

Gerichtere behandeling diabetes type 2 door diabetestypering

Jaap Kroon, Anne-Margreeth Krijger, Nikol Snoeren

Diabetes mellitus type 2 kent een aantal varianten, die elk een andere pathofysiologie hebben en een verschillende behandeling nodig hebben. Daarom is het van belang dat u verschillende patiëntengroepen kunt onderscheiden. U kunt hiervoor diabetestypering inzetten, waarbij u onder andere kijkt naar HbA1c, BMI en bètacelfunctie (C-peptide). Zo kunt u een gericht behandeladvies geven: tijdig starten met insuline bij insulinedeficiëntie, een prominente plaats voor (intensieve) leefstijlinterventie bij insulineresistentie, met een terughoudende inzet van insuline, zeker bij hyperinsulinemie.

Diabetes mellitus (DM) is een heterogene groep ziekten [tabel 1]. Binnen de groep mensen met de diagnose diabetes mellitus type 2 (DM2) zijn er grote verschillen in het ziektebeloop, hun reactie op leefstijlinterventies en medicatie, het risico op complicaties en onderliggende pathofysiologie. In feite is DM2 een verzamel diagnose voor alle mensen met verhoogde bloedglucosewaarden, bij wie geen specifieke oorzaak is vastgesteld.¹

Bij DM2 spelen insulineresistentie en -deficiëntie de belangrijkste rol. Het grootste deel van de mensen met DM2 heeft een verhoogde insulineresistentie, die komt door een toename van het gewicht, vooral van de buikomvang (abdominale



Bij diabetestypering wordt gekeken naar HbA1c, leeftijd, BMI, bètacelfunctie en de aanwezigheid van antilichamen. Foto: Shutterstock

CASUS: 2 PATIËNTEN MET DIABETES

Tijdens het wekelijkse overleg bespreken praktijkondersteuner (POH) en huisarts 2 patiënten met diabetes.

- Mevrouw Arends, 64 jaar, is 19 jaar geleden gediagnosticeerd met diabetes mellitus type 2 (DM2), HbA1c 68 mmol/mol, BMI 21,4 (bij diagnose 25). Zij beweegt voldoende en is bewust bezig met gezonde voeding. Medicatie: metformine 2 dd 1000 mg, gliclazide 1 dd 120 mg. Er is geen relevante comorbiditeit.
- Meneer Brouwer, 53 jaar, heeft 4 jaar geleden de diagnose DM2 gekregen, HbA1c 74 mmol/mol, BMI 32,9 (bij diagnose 33,3). Hij beweegt voldoende. Medicatie: metformine 3 dd 1000 mg, gliclazide 3 dd 80 mg. Ook bij hem is er geen relevante comorbiditeit.

Bij beide patiënten is het HbA1c boven de streefwaarde. Huisarts en POH besluiten een diabetestypering te doen.

adipositas). DM2 ontstaat wanneer de insulineproductie onvoldoende is om aan de eisen van de insulineresistentie te voldoen. Bij een kleinere groep is insulinedeficiëntie de belangrijkste oorzaak, bijvoorbeeld door erfelijke factoren (bèta-celauto-immuniteit).

DIABETESTYPERING

Bij een diabetestypering kijkt u naar HbA1c, leeftijd, BMI en de buikomvang, de mate van insulinedeficiëntie (bètacelfunctie), de mate van insulineresistentie en – bij vermoeden van insulinedeficiëntie – naar de aanwezigheid van antilichamen (anti-GAD65). Zo kunt u achterhalen welk mechanisme de belangrijkste rol speelt bij de verhoogde bloedglucosewaarden, waarmee een gerichtere behandeling mogelijk wordt. Omdat het om een nieuwe werkwijze gaat, kunt u de uitvoering en interpretatie van een diabetestypering het beste doen in overleg met een kaderhuisarts diabetes of internist.

RECENT ONDERZOEK

Er zijn onderzoeken verricht om tot een nadere typering bij mensen met DM2 te komen. Het meest gerepliceerde onderzoek is in Zweden gedaan, waarbij de onderzoekers bij 8980 patiënten met recentelijk vastgestelde diabetes mellitus een diabetestypering verrichtten.³ De onderzoekers onderscheidden 5 clusters [tabel 2]: 2 clusters met vooral insulinedeficiëntie (24%), 2 met vooral insulineresistentie (37%) en 1 groep (oudere) patiënten met een combinatie van een matige insu-

DE KERN

- Diabetestypering kan bij de behandeling van mensen met diabetes mellitus type 2 (DM2) belangrijke voordelen opleveren. Bij een diabetestypering wordt gekeken naar HbA1c, leeftijd, BMI, de mate van bètacelfunctie (C-peptide) en, bij vermoeden van insulinedeficiëntie, de aanwezigheid van antilichamen (anti-GAD65).
- Diabetestypering geeft meer inzicht in de individuele pathofysiologie: belangrijkste oorzaak bij 25% van de mensen met DM2 is insulinedeficiëntie; bij 75% is dit insulineresistentie.
- Diabetestypering maakt een gericht behandeladvies mogelijk: tijdig starten met insuline bij insulinedeficiëntie, een prominente plaats voor (intensieve) leefstijlinterventie bij insulineresistentie, met een terughoudende inzet van insuline, zeker bij tevens aanwezige hyperinsulinemie.

linedeficiëntie en een iets verhoogde insulineresistentie (39%). In meerdere cohorten patiënten, zowel bij nieuwe patiënten als bij mensen met langer bestaande diabetes, is het concept van deze diabetesclustering herhaald, met in vrijwel alle onderzoeken vergelijkbare uitkomsten.⁴⁻¹³ De verschillende clusters overlappen, wat vraagtekens zet bij de genoemde onderverdeling in subgroepen. Wel is er een duidelijk onderscheid

zichtbaar tussen mensen met diabetes en insulinedeficiëntie en mensen met diabetes en insulineresistentie in combinatie met een verhoogde insulineproductie (hyperinsulinemie). De eerstgenoemde categorie heeft duidelijk een tekort aan insuline, terwijl bij de tweede categorie sprake is van een overschot aan dit hormoon.

INSULINEDEFICIËNTIE EN -RESISTENTIE

Het onderscheid tussen insulinedeficiëntie en -resistentie is op een aantal manieren beter in beeld te brengen. Het is belangrijk deze factoren in relatie tot elkaar en niet afzonderlijk te beoordelen, want alleen zo krijgt u een zo compleet mogelijk beeld (zie voor de praktische uitwerking van een diabetestypering het invulformulier diabetestypering):

- BMI en buikomvang: een BMI < 25 bij de diagnose vormt een aanwijzing voor mogelijke insulinedeficiëntie. Een BMI > 30, abdominale obesitas en een toename van de BMI en/of buikomvang, ten opzichte van de waarden bij de diagnose, passen bij insulineresistentie.
- De hoogte van het HbA1c bij de diagnose: een HbA1c \geq 80 mmol/mol bij de diagnose is, zeker bij BMI < 27, sterk suggestief voor insulinedeficiëntie als belangrijkste oorzaak van de diabetes mellitus.^{3,11}
- Nuchtere C-peptide of insuline met afkapwaarden.¹⁴⁻¹⁶ Het is essentieel om uitslagen van C-peptide en insuline altijd te beoordelen in combinatie met een tegelijkertijd afgenomen glucosewaarde. Het C-peptide is een maat voor de eigen insulineproductie en minder betrouwbaar bij (ernstige)

Tabel 1

Huidige classificatie van diabetes mellitus²

Type diabetes	Bijzonderheden/kenmerken
Diabetes mellitus type 1 (DM1)	
LADA (vorm van DM1) [<i>Latent Autoimmune Diabetes in Adults</i>]	BMI < 27, beginleeftijd > 40 jaar, relatief snel insuline nodig
Diabetes mellitus type 2 (DM2)	
MODY (<i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>)	BMI < 27, beginleeftijd < 25 jaar, in > 2 generaties voorkomend
KPD [<i>Ketosis-prone diabetes</i>]	Vorm van DM2, echter met een keto-acidose als eerste presentatie, tijdelijk insuline nodig, vervolgbehandeling als bij DM2
Zwangerschapsdiabetes	
Neonatale diabetes	
Secundaire vormen:	Denk hieraan bij ontstaan DM bij ouderen met ook gewichtsverlies
- pancreascarcinoom	
- pancreatitis	
- operatieve ingreep pancreas	
- hemochromatose	
- cystische fibrose	
- als gevolg van medicatie, bijvoorbeeld corticosteroiden	

nierinsufficiëntie. Een insulinebepaling is niet betrouwbaar bij insulinegebruik.

- Met een HOMA2-calculator (Homeostatic Model Assessment, van de Oxford University) zijn de mate van bèta-celfunctie (HOMA2-B) en de mate van insulineresistentie (HOMA2-IR) op een betrouwbare manier in kaart te brengen.⁴

GERICHTERE BEHANDELING NA DIABETESTYPERING

Het doel van een diabetestypering is om er enerzijds tijdig achter te komen of iemand wel of geen baat heeft bij insulinebehandeling en anderzijds om na te gaan welk effect we mogen verwachten van een leefstijlinterventie.

1. De aanwezigheid van anti-GAD65-antistoffen past bij DM1 of LADA. De afwezigheid van deze antistoffen sluit DM1 of LADA overigens niet uit: bij een deel van de patiënten met DM1 en LADA verdwijnen de antistoffen uit het bloed, soms al binnen enkele maanden.¹⁷
2. Bij een duidelijke insulinedeficiëntie (met lage nuchtere insuline/C-peptide bij verhoogde bloedglucosewaarden) is het gebruik van insuline meestal geïndiceerd wanneer met een leefstijlinterventie geen goede glucoseregulatie wordt bereikt. Een tijdige start met insuline met een kortere periode met hoge bloedglucosewaarden vermindert het optreden van micro- en macrovasculaire complicaties (*legacy effect*).¹⁸ Uit recente onderzoeken blijkt dat er bij deze subgroep van mensen met insulinedeficiëntie voorafgaand aan de start met insuline vaak sprake is van een lange periode met hoge glucosewaarden.^{11,19} Die hadden wellicht voorkomen kunnen worden, wanneer in een eerder stadium met diabetestypering was vastgesteld dat er bij deze mensen sprake is van insulinedeficiëntie. Ook maakt zo'n typering duidelijk dat een gezonde(re) leefstijl een goede glucoseregulatie kan ondersteunen en dat het in veel gevallen noodzakelijk is om het insulinetekort aan te vullen.
3. Bij een verhoogde insulineresistentie met een (meer dan) voldoende bètacelfunctie dienen we echter behandeling met insuline – indien mogelijk – te vermijden. Vaak zal er bij deze groep sprake zijn van overgewicht of obesitas, met een vergrote buikomvang. Herstel van de onderliggende

CASUS (VERVOLG)

De huisarts van mevrouw Arends en meneer Brouwer verricht een diabetestypering in de vorm van een bepaling van het nuchtere C-peptidegehalte, met een tegelijkertijd afgenomen nuchtere glucose. Bij mevrouw Arends bepaalt de huisarts ook het anti-GAD65, omdat ze aan LADA denkt [tabel 3].

Bij mevrouw Arends past de diabetestypering bij LADA (positieve anti-GAD65-titer, een sterk gedaalde bètacelfunctie, normale insulineresistentie). De beste optie is starten met insuline. Bij meneer Brouwer is sprake van een verhoogde bètacelfunctie en een verhoogde insulineresistentie. Een belangrijk behandeldoel is vermindering van de insulineresistentie door gewichtsverlies. Een gesprek met meneer moet duidelijk maken welke opties voor hem haalbaar zijn: zelfstandig aan de slag met leefstijladviezen, begeleiding door een diëtist of een (intensief) leefstijlprogramma. Bij onvoldoende resultaat hiervan gaat de voorkeur uit naar medicatie met een gunstig effect op het gewicht, zoals een GLP1-receptoragonist.

metabole ontregeling is dan het belangrijkste behandeldoel, waarbij gewichtsverlies (10-15%) met vooral vermindering van de buikomvang een grote impact heeft.^{20,21} In het DiRECT-onderzoek bleek een gewichtsverlies van 10-15 kg bij 57% tot een remissie van DM2 te leiden en bij een gewichtsverlies van ≥ 15 kg zelfs bij 86%.²² De kans op remissie lijkt het grootst te zijn in de eerste 6 jaar na de diagnose DM2.²³

BESCHOUWING

Met diabetestypering kunnen we beter nagaan wat de belangrijkste oorzaak is voor de verhoogde bloedglucosewaarden. Bij een kwart van de nieuwe en bestaande patiënten met DM2 speelt insulinedeficiëntie de belangrijkste pathofysiologische rol. Bij driekwart is dit insulineresistentie, waarbij een deel (circa 20%) van deze groep zelfs hyperinsulinemie heeft. Daardoor is een gerichtere behandeling mogelijk. Bij insulineresistentie moet de behandeling gericht zijn op een (intensieve) leefstijlinterventie, met bij overgewicht een afname van abdominaal vetweefsel als eerste streven. De spier- en botmassa mogen daarbij niet afnemen. Ondersteun dit zo nodig met gewicht-reducerende medicatie (zoals GLP1-receptoragonisten) of een bariatrisch chirurgische ingreep. Anderzijds is bij insulinedeficiëntie een tijdige start met insuline aangewezen. Wanneer er

Tabel 2

Clusterindeling bij diabetes mellitus³

Cluster	%	Belangrijkste kenmerken (bij diagnose)	
SAID	Severe auto immune diabetes [= DM1/LADA]	6	Anti-GAD65 +, HbA1c hoog, insulinedeficiëntie
SIDD	Severe insulin deficient diabetes	18	HbA1c hoog, insulinedeficiëntie
MARD	Mild age-related diabetes	39	Hogere leeftijd, combinatie van een matige insulinedeficiëntie met een matig verhoogde insulineresistentie
MOD	Mild obesity-related diabetes	22	BMI hoog, verhoogde insulineresistentie
SIRD	Severe insulin resistant diabetes	15	BMI hoog, sterk verhoogde insulineresistentie, verhoogde insulineproductie

Tabel 3

Uitslagen diabetestypering en conclusies

	Mevrouw Arends	Meneer Brouwer
Huidige leeftijd	64	53
Leeftijd bij diagnose	45	49
Familie-anamnese DM (ouders, grootouders, broers en zussen, kinderen)	Moeder, zus en broer hebben DM2	
Auto-immuunziekten		
Glucoseverlagende medicatie	Metformine 2 dd 1000 mg, gliclazide 1 dd 120 mg	Metformine 3 dd 1000 mg, gliclazide 3 dd 80 mg
Huidige BMI	21,4	32,9
BMI bij diagnose	24	33,3
HbA1c	68	74
Nuchtere glucose [mmol/l]	10,8	6,0
Nuchtere C-peptide [nmol/l]	0,49	1,0
Anti-GAD65 [IU/ml]	> 250	Niet bepaald
HOMA2-B [%]	24,2	116,7
HOMA2-IR	1,37	2,33
Conclusie	- Sterk gedaalde bètacelfunctie - Normale insulineresistentie - Positieve anti-GAD65-titer	- Verhoogde bètacelfunctie - Verhoogde insulineresistentie

al complicaties zijn opgetreden, geldt bij een medicamenteuze behandeling het stappenplan voor de 'zeerhoogrisicopatiënt' uit de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2.²⁴

Vaak is door de klinische presentatie voldoende duidelijk welke aanpak (leefstijlverandering, medicatie) aangewezen is. Wanneer er geen 'klassieke' presentatie is of wanneer de gekozen behandeling onvoldoende resultaat heeft, kan een diabetestypering meer duidelijkheid geven:

- bij BMI < 27 en/of een relatief jonge leeftijd (< 35 jaar) bij de diagnose: een vermoeden van DM1/MODY;
- bij BMI < 27, beginleeftijd > 40 jaar, relatief snel insuline nodig: een vermoeden van LADA;
- bij hoog HbA1c bij de diagnose (> 80 mmol/mol): een vermoeden van insulinedeficiëntie;
- voorafgaand aan de start met een insulinebehandeling bij mensen met BMI > 30 en/of vergrote buikomvang: een vermoeden van insulineresistentie met hyperinsulinemie;
- bij onvoldoende resultaat van de leefstijlinterventie: verhogen van de motivatie voor een leefstijlinterventie bij mensen met insulineresistentie en een tijdige start met insuline bij mensen met insulinedeficiëntie.

HOUVAST BIJ DE BEHANDELING VAN DM2

Onderzoek zal moeten aantonen of een diabetestypering bij de individuele patiënt tot daadwerkelijke winst leidt bij de behandeling. Bij zorggroep PoZoB worden de resultaten van een

diabetestypering besproken in het (tweewekelijkse online) overleg van kaderhuisarts, internist en diabetesverpleegkundige. We hebben de indruk dat een diabetestypering in vrijwel alle gevallen een veel duidelijker behandeladvies met een klinische meerwaarde oplevert. Huisartsen, praktijkondersteuners en patiënten geven aan dat een diabetestypering meer richting en houvast geeft bij de behandeling van DM2. ■

LITERATUUR

1. Gale E. Is type 2 diabetes a category error? *Lancet* 2013;381:1956-7.
2. Lee Y, Huda M. Uncommon forms of diabetes. *Clin Med* 2021;21:e337-41.
3. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:361-9.
4. Zaharia O, Strassburger K, Strom A, Bönhof G, Karusheva Y, Antoniou S, et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:684-94.
5. Zou X, Zhou X, Zhu Z, Ji L. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:9-11.
6. Dennis J, Shields B, Henley W, Jones A, Hattersley A. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:442-51.

7. Tanabe H, Saito H, Kudo A, Machii N, Hirai H, Maimaituxun G, et al. Factors associated with risk of diabetic complications in novel cluster-based diabetes subgroups: a Japanese retrospective cohort study. *J Clin Med* 2020;9:2083.
8. Bennet L, Nilsson C, Mansour-Aly D, Christensson A, Groop L, Ahlqvist E. Adult-onset diabetes in middle eastern immigrants to Sweden: novel subgroups and diabetic complications – the all new diabetes in Scania cohort diabetic complications and ethnicity. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;29:e3419.
9. Fedotkina O, Sulaieva O, Ozgumus T, Cherviakova L, Khalimon N, Svietleisha T, et al. Novel reclassification of adult diabetes is useful to distinguish stages of β -cell function linked to the risk of vascular complications: the DOLCE study from northern Ukraine. *Front Genet* 2021;12:637945.
10. Xing L, Peng F, Liang Q, Dai X, Ren J, Wu H, et al. Clinical characteristics and risk of diabetic complications in data-driven clusters among type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:617628.
11. Sliker R, Donnelly L, Fitipaldi H, Bouland G, Giordano G, Åkerlund M, et al. Replication and cross-validation of type 2 diabetes subtypes based on clinical variables: an IMI-RHAPSODY study. *Diabetologia* 2021;64:1982-9.
12. Christensen DH, Nicolaisen SK, Ahlqvist E, Stidsen JV, Steen Nielsen J, Hojlund K, et al. Type 2 diabetes classification: a data-driven cluster study of the Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes (DD2) cohort. *BMJ Open Diab Res Care* 2022;10:e002731.
13. Safai N, Ali A, Rossing P, Ridderstråle M. Stratification of type 2 diabetes based on routine clinical markers. *Diabetes Res Clin Practice* 2018;141:275-83.
14. Holt R, DeVries J, Hess-Fischl A, Hirsch I, Kirkman M, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2021;64:2609-52. Erratum in: *Diabetologia*. 2022;65:255.
15. Kraft J. Diabetes epidemic & you. Should everyone be tested? Absolutely not, only those concerned about their future. *Bloomington: Trafford Publishing*, 2008.
16. Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. Zoek een laboratoriumtest. Beschikbaar via: www.allesovertesten.nl/zoek-eeen-test. Geraadpleegd op 6 augustus 2023.
17. Huang G, Yin M, Xiang Y, Li X, Shen W, Luohang S. Persistence of glutamic acid decarboxylase antibody (GADA) is associated with clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults: a prospective study with 3-year follow-up. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32:615-22.
18. Lind M, Imberg H, Coleman R, Nerman O, Holman R. Historical HbA1c values may explain the type 2 diabetes legacy effect: UKPDS 88. *Diabetes Care* 2021;44:2231-37.
19. Pigeyre M, Hess S, Gomez, M, Asplund O, Groop L, Paré G et al. Validation of the classification for type 2 diabetes into five subgroups: a report from the ORIGIN trial. *Diabetologia* 2022;65:206-15.
20. Davies M, Aroda V, Collins B, Gabbay R, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022;45:2753-86.
21. Lingvay I, Sumithran P, Cohen R, Le Roux C. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet* 2022;399:394-405.
22. Lean M, Leslie W, Barnes A, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018;391:541-51.
23. Taylor R. Type 2 diabetes and remission: practical management guided by pathophysiology (Review). *J Intern Med* 2021;289:754-70.
24. NHG-werkgroep Diabetes mellitus type 2. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. Richtlijnen.nhg.org. Utrecht: NHG, 2018, laatste aanpassing 2023. Geraadpleegd op 6 augustus 2023.

Kroon J, Krijger JM, Snoeren N. Gerichtere behandeling diabetes type 2 door diabetestypering. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10.1007/s12445-023-2344-2.
 Zorggroep PoZoB, Veldhoven: J. Kroon, huisarts n.p., stafarts diabetes, j.kroon@pozob.nl; dr. N. Snoeren, huisarts, kaderhuisarts diabetes. Academische apotheek Stevenshof, Leiden: J.M. Krijger, openbaar apotheker.
 Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.