

Verminderde insulinebehoefte; een verrassend effect van lichttherapie bij insulineafhankelijke diabetes mellitus

R.F. NIEUWENHUIS, P.F.M.J. SPOOREN, J.J.D. TILANUS

SAMENVATTING Een 40-jarige vrouw met insulineafhankelijke diabetes mellitus werd vanwege een seizoengebonden depressie succesvol behandeld met lichttherapie. Zij kreeg hypoglykemieën en verminderde insulinebehoefte aansluitend op de sessies met lichttherapie. Literatuuronderzoek toont aan dat melatonine een inhiberend effect heeft op de gevoeligheid voor insuline. De door lichttherapie onderdrukte melatoninesecretie heeft hierdoor misschien een direct effect op de glucoseregulatie. Dit kan van belang zijn bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus en seizoengebonden depressie.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)9, 693-697]

TREFWOORDEN circadiaan, diabetes mellitus, lichttherapie

Klinische en subklinische manifestaties van depressie komen voor bij meer dan 25% van alle patiënten met diabetes mellitus (Lustman e.a. 2000a). De literatuur beschrijft een reciproque relatie tussen diabetes mellitus en depressie (Mathew & Burd 2006). Enerzijds komt depressie relatief meer voor in de diabetespopulatie dan in de algemene bevolking (Anderson e.a. 2001), anderzijds is depressie gecorreleerd met een verslechterde diabetesstatus (Lustman e.a. 2000a).

Wij beschrijven de ziektegeschiedenis van een 40-jarige vrouw met insulineafhankelijke diabetes mellitus die werd behandeld met lichttherapie vanwege een seizoengebonden depressie. Aan de hand van deze casus willen wij een verrassend effect van de lichttherapie op de glucoseregulatie onder uw aandacht brengen. Wij geven een overzicht van de bestaande literatuur en plaatsen onze bevinding in het licht hiervan.

GEVALSBESCHRIJVING

Een 40-jarige vrouw meldde zich op onze polikliniek met sinds 15 jaar bestaande seizoengebonden stemmingsklachten met atypische symptomen. Haar eetlust en slaapbehoefte waren toegenomen. Zij at vooral koolhydraatrijk voedsel. Er waren geen aanwijzingen voor een andere psychiatrische stoornis. Patiënte was sinds vele jaren bekend wegens insulineafhankelijke diabetes mellitus. Zij werd al jaren behandeld met continue subcutane insuline-infusie via een insulinepomp en werd intensief begeleid door een diabetesteam. De complicaties, onder andere beperkte gewichtsbewegelijkheid (diabetische cheiroarthropathie) en retinopathie, waren zodanig dat zij haar werk als professioneel muzikante had moeten stoppen.

Hoewel patiënte haar bloedglucosewaarden intensief controleerde en bedreven was in de bloedglucoseregulatie, gaf zij aan dat dit de laatste

weken niet goed lukte. Bij psychiatrisch onderzoek zagen wij een verzorgd geklede, maar vermoeid ogende vrouw. Er waren geen aanwijzingen voor cognitieve functiestoornissen. Er bestonden geen formele denkstoornissen; inhoudelijk waren er enige overwaardige denkbeelden. De stemming was matig somber en het affect vervlakt, maar aanspreekbaar.

Een behandeling met lichttherapie werd gestart, bestaande uit 10 sessies van een half uur met 10.000 lux, waarna een evaluatie volgde. Tijdens de eerste poliklinische controle gaf zij aan dat direct aansluitend op de eerste sessies lichttherapie haar bloedglucosewaarden aanzienlijk waren gedaald en zij zelfs hypoglykemieën kreeg. Zij moest hiervoor haar dieet aanpassen - zij at bonbons direct na een sessie - en had minder insuline nodig. Na een week was er stemmingsverbetering opgetreden. Enige dagen na de laatste sessie stegen de gemiddelde bloedglucosewaarden weer, met uitschieters tot 25 mmol/l. Vanwege de gunstige invloed op de bloedglucosewaarden werd, op proef, een tweede periode van lichttherapie afgesproken. Direct na aanvang van de tweede periode kwam de bloedglucosewaarde niet meer boven de 10,0 mmol/l. Patiënte had ook tijdens de tweede periode meer last van hypoglykemieën, maar ze kon haar bloedglucose beter reguleren en had minder insuline nodig.

BESPREKING

Seizoengebonden depressie

In de beschreven casus werd een 40-jarige vrouw met insulineafhankelijke diabetes mellitus behandeld met lichttherapie vanwege een seizoengebonden depressie. Tijdens de lichttherapie was de insulinebehoefte verminderd. Dit is een bijzondere bevinding en voor zover wij weten slechts eenmaal eerder in de literatuur beschreven (Allen e.a. 1992).

Patiënten met een seizoengebonden depressie melden zich meestal met atypische symptomen, zoals hypersomnia, toename van de eetlust

(vooral koolhydraatrijk voedsel) en gewichtstoename. Kenmerkend is het begin in de herfst of de winter en herstel in de lente of de zomer (Meesters & Van den Hoofdakker 1998). De pathogenese is nog grotendeels onopgehelderd.

Ondanks weliswaar goede klinische beschrijvingen, succesvolle behandelingen en talrijke studies in de afgelopen twee decennia blijft empirische ondersteuning van de bestaande maar controversiële verklaringsmodellen beperkt (Koorengel & Meesters 2004). Lichttherapie is bij de behandeling de eerste keus. In een recente meta-analyse werd de effectiviteit van lichttherapie op 73-84% geschat (Golden e.a. 2005).

Diabetes en depressie

Uit prospectief onderzoek en dwarsdoorsnedeonderzoek komt naar voren dat diabetespatiënten een grotere kans hebben op een depressie (Lustman & Clouse 2005). Daarnaast is gebleken dat het aantal depressieve symptomen sterk samenhangt met het aantal verschillende chronische ziekten bij één persoon (Bisschop e.a. 2004). Andersom wordt verondersteld dat depressie intervenueert met het beloop van insuline- en niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus. Dit verband wordt bijvoorbeeld geïllustreerd aan de hand van gerandomiseerd onderzoek waarbij adequate depressiebehandeling correleert met een verbeterde glucoseregulatie (Lustman e.a. 1997; 2000b).

Depressie hangt bij patiënten met diabetes samen met hyperglykemie (Lustman e.a. 2000a) en diabetische complicaties (De Groot e.a. 2001). Een plausibele verklaring is dat verminderde algemene zelfzorg bij patiënten met een depressie van invloed is op de zelfregulatie (dieetbeperkingen, lichamelijke activiteit en gebruik van bloedglucoseverlagende middelen) van de patiënt met diabetes. Lustman e.a. (2005) konden dit echter in een dwarsdoorsnedeonderzoek ($n = 276$) niet bevestigen en wezen op de rol van psychofysiologische routes, zoals de effecten van stress op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, het autonome zenuwstelsel en immuno-inflammatoire processen.

Lichttherapie en glucoseregulatie

Het is mogelijk dat de verbeterde glucoseregulering bij onze patiënte samenhangt met het opklaren van de depressie door lichttherapie. Bijzonder is echter het optreden van hypoglykemieën *direct* na lichttherapie. Mogelijk heeft licht dus een min of meer directe invloed op de glucoseregulatie. Het effect van lichttherapie op bloedglucosewaarden is nooit onderzocht.

In de literatuur vonden wij slechts één artikel dat refereert aan een mogelijk directe relatie tussen licht en glucoseregulatie. Allen e.a. (1992) beschreven een casus die vergelijkbaar is met onze gevalbeschrijving. Bij hun patiënt hadden zij enkele metingen vóór en na behandeling met lichttherapie verricht. Zij vonden na lichttherapie een duidelijke reductie van de melatonineproductie in de nacht, een meer uitgesproken hypoglykemie en geen veranderingen in groeihormoon- en cortisolrespons.

Zij constateren dat de lichttherapie had geresulteerd in een toename van de insulinegevoeligheid, dat wil zeggen dat de insulinebehoefte was verminderd na de lichttherapie. De auteurs veronderstellen dat secretie van extra cortisol bij een lage bloedglucosewaarde wordt onderdrukt door vermindering van de perifere hyperinsulinemie. Dit effect schrijven zij toe aan een verandering van het circadiane ritme in de insulineklaring. Dat het circadiane ritme invloed heeft op de insulineklaring werd later in andere studies beschreven (Boden e.a. 1999; Van Cauter e.a. 1997).

Circadiaan effect van melatonine?

Een circadiaan ritme is een voortdurend toenemend en weer afnemen van een verschijnsel in een tijdsperiode van ongeveer 24 uur. Circadiane ritmes voor insuline zijn goed gedocumenteerd (Merl e.a. 2004), evenals voor melatonine (Lynch e.a. 1975). Het circadiaan ritme van melatonine hangt *direct* samen met de blootstelling aan licht (Lynch e.a. 1978).

Aangetoond is dat melatonine een inhiberende invloed heeft op de insulineproducerende bètacellen van de eilandjes van Langerhans (Peschke & Peschke 1998). Bij patiënten met niet van insuline afhankelijke diabetes kan onderdrukking van de melatoninesecretie door licht theoretisch een daling van de bloedglucosewaarde geven. Omdat onze patiënt echter insulineafhankelijke diabetes mellitus heeft, kan de verminderde insulinebehoefte na lichttherapie niet vanuit de pancreas verklaard worden.

Een ander effect van melatonine bij de mens is verhoging van de spiegel van groeihormoon. Groeihormoon heeft een verhogend effect op de bloedglucosespiegel (Van Cauter e.a. 1997; Giustina & Veldhuis 1998). Onderdrukking van de melatoninesecretie door licht heeft dus niet alleen antidepressieve effecten, maar kan ook leiden tot een daling van respectievelijk de groeihormoon- en de bloedglucosespiegel, waardoor de insulinebehoefte vermindert.

Dit verklaringsmechanisme is nog speculatief, omdat in het enige beschreven experiment er geen daling van de groeihormoonconcentratie optrad en de daling van de glucose daarom werd toegeschreven aan een verminderde insulineklaring (Allen e.a. 1992). Het is echter mogelijk dat de groeihormoonspiegel in dit experiment op het verkeerde moment is gemeten, bijvoorbeeld in het begin van de nacht, terwijl de grootste stijging van groeihormoon bij het opstaan optreedt. Onze waarneming is desalniettemin van belang voor insulineafhankelijke diabetespatiënten met een comorbide seizoengebonden depressie en kan een uitgangspunt zijn voor nader onderzoek.

CONCLUSIE

Bij de beschreven patiënte is sprake van een seizoengebonden depressie die goed reageert op een behandeling met lichttherapie. Een jarenlang bestaande insulineafhankelijke diabetes mellitus bleek tijdens lichttherapie plotseling veel beter te reguleren. Mogelijk kwam dit door een directe invloed van licht op de bloedglucosewaarden.

Deze gevalsbeschrijving illustreert de complexe samenhang tussen een psychiatrisch ziektebeeld en de bloedglucoseregulatie bij diabetes mellitus enerzijds en anderzijds het gunstige resultaat dat een behandeling van een stemmingsstoornis kan hebben op een chronische aandoening zoals diabetes mellitus. De precieze rol van licht hierbij zou een focus voor nader onderzoek kunnen zijn.

LITERATUUR

- Allen, N., Kerr, D., Smythe, P., e.a. (1992). Insulin sensitivity after phototherapy for seasonal affective disorder. *The Lancet*, 339, 1065-1066.
- Anderson, R.J., Freedland, K.E., Clouse, R.E., e.a. (2001). The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 24, 1069-1078.
- Bisschop, M., Kriegsman, D., Deeg, D., e.a. (2004). The longitudinal relation between chronic diseases and depression in older persons in the community: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Journal of Clinical Epidemiology*, 57, 187-194.
- Boden, G., Chen, X., & Polansky, M. (1999). Disruption of circadian insulin secretion is associated with reduced glucose uptake in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 48, 2182-2188.
- Cauter, E. van, Polonsky, K.S., & Scheen, A.J. (1997). Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocrinology Review*, 18, 716-738.
- Golden, R., Gaynes, B., Ekstrom, R., e.a. (2005). The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 656-662.
- Groot, M. de, Anderson, R., Freedland, K.E., e.a. (2001). Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 67, 195-199.
- Giustina, A., & Veldhuis, J.D. (1998). Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocrine Reviews*, 19, 717-797.
- Koorengel, K., & Meesters, Y. (2004). Winterdepressie en lichttherapie: iets nieuws onder de zon? *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 46, 809-817.
- Lustman, P., Griffith, L., Clouse, R., e.a. (1997). Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosomatic Medicine*, 59, 241-250.
- Lustman, P.J., Anderson, R.J., Freedland, K.E., e.a. (2000a). Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*, 23, 934-942.
- Lustman, P., Freedland, K., Griffith, L., e.a. (2000b). Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care*, 23, 618-623.
- Lustman, P., & Clouse, R.E. (2005). Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *Journal of Diabetes and its Complications*, 19, 113-122.
- Lustman, P., Clouse, R., Ciechanowski, P., e.a. (2005). Depression-related hyperglycemia in type 1 diabetes: a mediational approach. *Psychosomatic Medicine*, 67, 195-199.
- Lynch, H.J., Wurtman, R.J., Moskowitz, M.A., e.a. (1975). Daily rhythm in human urinary melatonin. *Science*, 187, 169-171.
- Lynch, H.J., Jimerson, D.C., Ozaki, Y., e.a. (1978). Entrainment of rhythmic melatonin secretion in man to a 12-hour phase shift in the light/dark cycle. *Life Sciences*, 1557-1563.
- Mathew, S.J., & Burd, S. (2006). The bidirectional relationship between diabetes mellitus and depression. *Depression: mind and body*, 2, 130-133.
- Meesters, Y., & van den Hoofdakker, R. (1998). Winterdepressie en lichttherapie II: prevalentie, etiologie, pathogenese en werkingsmechanisme. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 40, 266-276.
- Merl, V., Peters, A., Oltmanns, K.M., e.a. (2004). Preserved circadian rhythm of serum insulin concentration at low plasma glucose during fasting in lean and overweight humans. *Metabolism, Clinical and Experimental*, 53, 1449-1453.
- Peschke, E., & Peschke, D. (1998). Evidence for a circadian rhythm of insulin release from perfused rat pancreatic islets. *Diabetologia*, 41, 1085-1092.

AUTEURS

R.F. NIEUWENHUIS is als arts in opleiding tot psychiater verbonden aan de GGZ Breburg Groep en was werkzaam in het St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg.

P.F.M.J. SPOOREN is internist in het Tweesteden Ziekenhuis te Tilburg.

J.J.D. TILANUS is psychiater in het St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg.

Correspondentieadres: J.J.D. Tilanus, St. Elisabeth Ziekenhuis, afdeling Psychiatrie, Postbus 90.151, 5000 LC Tilburg.

E-mail: j.tilanus@elisabeth.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 27-01-2009.

SUMMARY

Less need for insulin, a surprising effect of phototherapy in insulin-dependent diabetes mellitus – R.F. Nieuwenhuis, P.F.M.J. Spooren, J.J.D. Tilanus –

A 40-year-old woman with insulin-dependent diabetes mellitus was treated successfully with phototherapy for a seasonal affective disorder. Following sessions of phototherapy she developed hypoglycaemias and required less insulin. A review of the literature showed that melatonin has an inhibiting effect on insulin sensitivity. The melatonin secretion, which is suppressed by phototherapy, may cause an immediate decrease in the plasma glucose levels. This decrease may well be important for patients with insulin-resistant diabetes mellitus and seasonal affective disorder.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)9, 693-697]

KEY WORDS circadian, diabetes mellitus, phototherapy