

Het zeer laagcalorisch dieet als behandeling voor de zeer adipeuze patiënt met diabetes mellitus type 2

W.R.TEN HOVE, P.H.E.M.DE MEIJER EN A.E.MEINDERS

Dames en Heren,

De classificatie van diabetes mellitus (DM) is recentelijk herzien.¹ DM type 1 is het resultaat van een auto-immuunproces dat de β -cellen in het pancreas verwoest, zodat behandeling met exogene insuline noodzaak is. DM type 2 komt veel vaker voor en is zeer heterogeen in pathofysiologie en expressie. Insulineresistentie speelt daarbij zeker zo'n belangrijke rol als β -celinsufficiëntie. Toch wordt bij DM type 2 nogal eens gekozen voor behandeling met insuline teneinde zo veel mogelijk euglykemie te benaderen. Chronische hyperglykemie leidt immers tot microvasculaire, neurologische en macrovasculaire complicaties. Het bereiken van normoglykemie gaat gepaard met een minder vaak ontstaan van deze langetermijncomplicaties, bij zowel DM type 1 als 2.^{2,3}

Men kan zich de vraag stellen of en wanneer type-2-DM met insuline moet worden behandeld, al of niet in combinatie met andere bloedglucoseverlagende middelen, vooral wanneer de patiënt tevens overgewicht heeft. Adipositas verhoogt namelijk in het algemeen zowel het risico op overlijden als dat op morbiditeit en is gerelateerd aan het ontstaan van een aantal ziekten, waaronder juist type-2-DM. Daarbij komt dat één van de kenmerken van adipositas insulineresistentie is.

De behandeling van een patiënt met type-2-DM en overgewicht lijkt dan ook met name gericht te moeten worden op gewichtsvermindering. In het streven naar normoglykemie wordt deze patiëntengroep echter vaak behandeld met hoge doseringen insuline en de behandeling van het overgewicht komt dan op de tweede plaats te staan.⁴ De oorzaak hiervan moet gezocht worden in de grote moeite die patiënten moeten doen om af te vallen, het lage uiteindelijke succespercentage en het hoge recidiefpercentage na de gewichtsvermindering.^{5,6} Pathofysiologisch is echter waarschijnlijk gewichtsvermindering te verkiezen boven primair beginnen met toediening van insuline, waarvan wij weten dat de dosis uiteindelijk aanzienlijk moet zijn, teneinde een acceptabele bloedsuikerdaling te verkrijgen. De hierbij ontstane hyperinsulinemie is bovendien op zichzelf ook weer een risicofactor voor hart- en vaatziekten. Tenslotte gaat insulinetherapie ongelukkigerwijs veelal gepaard met een extra ongewenste gewichtstoename.

Om al deze redenen verdient behandeling met een zeer laagcalorisch dieet (of eventueel met andere rigoureuze maatregelen) teneinde gewichtsvermindering te bereiken daarom meer aandacht bij adipeuze lijdens aan type-2-DM, temeer daar een geringe gewichtsafname, vanaf 5% van het lichaamsgewicht, al resulteert in een verbetering van het profiel van de risicofactoren voor onder andere hart- en vaatziekten.⁷ Aan de hand van de navolgende ziektegeschiedenis willen wij dit nader toelichten.

Patiënt A, een 40-jarige vrouw, is sinds haar jeugd bekend wegens adipositas. Voor depressieve klachten wordt zij behandeld met een klassiek (tricyclisch) antidepressivum. Later, op 34-jarige leeftijd, worden de diagnoses 'DM type 2', 'hypertensie' en 'gecombineerde hyperlipoproteïnemie' gesteld (de concentratie van totaal cholesterol bedraagt dan 9,3 mmol/l en die van triglyceriden 3,2 mmol/l). Nadat behandeling gedurende twee jaar met een suikervrij dieet zonder strenge caloriebeperking en met orale bloedglucoseverlagende middelen onvoldoende effect heeft gesorteerd met betrekking tot de instelling van haar diabetes, wordt patiënte vanaf haar 36e jaar behandeld met insuline. De dosering neemt gestaag toe van 26 tot 96 IE/dag vier jaar later. In deze jaren wordt tevens een toename van het overgewicht gezien, waarbij de Quetelet-index stijgt van 33 kg/m² naar 40 kg/m². Patiënte krijgt last van zuurbranden en de diagnose 'hiatushernia diaphragmatica met regurgitatie' wordt gesteld.

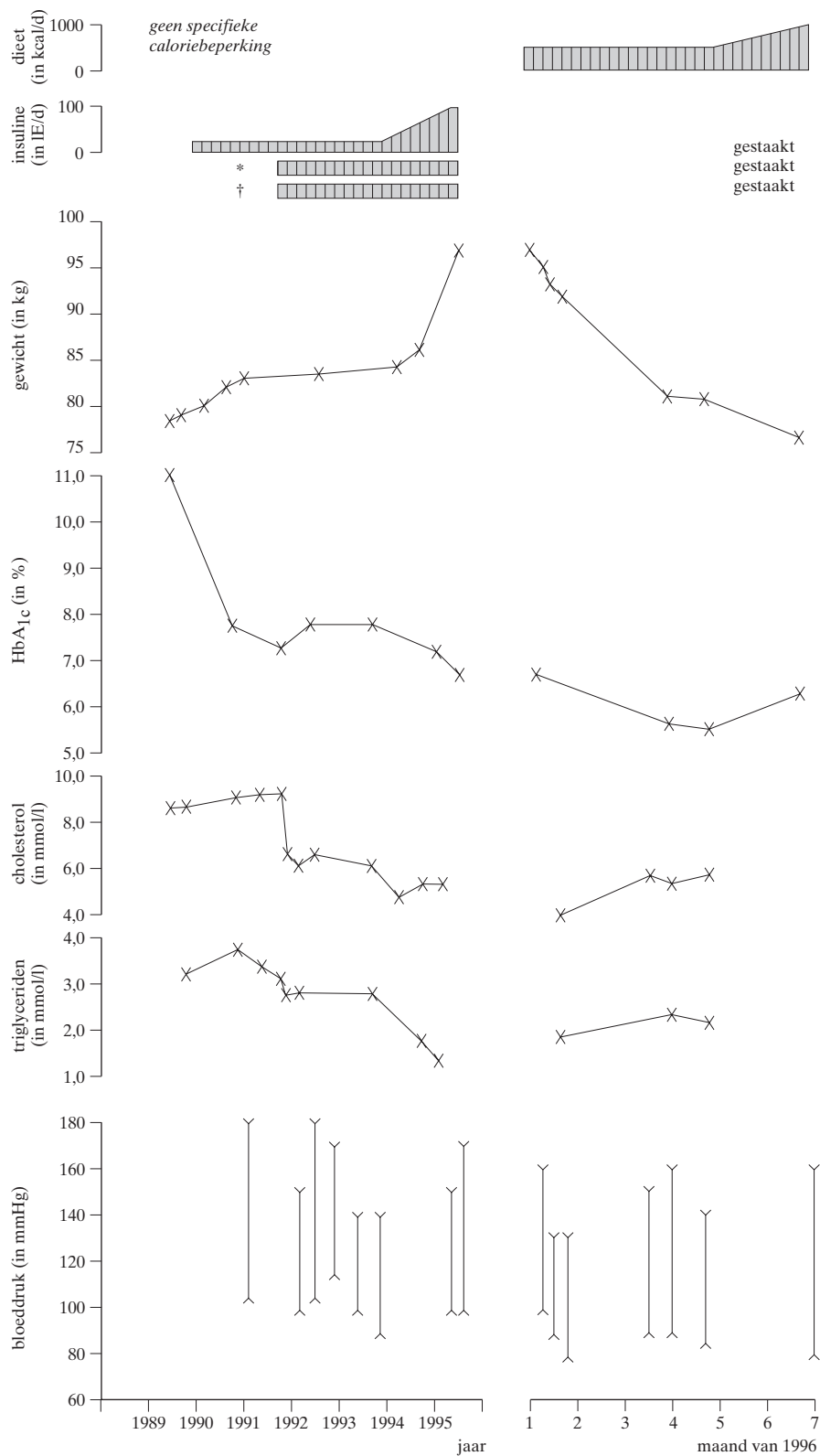
Als patiënte 40 jaar oud is, besluit men het beleid drastisch te wijzigen (figuur). Haar medicatie bestaat op dat moment uit een middellang werkend insulinepreparaat (verhouding: 30 IE gewoon en 70 IE isofaan insuline), 48 IE 's morgens, 48 IE 's avonds, simvastatine 20 mg 1 dd, enalapril 20 mg 1 dd, omeprazol 20 mg 1 dd, clomipramine 150 mg 1 dd en oxazepam 10 mg 1 dd. Haar lichaamsgewicht is 97 kg, hetgeen bij haar lengte van 1,54 m een Quetelet-index geeft van 40,9 kg/m². Tijdens deze therapie met insuline is de hoeveelheid geglyceerd hemoglobine (HbA_{1c}) 6,7%, de concentratie totaal cholesterol 5,43 mmol/l, die van 'high-density'-lipoproteïne (HDL)-cholesterol 1,4 mmol/l en de bloeddruk 160/95 mmHg.

De behandeling, aanvankelijk bij deze patiënte klinisch, bestaat bij deze wijziging uit een zeer laagcalorisch dieet (1880 kJ per dag [450 kcal]), waarbij de toediening van exogeen insuline in één keer wordt gestaakt bij de aanvang van dit dieet. Met dit regime wordt een

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Algemene Interne Geneeskunde, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

W.R.ten Hove, dr.P.H.E.M.de Meijer en prof.dr.A.E.Meinders, internisten.

Correspondentieadres: prof.dr.A.E.Meinders.



Het effect van een zeer laagcalorisch dieet bij patiënte A met overgewicht en diabetes mellitus type 2 op lichaamsgewicht, percentage geglyceerd hemoglobine (HbA_{1c}), totale serumcholesterolwaarde, serumtriglyceriden en bloeddruk; simvastatine 20 mg 1 dd (*); enalapril 20 mg 1 dd (†).

adequate metabole controle verkregen met een daling van de serumglucosewaarden. Het gewicht daalt aanvankelijk slechts weinig (4 kg in 19 dagen). In het begin heeft patiënte een sterk hongergevoel, dat ongeveer vijf dagen aanhoudt, maar daarna wordt de behandeling opmerkelijk goed verdragen en verdwijnt dit hongergevoel. Het dieet wordt gedurende negen maanden gecontinueerd. Behoudens het dieet en het antidepressivum (clomipramine) wordt geen andere therapie gegeven. Het gewicht daalt gedurende de gehele behandeling met 18 kg tot 79 kg. Negen maanden na de drastische wijziging in de therapie is de HbA_{1c}-waarde 6,3%, de Quetelet-index 33 kg/m² en zowel de bloeddruk als de lipoproteïnewaarden zijn binnen normale grenzen zonder daarop gerichte medicamenteuze therapie.

Diabetes mellitus type 2 is een veelvoorkomende polygenetisch bepaalde aandoening gekenmerkt door (aanvankelijk) relatieve hyperinsulinemie en een gestoorde insulinegevoeligheid van de perifere weefsels. Net als bij DM type 1 kunnen retinopathie, nefropathie en neuropathie ontstaan en is de kans op cardiovasculaire ziekten verhoogd. De ziekte gaat vaak samen met andere metabole stoornissen: het insulineresistentiesyndroom ('syndroom X', ook wel 'metabool syndroom' genoemd), dat voor het eerst werd beschreven door Reaven en dat wordt gekenmerkt door onder andere insulineresistentie, hyperinsulinemie, dyslipidemie en hypertensie.⁸ Vaak bestaat tevens een belangrijke (grotendeels viscerale) adipositas en hebben deze patiënten een zeer ongunstig cardiovasculair risicoprofiel.⁹⁻¹⁰ Deze metabole stoornissen worden alle bij onze patiënte aangetroffen.

Zowel voor patiënten met DM type 1 als met DM type 2 is aangetoond dat microvasculaire en neurologische complicaties kunnen verminderen, indien (vrijwel) normoglykemie wordt verkregen.^{2-3, 11-12} Bovendien wordt bij type-2-DM door de hyperglykemie de insulineresistentie versterkt en de insulinesecretie geremd (glucose-toxiciteit).¹³

De therapeutische aanpak van de adipieuze patiënt met type-2-DM is net als bij type 1 gericht op het bereiken van normoglykemie. Medicamenteus beschikken wij over de verschillende klassen orale bloedglucoseverlagende middelen, die alleen of in combinatie met insuline kunnen worden voorgeschreven. Echter, de insulineresistentie is bij type-2-DM vaak zo uitgesproken dat normoglykemie niet kan worden bereikt. Dit speelt in het bijzonder bij overgewicht. Bovendien wordt, zoals gezegd, door de insulinetherapie met de hyperinsulinemie als gevolg, de gewichtstoename verder gestimuleerd.

Aangetoond is dat met intensieve insulinetherapie (tot honderden eenheden per dag) deze insulineresistentie bij de adipieuze patiënt met type-2-DM kan worden doorbroken.¹⁴⁻¹⁵ Na enige tijd therapie met zeer hoge doses insuline (subcutaan of intraveneus) kan een verbetering van de insulinegevoeligheid optreden en kan de dosering insuline weer worden verlaagd. Deze benadering leidt zeer waarschijnlijk tot hyperinsuline-

mie en gewichtstoename. Beide versterken het risico van het ontstaan van vooral de lange-termijncomplicaties op cardiovasculair gebied.

De metabole effecten van het zeer laagcalorisch dieet bij de adipieuze patiënt met type-2-DM zijn uitgebreid onderzocht.^{7, 16-19} Normoglykemie wordt vaak al in de eerste week van de behandeling bereikt, nog voordat een grote afname van de hoeveelheid vetweefsel heeft plaatsgevonden. Dit lijkt vooral een effect te zijn van de caloriebeperking, die resulteert in een snelle afname van de glucoseproductie door de lever.²⁰ Zo wordt juist in de eerste week een scherpe daling gezien van de serumglucosewaarden en van de concentratie C-peptide (als maat voor de insulinesecretie), terwijl tijdens verdere behandeling met het zeer laagcalorisch dieet slechts een geringe verdere daling van deze graadmeters wordt waargenomen. De insulinesecretie daalt bij dalende serumglucosewaarden; dit wijst op een betere afstemming van de functie van de β -cellen in het pancreas. Bij niet voldoende ingestelde DM type 2 zijn namelijk hogere bloedglucoseconcentraties nodig om een voldoende (dus versterkte) stimulering van de insulinesecretie te verkrijgen.²¹

Steeds wordt gedurende de behandeling met een laagcalorisch dieet bij deze diabetici een geleidelijke afname van het gewicht gezien, die niet afwijkt van wat bij adipieuze niet-diabetici wordt waargenomen. Wanneer het dieet langer dan ongeveer 20 dagen wordt gecontinueerd, wordt ook een verbetering ten aanzien van de hypertensie en van het lipideprofiel gezien, waarbij een afname van de concentratie totaal serumcholesterol is waargenomen met een relatieve stijging van de HDL-cholesterolwaarde en een daling van de triglycerideconcentratie.^{18, 22-23} Een belangrijke bevinding is dat wanneer vervolgens een isocalorisch dieet wordt aangeboden, waarbij het lagere lichaamsgewicht gehandhaafd blijft, de gunstige effecten op het glucosemetabolisme aanhouden.²⁰ Weliswaar wordt er dan een stijging van de serumglucosewaarden gezien, maar ook na 40 dagen blijven deze nog steeds lager dan vóór aanvang van de behandeling. In de verschillende onderzoeken is het zeer laagcalorisch dieet (840-3140 kJ/dag [200-750 kcal/dag]) veilig gebleken en wordt het goed verdragen gedurende een periode variërend van 14 dagen tot 12 maanden. Dergelijke diëten zijn eventueel zelf samen te stellen of in een kant-en-klaarvorm beschikbaar en bestaan dan uit circa 50 g eiwit, circa 8 g vet en circa 50 g koolhydraten per etmaal aangevuld met een adequate hoeveelheid vitaminen, mineralen en sporenelementen. Aanbevolen moet worden voldoende water te drinken voor het uitscheiden van osmolen, waarbij men rekening moet houden met een afgenomen concentrerend vermogen van de nier tijdens caloriebeperking.

Het volhouden van een zeer laagcalorisch dieet gedurende een voldoende lange periode voor het verkrijgen van een adequate gewichtsdaling is echter wel een grote last voor de patiënten. Bovendien is, om de bereikte gewichtsdaling te handhaven, veelal ook een aanzienlijke inspanning nodig en het weer aankomen in gewicht na de gewichtsdaling is ook eerder regel dan uitzondering.

Toch moet dit geen reden zijn om gewichtsvermindering niet althans éénmaal na te streven. Mocht na de periode van het volgen van een zeer laagcalorisch dieet het lichaamsgewicht toch weer oplopen en de glucosetofwisseling derailleren, dan is het herhaald voorschrijven van het dieet te overwegen.

Dames en Heren, de behandeling van de adipeuze patiënt met diabetes mellitus type 2 is een lastig klinisch probleem. Het is belangrijk zich te realiseren dat bij deze patiënten een scala aan metabole stoornissen aanwezig is. Het verkrijgen van glykemische controle mag niet los worden gezien van andere risicofactoren op overlijden of morbiditeit. In dit licht is het behandelen met zeer hoge doses insuline niet aangewezen. De behandeling met het zeer laagcalorisch dieet verdient daarom meer aandacht. Niet alleen kan langs deze weg normoglykemie worden bereikt, ook verband houdende metabole onregelingen worden gunstig beïnvloed, waardoor onder andere het risicoprofiel op hart- en vaatziekten van deze patiënten belangrijk kan worden verbeterd. Bovendien draagt de gewichtsvermindering bij tot het algemeen welbevinden. Waarschijnlijk is deze methode overigens slechts voor een minderheid van de adipeuze lijdens aan type-2-DM geschikt en is de kans van daaropvolgende gewichtstoename aanzienlijk. Toch kan het zeer laagcalorisch dieet (eventueel herhaald) een plaats hebben bij een geselecteerde groep adipeuze diabetici, zoals de hier besproken patiënte demonstreert.

ABSTRACT

The very low caloric diet as treatment of the very obese patient with type 2 diabetes mellitus. – A 40-year-old woman with type 2 diabetes mellitus, hypertension, central obesity (body mass index: 40 kg/m²) and mixed hyperlipidaemia was treated with oral hypoglycaemic, antihypertensive and hypolipidaemic drugs as well as with intramuscular insulin. She kept gaining weight and developed hiatus hernia with regurgitation. Treatment was changed to a very low caloric diet during 9 months. She lost 18 kg of body weight and all drugs could be discontinued, as she became normoglycaemic, normotensive and normolipidaemic. Obesity is a risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. To reach euglycaemia in overweight type 2 diabetics is a difficult task. Oral hypoglycaemic agents and insulin are often used in combination with dietary intervention without adequate results. Losing body weight should be first-line treatment. However, compliance with weight-reducing methods is often low. The pathophysiologic importance of significant weight loss in the treatment of (morbid) obesity in type 2 diabetic patients is great.

LITERATUUR

- ¹ Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1999;22:S5-S19.
- ² The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.

- ³ UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
- ⁴ Razenberg PPA. Insuline voor niet van insuline afhankelijke patiënten met diabetes mellitus. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986;130:1514-6.
- ⁵ Blonk MC. Weight reduction in non-insulin-dependent diabetes mellitus; a multidisciplinary approach [proefschrift]. Amsterdam: Vrije Universiteit; 1994.
- ⁶ Wolffenbuttel BHR, Weber RFA, Koetsveld PM van, Verschoor L. Limitations of diet therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Obes* 1989;13:173-82.
- ⁷ Henry RR, Wallace P, Olefsky JM. Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1986;35:990-8.
- ⁸ Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- ⁹ Krolewski AS, Czyzyk A, Janeczko D, Kopczynski J. Mortality from cardiovascular diseases among diabetics. *Diabetologia* 1977;13:345-50.
- ¹⁰ Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979;2:120-6.
- ¹¹ Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:304-9.
- ¹² UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- ¹³ Henry RR. Glucose control and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;124(1 Pt 2):97-103.
- ¹⁴ Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, Hamman RF, Kolterman OG. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1985;34:222-34.
- ¹⁵ Henry RR, Gumbiner B, Ditzler T, Wallace P, Lyon R, Glauber HS. Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes. Metabolic effects during a 6-mo outpatient trial. *Diabetes Care* 1993;16:21-31.
- ¹⁶ Meinders AE, Pijl H. Very low calorie diets and recently developed anti-obesity drugs for treating overweight in non-insulin dependent diabetics. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16 Suppl 4:S35-9.
- ¹⁷ Fitz JD, Sperling EM, Fein HG. A hypocaloric high-protein diet as primary therapy for adults with obesity-related diabetes: effective long-term use in a community hospital. *Diabetes Care* 1983;6:328-33.
- ¹⁸ Amatruda JM, Richeson JF, Welle SL, Brodows RG, Lockwood DH. The safety and efficacy of a controlled low-energy ('very-low-calorie') diet in the treatment of non-insulin-dependent diabetes and obesity. *Arch Intern Med* 1988;148:873-7.
- ¹⁹ Capstick F, Brooks BA, Burns CM, Zilkens RR, Steinbeck KS, Yue DK. Very low calorie diet (VLCD): a useful alternative in the treatment of the obese NIDDM patient. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;36:105-11.
- ²⁰ Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:917-25.
- ²¹ Halter JB, Graf RJ, Porte jr D. Potentiation of insulin secretory responses by plasma glucose levels in man: evidence that hyperglycemia in diabetes compensates for impaired glucose potentiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:946-54.
- ²² Vessby B, Boberg M, Karlstrom B, Lithell H, Werner I. Improved metabolic control after supplemented fasting in overweight type II diabetic patients. *Acta Med Scand* 1984;216:67-74.
- ²³ Hughes TA, Gwynne JT, Switzer BR, Herbst C, White G. Effects of caloric restriction and weight loss on glycemic control, insulin release and resistance, and atherosclerotic risk in obese patients with type II diabetes mellitus. *Am J Med* 1984;77:7-17.

Aanvaard op 31 januari 2000