



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes mellitus : effects of a very low calorie diet

Jazet, I.M.

Citation

Jazet, I. M. (2006, April 11). *Insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes mellitus : effects of a very low calorie diet*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4366>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4366>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



CHAPTER 11

Samenvatting



GLUCOSE(SUIKER)STOFWISSELING EN DIABETES MELLITUS (SUIKERZIEKTE)

Normaal gesproken worden de bloedsuikerwaarden binnen nauwe grenzen (4-8 mmol/L) gehandhaafd. De reden hiervoor is dat de hersenen afhankelijk zijn van glucose (suiker) voor hun functioneren. Bij een te lage bloedsuikerspiegel (hypoglycaemia) zullen dan ook trekkingen, bewustzijnsverlies en uiteindelijk een coma optreden. Aan de andere kant zijn te hoge bloedsuikerspiegels (hyperglycaemie) ook schadelijk voor het lichaam. Een acute forse verhoging van de bloedsuikerspiegel (vaak concentraties van meer dan 20-30 mmol/L) kan leiden tot uitdroging, bewustzijns-veranderingen en ook coma. Langdurige blootstelling aan te hoge bloedsuikerwaarden kan, in genetisch gepredisposeerde patiënten, leiden tot micro- en macrovasculaire complicaties. Met microvasculaire complicaties bedoelen we schade in de kleine bloedvaatjes van de ogen, nieren en benen. Dit leidt tot schade aan het netvlies van de ogen, verminderde nierfunctie, verminderd gevoel in de voeten en handen en, mede door het verminderde gevoel, wondjes met vaak slechte wondgenezing. Met macrovasculaire schade bedoelen we de grote vaten. Dit leidt tot een verhoogde kans op een hartinfarct, herseninfarct en verminderde doorbloeding van de benen (leidend tot wat in de volksmond "etalagebenen" wordt genoemd).

De bloedsuikerspiegel is een balans tussen glucose dat het bloed inkomt en glucose dat het bloed uitgaat. Glucose kan in het bloed komen via een maaltijd of door aanmaak door het lichaam. De lever, en in mindere mate ook de nier, zijn in staat glucose aan te maken (endogene glucose productie [EGP]). Deze eigen glucose-productie speelt een rol gedurende de nacht en tijdens vasten, het is een adequate reactie van het lichaam om een te lage bloedsuikerspiegel (hypoglycaemie) te voorkomen. Glucose verdwijnt weer uit het bloed doordat het wordt opgenomen door de verschillende lichaamsweefsels. De grootste opname vindt plaats in skeletspierweefsel.

Bij het in balans houden van glucose dat in het bloed komt en dat er weer uit gaat, en derhalve het binnen de normale grenzen houden van de bloedsuikerspiegel, is het hormoon insuline van groot belang. Dit hormoon wordt gemaakt en uitgescheiden door de alveesklier (pancreas). Na de maaltijd stijgt de bloedsuikerspiegel en geeft de alveesklier insuline af. Dit insuline zorgt er aan de ene kant voor dat glucose in de weefsels kan worden opgenomen. Aan de andere kant zorgt het ervoor dat de lever minder glucose gaat aanmaken (dat is immers niet nodig als je net hebt gegeten). Tenslotte remt insuline ook de afbraak van vet (lipolyse), vet als brandstof is immers ook niet nodig als je net gegeten hebt. Andere hormonen, onder anderen glucagon en cortisol, zijn als tegenregulerende hormonen ook bij de bloedsuikerregulatie betrokken.

Bij mensen met suikerziekte (diabetes mellitus) is er een tekort aan insuline. Er zijn 2 soorten suikerziekte. Bij type 1 diabetes mellitus is er een absoluut tekort aan insuline, deze patiënten moeten insuline gaan spuiten. Bij mensen met type 2 diabetes mellitus (DM2), voorheen ook wel ouderdomssuikerziekte genoemd, is er een relatief tekort aan insuline. Het blijkt dat die

mensen minder gevoelig zijn voor de werking van insuline, dit noemen we insulineresistentie. Deze insulineresistentie hangt samen met overgewicht. Overgewicht wordt uitgedrukt in de zogenaamde body mass index (BMI) die wordt berekend uit het gewicht (in kilogram) gedeeld door de lengte (in meters) in het kwadraat. We spreken van overgewicht bij een BMI > 25 kg/m² en van obesitas bij een BMI > 30 kg/m². Meer dan 80% van de mensen met DM2 hebben overgewicht of obesitas.

De laatste decennia is er wereldwijd een enorme toename van het aantal mensen met overgewicht en obesitas. Wereldwijd zijn er nu 1 miljard mensen met overgewicht en 300 miljoen met obesitas. Ook het aantal kinderen met overgewicht en obesitas is sterk gestegen: wereldwijd 22 miljoen kinderen onder de leeftijd van 5 jaar en 155 miljoen kinderen op schoolgaande leeftijd. Een dieet met een hoge energiedichtheid en een zittend bestaan zijn de belangrijkste oorzaken van deze enorme stijging.

Doordat overgewicht, waarschijnlijk via insulineresistentie, kan leiden tot DM2 is het aantal mensen met DM2 ook sterk gestegen. Op dit moment zijn er ongeveer 191 miljoen mensen met diabetes wereldwijd, 90-95% hiervan heeft DM2. Geschat is dat dit aantal zal stijgen tot 366 miljoen in 2030, bij deze schatting is de toename van het aantal mensen met overgewicht en obesitas niet doorberekend dus waarschijnlijk zal het werkelijke aantal mensen met diabetes in 2030 veel hoger zijn. Door de sterke toename van overgewicht en obesitas op kinderleeftijd en het feit dat overgewicht, via insulineresistentie, predisponeert voor het krijgen van DM2, komt ook op steeds jongere leeftijd DM2 voor. Vandaar dat we liever niet meer spreken van ouderdomssuikersziekte.

Zowel overgewicht/obesitas als wel diabetes mellitus (door de eerder genoemde korte- en lange termijn complicaties) zijn geassocieerd met een verhoogde morbiditeit (ziekte) en mortaliteit (sterfte). Het is daarom van het grootste belang deze ziekten adequaat te behandelen. Bij obese patiënten met DM2 speelt, zoals reeds gezegd, resistentie voor de werking van insuline een belangrijke rol in het ontstaan en onderhouden van hyperglycaemie. Deze insulineresistentie maakt het moeilijk om een goede regulatie van de bloedsuikerwaarden te krijgen (uitgedrukt in het geglycosileerd hemoglobinegehalte: HbA_{1c} dat onder de 7%, liefst onder de 6.5% moet zijn om de kans op micro-en macrovasculaire lange-termijn complicaties te voorkomen). Indien wordt geprobeerd met insulinentherapie een goede instelling te krijgen, leidt dit vaak tot verdere gewichtstoename en dus verergering van de insulineresistentie: er ontstaat een vicieuze cirkel.

Caloriebeperking en gewichtsvermindering verbeteren de insulineresistentie. In obese DM2 is gewichtsreductie dan ook de aangewezen therapie. Omdat het volhouden van een dieet vaak moeilijk is zijn er zeer laagcalorische diëten (very low calorie diet, VLCD) op de markt gekomen. De snelle daling in lichaamsgewicht die hiermee bereikt kan worden is een goede stimulans voor patiënten om door te gaan. In dit proefschrift worden enkele studies beschreven die gaan over de veiligheid en de korte- en lange- termijn effecten en effectiviteit van een VLCD bij obese patiënten met DM2. De eerste 2 hoofdstukken gaan over de

relatie tussen vetweefsel en het ontstaan van insulineresistentie. Korte samenvattingen van de hoofdstukken beschreven in dit proefschrift worden hieronder gegeven.

HOOFDSTUK 2

Overgewicht en obesitas zijn geassocieerd met insulineresistentie en een verhoogd risico op het ontwikkelen van DM2. Omdat teveel vetweefsel een kenmerk is van overgewicht en obesitas is er de laatste jaren veel onderzoek gedaan naar de rol van vetweefsel in het ontstaan van insulineresistentie. Het is namelijk gebleken dat vetweefsel niet zomaar een opslagdepot voor energie in de vorm van triglyceriden (vetten) is maar dat het een groot aantal eiwitten produceert. Deze eiwitten hebben verschillende functies. In hoofdstuk 2 worden enkele eiwitten besproken die betrokken zijn bij het glucose- en vetmetabolisme en op die manier insulineresistentie kunnen induceren. Deze eiwitten zijn leptine, adiponectine, resistine, acylation-stimulating protein (ASP), tumour necrosis factor- α (TNF- α) en interleukine-6 (IL-6). Bij mensen met overgewicht is de productie van leptine, resistine, TNF- α , IL-6 en ASP verhoogd en die van adiponectine verlaagd. Deze verhoogde, respectievelijk verlaagde plasmaconcentraties zijn gecorreleerd met insulineresistentie. Het bestuderen en interpreteren van de rol van deze hormonen in insulineresistentie wordt bemoeilijkt door het feit dat de productie van deze eiwitten verschilt per vetdepot. Hierbij onderscheiden we 2 grote groepen van vetopslagplaatsen: in de buik (visceraal vet, ook wel mannelijk vetopslagpatroon genoemd) en onder de huid (subcutaan, met name op de heupen: vrouwelijk vetopslagpatroon). Daarnaast is het zo dat de productie van sommige van deze eiwitten zich niet vertaalt in een hoge concentratie in het bloed: met andere woorden deze eiwitten lijken met name een lokaal effect uit te oefenen.

Concluderend kan op dit moment gezegd worden dat vet in het bovenste lichaamsgedeelte gerelateerd is aan insulineresistentie. Het lijkt erop dat vetcellen in de buik en in de diepe lagen van het vet onder de buikhuid zich anders gedragen. Of dit de oorzaak is van insulineresistentie en DM2 of juist een uiting van deze ziekten is momenteel onduidelijk.

HOOFDSTUK 3

Leptine is een van de eiwitten die door vetweefsel worden geproduceerd. De productie van leptine is positief gecorreleerd met het lichaamsgewicht. De belangrijkste rol van leptine lijkt het aangeven van energietekort te zijn. De concentratie leptine in het bloed daalt snel in reactie op energiebeperking en gewichtsverlies. Dit leidt tot daling van het energieverbruik en toename van het hongergevoel. Bij mensen met overgewicht is de concentratie leptine in het bloed verhoogd, waarschijnlijk omdat er resistentie is voor de werking van leptine.

Helaas daalt ook in deze groep mensen de leptineconcentratie gedurende gewichtsverlies. Mogelijk is dit een oorzaak waarom afvallen in deze groep vaak moeilijk is.

De insulineconcentratie is ook positief gecorreleerd met overgewicht en vetmassa. Verschillende studies hebben een positieve relatie aangetoond tussen leptine en insuline. Echter over de relatie tussen deze 2 hormonen in zeer dikke DM2 met een sterk gestoorde insuline-secretie is niet veel bekend. Evenmin is in deze groep patiënten gekeken naar het effect van gewichtsreductie middels een VLCD op de relatie tussen insuline(secretie) en serum leptine.

In deze studie tonen wij in 14 obese (BMI 37.6 ± 1.4 kg/m², gemiddelde \pm SEM) type 2 DM (duur diabetes 8.0 ± 1.4 years, nuchtere bloedsuiker [fasting plasma glucose, FPG, 12.9 ± 0.8 mmol/L, HbA_{1c} $8.6 \pm 0.4\%$) die 30 dagen een VLCD (Modifast®, 450 kCal/dag) volgden aan, dat zelfs in patiënten met een gestoorde insulinesecretie de relatie tussen nuchter serum leptine en insuline blijft bestaan, ook na gewichtsverlies. Daarnaast hebben wij ook de insulinesecretie gemeten middels een intraveneuze glucose belastingstest en ook de hierbij gemeten insulinesecretie was positief gecorreleerd aan het nuchtere serum leptine. De opzet van deze studie maakte het niet mogelijk om uit te maken of leptine insuline aanstuurt of andersom, hoewel het meest waarschijnlijk is dat insuline leptine beïnvloedt.

HOOFDSTUK 4

In hoofdstuk 4 hebben we gekeken naar factoren waarmee we, liefst vantevoren, konden zien welke patiënten gunstig reageren op een VLCD (Modifast®, 450 kCal/dag) en welke niet. Een gunstige reactie werd *a priori* gedefinieerd als een nuchtere bloedsuiker (fasting plasma glucose [FPG]) kleiner dan 10 mmol/L op dag 30 van het dieet. Daarnaast was deze studie opgezet om de veiligheid van een VLCD in combinatie met het stoppen van alle bloedsuiker-verlagende medicatie te bestuderen en om te kijken hoe snel na het starten van het dieet een daling optrad in de nuchtere bloedsuikerspiegels.

Hier toe kregen 17 obese (BMI 37.6 ± 5.6 kg/m²) patienten met DM2 (duur diabetes 8 ± 5.8 jaar, FPG 12.9 ± 3.1 mmol/L, HbA_{1c} $8.6 \pm 1.6\%$) gedurende 30 dagen een VLCD. Gedurende het VLCD werden alle bloedsuikerverlagende medicijnen gestopt. Op dag 2 en dag 30 vond een intraveneuze glucose tolerantietest plaats.

Deze studie toonde aan dat al op dag 2 van het VLCD een onderscheid kon worden gemaakt tussen patiënten die gunstig reageren (responders) en die niet gunstig reageren (non-responders). Non-responders bleken zelf niet voldoende insuline meer aan te maken (nuchtere C-peptide < 0.8 ng/mL; lagere insuline secretie na een glucosebelasting) en ook een langere diabetesduur te hebben, in vergelijking tot responders (12.3 ± 2.6 vs. 5.0 ± 1.4 jaar). De verandering in FPG van dag 0 naar dag 2 ($+4.15 \pm 3.3$ mmol/L in non-responders versus $+0.64 \pm 2.3$ mmol/L responders, $p = 0.035$) in combinatie met de insulinesecretie na een glucosebelasting (non-responders 88 ± 65 mU*50 minutes, responders 571 ± 236 mU*50

minutes, $p < 0.001$) onderscheidde volledig de responders van de non-responders. Op basis van deze studie zijn in de daaropvolgende studies alleen patiënten geïncludeerd met een nuchter C-peptide > 0.8 ng/mL en/of een tweevoudige stijging van de nuchtere C-peptide (ondergrens basale waarde 0.5 ng/mL) na een glucagonstimulatietest.

HOOFDSTUK 5

Het doel van de studie beschreven in dit hoofdstuk was om het mechanisme dat ten grondslag ligt aan de snelle daling van de bloedsuikers na het starten van een VLCD te onderzoeken. Twaalf obese (BMI 36.3 ± 1.0 kg/m²) DM2 (leeftijd 55 ± 4 jaar; HbA_{1c} $7.3 \pm 0.4\%$) die insuline gebruikten (gemiddelde dosering 78 ± 9 eenheden/dag) werden onderzocht op dag 0 en dag 2 van een VLCD (Modifast®, 450 kCal/dag). Drie weken vantevoren werden alle orale bloedsuikerverlagende middelen gestopt, op dag -1 werd alleen kortwerkende insuline gegeven en vanaf dag 0 werd de insuline gestopt. De endogene glucoseproductie (EGP) en glucose-opname ([6,6-²H₂]-glucose), lipolyse ([²H₅]-glycerol) (dit zijn stabiele isotopen) en glucose- en vetverbranding (indirecte calorimetrie) werden gemeten voor en na het 2-daagse VLCD zowel in basale als hyperinsulinaemische euglycaemische omstandigheden (insuline infusiesnelheid 40 mU/m²/min, serum clamp concentratie van insuline 88.1 ± 5.9 en 83.7 ± 4.8 mU/L op respectievelijk dag 0 en dag 2, $p = ns$, clamp concentratie glucose 5.0 ± 0.4 en 4.9 ± 0.4 mmol/L op respectievelijk dag 0 en dag 2, $p = ns$).

Ook in deze studie bleek de nuchtere bloedsuiker al na 2 dagen te dalen (van 11.3 ± 1.3 mmol/L op dag 0 naar 10.3 ± 1.0 mmol/L op dag 2), ondanks het feit dat er op dag 2 nog nauwelijks gewichtsverlies was (-2.9 ± 0.4 kg) en alle bloedsuikerverlagende medicatie was gestopt. De oorzaak was een daling van de EGP van 14.2 ± 1.0 naar 11.9 ± 0.7 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, $p = 0.009$. Na 2 dagen VLCD bleek de insulinegevoeligheid van de perifere weefsels nog niet verbeterd te zijn: de insuline-gestimuleerde glucose opname en de mate van onderdrukking van de EGP en de vetafbraak (lipolysis) door insuline waren onveranderd.

HOOFDSTUK 6

Het grootste deel van de insuline-gestimuleerde glucose-opname vindt plaats in skeletspierweefsel. Glucose wordt hierbij in de cel opgenomen via de speciale glucose transporteur, GLUT-4. Dit GLUT-4 bevindt zich voor 90% in de cellen. Binding van insuline aan zijn receptor op de celmembraan leidt, via een reeks eiwitphosphoryleringen (proces van signaaltransductie), tot translocatie van het GLUT-4 naar de celmembraan en vervolgens tot opname van glucose in de cel. Bij patiënten met DM2 is het signaaltransductie proces en de translocatie van GLUT-4 naar de celmembraan gestoord.

Omdat we het bloedsuikerverlagende mechanisme van een 2-daags VLCD wilden bestuderen in obese DM2 werden bij de patiënten uit Hoofdstuk 5, ook spierbiopten genomen op dag 0 en dag 2 van het VLCD, zowel in de rustsituatie (basaal) als na 30 minuten van een insuline infuus (10 minuten bolus gevolgd door een constante infusiesnelheid van 40 mU/m²/minuut).

Hoewel op totaal lichaamsniveau geen effect van het 2-daagse VLCD op de insuline-gestimuleerde glucoseopname werd geobserveerd zou het kunnen dat er al een beginnend effect zichtbaar zou zijn op cellulair niveau. Echter de spierbiopten lieten geen dieet-effect zien op de expressie van de insuline-receptor, IRS-1, IRS-1-geassocieerde PI3K activiteit en GLUT-4 translocatie. Ook werd geen effect gezien op de expressie van het vettransporterend eiwit FAT/CD36 noch op de hoeveelheid vet in de spiercel (ook gecorreleerd met insulineresistentie). Een onverwachte bevinding was de stijging van de basale activiteit van het signaaltransductie-eiwit PKB/Akt. Aangezien dit eiwit ook betrokken is bij de EGP zou het zo kunnen zijn dat als deze activiteit ook hoger is in de lever na 2 dagen VLCD, dit de daling van de EGP die werd gevonden kan verklaren. Om ethische redenen is het echter niet mogelijk om leverbiopten bij mensen te verrichten in studieverband.

HOOFDSTUK 7

Om het bloedsuikerverlagende effect van aanzienlijke gewichtsreductie te bestuderen werden 10 obese (BMI 40.2 ± 1.6 kg/m²) DM2 (HbA_{1c} 7.7 ± 0.4%, FPG 11.1 ± 0.8 mmol/L) die met insuline behandeld werden (gemiddelde dosering 90 ± 14 eenheden per dag) onderzocht gedurende een VLCD (Modifast[®], 450 kCal/dag) op dag 2 en opnieuw nadat ze 50% van hun overgewicht kwijt waren (50% OWR = overgewicht reductie). Alle orale bloedsuikerverlagende middelen en insuline werden 3 weken, respectievelijk, 1 dag, voor de start van de studie gestopt. De endogene glucoseproductie (EGP) en glucose-opname ([6,6-²H₂]-glucose), lipolyse [³H₅]-glycerol en glucose-en vetverbranding (indirecte calorimetrie) werden gemeten op beide studiedagen (dag 2 en dag 50% OWR) zowel in basale als hyperinsulinaemische euglycaemische omstandigheden (insuline infusiesnelheid 40 mU/m²/min, serum clamp concentratie van insuline 90.2 ± 3.3 en 80.8 ± 4.0 mU/L op respectievelijk dag 0 en dag 2, p = 0.023, clamp glucosewaarden 5.1 ± 0.3 en 5.4 ± 0.3 op resp. dag 2 en dag 50% OWR, p = ns).

Het bleek dat aanzienlijk gewichtsverlies (20.3 ± 2.2 kg van dag 2 tot dag 50% OWR), in tegenstelling tot alleen caloriebeperking (2-daags VLCD, Hoofdstuk 5 en 6) dat uitsluitend de basale EGP verlaagde, ook leidt tot een sterke verbetering van de perifere insulinegevoeligheid. Met name de insuline-gestimuleerde glucoseopname nam sterk toe (toename van 107% ten opzichte van dag 2; 18.8 ± 2.0 naar 39.1 ± 2.8 μmol.kg vetvrijemassa (fat free mass=FFM)⁻¹.min⁻¹, p = 0.001). Hoewel de insulineconcentratie gedurende de hyperinsulinaemische euglycaemische clamp significant lager was op dag 50% OWR (waarschijnlijk door

een betere klaring van insuline door de lever) beïnvloedt dit onze resultaten niet in negatieve zin. Immers, een gelijke, en dus hogere, insulineconcentratie tijdens de clamp op dag 50% OWR zou alleen maar een nog hogere insuline-gestimuleerde glucoseopname geven. Deze studie onderstreept opnieuw het belang van gewichtsreductie en dieet in de behandeling van obese patiënten met DM2.

HOOFDSTUK 8

In de studie beschreven in Hoofdstuk 7, werden ook spierbiopten genomen op dag 2 van het VLCD en na reductie van 50% van het overgewicht, zowel in basale omstandigheden als tijdens hyperinsulinaemie (30 minuten na de start van het insuline infuus, bolus van 10 minuten, gevolgd door een constante infusiesnelheid van 40 mU/m²/min).

De sterke toename van de insulinegestimuleerde glucoseopname op totaal lichaamsniveau ging gepaard met een tendens tot stijging van de hoeveelheid GLUT-4 aan de celmembranen: 7 van de 10 patiënten lieten een toename zien van de hoeveelheid GLUT-4 aan de celmembranen gedurende insuline-stimulatie. Wat betreft de insuline signaaltransductie vonden we een grotere insuline-gestimuleerde stijging van IRS-1-geassocieerde PI3K activatie (phosphorylering) ten opzichte van de basaalwaarde na gewichtsreductie. De insuline-gestimuleerde AS160 en PRAS40 activatie was zowel in absolute zin als qua stijging ten opzichte van de basaalwaarde, significant hoger na gewichtsreductie. Na gewichtsreductie was de concentratie FAT/CD36 aan de celmembranen gelijk doch de hoeveelheid triglyceriden in de spiercel was significant lager na gewichtsreductie, zowel in type I (langzame, insuline-gevoelige, oxydatieve) als in type II (snelle, glycolytische) spiervezels. Een interessante bevinding was dat het aantal type I vezels bij het begin van het dieet negatief correleerde met de tijd die het duurde voor een gewichtsverlies van 50% van het overgewicht werd bereikt. Ook was er een lichte, niet significante stijging van het percentage type I spiervezels na gewichtsreductie.

Concluderend is er op cellulair niveau een verbetering in insuline signaaltransductie en een trend tot stijging van de hoeveelheid GLUT-4 aan de celmembranen. De lagere triglyceridenconcentratie in de cel speelt mogelijk een rol bij de verbeterde insuline signaaltransductie. Het lijkt erop dat niet de hoeveelheid GLUT-4 aan de celmembranen, maar de functie, en derhalve de snelheid van transport over de celmembranen, de belangrijkste factor is voor de insulinegestimuleerde glucoseopname. Anderzijds, is er misschien een andere, tot nu toe nog onbekende glucosetransporteur, die verantwoordelijk is voor de toegenomen glucoseopname. Een derde verklaring zou kunnen zijn dat er meer glucoseopname in vetweefsel plaatsvindt. In vetcellen van onze patiënten (data niet getoond) vond in 4 van de 8 patiënten waarin een vetbiopt werd genomen, een verbetering van de insulinegestimuleerde PI3K-activatie op na gewichtsverlies.

HOOFDSTUK 9

Het lange-termijn effect van een eenmalig, 30-dagen durend VLCD (Modifast[®], 450 kCal/dag) op gewichtsreductie, hyperglycaemia, dyslipidaemie en bloeddruk werd geobserveerd in 22 obese (BMI 37.7 ± 1.1 kg/m²) DM2 (duur diabetes 7.4 ± 1.0 jaar, FPG 12.4 ± 0.8 mmol/L, HbA_{1c} $8.3 \pm 0.3\%$) die in 2 andere studies hadden geparticipeerd waarin een 30-daags VLCD de interventie was (studie uit Hoofdstuk 3 en 4), respectievelijk vrijwillig kon worden gevolgd na een 2-daags interventie (studie uit Hoofdstuk 5 en 6). Gedurende het 30-dagen-durende VLCD werd alle bloedsuikerverlagende medicatie gestopt. Na het 30-dagen VLCD werd langzaam een normaal dieet geïntroduceerd (1 Modifast-maaltijd vervangen door 1 normale maaltijd per 2-4 weken, met toename van het aantal kCal met 200 per 2-4 weken tot eucalorisch). Patiënten waren verder vrij in hun keuze van het dieet, hoewel advies werd gegeven tenminste het gewichtsverlies vast te houden en liefst nog verder af te vallen. De patiënten werden vervolgens iedere 3 maanden gecontroleerd door hun eigen internist. Indien nodig werd, naar inzicht van de eigen internist, de bloedsuikerverlagende medicatie hervat. Op dag 0 (voor start dieet), dag 30 (dag 30 van het VLCD) en 18 maanden (18 maanden na de start van het 30-dagen VLCD) werden gewicht, middelomtrek, bloeddruk en nuchtere serum-waarden van glucose, insuline, C-peptide en lipiden gemeten.

Het 30-dagen VLCD gaf een gewichtsreductie van -11.4 ± 0.6 kg wat gepaard ging met een verbetering van de bloedsuikers, lipiden en bloeddruk. Na 18 maanden bleek de groep als geheel dit gewichtsverlies vastgehouden te hebben. Ook de bloeddruk en het lipidengehalte waren, hoewel ze iets verslechterd waren ten opzichte van dag 30 van het VLCD, nog steeds beter dan voor de start van het dieet. Daarnaast bleek het HbA_{1c}-gehalte 0.7% lager te liggen dan voor de start van het VLCD, ondanks het feit dat de patiënten veel minder bloedsuikerverlagende medicatie gebruikten (18 patiënten op insulinetherapie op dag 0 [112 ± 21 eenheden/dag]; 6 patiënten na 18 maanden [23 ± 9 eenheden/dag]).

Binnen de groep waren er patiënten die vanaf dag 30 van het VLCD tot aan de 18 maanden, weer aankwamen in gewicht terwijl anderen gelijk bleven of juist nog verder afvielen. Echter, zelfs de patiënten die weer in gewicht aankwamen tot hun uitgangsgewicht hadden nog steeds een betere HbA_{1c}-waarde, bloeddruk en lipidengehalte ten opzichte van de waarden die ze voor de start van het 30-dagen VLCD hadden.

Concluderend is dus zelfs het eenmalig volgen van een 30-dagen VLCD door obese DM2 gunstig voor de bloedsuikerinstelling, bloeddruk en de dyslipidaemie op lange termijn (18 maanden), zelfs als patiënten na 18 maanden weer terug zijn op hun uitgangsgewicht. Het mechanisme hiervan is onduidelijk. In ieder geval hebben deze patiënten onderricht gehad in het volgen van een dieet en zijn zij op het belang van gewichtsreductie gewezen en hebben zij daarvan ook de positieve effecten zelf ondervonden. In hoeverre op cellulair nivo opgetreden veranderingen als gevolg van het éénmaal gebruikte VLCD een rol spelen bij dit gunstige effect na 18 maanden is onbekend.

CONCLUSIES

De volgende conclusies met betrekking tot het laagcalorisch dieet in obese DM2 kunnen worden getrokken: 1) het is veilig om een VLCD aan deze groep patiënten te geven; 2) het bloedsuikerverlagende effect is beperkt tot die patiënten die zelf nog voldoende insuline aanmaken; 3) bij patiënten met resterende endogene insulineproductie daalt de nuchtere bloedsuiker binnen 2 dagen na het starten van het dieet, op een moment dat het gewichtsverlies nog minimaal is en ondanks het feit dat alle bloedsuikerverlagende medicatie werd gestaakt; 4) het onderliggende mechanisme van de snelle daling van de bloedsuikers is een daling van de endogene glucoseproductie zonder verbetering van de insulinegevoeligheid; 5) een gewichtsreductie van 50% van het overgewicht verbetert ook de insulinegevoeligheid, met name de insuline-gestimuleerde glucoseopname; 6) op cellulair niveau is er een verbetering te zien in de insuline signaaltransductie en GLUT-4 translocatie na gewichtsverlies. De verbetering in insuline signaaltransductie hangt mogelijk samen met de geobserveerde afname in de intramyocellulaire triglyceridenconcentratie.

Al met al is het VLCD een waardevolle, veilige therapie in obese DM2. Indien nog resterende insulinesecretie aanwezig is (nuchter C-peptide > 0.8 ng/mL en/of 2-voudige stijging vanaf een basaalwaarde \geq 0.5 ng/mL na 1 mg glucagon iv.[hebben wij in onze studies aangehouden]) kan de bloedsuikerverlagende medicatie tegelijkertijd worden gestopt. Dit vergemakkelijkt het gewichtsverlies en vermijdt het risico op hypoglycaemieën. Indien er nauwelijks resterende endogene insulinesecretie is, is het verstandig een oraal middel te continueren. Liefst metformine omdat dit niet leidt tot gewichtstoename en een laag risico op hypoglycaemieën geeft.

