

'Kijk niet alleen naar glucose, ook naar insulinespiegel'

Huidige diagnostiek diabetes met slechts één variabele ontoereikend

PW42 - 16-10-2020 | door Cindy Reinders

Illustratie iStock Foto Eelkje Colmjon

Een pilotstudie waarin patiënten na bepaling van het subtype diabetes gericht leefstijladvies krijgen, laat zien dat de aandoening daardoor met minder medicatie beter onder controle is. Iedereen uitgebreid 'diabetyperen' is volgens apotheker Anne-Margreeth Krijger-Dijkema niet haalbaar, maar standaard insuline bepalen wel. "Inzicht in zowel nuchter glucose als insuline geeft al enige richting."



"We moeten niet meer alleen varen op de bloedglucosespiegels. Bij het stellen van de diagnose diabetes mellitus type 2 en het volgen van de behandeling, moeten we ook gaan kijken naar de nuchtere insulinespiegel", stelt diabetes- en leefstijlaphoeker Anne-Margreeth Krijger-Dijkema van Apotheek Stevenshof en *SIR Institute for Pharmacy, Practice and Policy* in Leiden. "Als we die gelijk meebepalen als we de nuchtere glucosespiegel gaan controleren, komen we zo veel meer te weten."

Beide nuchtere waarden samen geven een eerste indicatie over het subtype diabetes, "dat je nodig hebt om richting te kunnen geven aan leefstijlinterventies en farmacotherapie." Tijdens een eerder interview in het Pharmaceutisch Weekblad legde Krijger-Dijkema al uit dat patiënten met diabetes mellitus type 2 een zeer heterogene groep betreft, die is onder te verdelen in verschillende subtypen [1]. Bij de een is vooral sprake van insulineresistentie van de lever, bij een ander van de spieren of een combinatie daarvan. Er kan ook sprake zijn van te veel of te weinig insulinesecretie.

Haar advies om voortaan beide variabelen te meten, komt voort uit de resultaten van de pilotstudie Diabetypering & Leefstijl Als Medicijn (DLAM), die zij onlangs heeft afgerond. Bij drie van de vijftien deelnemers – bij allen is uitgebreid gekeken naar de onderliggende pathofysiologie om vervolgens zorg op maat aan te bieden – was de nuchtere insulnewaarde zo hoog, dat sprake was van hyperinsulinemie. "Aan hun alvleesklier lag het dus niet", legt Krijger-Dijkema uit, "wel aan de mate waarin lever en/of spieren het bloedglucose gereguleerd krijgen."

Algoritme

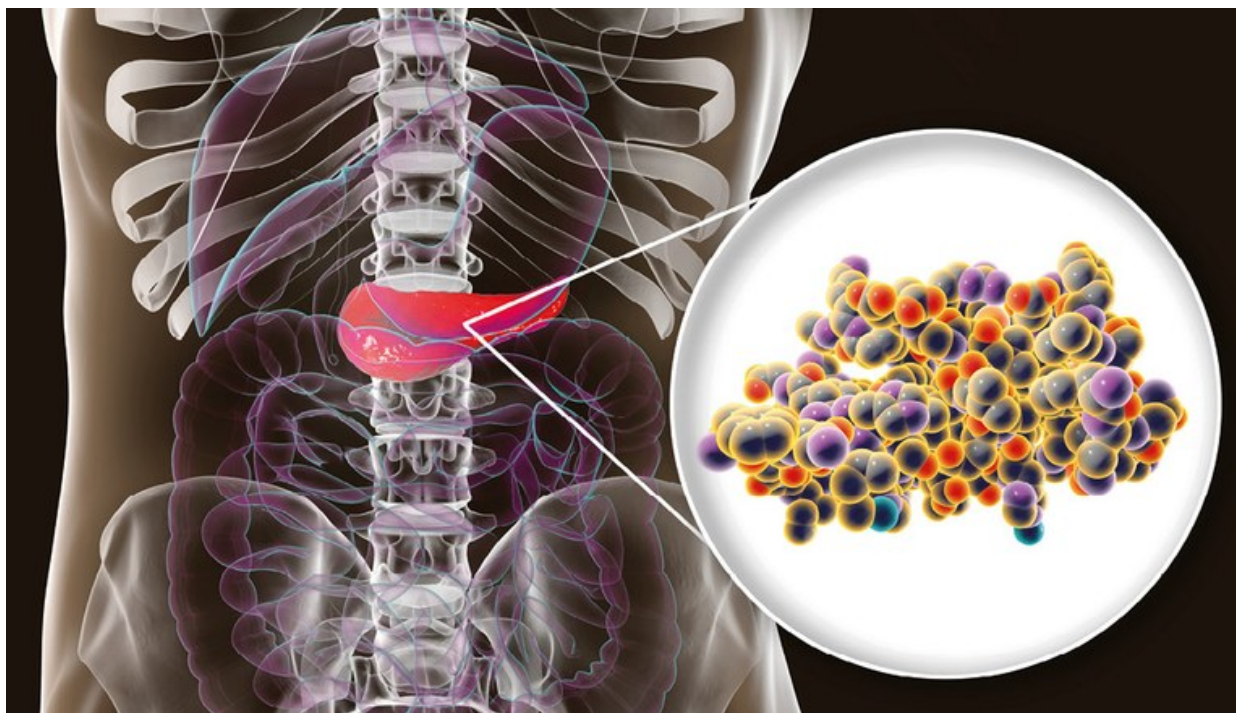
De huidige diagnostiek met maar één variabele is volgens haar dus "ontoereikend" en toe aan vernieuwing. Op het congres van Arts en Leefstijl eind september – waar ze is verkozen tot leefstijlprofessional van 2020 – lanceerde zij een algoritme voor nieuwe en bestaande patiënten, waarop zorgverleners mogen "schieten". Op de genoemde afkapwaarden bijvoorbeeld, oppert Krijger-Dijkema, of op de stap wanneer diabetyperen wenselijk of nodig is.

In haar concept onderscheidt ze drie categorieën bij het stellen van de diagnose. Als eerste de patiënten met hyperinsulinemie: de gemiddelde nuchtere insulinespiegel ligt boven 30 mE/l én het nuchtere bloedglucose is 7 mmol/l of hoger (beide variabelen gebaseerd op twee metingen). Bij hen moeten de interventies gericht zijn op verlagings van de insulinespiegels.

De tweede groep betreft de diabetes met een hele lage insulinespiegel – waarbij ze op de tekentafel een waarde onder de 8 heeft gesteld – plus een heel hoog HbA1c. Daar kan insuliner therapie, na nadere diagnostiek naar onder meer antistoffen of (late onset-) diabetes type 1, juist aangewezen zijn.

Tot de laatste categorie behoren de patiënten met een insulnewaarde tussen de 8 en 30 mE/l én een nuchter bloedglucose van 7 mmol/l of hoger. Bij hen adviseert ze verder te kijken of er sprake is van leverinsulineresistentie (te berekenen met formules als HOMA-IR of HIRI) en door de buikomvang te meten. De interventies dienen dan met name gericht te zijn op het verlagen van de insulineresistentie. Maar hierbij moet ook comedicatie die dat belemmert in ogenschouw worden genomen. Lijkt er geen sprake van leverinsulineresistentie, dan zou net als bij de tweede groep nadere diagnostiek wenselijk zijn.

Volledige 'diabetypering' geeft meer inzicht in het functioneren van de bètacellen en



insulineresistentie van de spieren.

Als bij de follow-up – denk daarbij ook altijd aan buikomvang, body mass index en lipidspectrum – blijkt dat de interventies niet tot het gewenste HbA1c leiden, ook niet na bijstellen, dan kan bij deze groep ‘non-responders’ volledige diabetisering worden overwogen, stelt de onderzoekster. “Zodat nog meer inzicht ontstaat in spierinsulineresistentie en het functioneren van de bètacellen en zorgverleners gericht voedsel-, bewegings- en medicatieadvies kunnen geven.”

“Wil je het algoritme volgen voor bestaande patiënten met diabetes type 2, dan moet je de bloedsuikerverlagende medicatie wel tijdelijk staken voordat je de insulinespiegel gaat bepalen”, benadrukt Krijger-Dijkema, die bezig is met een protocol daarvoor.

Voor de genoemde afkapwaarden – die dus openstaan voor feedback – baseerde zij zich op de ‘normaalwaarden’ van Joseph Kraft, die in een populatie van ruim 14.000 mensen de insuline-glucose patronen heeft bestudeerd [2]. Bij mensen zonder diabetes zag hij dat de insulinespiegel binnen een halfuur na inname van een glucosedrankje begint te stijgen en na vier uur weer het nuchtere niveau bereikt.

Bètacelfunctie

Hoe de insuline-glucose patronen er in haar diabetespopulatie uitzagen – “het bekijken van de uitslagen voelde net zo spannend als het ontwikkelen van ouderwetse fotorolletjes” – hebben haar het meest verrast. “Want volgens de rekenformules van TNO die we gebruikten, zou bij de meeste patiënten sprake zijn van een slechte bètacelfunctie: de insulinstijging trad niet op in het eerste halfuur na inname van 75 gram glucose volgens de orale glucosetolerantietest (OGTT). Maar doordat we de glucose- en insulinespiegel vijf keer bepaalden – nuchter en 30, 60, 90 en 120 minuten na inname – zagen we bij negen deelnemers een vertraagde insulinepiek. De bètacelfunctie is dan niet per se slecht, maar laat een veranderd of afwijkend patroon zien.”

Drie maanden na leefstijlinterventies op maat en afbouwen van de medicatie, waarbij ook diëtist, praktijkondersteuner en huisarts betrokken waren, is opnieuw een OGTT uitgevoerd met glucose- en insulinebepalingen op dezelfde tijdstippen. Wat Krijger-Dijkema zag, was dat bij dertien patiënten de nuchtere insuline waarde was afgenomen en bij negen de insulinesecretie toegenomen.

Daarnaast was bij iedereen het HbA1c gedaald (van mediaan 67 mmol/mol naar 51 mmol/mol), en gewicht en buikomvang afgenomen. Alle patiënten die insuline en/of een sulfonylureumderivaat (SUD) gebruikten waren daarmee gestopt. Een aantal deelnemers kon eveneens stoppen met bloeddruk- en/of cholesterolverlagers doordat de leefstijlinterventies ook leidden tot verbeterde bloeddruk- en lipidenwaarden.

At risk

Met metformine, dat veertien van de vijftien deelnemers bij aanvang gebruikten, konden een paar zelfs helemaal stoppen. De meesten gingen daarmee door. “En dat is ook niet zo’n probleem. Het is gunstig voor de insulinegevoeligheid, goedkoop en mensen komen er niet van aan. Daardoor wordt het afvallen niet belemmerd zoals wel het geval is bij een SUD en insuline. Daarbij blijven de mensen ook altijd at risk.”

Zo viel een aantal patiënten na zes maanden terug, waardoor er soms weer wat medicatie bij moest. “Ze hadden bijvoorbeeld te maken met een sterfgeval of gingen verhuizen, en dat was gelijk terug te zien in hun glucosewaarden. Want of en hoe

iemand zijn diabetes kan omkeren, hangt ook af van zijn omgeving, gedrag, denken en gevoel. Factoren, zoals stress en onvoldoende slaap, die we overigens in kaart hebben gebracht met de '360-graden diagnose' van TNO, kunnen diabetes zodoende in stand houden. Het is naïef om te denken dat het alleen door voeding komt."

Het vraagt dus wel een tijdsinvestering van zorgverleners om patiënten te begeleiden bij het omkeren van diabetes. Op de vraag of dit kosteneffectief is, zegt ze overtuigend dat dat in ieder geval geldt voor de insulinegebruikers. "Je bespaart bij hen niet alleen op de geneesmiddelkosten, maar ook op de testmaterialen. En als het lukt om te voorkomen dat de dure GLP-1-agonisten worden ingezet, spaar je eveneens veel kosten uit."

Hoe nu verder? "Het algoritme in de praktijk toetsen: DLAM 2.0", antwoordt Krijger-Dijkema. "Als eerste wil ik dat bij bestaande diabetes in de eerste lijn doen. Om meer te leren en het algoritme aan te scherpen. Hierbij is dus niet voor iedereen een volledige OGTT nodig."

Groen licht om hiervoor een plan te schrijven, kreeg ze recent van de zorggroep, die net als de KNMP financieel heeft bijgedragen aan de pilot. En bij het vervolg hoort wat haar betreft ook het opleiden, begeleiden en adviseren van andere zorgverleners over het werken met het algoritme. "Uiteraard samen met de experts uit de pilot, zoals de praktijkondersteuner, kaderarts diabetes en diëtist, want multidisciplinaire samenwerking is ontzettend waardevol en een voorwaarde voor opschaling."

RESULTATEN LEIDEN TOT ETHISCH DILEMMA

De resultaten van de 'diabetyperings'-studie stelt apotheker-onderzoeker Anne-Margreeth Krijger-Dijkema voor een ethisch dilemma. Is het nog wel langer verantwoord om met insuline te starten bij patiënten met diabetes mellitus type 2 zonder de onderliggende oorzaak te kennen?

"Als je patiënten bij wie geen sprake is van bètacelfalen – ze hebben hoge nuchtere insulineaarden – extra insuline gaat toedienen, neemt de insulineresistentie alleen maar toe en maak je het tot een chronisch progressieve ziekte." Want één van haar patiënten bleek al veertien jaar onnodig insuline te spuiten. Zijn alvleesklier werkte uitstekend, maar hij had zeer hoge leverinsulineresistentie. Dus toen hij zijn leefstijl ging aanpassen, is hij vrij snel met spuiten gestopt. Na drie maanden was hij ruim vijftien kilo afgevallen, was zijn HbA1c gedaald van 58 naar 51 mmol/mol en gebruikte hij alleen nog metformine.

Literatuur

Reinders C. Andere leefstijl of medicatie? Kijk naar het subtype diabetes. Pharm weekbl 2019; 154 (3): 10-13.
Kraft JR. Diabetes epidemic & you. Should Everyone be tested? Mei 2008