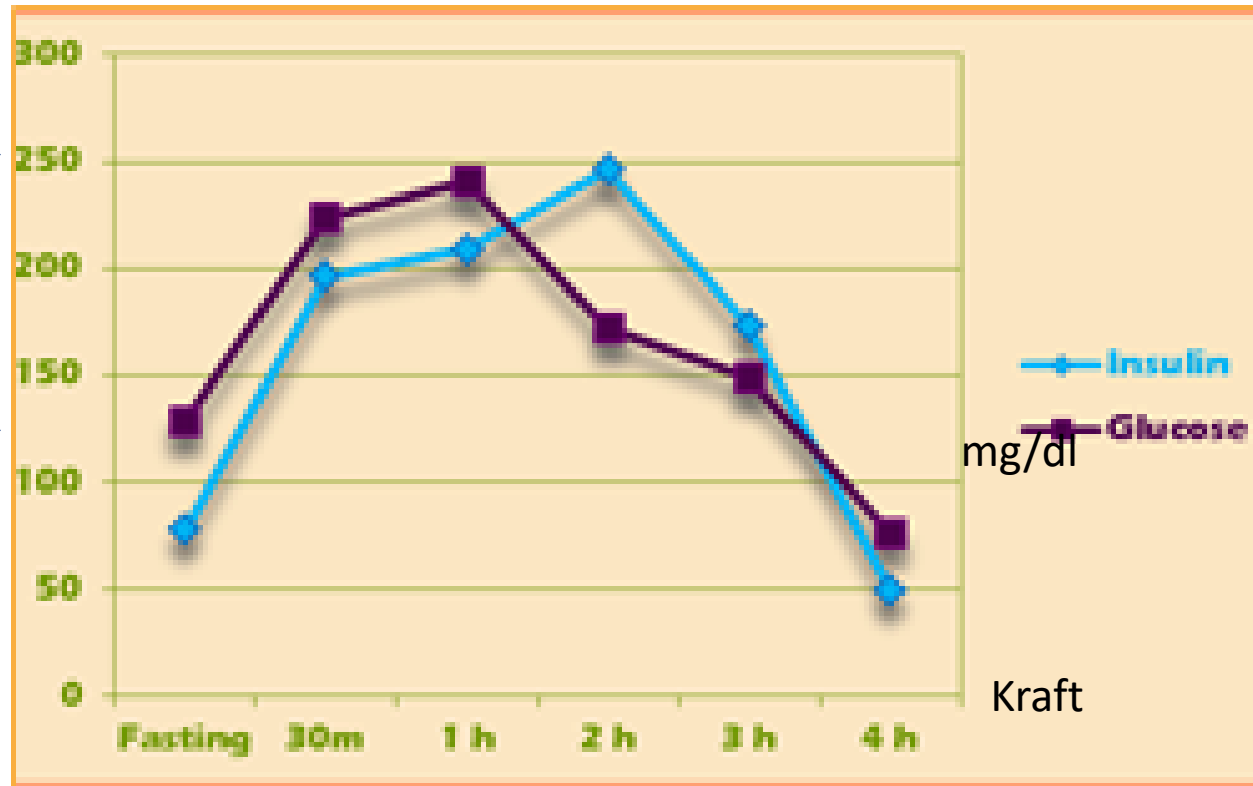
Na inname van 100 gr glucose:

Nauwelijks stijging insuline (som van 2u+ 3u = 25 mE/ml)

verhoogde glucose waarden (nuchter & piek)

DM I,
LADA,
SAID,
SIDD?

Kraft curve IV: Hyperinsulinemie



Pattern IV: Hyperinsulinemia

patroon IV (N=1181)

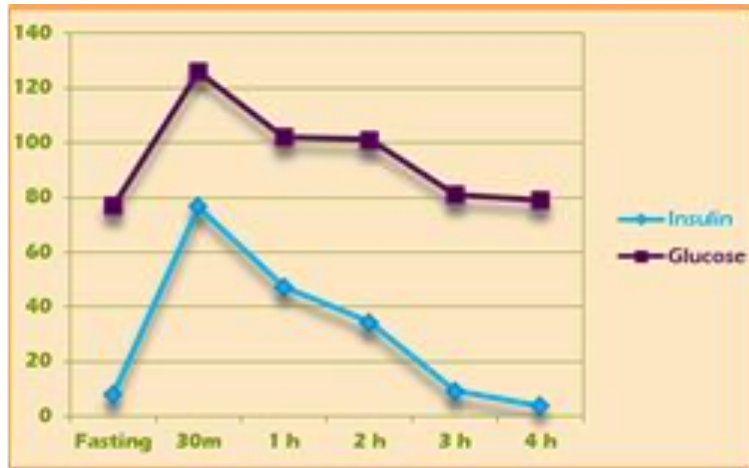
Hoge nuchtere insuline (
gem= 56 mE/ml)

Na inname van 100 gr
glucose:
Insuline piek na ca 2 uur,
hoge piek
(gem 133 mEI/l)

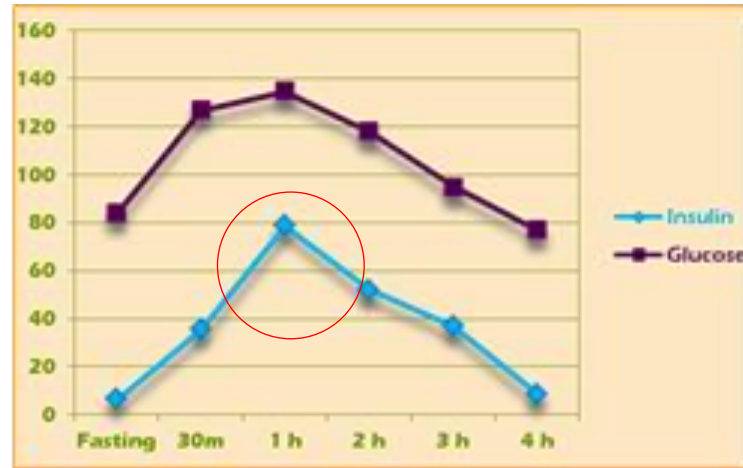
verhoogde glucose
waarden (nuchter &
piek)

SIRD?

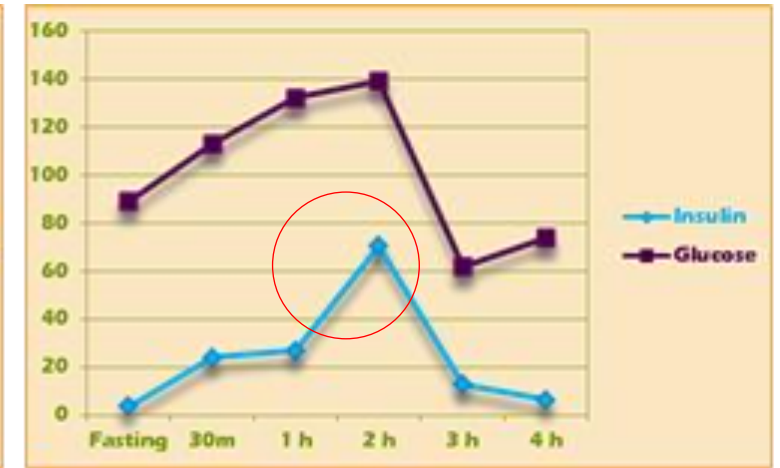
DM2: Vertraagde insuline respons !!



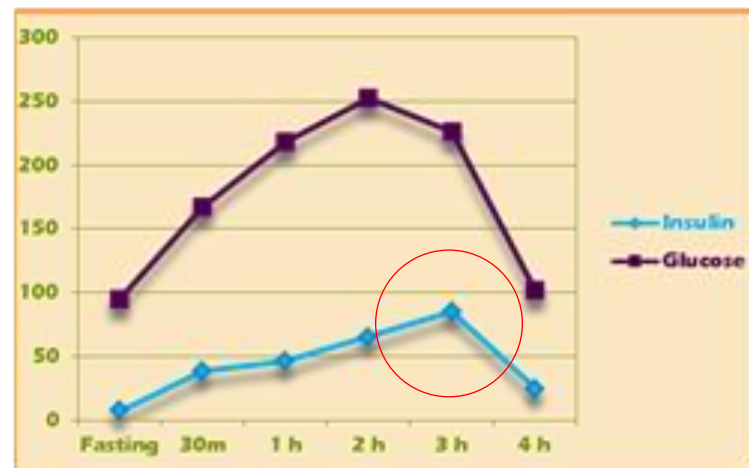
Pattern I: Normal



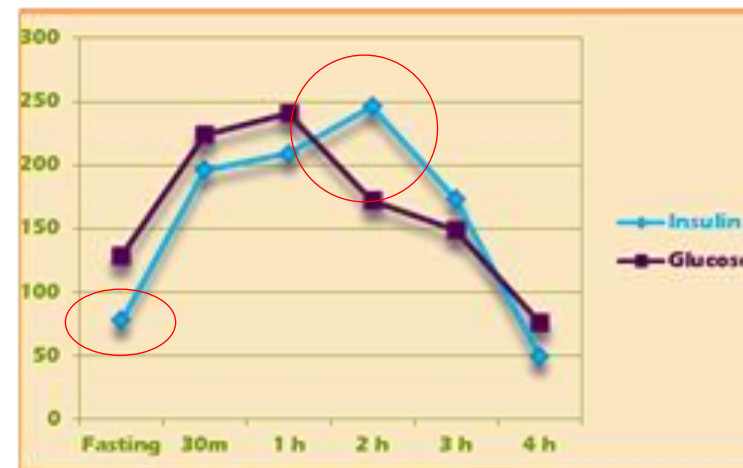
Pattern II: Delayed Insulin Response



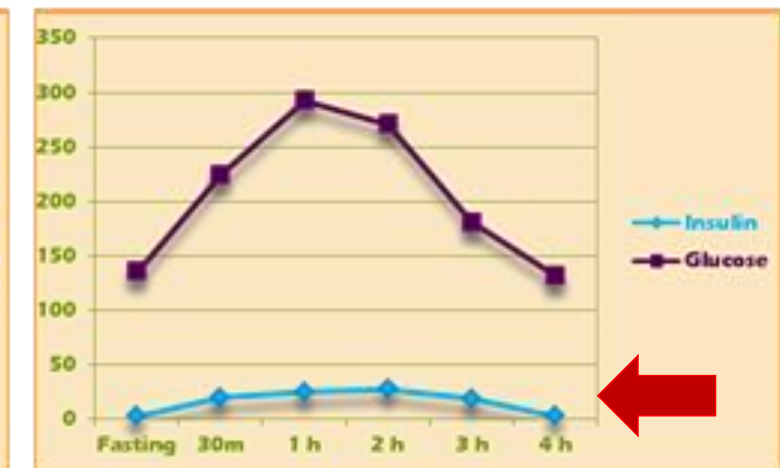
Pattern III-a: Delayed Insulin Response



Pattern IIIb: Delayed Insulin Response

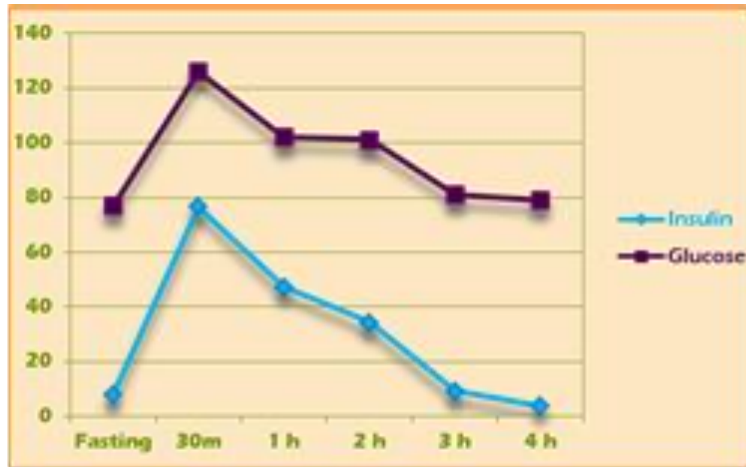


Pattern IV: Hyperinsulinemia

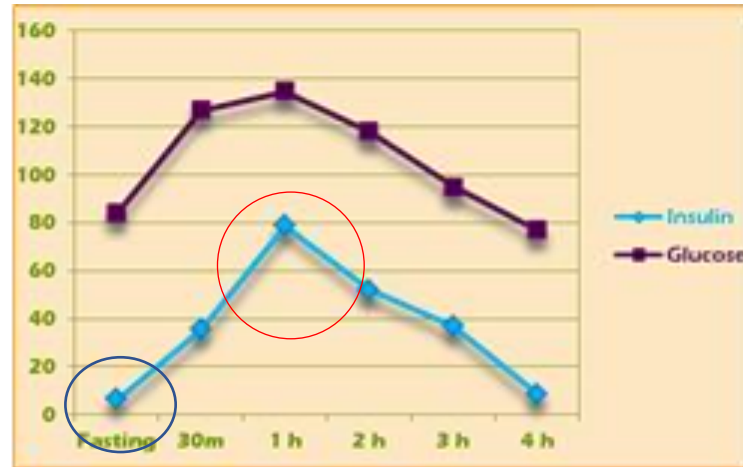


Pattern V: Insulinopenic

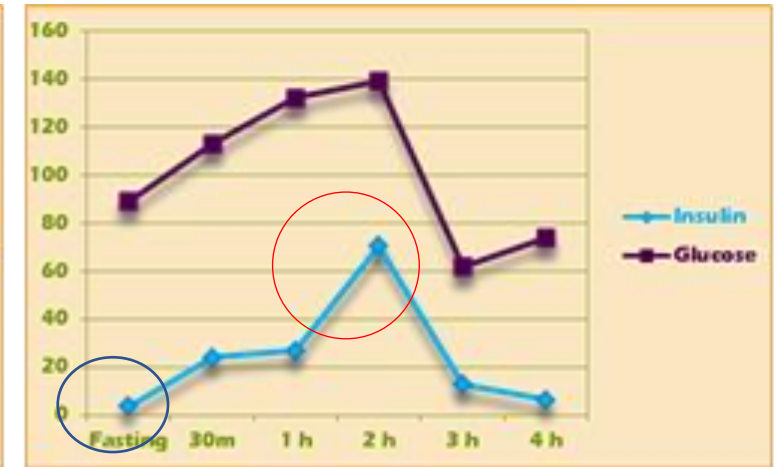
DM2: Vertraagde insuline respons !!



Pattern I: Normal



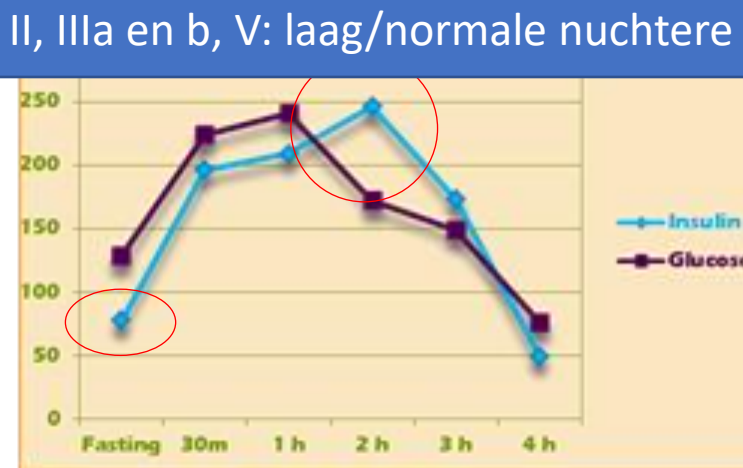
Pattern II: Delayed Insulin Response



Pattern III-a: Delayed Insulin Response



Pattern IIIb: Delayed Insulin Response



Pattern IV: Hyperinsulinemia



Pattern V: Insulinopenic

Patroon I, II, IIIa en b, V: laag/normale nuchtere insuline waarden...



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?**

Dus....moet iedereen getest worden?





In de praktijk

Diabetestypering waarschijnlijk niet zinvol:

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

Raadpleeg/zie 'invulformulier diabetes typering'

In de praktijk

Overweeg diabetestypering:

- Bij laag BMI (<25) e/o relatief jonge leeftijd (<35 jaar): i.v.m. vermoeden type 1
- Bij hoog HbA1c bij diagnose (>80 mmol/mol): i.v.m. vermoeden deficiëntie
- Vóór start insulinebehandeling bij vergrote buikomvang e/o BMI > 30 kg/m² : i.v.m. uitsluiten hyperinsulinemie
- Bij onvoldoende resultaat leefstijlinterventie: i.v.m. verhogen motivatie in geval van resistentie & tijdig insuline kunnen starten in geval van deficiëntie.
- Bij vraag van patiënten over oorzaak etc.

Diabetestypering: bepaal ->

C-peptide of insuline nuchter *

Glucose nuchter (* gelijktijdig geprikt)

Anti-GAD65 (alleen bij BMI <25 of <35jr)

Leeftijd & HbA1c bij diagnose, BMI, buikomvang

Diabetes typering DM2 invulformulier

Auteurs: Jaap Kroon en Anne-Margreeth Krijger, oktober 2022.

STAP 1: BEPAAL OF PATIËNT IN AANMERKING KOMT VOOR DIABETES TYPERING

Omcirkel indien van toepassing!	Overweeg diabetes typering	diabetestypering is waarschijnlijk niet zinvol
Bij laag BMI (<25 kg/m ²) en/of jonge leeftijd (< 35 jaar) bij de diagnose diabetes	✓	
Bij hoog HbA1c bij diagnose (> 80 mmol/mol), oftewel hoge nuchtere glucose (> 12 mmol/l)	✓	
Vóórafgaand aan start van insuline-behandeling bij mensen met risicovolle buikomvang e/o BMI > 30 kg/m ²	✓	
Bij onvoldoende resultaat leefstijlinterventie	✓	
Bij vermoeden LADA ivm weinig effect orale middelen of GLP-1 e/o aanwezigheid auto-immuunziekte (o.a. schildklier, coeliakie, vitiligo)	✓	
Kwetsbare oudere		✓
Gering geschatte resterende levensverwachting (<1 jaar)		✓
Diagnose diabetes gesteld na 80 ^{ste} levensjaar		✓
Komt de patiënt in aanmerking voor subtypering?		
○ Ja: ga door naar stap 2		
○ Nee: stop met dit formulier		

STAP 2: BEPAAL DE VOLGENDE PARAMETERS/WAARDEN

(lab) waarden	
1. Nuchtere insuline (mE/l) of nuchtere C-peptide (nmol/l)*	○
2. Nuchtere glucose (tegelijk gemeten met 1.)	○
3. HbA1c (mmol/mol)	○
4. BMI (kg/m ²)/gewicht	○
5. Buikomvang (cm)	○
6. Anti-GAD65 indien:	○
- Hoge glucose bij diagnose (= Gluc nuchter >12 mmol/l)	
- BMI < 25 en/of leeftijd < 35 jaar bij diagnose.	
- vermoeden LADA	○
7. nierfunctie (eGFR) indien C-peptide* bepaald wordt en:	
- er sprake is van een verminderde nierfunctie &	
- er geen recente nierfunctie bekend is	

* let op: de C-peptide uitslag kan onbetrouwbaar zijn bij (ernstige) nierfunctiestoornissen, omdat C-peptide voornamelijk via de nieren gemetaboliseerd wordt.

Bereken vervolgens de HOMA2-B en HOMA2 -IR met behulp van de nuchtere glucose én nuchtere insuline/C-peptide waarden via <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/download.php>

calculator	Uitslag
HOMA2-B (%)	
HOMA2-IR	

Ga door naar stap 3 ->

STAP 3: BEPAAL DE BELANGRIJKSTE PATHOFYSIOLOGISCHE DRIJFVEER VAN DE VERHOOGDE BLOEDGLUCOSES

Omcirkel indien van toepassing!	Aanwijzing voor hyperinsulinemie	Aanwijzing/ mogelijk insuline deficiëntie	Aanwijzing voor insuline resistentie
Leeftijd bij diagnose <35 jr		✓	
Anti-GAD positief		✓	
HbA1c bij diagnose > 80 mmol/mol		✓	
BMI bij diagnose < 25 kg/m ²		✓	
Buikomvang bij diagnose risicovol: Vrouwen > 88cm, Mannen >102 cm			✓
Toename gewicht en/of buikomvang t.o.v waarden bij diagnose			✓
C-peptide nuchter < 0,2 nmol/l		✓	
C-peptide nuchter > 2 nmol/l	✓		✓
Insuline nuchter ≥ 30 mE/l	✓		✓
HOMA2-B > 115 % (NB normaal = 100%)	✓		✓
HOMA2-IR < 1,6 én HOMA2-B < 100%		✓	
HOMA2-IR > 2 (NB: geen resistentie=1,0)			✓
Wat is de meest waarschijnlijke pathofysiologische drijfveer?			
○ Insuline deficiëntie			
○ Insuline resistentie			
○ Combinatie hyperinsulinemie en insulineresistentie			

STAP 4: KIES DE MEEST GESCHIKTE BEHANDEL STRATEGIE OP BASIS VAN DRIJFVEER BLOEDGLUCOSE

Pathof. drijfveer	Samenvatting behandelstrategie
Insuline deficiëntie/ hypo insulinemie	➤ (Overweeg) consultatie bij de kaderarts/consultatieteam of de internist ➤ Start tijdig met insuline bij gebleken deficiëntie. ➤ Indien 'Zeer hoog risico HVZ' volgens NHG standaard DM2: volg stappenplan NHG, maar wees alert bij SGLT-2 op risico keto acidose bij gebleken insuline deficiëntie. ➤ Gezonde leefstijl is belangrijk, maar zal diabetes niet in remissie brengen.
Insuline resistentie	➤ Zet hoog in op een gezonde(re) leefstijl en focus op - duurzaam- gewichtsverlies (> 8-10% van het lichaamsgewicht) zodat de vetmassa in en rondom de buikorganen afneemt. Hierbij dient spier- en botmassa niet af te nemen, wat m.n. bij ouderen een aandachtspunt is (tip: kracht- en duurtraining). ➤ Probeer factoren te vermijden/verminderen die insulineresistentie laten toenemen, zoals: stress, roken, slecht slapen, ongezonde voeding & drank, te weinig beweging, en let ook op medicatie die gewichtstoename geeft of bewegen belemmert. ➤ Stem de begeleiding bij leefstijlverandering af op de wensen en zorgbehoefte van de patiënt (volgens het 'stepped care principe') ➤ Onthoud dat de kans op remissie het grootst is in de eerste jaren (binnen 4 tot 6 jaar) na de diagnose diabetes. Maar reversie (=omkering) van diabetes is altijd haalbaar met een gezonde(re) leefstijl. ➤ Indien 'Zeer hoog risico HVZ' volgens NHG standaard DM2: volg stappenplan NHG
Combi hyperinsulinemie en resistentie	➤ Zie alle punten hierboven bij resistentie! En focus op verlaging van de nuchtere insulinespiegel. ➤ Vermijd, indien mogelijk, behandeling met insuline. Want de verhoogde bloedglucoses worden niet veroorzaakt door een insuline tekort.

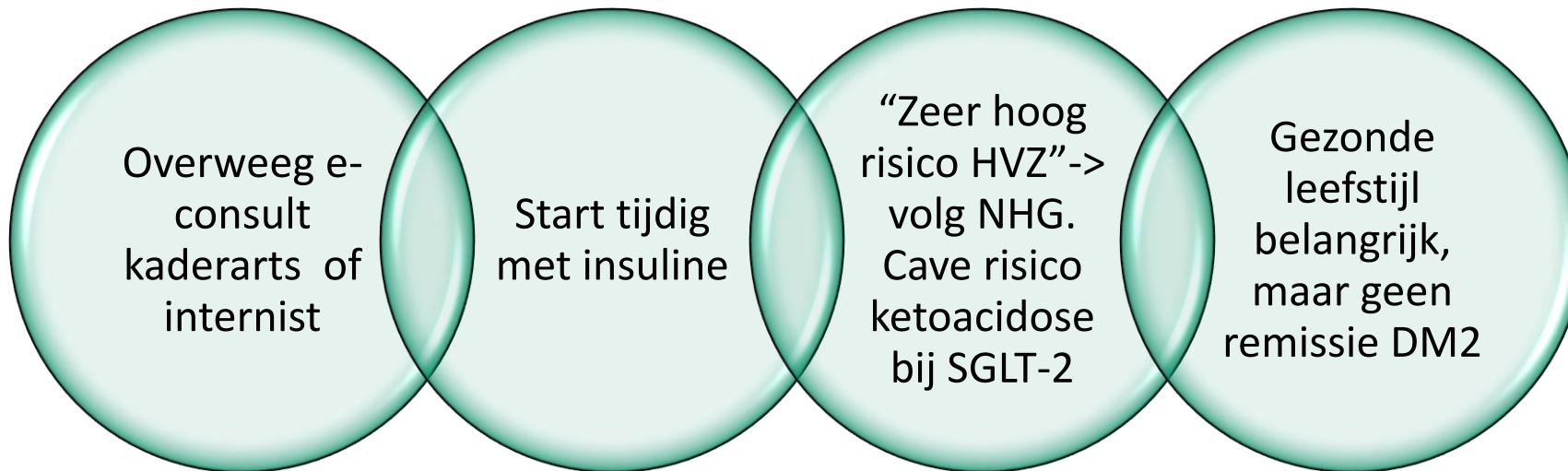
literatuur: NHG standaard diabetes 2021; <https://www.nvkc.nl/>; ADA/EASD Consensus report: diagnose T1D 2021; Ahlqvist e.a. lancet (2018): 361-369; Kraft JR. ISBN: 978-1-4251-6809-4, Stidsen e.a. Diab Metab res(2018): e3005; Taylor R. J Int Med 289.6 (2021); : Savas et al. Obes Facts 2019 (12). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, consensus report by ADA/EASD 2022. Ned Tijdschr Diabetologie 20, 42-45 (aug 2022) : <https://doi.org/10.1007/s12467-022-1200-5>.

Bepaal de belangrijkste drijfveer verhoogde bloedglucose

Omcirkel indien van toepassing	Aanwijzing Insuline deficiëntie	Aanwijzing Insuline resistentie	Aanwijzing hyperinsulinemie
Leeftijd bij diagnose < 35 jaar	✓		
Anti-GAD positief	✓		
HbA1c bij diagnose > 80mmol/mol	✓		
BMI bij diagnose <25 kg/m ³	✓		
Buikomvang risicovol vergroot (vrouw >88cm, man >102cm)		✓	
Toename gewicht en/of buikomvang t.o.v waarden bij diagnose		✓	
C-peptide nuchter < 0,2 nmol/l	✓		
C peptide nuchter >2 nmol/		✓	✓
Insuline nuchter > 30 mE/l		✓	✓
HOMA2-B > 115%		✓	✓
HOMA2-IR<1,6 én HOMA2B< 100%	✓		
HOMA2-IR > 2		✓	

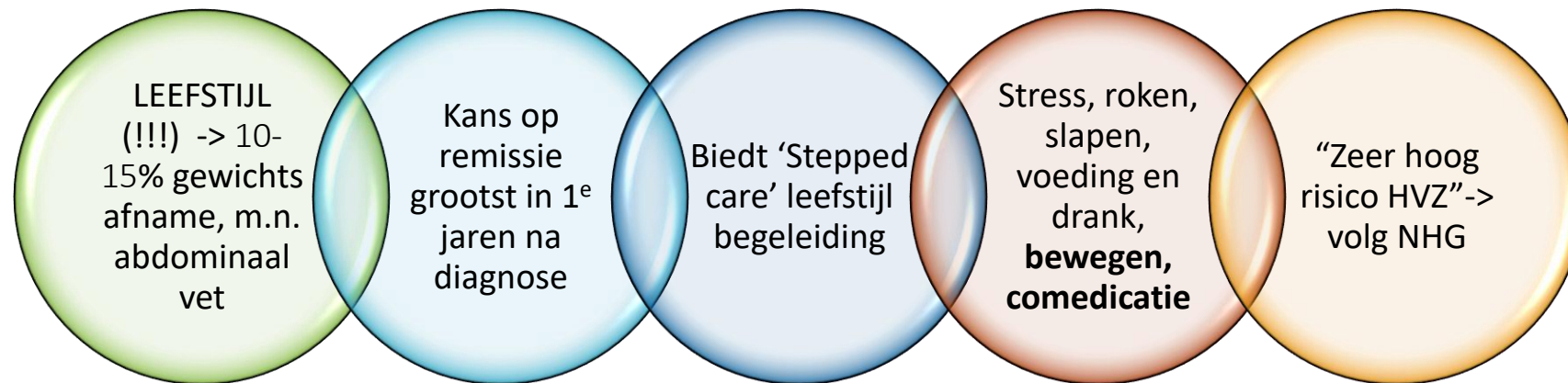
Kies behandelstrategie o.b.v pathofysiologische drijfveer verhoogde bloedglucosewaarden (I)

➤ Groep B: Drijfveer = insuline deficiëntie (wrschl)



Kies behandelstrategie o.b.v pathofysiologische drijfveer verhoogde bloedglucosewaarden (II)

➤ Groep C: Drijfveer = insuline resistentie (wrschl)



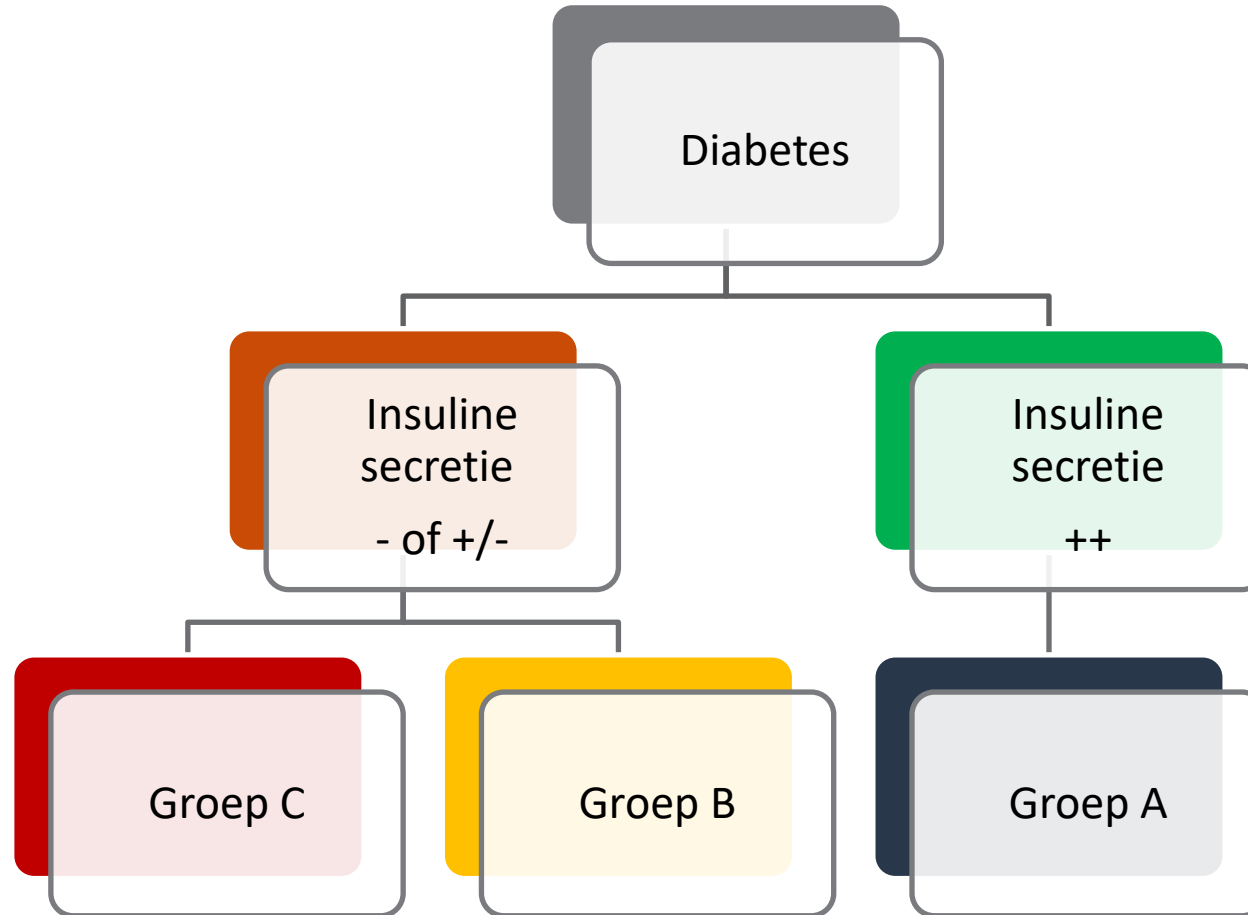
Kies behandelstrategie o.b.v pathofysiologische drijfveer verhoogde bloedglucosewaarden (III)

- Groep A: Drijfveer = combinatie van hyperinsulinemie & ins. resistentie



Handleiding/protocol Diabetes-subtypering

Wordt
digitaal
gedeeld op
de site



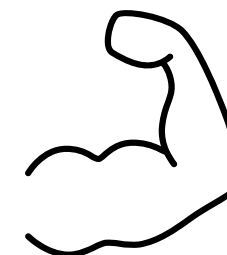
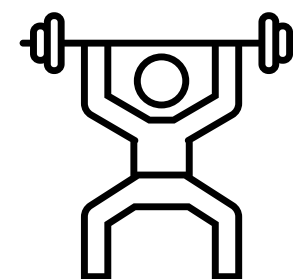
Doel:
Verbetering metabole
Gezondheid (= meer
dan glucoseregulatie...)



Niet vergeten: cruciale rol van spiermassa !!

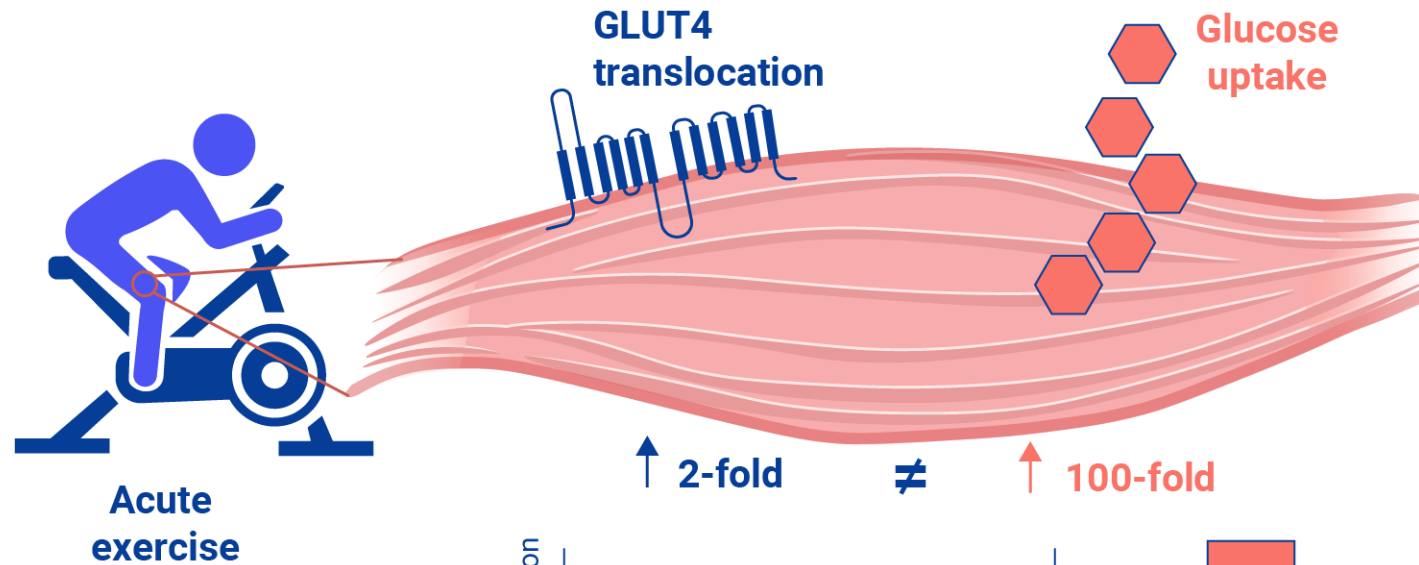


- Je spieren zijn de **stofzuigers** van de bloedglucose en de belangrijkste buffers voor glucoseopslag (= de **uiterwaarden**)
- Spieren zijn voor 75% verantwoordelijk voor glucosedaling na inname nutriënten (in rust, insulineafhankelijk: GLUT-4). Maar door **gebruik spieren** kan glucose onafhankelijk van insuline opgenomen worden (= andere route glucoseopname)
-

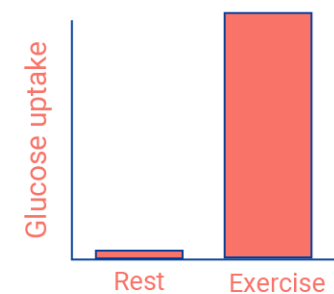
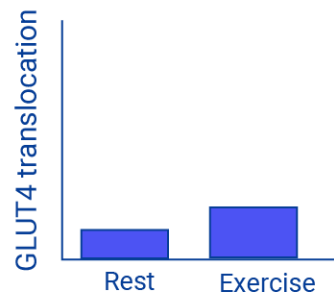


Glucose opname tijdens inspanning: 50-100 voudige toename t.o.v rust !!

How exercise increases glucose uptake



During intense exercise, muscles can use up to 2 g of glucose per minute.



The good thing is that exercise and muscle contraction increase glucose uptake **independently** of insulin.

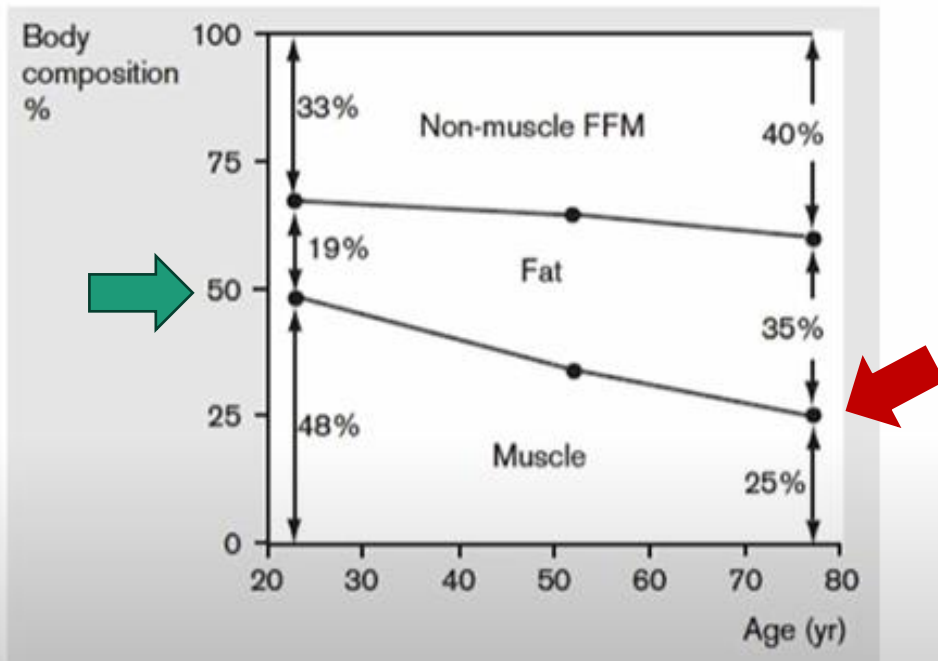
19. Sporten en bewegen bij diabetes

- **Rol spieren bij glucoseregulatie**

De skeletspieren zijn de belangrijkste weefsels bij de postprandiale glucoseregulatie en spelen een cruciale rol bij het handhaven van de bloedglucose homeostase. De skeletspier is goed voor ca. 75% van de postprandiale glucoseverwijdering (in rust) en dit proces is insulineafhankelijk. Glucoseopname in de spier vindt plaats na translocatie van glucosetransporters (GLUT-4) - die intracellulair in vesicels liggen opgeslagen - naar de celmembraan. Insulineresistentie van de spieren tast dit proces aan, waardoor bloedglucosespiegels langer hoog blijven. Door te contraheren (door middel van beweging) zijn spieren in staat om **onafhankelijk van insuline** glucose op te nemen. Zowel aerobe als weerstandstraining verlagen de bloedglucosespiegels door verhoogde transportactiviteit en een verhoogd glucosemetabolisme in de spier. Fysieke inspanning vergroot de insulinegevoeligheid van de spieren en maakt ruimte voor nieuwe opslag van glucose door de glycogeenvoorraden aan te spreken. Zelfs zonder enig gewichtsverlies heeft beweging dus een gunstig effect op de glykemische instelling. De verbetering van de insulinegevoeligheid, ten gevolge van de lichamelijke inspanning, kan **24 tot 48 uur** aanhouden (met name bij forse inspanning). Voldoende spiermassa en behoud ervan zijn van essentieel belang bij diabetes [Chadt 2020] [Davies 2022] [NDF 2020]. Tijdens aerobe sportactiviteiten kan de glucoseopname in de spieren, onafhankelijk van insuline, **50 keer hoger** zijn dan de opname in rust. Doordat vervolgens de afgifte van insuline daalt en die van glucagon stijgt, neemt de glucoseproductie in de lever toe om aan de toegenomen glucosebehoefte van de spieren te voldoen. Bij mensen zonder diabetes blijft hierdoor de bloedglucoseconcentratie binnen de normaalwaarden. Bij mensen met diabetes mellitus die insuline of SU-derivaten gebruiken, blijft echter de

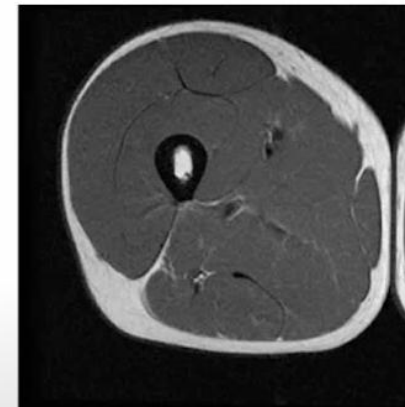
Spiermassa: verlies met de leeftijd

Spiermassa

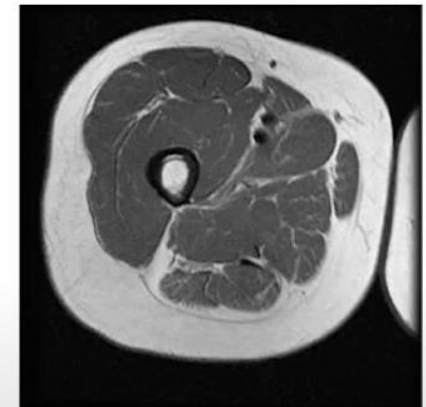


Veroudering en spiervmassaverlies

gematched voor lengte en gewicht



Jonge man, 25 jaar



Oudere man, 63 jaar

Doorsnede bovenbeen

Dus: kijk naar lichaams- bouw & samenstelling

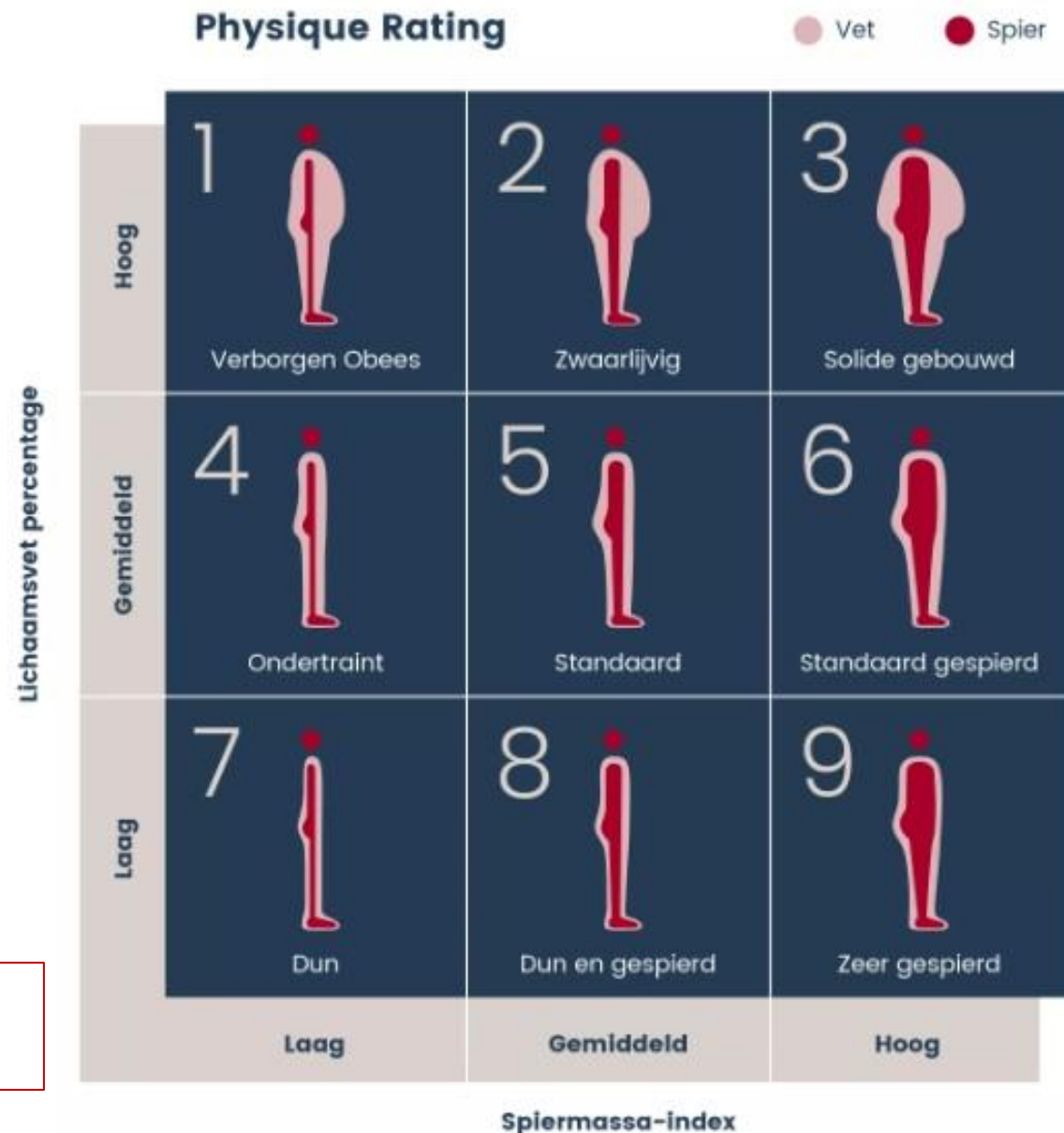
(Verandering van) **lichaams-samenstelling** heeft invloed op de glucoseregulatie

Wees alert bij langdurige bedlegerigheid (bijv. na ziekenhuisopname) of bij gebruik rolstoel/ scootmobiel...

! Let op -> **1 week bedlegerig = 3-4% afname spiermassa** en **30% afname insulinegevoeligheid spieren.**

NB: Nieuw -> lichaamssamenstelling is een uitkomstmaat in de obesitas RL 2023!

Verschillende lichaamstypen





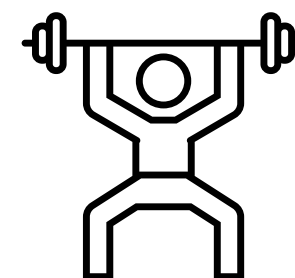
Niet vergeten: Cruciale rol van spiermassa !!



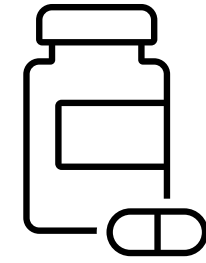
- Je spieren zijn de **stofzuigers** van de bloedglucose en de belangrijkste buffers voor glucoseopslag (= de **uiterwaarden**)
- Spieren zijn voor 75% verantwoordelijk voor glucosedaling na inname nutrienten (in rust, insulineafhankelijk: GLUT-4). Maar door **gebruik spieren** kan glucose onafhankelijk van insuline opgenomen worden (= andere route glucoseopname)
- Belangrijk bij DM2/goede bloedglucose regulatie:
 - **Voldoende** spiermassa
 - **Behoud** van spiermassa (1% afname/jaar na je 50ste, let op na zkh opname)
 - **Regelmatig gebruiken** van de spieren (zodat glycogeen voorraad opraakt)
 - **Afname spierinsuline resistentie** (vervetting), indien aanwezig.

Zowel duur als kracht training zinvol !

Krachttraining – ook bij 80 plussers - geeft na 6 maanden ca. 1-2 kg toename spiermassa en 40% toename spierkracht!!



Niet vergeten: Co-medicatie



Screen op geneesmiddelen die:

- Gewichtstoename kunnen geven/ afvallen belemmeren
 - Antipsychotica & antidepressiva
 - Anti epileptica
 - Bep. antihypertensiva (o.a. metoprolol, atenolol, diltiazem)
 - Corticosteroiden (systemisch en lokaal)
 - Protonpompremmers
 - Antihistaminica
 - Anticonceptie (oraal)
- Beweging beperken
 - Betablokkers, diuretica, statines, bisfosfonaten, RAAS remmers, chinolonen.



+

○

Take home
messages
*‘de voordelen
diabetestyping
zijn: ...’*

●

- ✓ **Meer inzicht in** de pathofysiologie:
 - Bij 25% van de mensen met DM2 is insulinedeficiëntie belangrijkste drijfveer
 - Bij 75% van de mensen met DM2 is insulineresistentie belangrijkste drijfveer
- ✓ Een **meer persoonsgericht behandeladvies** is mogelijk:
 - Tijdig starten met insuline bij insulinedeficiëntie,
 - Prominentere plaats voor (intensieve) leefstijlinterventie bij insulineresistentie
 - Voorkomen (onnodige) insulinebehandeling bij hyperinsulinemie
- ✓ **Complicaties** zijn gericht op te sporen en mogelijk te voorkomen:
 - Retinopathie en neuropathie bij deficiëntie,
 - CNS/NAFLD/HVZ bij (erge) resistentie

+

○

Take home messages *‘de voordelen diabetestypering zijn: ...’*

- 1) De handleiding van 'Diabetes-subtypering'
- 2) Het invulformulier van 'Diabetes-subtypering'
- 3) Het Leefstijl anamnese-formulier
- 4) Artikel uit Huisarts en Wetenschap (2023) over 'Diabetestypering'
- 5) Artikel uit DiabetesPro 3 over 'Diabetes-subtypering'
- 6) Artikel uit NTVG over 'Sporten en insulinegebruik'
- 7) Artikel van Kolb et al 2020 over insuline resistentie
- 8) Brochure 'Medicijnen overslaan'
- 9) Quiz *Raad de koolhydraat*
- 10) Kennis clip links (YouTube): via deze linkjes zijn de verschillende kennisclips (opnieuw) te bekijken:
 - a. Kennisclip over insulineresistentie: <https://youtu.be/0uiqF38IGxs>
 - b. Kennisclip over hyperinsulinemie: <https://youtu.be/DDFpG6ZTEfU>
 - c. Kennisclip over Insuline en C peptide metingen: <https://youtu.be/--F0XG8eyis>
 - d. Kennisclip over diabetes subtypering (o.a Ahlqvist): <https://youtu.be/nM-ZK7FLZJg>
 - e. Kennisclip over herkennen deficientie, resistentie: <https://youtu.be/DWBBdGRdneo>
 - f. Kennisclip met uitleg over indeling DLAM protocol: <https://youtu.be/fHy1szTA1bw>
 - g. Kennisclip over diabetestypering bij de diagnose diabetes: <https://youtu.be/XfXKE3-KDKs>
 - h. Kennisclip over diabetestypering bij bestaande DM2: https://youtu.be/TXTSTV_pTcc
 - i. kennisclip over follow up na 1e diabetes typering: <https://youtu.be/yho-JM5sA9g>

<https://opleidingtotleefstijlapotheker.nl/otl-dag-2-voeding-diabetestypering/>