

Handboek

Diabetes mellitus

VIERDE DRUK

dr. C.J. Tack

dr. M. Diamant

dr. E.J.P. de Koning

[redactie]

Boom

Handboek diabetes mellitus

C.J. Tack, M. Diamant en E.J.P. de Koning [red.]

Handboek diabetes mellitus

Vierde, herziene druk

De Tijdstroom, Utrecht

Eerste druk 1991
Tweede druk 1995
Derde druk 2004
Vierde druk 2012

© De Tijdstroom uitgeverij, 2012. De auteursrechten van de afzonderlijke bijdragen berusten bij de auteurs.
Omslagontwerp: Cees Brake, Enschede

De Tijdstroom is een imprint van Koninklijke Boom uitgevers.

Uitgegeven door Boom uitgevers Amsterdam BV
Prinsengracht 747-751
1017 JX Amsterdam

Behoudens de in of krachtens de Auteurswet van 1912 gestelde uitzonderingen mag niets uit deze uitgave worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën, opnamen of enig andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Auteursrecht ten aanzien van tekst- en datamining en machinelearning is nadrukkelijk voorbehouden.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikelen 16h t/m 16m Auteurswet 1912 jo Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 3060, 2130 KB Hoofddorp, www.reprorecht.nl) of contact op te nemen met de uitgever voor het treffen van een rechtstreekse regeling in de zin van art. 16l, vijfde lid, Auteurswet 1912. Voor het overnemen van (een) gedeelte(n) uit deze uitgave in bijvoorbeeld een (digitale) leeromgeving of een reader in het onderwijs (op grond van artikel 16, Auteurswet 1912) kan men zich wenden tot Stichting Uitgeversorganisatie voor Onderwijslicenties (Postbus 3060, 2130 KB Hoofddorp, www.stichting-uvo.nl).

No part of this book may be reproduced in any way whatsoever without the written permission of the publisher. No part of this publication may be reproduced in the context of text and data mining for any other purpose which is not expressly permitted by law without permission of the publisher.

De uitgever heeft ernaar gestreefd de rechten van de illustraties en de artikelen volgens wettelijke bepalingen te regelen. Degenen die desondanks menen zekere rechten te kunnen doen gelden, kunnen zich alsnog tot de uitgever wenden.

www.boom.nl

ISBN 978 90 2447 276 5

NUR 871

Inhoud

Woord vooraf – 9

Deel 1 Profiel van de ziekte

Hoofdstuk 1 Regulatie van de normale glucosestofwisseling – 13
M.R. Soeters en M.J. Serlie

Hoofdstuk 2 Diagnostiek en epidemiologie van diabetes – 25
J.M. Dekker, M. Diamant en G. Nijpels

Hoofdstuk 3 Classificatie van diabetes mellitus – 35
E.J.P. de Koning

Hoofdstuk 4 Pathogenese van diabetes type 1 – 43
B.O. Roep

Hoofdstuk 5 Pathogenese en pathofysiologie van diabetes type 2 – 53
C.J. Tack

Hoofdstuk 6 Obesitas – 71
H. Pijl

Hoofdstuk 7 Voeding bij diabetes mellitus – 85
S.C. Dijkstra, S. Bader en G.I. Struijk-Wielinga

Hoofdstuk 8 Behandeling van diabetes type 1 – 97
J.H. de Vries

Hoofdstuk 9 Behandeling van diabetes type 2 – 111
B.H.R. Wolffenbuttel en M. Diamant

Hoofdstuk 10 Diabeteszorg in de eerste lijn – 135
W.J.C. de Grauw en G.E.H.M. Rutten

Hoofdstuk 11 Diabetes mellitus bij kinderen en tieners – 145
H.J. Aanstoot en H.J. Veeze

Hoofdstuk 12 Bloedglucoseregulatie tijdens opname in het ziekenhuis – 161
F. Nobels, P. Van Crombrugge en G. van den Berghe

Hoofdstuk 13 Controle van glucoseregulatie – 177
J.C. Kuenen, R.P.L.M. Hoogma en R.J. Slingerland

Hoofdstuk 14 Pancreastransplantatie, eilandjestransplantatie en overige vormen van bètaceltransplantatie – 193
P.J.M. van der Boog, J. Ringers en E.J.P. de Koning

Deel 2 Complicaties

Hoofdstuk 15 Ernstige hyperglykemische ontregelingen: DKA en HHS – 205

L.D. Elving en C.J. Tack

Hoofdstuk 16 Hypoglykemie – 217

B.E. de Galan en T.W. van Haften

Hoofdstuk 17 Pathofysiologie van micro- en macrovasculaire complicaties – 233

C.G. Schalkwijk, G. Vervoort en C.D.A. Stehouwer

Hoofdstuk 18 Retinopathie – 245

E. Peperkamp

Hoofdstuk 19 Hypertensie en nierschade bij diabetes mellitus – 261

H.J.G.Bilo, G. Vervoort en R.O.B.Gans

Hoofdstuk 20 Neuropathie – 271

F.W. Bertelsmann

Hoofdstuk 21 Autonome neuropathie – 279

A.J.P.M. Smout, J.W.M. Lenders en A.A.B. Lycklama à Nijeholt

Hoofdstuk 22 Cerebrale complicaties – 295

G.J. Biessels

Hoofdstuk 23 Seksueel functioneren – 305

W. de Ronde

Hoofdstuk 24 Lipiden en diabetes – 313

M. Castro Cabezas en J.W.F. Elte

Hoofdstuk 25 Cardiovasculair risicomanagement – 327

Y.M. Smulders en E.H. Serné

Hoofdstuk 26 Diabetische voet – 341

N.C. Schaper en W.H. van Houtum

Hoofdstuk 27 Infecties en diabetes mellitus – 359

T.M. Vriesendorp, S.E. Geerlings en J.B.L. Hoekstra

Hoofdstuk 28 Bindweefselafwijkingen – 369

A.C.B.M. van den Hark en F. Holleman

Deel 3 Leven met diabetes

Hoofdstuk 29 Zwangerschap – 377

H.W. de Valk en G.H.A. Visser

Hoofdstuk 30 Preventie van diabetes type 2 – 401

A.Th. den Boer, M. Mensink en E.E. Blaak

Hoofdstuk 31 Sport – 415

I.M. Jazet en A.E. Meinders

Hoofdstuk 32 Psychologische aspecten – 433

F.J. Snoek

Hoofdstuk 33 Bijzondere sporten, activiteiten en beroepen – 441

R.H. Koops en C.J. Tack

Hoofdstuk 34 Leven met diabetes – 453

W.H.J.M. Wientjens

Lijst van afkortingen – 461

Medewerkers – 467

Register – 469

Woord vooraf

Voor u ligt de vierde en opnieuw geheel herziene druk van het *Handboek diabetes mellitus*. Sedert de eerste uitgave in 1991, destijds onder de redactie van dr. Evert van Ballegooie en dr. Rob Heine, heeft het boek zich een vaste plaats verworven als – zoals de titel al aangeeft – hét Nederlandstalige handboek. De kracht van het boek ligt in het feit dat een groot aantal – in totaal ruim zestig! – deskundigen uit Nederland en België vanuit hun specifieke expertise hebben bijgedragen aan een samenhangend en begrijpelijk geheel.

Diabetes, diabeteszorg en de organisatie daarvan zijn actueler dan ooit tevoren. Nederland telt waarschijnlijk al meer dan een miljoen mensen met diabetes, en daarbij heeft de implementatie van de *NDF Zorgstandaard* de zorg beter gedefinieerd. De organisatie van de diabeteszorg is drastisch veranderd doordat er een landelijk dekkend netwerk van zorggroepen tot stand is gekomen. Geprotocolleerde zorg, indicatiestelling, informatisering, multidisciplinair werken en taakdelegatie zijn sleutelbegrippen geworden. Naast deze organisatorische vernieuwingen zijn er ook op het gebied van wetenschappelijk onderzoek en farmacotherapie grote ontwikkelingen geweest en nog steeds gaande. Tot slot zijn ook de inzichten over de doelen van en keuzen bij de behandeling gewijzigd, met een sterke trend naar geïndividualiseerde zorg. Het zal duidelijk zijn dat een compleet en diepgaand handboek over deze materie niet langer het werk van één of twee personen kan zijn, maar de bijdrage van velen vraagt.

Al enkele jaren werd de noodzaak van een nieuwe druk onderkend, maar toch zijn er ruim acht jaar verstreken sinds de derde druk verscheen in 2004. Nam bij die gelegenheid Cees Tack de taak van initiatiefnemer Evert van Ballegooie over als mederedacteur van het boek, in de huidige, vierde editie is Rob Heine teruggetreden als redacteur en is zijn taak overgenomen door twee nieuwe mederedacteurs, Michaela Diamant en Eelco de Koning. Wij zijn Evert van Ballegooie en Rob Heine veel dank verschuldigd voor hun belangrijke bijdragen die uiteindelijk tot dit boek hebben geleid.

Bij deze vierde druk heeft het boek niet alleen een nieuw uiterlijk gekregen, maar ook – belangrijker nog – de inhoud heeft grote veranderingen ondergaan. De meeste hoofdstukken zijn herzien dan wel compleet herschreven, en opnieuw is er een aantal hoofdstukken bijgekomen. Een nieuw hoofdstuk is specifiek gewijd aan de classificatie van diabetes, zodat beter tot zijn recht komt dat er tal van verschillende vormen van diabetes bestaan. Er is een hoofdstuk over obesitas, een onderwerp dat sterk aan diabetes mellitus type 2 gerelateerd is. Een nieuw hoofdstuk is er ook over diabetes in relatie tot bijzondere activiteiten, sporten en beroepen. Het laatste hoofdstuk is zoals steeds gereserveerd voor de patiënt met diabetes zelf. Een van de resultaten van al deze herzieningen is dat het boek aanzienlijk omvangrijker is geworden.

Onveranderd is onze hoop om met dit handboek een bijdrage te mogen leveren aan de scholing en nascholing van alle professionals die zich dagelijks met de zorg voor mensen met diabetes bezighouden en daardoor bij te dragen aan een betere kwaliteit van die zorg. Dat laat onverlet dat wij ook hopen dat het boek een inspiratiebron kan zijn voor allen die zich willen verdiepen in dit onderwerp. Wij houden ons zeer aanbevolen voor opmerkingen en suggesties.

Augustus 2012

Cees Tack, Michaela Diamant, Eelco de Koning,
Nijmegen/Amsterdam/Leiden

Deel 1

Profiel van de ziekte

Hoofdstuk 1

Regulatie van de normale glucosestofwisseling

M.R. Soeters en M.J. Serlie

- 1 Inleiding
 - 2 De glucosestofwisseling in postprandiale toestand
 - 2.1 Verwerking van koolhydraten uit de maaltijd
 - 2.2 Insulinerespons op koolhydraten
 - 2.3 Glucagonrespons op koolhydraten
 - 2.4 De anabole effecten van insuline
 - 3 Glucoseproductie in de postabsorptieve toestand
 - 3.1 Glycogenolyse
 - 3.2 Gluconeogenese
 - 3.3 Hepatische autoregulatie
 - 3.4 De glucagonsecretie tijdens vasten
 - 3.5 Verschillen in EGP
 - 4 De opname en oxidatie van glucose in de postabsorptieve toestand
 - 5 Glucosestofwisseling en inspanning
 - 6 Glucosestofwisseling in het centraal zenuwstelsel
- Literatuur

Samenvatting

Het menselijk lichaam heeft een continue behoefte aan de toevoer van substraten, afhankelijk van de energiebehoefte op dat moment. De basale glucosebehoefte van een volwassene is circa 200 g per dag, waarvan 70% wordt gebruikt door het centraal zenuwstelsel. Vanwege deze primaire glucosebehoefte wordt de plasmaglucosepiegel in de normale fysiologie binnen strikte grenzen gehouden. In dit hoofdstuk worden de regelmechanismen besproken die de normale glucosehomeostase waarborgen in gevoede en in langer gevaste toestand: de insuline- en de glucagonrespons, de incretinerepons en de glucoseproductie (glycogenolyse en gluconeogenese). Ook de glucosestofwisseling bij inspanning en in het centraal zenuwstelsel wordt behandeld.

1 INLEIDING

Het menselijk lichaam heeft een continue behoefte aan de toevoer van substraten (vooral glucose en vetzuren) voor het genereren van energie, in de vorm van adenosinetriphosfaat (ATP). Substraten kunnen worden opgeslagen of geoxideerd. Welk van beide processen overheerst, hangt af van de energiebehoefte op dat moment. Glycolyse en bètaoxidatie produceren beide uiteindelijk acetyl-CoA, een belangrijke cofactor in de citroenzuurcyclus, het proces in de ademhalingsketen dat noodzakelijk is om adenosinetriphosfaat (ATP) te kunnen produceren.

Een volwassen man van 70-75 kg heeft een basale glucosebehoefte van circa 200 g per dag, waarvan 70% wordt gebruikt door het centraal zenuwstelsel (CZS). Vanwege deze primaire glucosebehoefte beweegt de plasmaglucosepiegel in de normale fysiologie zich binnen strikte grenzen. De regelmechanismen die de normale glucosehomeostase waarborgen, doen dit tussen twee uitersten: de postprandiale of 'gevoede' toestand en de postabsorptieve of 'langer gevaste' toestand.

In dit hoofdstuk worden mechanismen besproken die van belang zijn voor de normale glucosehomeostase. Hierbij is gekozen om een onderscheid te maken tussen de postprandiale en de postabsorptieve toestand, omdat deze twee toestanden een differentiële regulatie kennen met als gemeenschappelijk doel efficiënte energieopslag en waarborging van de ATP-productie.

2 DE GLUCOSESTOFWISSELING IN POSTPRANDIALE TOESTAND**2.1 Verwerking van koolhydraten uit de maaltijd**

Door een ingewikkeld samenspel tussen hormonen uit vetweefsel en darm en neuropeptiden in de hersenen ontstaat een hongergevoel. Dit leidt tot voedselinname totdat verzadiging is bereikt. In de macronutriënten hebben koolhydraten het grootste aandeel, meestal 40-75%. Deze belangrijke energiebron wordt via de dunne darm opgenomen en naar het bloed getransporteerd. Wanneer de extracellulaire glucoseconcentratie na de maaltijd stijgt, wordt glucose via de glucosetransporter-2 (GLUT2) opgenomen in de bètacel van het pancreas, waar het leidt tot de productie en secretie van insuline.

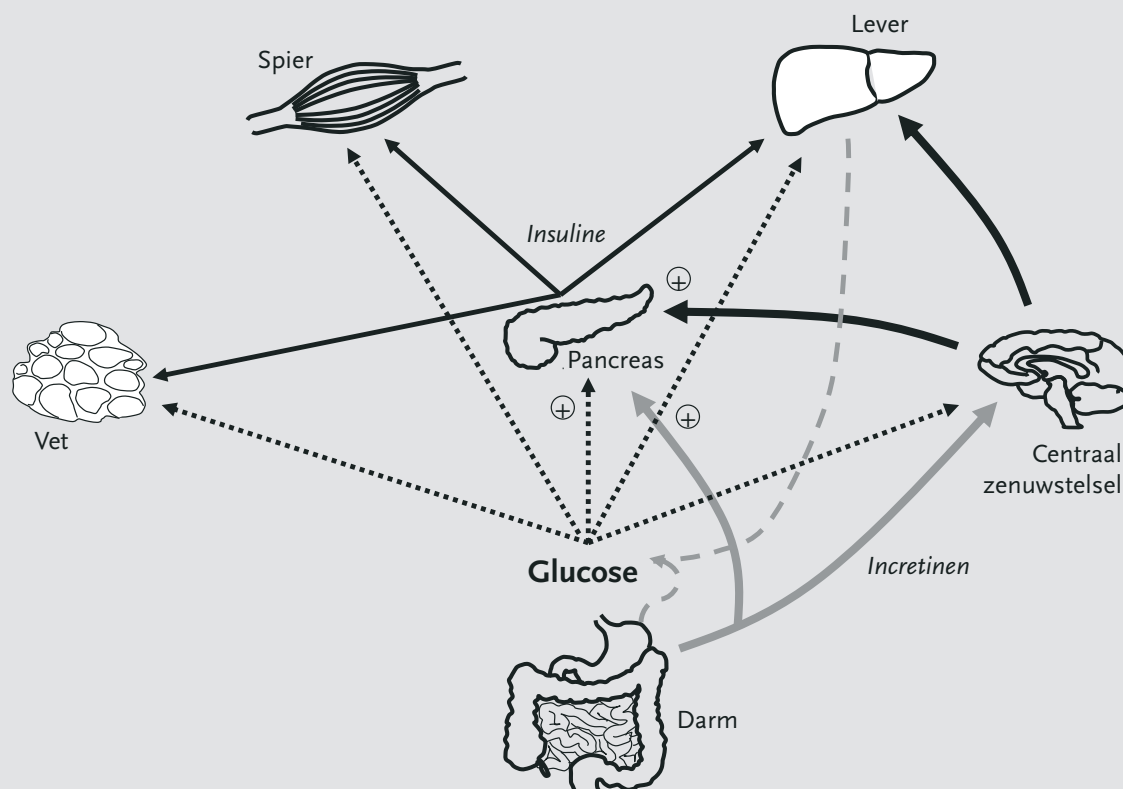
De stroom van nutriënten door de dunne darm zorgt tevens voor secretie van darmhormonen, incretinen, waaronder glucagon-like peptide-1 (GLP-1) en glucoseafhankelijk insulintroop polypeptide (GIP), die een belangrijke rol spelen bij de verwerking van glucose, vet en eiwit, onder andere doordat zij de insulinesecretie stimuleren. GIP wordt gesecerneerd door de K-cellen van de proximale dunne darm en GLP-1 door de entero-endocriene L-cellen van de distale dunne darm en het colon. Beide hormonen worden na bereik van het plasma snel geïnactiveerd door dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). De secretie van GLP-1 en GIP in combinatie met de stijging van de extracellulaire glucoseconcentratie zorgen voor een optimale insuline respons, die de postprandiale glucosestijgingen na de maaltijd binnen normale grenzen houdt.

2.2 Insulinerespons op koolhydraten

Bij gezonde mensen zal een stijging van het extracellulaire glucose boven ongeveer 5 mmol/l leiden tot opname van glucose in de bètacel via GLUT2. Hierbij bestaat een duidelijke relatie tussen de hoogte van de plasmaglucoseconcentratie, de glucoseopname in de bètacel en de daaruit voortvloeiende insulinesecretie. De plasma-insulineconcentratie verdubbelt al wanneer het plasmaglucose met 0,6 mmol/l stijgt. Na

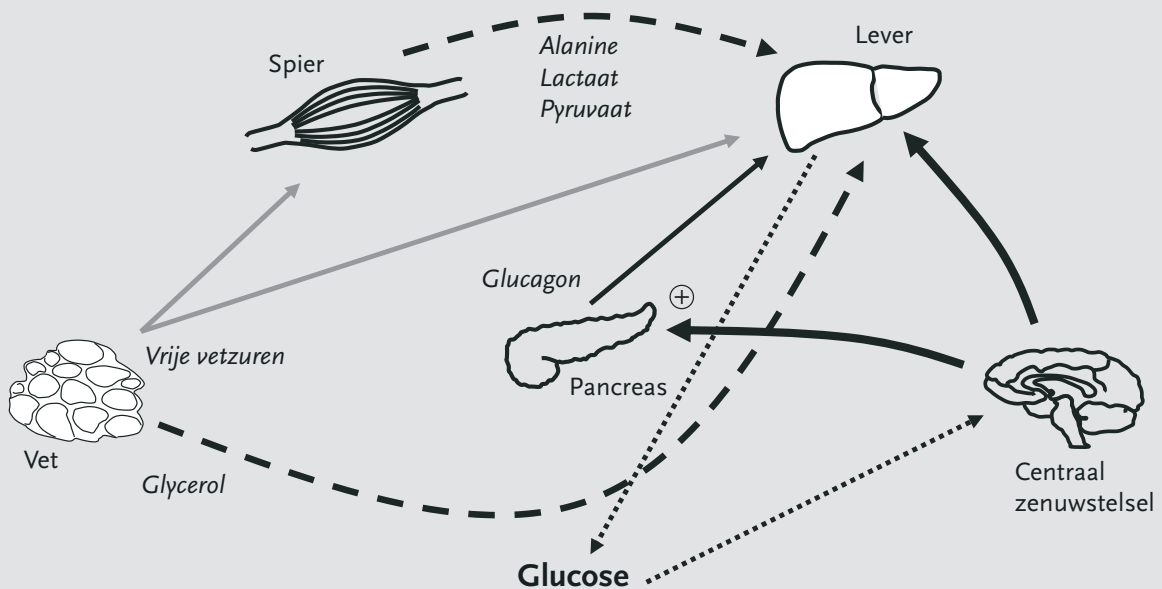
opname in de cel wordt glucose door het enzym glucokinase gefosforyleerd tot glucose-6-fosfaat. Daarna genereert de glycolyse in het cytoplasma ATP, waardoor de ATP/ADP-ratio stijgt. Dit leidt tot sluiting van de ATP-afhankelijke kaliumkanalen en depolarisatie van de plasmamembraan, zodat calcium de cel in stroomt. De stijging van de intracellulaire calciumconcentratie resulteert in fusie van de secretoire granulae met de plasmamembraan en exocytose van insuline, C-peptide en pro-insuline. GLP-1 en GIP stimuleren de insulinesecretie via de aan G-eiwit gekoppelde GLP-1- en GIP-receptoren op de bètacel. Ten slotte wordt de secretie van insuline postprandiaal gestimuleerd door de invloed van het autonome zenuwstelsel op de bètacel, een invloed die glucoseafhankelijk lijkt te zijn. Een deel van het stimulerende effect van GLP-1 op de insulinesecretie lijkt via deze route te verlopen.

Aminozuren (arginine en leucine) en vetzuren uit de voeding zijn tevens stimulators van de insulinesecretie. De postprandiale insulinesecretie is bifasisch, waarbij de eerste piek (uit gereedliggende granulae) vooral door glucose wordt geïnduceerd terwijl de tweede piek mede bepaald wordt door de incretinen, aminozuren en vetzuren. Naast secretie uit granulae is gelijktijdige stimulatie van de synthese van insuline noodzakelijk voor een optimale reactie op voedselinname. Deze laatste wordt onder andere bewerkstelligd door de inwerking van glucose en GLP-1, die de expressie van de insulinegen aanzetten. Na secretie in de extracellulaire ruimte vindt de eerste insulineklaring plaats in de lever. Hierbij wordt ongeveer 80% van de endogene insulinesecretie geklaard. Daarna bereikt insuline de systemische circulatie en kan het zijn metabole anabole effecten uitoefenen (zie metabole effecten van insuline).



In de postprandiale toestand bereikt glucose via de darm en het poortadersstelsel de lever (waar het gedeeltelijk kan worden opgeslagen als glycogeen), alvorens het de andere organen bereikt. Daar wordt de glucose verbrand, of opgeslagen als glycogeen of vet in respectievelijk spier- en vetweefsel. De opname van glucose in de diverse organen staat onder invloed van insuline, dat wordt afgegeven door het pancreas als de glucosespiegel stijgt. Ook de darm en het centraal zenuwstelsel hebben invloed op de glucosemetabolisme. Voor toelichting zie ook de tekst.

Figuur 1.1 De glucosemetabolisme in de postprandiale toestand



Postabsorptief daalt de plasmaglucosespiegel en derhalve de insulinesecretie. Dit stimuleert in samenspel met het autonome zenuwstelsel de glucagonafgifte. Deze veranderingen stimuleren de endogene glucoseproductie uit glycerol, alanine, lactaat en pyruvaat. De oxidatie van glucose zal voornamelijk in het centraal zenuwstelsel plaatsvinden, de oxidatie van vetzuren in andere organen.

Figuur 1.2 De glucosemetabolisme in de postabsorptieve toestand

2.3 Glucagonrespons op koolhydraten

In de postprandiale toestand zal de glucagonsecretie uit de alfacellen geremd worden. Dit geschiedt deels door paracrine effecten via insuline, GLP-1 en somatostatine. Insuline remt de glucagonsecretie door het induceren van hyperpolarisatie van de celmembraan. GLP-1 heeft ook een inhiberend effect, waarschijnlijk deels direct via de veronderstelde aanwezigheid van een GLP-1-receptor op de alfacel en deels indirect via het autonome zenuwstelsel en de stimulatie van de insulinesecretie. Somatostatine, afkomstig van de deltacel in het pancreas, induceert na binding aan de somatostatinerceptor op de alfacel eveneens hyperpolarisatie van de celmembraan, maar remt de glucagonsecretie ook door verlaging van het cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP). Postprandiale stijging van de extracellulaire glucose remt de glucagonsecretie, waarbij plasmagluconconcentraties van 6-10 mmol/l leiden tot maximale inhibitie. Glucose wordt via GLUT1 de alfacel binnengebracht. De remming van dit glucosetransport loopt deels via de intracellulaire verwerking van glucose en het daarbij gegenereerde ATP, maar er zijn er ook aanwijzingen dat deze remming het gevolg is van directe invloeden van glucose op de intracellulaire calciumvoorraad. Glucose remt de glucagonsecretie ook indirect, namelijk via stimulatie van de insulinesecretie.

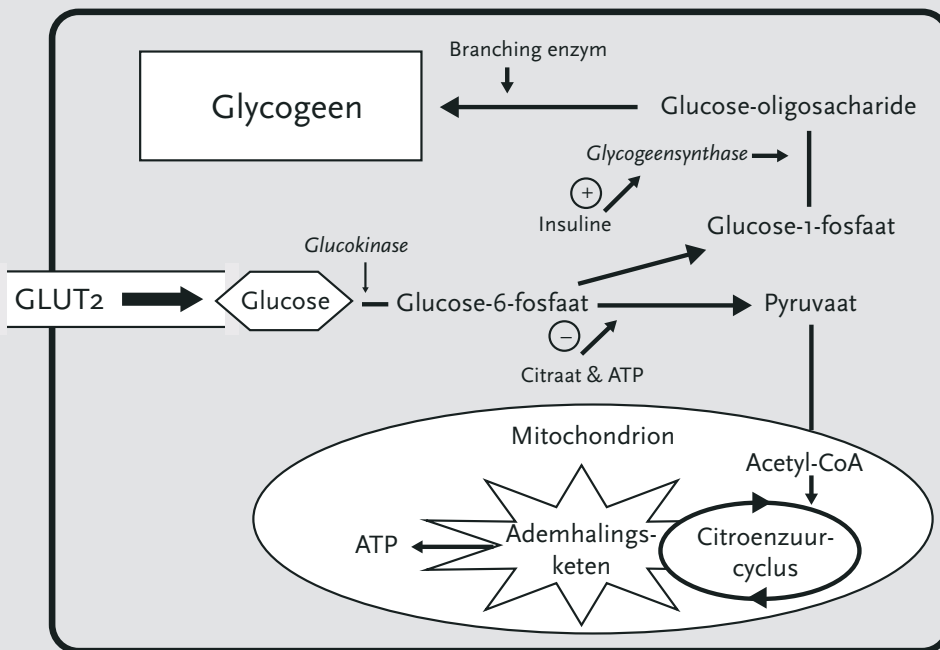
2.4 De anabole effecten van insuline

De mens eet in principe slechts driemaal per dag. Absorptie en verwerking van voedsel duren enkele uren. Het lichaam doorloopt normaliter dus steeds een cyclus van vasten en eten. Om tijdens perioden van voedsel-schaarste toch adequaat de noodzakelijke lichamelijke inspanning te kunnen leveren, bestaan er vele metabole paden voor de opslag van energie. Dat gebeurt met name in de vorm van triglyceriden en in mindere mate als glycogeen. De inwerking van insuline op diverse doelorganen speelt hierbij een belangrijke rol.

De lever

Een stijging van de insuline- en glucoseconcentratie treedt bij gezonde mensen op ten gevolge van exogene toevoer van energie en resulteert in een anabole toestand. Endogene toevoer van energie is dan niet nodig. Dit betekent dat in de postprandiale toestand de endogene glucoseproductie (EGP) door de lever geremd moet worden. Dat kan op verschillende manieren, waarbij insuline, glucose, vrije vetzuren, aminozuren en het centraal zenuwstelsel een belangrijke rol spelen. Insuline heeft een steile dosisresponscurve voor wat de remming van de EGP betreft: een viervoudige stijging van de insulineconcentratie brengt de EGP vrijwel volledig tot stilstand. Deze remming loopt via een directe en een indirecte route. De directe weg is vooral door remming van de glycogenolyse. De indirecte route loopt via de verlagende effecten van insuline op voorlopers van de gluconeogenese, namelijk glycerol, vrije vetzuren en aminozuren, via remming van respectievelijk de lipolyse en proteolyse. Ten slotte wordt een deel van de remmende effecten verklaard doordat glucose-6-fosfaat, door de glycogenolyse in de lever aangemaakt, niet in glucose wordt omgezet maar in lactaat. Aangezien de portale insulineconcentratie bij gezonden ongeveer tweemaal hoger is dan de arteriële insulineconcentratie, heeft insuline bij gezonden vooral directe effecten op de EGP, maar bij patiënten die met exogeen insuline worden behandeld, kan dit dus anders zijn.

Recent onderzoek in diermodellen heeft aangetoond dat ook het centraal zenuwstelsel een belangrijke regulerende rol speelt in de onderdrukking van de EGP in de postprandiale toestand. Hier lijkt de insuline-sig-naaltransductie in de hypothalamus van belang, die een verandering in de neuronale beïnvloeding van de lever teweegbrengt.

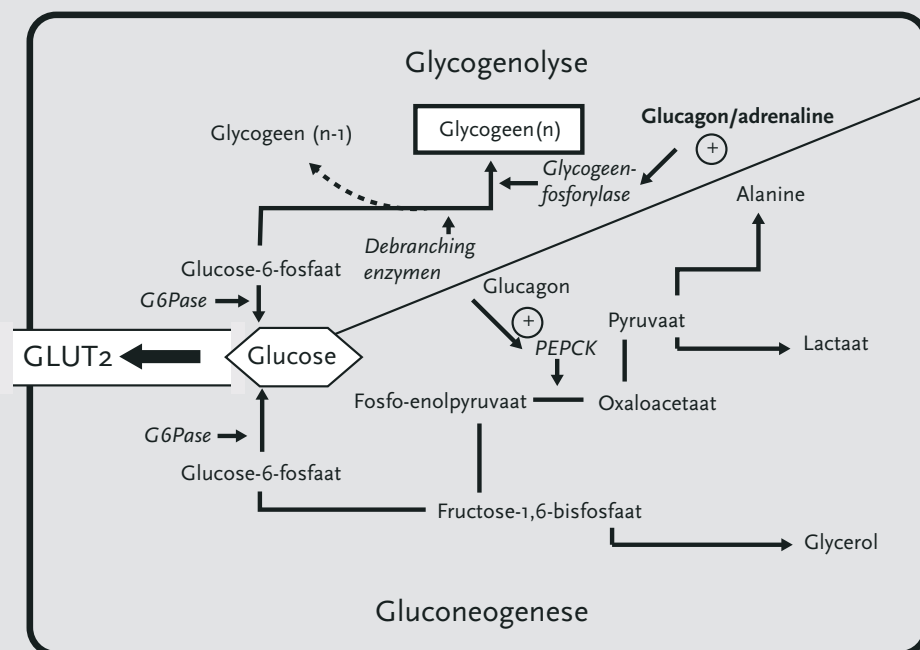


Na de maaltijd komt glucose via de GLUT2-transporter de levercel binnen. Door het energieaanbod wordt de synthese van citraat (uit oxaloacetaat en acetyl-CoA, nadat pyruvaat in de citroenzuurcyclus is opgenomen) en ATP in gang gezet, waardoor de glycolyse geremd wordt. Glucose-6-fosfaat wordt omgezet in glucose-1-fosfaat en uiteindelijk in glycogeen.

Figuur 1.3 Levercel in postprandiale omstandigheden

In de anabole toestand moet niet alleen de endogene energietoevoer worden geremd, maar moeten ook de exogene substraten, voor zover ze de directe behoefte overtreffen, worden opgeslagen. De lever kan glucose opslaan in de vorm van glycogeen. Na orale toediening van glucose zal de portale glucoseconcentratie ongeveer tweemaal hoger zijn dan de arteriële. De hogere portale glucoseconcentratie in combinatie met de hogere portale insulineconcentratie na de maaltijd leidt tot glucoseopname in de hepatocyten. Het opgenomen glucose wordt hier met behulp van glucokinase gefosforyleerd tot glucose-6-fosfaat. Dit stimuleert het enzym glycogeensynthase en brengt zo de glycogeensynthese op gang.

De netto postprandiale glucoseopname in de lever is niet alleen afhankelijk van de absolute stijging van de portale glucoseconcentratie, maar ook van het verschil tussen de portale en de arteriële concentratie. Het lijkt verder aannemelijk dat de autonome innervatie van de lever een belangrijke regulerende rol heeft in de netto glucoseopname door de lever. Ongeveer 60% van de door de lever opgenomen glucose wordt opgeslagen in de vorm van glycogeen. Een ander deel verlaat de lever in de vorm van lactaat.



In postabsorptieve omstandigheden wordt glycogeen afgebroken met behulp van glycogeenfosforylase en *debranching* enzymen. Dit proces wordt onder andere gemedieerd door glucagon. Uiteindelijk ontstaat glucose uit glucose-6-fosfaat, met behulp van glucose-6-fosfatase (G6Pase). De glucose verlaat de cel via de glucosetransporter GLUT2.

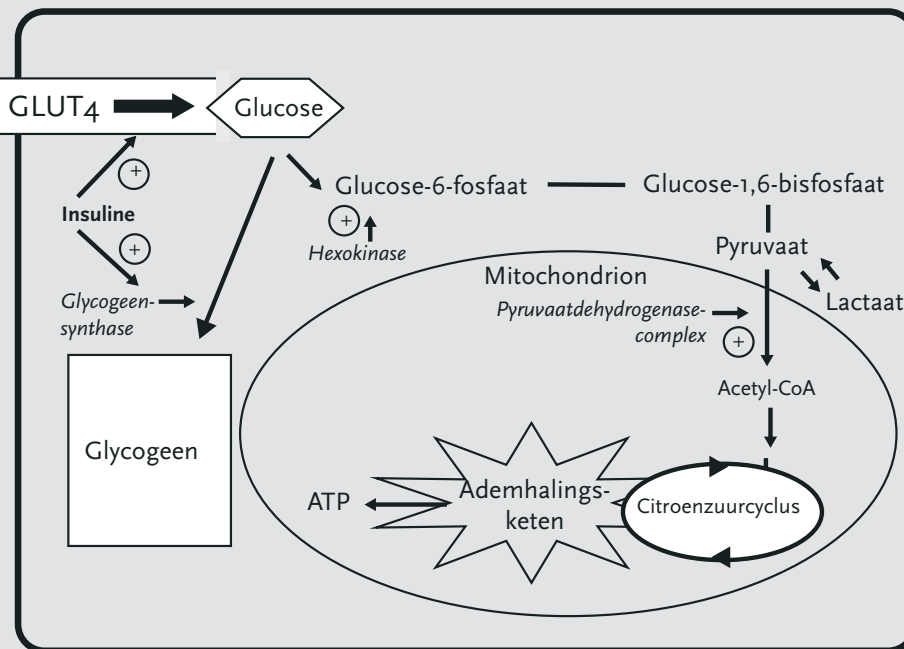
De gluconeogenese heeft een vergelijkbaar verloop als de glycogenolyse. Alanine en lactaat worden beide omgezet in pyruvaat, en dat wordt via tussenstappen door fosfo-enolpyruvaatcarboxykinase (PEPCK) omgezet tot fructose-1,6-bisfosfaat. Dit is ook de centrale intermediair die uit glycerol wordt gevormd. Vanuit fructose-1,6-bisfosfaat wordt glucose-6-fosfaat gevormd, dat na omzetting in glucose via G6Pase de hepatocyt verlaat via GLUT2.

Figuur 1.4 Levercel in postabsorptieve omstandigheden

De skeletspier

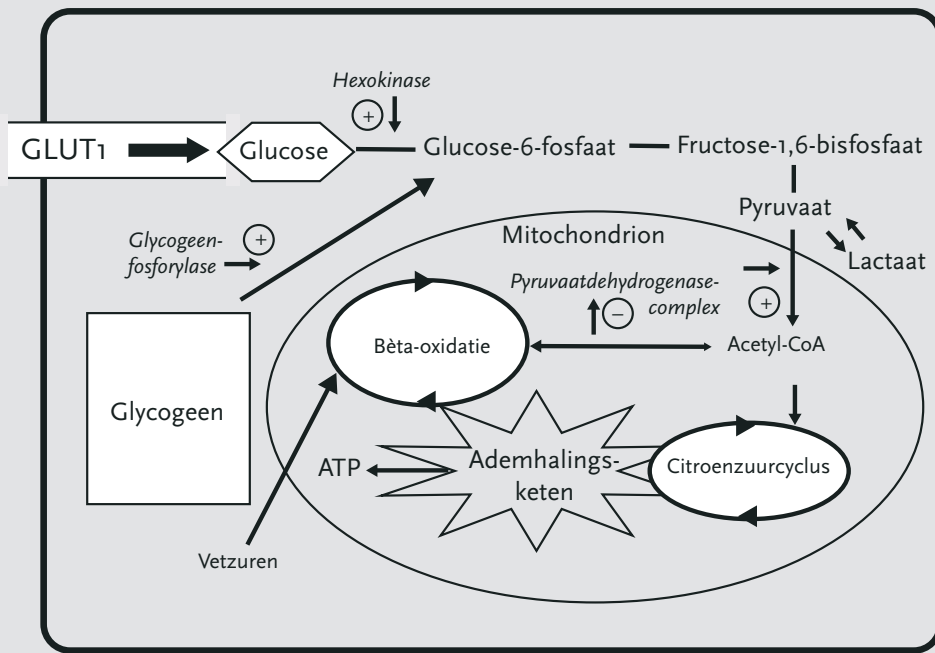
De hoeveelheid glucose die in de postprandiale toestand onder invloed van hyperinsulinemie wordt opgenomen in de skeletspieren, wordt geschat op 80-90%. Hierbij valt echter op te merken dat er een verschil bestaat in de opname van glucose, afhankelijk van de toedieningsweg (oraal of intraveneus). Na orale toediening wordt de glucoseopname in lever en skeletspieren elk op ongeveer 30% geschat – de exacte verdeling hangt waarschijnlijk ook af van de absolute hoeveelheid genuttigde koolhydraten en de stijging van het plasmaglucose. De rest wordt via niet-insulinegedemedieerde processen opgenomen in andere organen en in de erytrocyten.

Hoeveel glucose kan worden opgenomen via stimulatie van de insulinesecretie hangt van meerdere factoren af. Een gezonde endotheelfunctie en microcirculatie zijn van essentieel belang om voldoende insuline en glucose aan de spiercellen aan te bieden. Na binding van insuline aan de insulinerceptor wordt de insulinesignaaltransductiepad geactiveerd, waarbij fosforylering van een aantal eiwitten uiteindelijk resulteert in translocatie van de glucosetransporter GLUT4 naar de celmembraan. De translocatie van een voldoende hoeveelheid GLUT4 is van essentieel belang voor een normale glucosehomeostase. Ook het autonome zenuwstelsel is van belang voor de glucosehomeostase, via regulatie van de bloedtoevoer en via beïnvloeding van het lokale energieverbruik. Nadat de glucose in de spiercel is opgenomen (figuur 1.5 en 1.6), wordt het via het enzym hexokinase gefosforyleerd tot glucose-6-fosfaat. Afhankelijk van de energiestatus en de energiebehoefte van de cel zal de glucose worden opgeslagen in de vorm van glycogeen of het glycolysepad in het cytoplasma volgen, waarlangs via pyruvaat, de citroenzuurcyclus en de oxidatieve fosforylering in het mitochondrion uiteindelijk ATP wordt gegenereerd. Na een uitgebalanceerde maaltijd met voldoende koolhydraten zal de spiercel preferentieel glucose oxideren voor het genereren van energie.



Postprandiaal wordt glucose in de spiercel opgenomen via de glucosetransporter GLUT4, in een proces dat door insuline gemedieerd wordt. Onder invloed van hexokinase wordt glucose-6-fosfaat gevormd, en in het mitochondrion wordt in een aantal stappen acetyl-CoA geproduceerd, dat als cofactor van belang is voor de ATP-productie in de ademhalingsketen. Insuline stimuleert (via glycogeensynthasekinase) tevens glycogeensynthase, waardoor het voorradige glucose tevens als glycogeen in de spiercel wordt opgeslagen.

Figuur 1.5 Spiercel in postprandiale omstandigheden



Postabsorptief wordt glucose onafhankelijk van insuline in de spiercel opgenomen via GLUT1. De glycolyse verloopt ongewijzigd, maar de toegenomen bètaoxidatie van vetzuren brengt acetyl-CoA voort, en dat remt het pyruvaatdehydrogenasecomplex. Hierdoor kan het pyruvaat niet worden omgezet in acetyl-CoA en wordt de glucose niet volledig geoxideerd.

Tijdens inspanning zal de glucosetransport over de celmembraan (door GLUT4) worden gestimuleerd. De glucose wordt omgezet via hexokinase in glucose-6-fosfaat, dat uiteindelijk aeroob of anaeroob wordt afgebroken tot respectievelijk acetyl-CoA of pyruvaat/lactaat. Deze laatste substraten kunnen, na het verlaten van de spiercel, in de levercel gebruikt worden voor glucoseproductie. Ook glycogeen zal, met behulp van glycogeenfosforylase, worden afgebroken tot glucose-6-fosfaat, dat vervolgens hetzelfde pad volgt. Spierglycogeen wordt in rust niet afgebroken.

Figuur 1.6 Spiercel in postabsorptieve omstandigheden

Vetweefsel

Het opbouwen van voldoende energievoorraden is van groot belang om perioden van voedselschaarste te overleven. De meeste energie in het lichaam ligt opgeslagen in de vorm van triglyceriden in de vetcellen of adipocyten. Ook hier speelt insuline een belangrijke rol als schakel tussen triglyceridenafbraak (lipolyse) en triglycerideaanmaak, via opname van glucose en vetzuren in de vetcel. De bouwstenen van triglyceriden zijn glycerol-3-fosfaat en geactiveerde vetzuren. Glycerol-3-fosfaat wordt gemaakt uit intracellulair glucose, dat postprandiaal onder invloed van insuline via GLUT4 de adipocyt in getransporteerd wordt. Vetzuren bereiken de cel via verschillende vetzuurtransporters in de membraan van de adipocyt. De synthese van triglyceriden verloopt in een aantal stappen van geacyleerd glycerol-3-fosfaat via diacylglycerol naar triacylglycerol. Ook de innervatie van de adipocyten speelt een rol in de normale opslag van triglyceriden. De opslag van triglyceriden in adipocyten is belangrijk voor het behouden van een normale glucosehomeostase. Onvermogen tot het efficiënt opslaan van triglyceriden in adipocyten gaat vaak gepaard met glucose-intolerantie.