

48. GLUCOSEREGULATIE EN DIABETES MELLITUS

Indeling

Links de oorzaken, in het midden en rechts de gevolgen van diabetes mellitus. Geheel links zijn organen aangegeven die een rol kunnen spelen bij het ontstaan.

De 'U-vormige' buis stelt de bloedbaan voor. De links hierin uitkomende pijlen geven stoffen of hormonen aan die, gesecerneerd in het bloed, een invloed hebben op de glucoseregulatie.

Zwart omkaderde blokken (tussen de 'benen' van de 'U-buis'); hoofdklassen van oorzaken van diabetes mellitus. Alle resulteren in 'absoluut of relatief insulinetekort' (roze blok beneden).

Roze achtergrond, midden en rechts: kernpunten van de pathofysiologie. De belangrijkste effecten zijn met dikke zwarte pijlen aangegeven. De roodroze kaders betreffen steeds veranderingen in het bloed.

Grijze vlak beneden: belangrijkste complicaties op lange termijn.

Normale glucoseregulatie

Glucose is een belangrijke brandstof voor de cellen; voor de hersenen is glucose zelfs de enige brandstof. Een regulatie van de glucosespiegel in het bloed is daarom noodzakelijk.

Verstorings van de glucosespiegel zijn normaal het gevolg van:

- de voeding (**hyperglykemie** na een maaltijd)
- het metabolisme (**hypoglykemie** bij zware arbeid)

Verandering van de glucosespiegel wordt tegengewerkt door een aantal hormonale regulatiesystemen:

1. **Hyperglykemie** stimuleert de bèta-cellen in de eilandjes van Langerhans van de pancreas tot secretie van **insuline** (zie linksboven)

Insuline bevordert:

- het transport van glucose door de celmembranen
- de omzetting van glucose in glycogeen (glycogenese in de lever) en in vetten (lipogenese).

Men vat deze effecten samen onder de term '**glucose-utilisatie**'.

Door al deze effecten **daalt** de bloedglucosespiegel.

2. Een groot aantal andere hormonen veroorzaakt een **verhoging** van de glucosespiegel (via verschillende werkingsmechanismen) (insuline is het enige hormoon dat de glucosespiegel verlaagt).

Men noemt deze hormonen daarom ook wel

'insuline-antagonisten': groeihormoon, ACTH, LH, cortisol, adrenaline, thyroxine en glucagon.

Oorzaken van diabetes mellitus

Kernpunt is hierbij dat er een **absoluut of relatief insulinetekort** bestaat. Dit kan de volgende oorzaken hebben:

1. **Iatrogeen**: toediening van stoffen die de glucosespiegel verhogen, zoals orale toediening van corticosteroïden.
2. **Verminderde secretie van insuline** ten gevolge van erfelijke afwijking van de bèta-cellen, mogelijk ten gevolge van uitputting van de bèta-cellen, afwijkingen van de pancreas die ook de eilandjes van Langerhans aantasten (pancreatitis), mogelijk kan ook een verminderde gevoeligheid van de bèta-cellen voor glucose een rol spelen.
3. **Toename van circulerende antagonisten** zoals bij:
 - acromegalie (groeihormoon-secrenerende hypofysetumor)
 - zwangerschap (ten gevolge van toegenomen LH-secretie)
 - syndroom of ziekte van Cushing (verhoogde ACTH- of cortisolsecretie door hypofyse- of bijnierschorsafwijking)
 - pheochromocytoom (adrenaline-producerende bijniermergtumor)
 - hyperthyreoïdie (hypersecretie van thyroxine).
4. Vermindering van de **perifere gevoeligheid van de cellen** voor insuline.
5. **Leverziekten** (bijvoorbeeld cirrose) ten gevolge van verminderde mogelijkheid van glycogeensynthese.

NB: In de meeste gevallen is de oorzaak niet bekend, men spreekt dan van 'primaire' diabetes mellitus. Klinisch onderscheidt men twee soorten diabetes mellitus: (1) de 'juvenile' vorm (waarschijnlijk vooral genetisch bepaald), (2) de 'maturity onset' vorm die op hogere leeftijd (boven 50 jaar) ontstaat.

Tegenwoordig gaat men ervan uit dat 'insulinetekort' slechts één van de vele gevolgen is van een nog onbekende oorzaak van diabetes. Vele verschijnselen bij diabetes, zoals de retinopathie, neuropathie en vaatafwijkingen kunnen immers niet teruggevoerd worden op het insulinetekort.

Gevolgen

De gehele pathofysiologie van diabetes mellitus is terug te voeren op **twee gegevens**:

1. **glucosetekort in de cellen** (zie centrum van middelste roze vlak)
2. teveel aan glucose in bloed: **hyperglykemie** (zie midden boven)

Glucosetekort in de cellen

De biochemische veranderingen die hiervan het gevolg zijn kan men opvatten als:

- pogingen om glucose uit andere bronnen te verkrijgen (vetten, eiwitten)
- overschakeling op verbranding van vetten voor de energielevering

Dit komt tot uiting in:

- Glycogenolyse** in lever en spier. De ontstane glucose komt ten dele in het bloed en draagt daardoor verder bij tot de hyperglykemie.
Aangezien kalium binnen de cel voor een groot deel aan glycogeen gebonden is ontstaat een **kaliumdepletie** in de cellen en verhoogde kaliumspiegel in het bloed: **hyperkaliëmie**.
- Lipolyse** in vetweefsel; hierdoor komen vetzuren en glycerol in het bloed: **hyperlipidemie** (vermoedelijk is dit een belangrijke factor die de kans op **atherosclerose** verhoogt). Normaal worden de lipiden in de lever opgenomen en onder andere in glucose omgezet via de citroenzuurcyclus: **gluconeogenese**. Door het vergrote lipide-aanbod is de gluconeogenese-intensiteit maximaal, hetgeen weer bijdraagt tot de hyperglykemie (*volg de lange pijl!*). Een deel van de lipiden kan echter niet verwerkt worden en veroorzaakt het ontstaan van zure ketolichamen; in het bloed ontstaat een **ketose** en een **acidose**. De acidose wordt ten dele gecompenseerd door buffering (vandaar de daling van het **bicarbonaat**) en door **hyperventilatie** (Kusmaul- ademtype).
- Proteïne-afbraak**, vooral in de spieren (vandaar: spierzwakte, atrofie en gewichtsverlies). De ontstane aminozuren bereiken de lever via het bloed en kunnen in glucose worden omgezet: **gluconeogenese**, hetgeen weer de hyperglykemie kan versterken.

Hyperglykemie

De stijging van de glucosespiegel in het bloed is op minstens drie factoren terug te voeren (*zie 3 pijlen die op 'hyperglykemie' wijzen*):

1. glucose verlaat het bloed niet ten gevolge van de verminderde utilisatie.
2. glucose ontstaat ten gevolge van de versterkte glycogenolyse.
3. glucose ontstaat door versterkte gluconeogenese uit lipiden en aminozuren.

Normaal wordt glucose in de nier geheel uit het filtraat teruggeresorbeerd; door de hoge concentratie is nu echter het **tubulaire maximum** overschreden zodat **glucosurie** ontstaat (een ideale voedingsbodem voor bacteriën: urineweginfecties zijn frequent bij diabetes). Door **osmotische diurese**

ontstaat nu ook verlies van water en elektrolyten:

polyurie, die zich kan uiten in **nocturie** ('s nachts urineren). Door het extracellulaire vochtverlies ontstaat ook een intracellulaire **dehydratie**.

Door het verlies aan extracellulair volume wordt de circulatie bedreigd; een hypovolemische **shock** met anurie kan dan het gevolg zijn (ook veroorzaakt dit toename van anaërobe stofwisseling waardoor de acidose kan toenemen).

Naast vochtverlies via de nieren kan er in de extracellulaire vloeistof tevens primair een **hyperosmolariteit** bestaan. Deze wordt dan veroorzaakt door de hoge concentratie glucose en ketolichamen. Deze hyperosmolariteit draagt tot een verdere intracellulaire dehydratie bij.

De dehydratie veroorzaakt via de hersenen **dorst** en **polydipsie** (*zie 45*).

Diabetisch coma

Verschillende voorstadia van coma komen voor waarbij de patiënt suf of verward is. Het gevolg kan zijn dat de patiënt niet drinkt waardoor dehydratie toeneemt. Ook door misselijkheid en braken kan de toestand verergeren. Bij het ontstaan van het coma spelen waarschijnlijk 2 hoofdfactoren een rol:

1. de **acidose** verstoort de hersenfunctie. Wanneer het accent op deze factor ligt spreekt men van een **keto-acidotisch coma**.
2. ook **dehydratie** verstoort de hersenfunctie. Wanneer hier het accent op ligt spreekt men van **hyperosmolair coma**. Het komt vooral bij oudere diabetici voor.

NB: Men moet het diabetisch coma onderscheiden van het 'hypoglykemische' coma (een 'hypo') dat het gevolg kan zijn van:

- te weinig eten
- inspanning
- te veel insuline

Complicaties op lange termijn (*grijze vlak midden onder*): **atherosclerose**

1. atherosclerose in grote arteriën: cerebrale vaten (encefalomalacie), coronaire vaten (coronaire sclerose/ischemie: angina pectoris, hartinfarct), beenvaten (A. Femoralis: claudicatio intermittens), niervaten (hypertensie, nierinsufficiëntie).
2. atherosclerose in kleine vaten: nefropathie (draagt bij tot de nierinsufficiëntie), neuropathie (meestal sensibele en/of autonome verschijnselen aan de benen), retinopathie met een specifiek fundusbeeld (visusdaling).
3. diabetici hebben een vergrote kans op infecties (conjunctivitis, furunkels, urineweginfecties etc.). De precieze oorzaak hiervan is niet zeker. Waarschijnlijk spelen vele factoren tegelijk een rol.

Ref.: 12, 13, B

OORZAKEN

