

4 Suikerstofwisseling; suikerziekte (diabetes mellitus)

4.1 Inleiding

4.1.1 Twee vormen van diabetes mellitus

Suikerziekte is een veelvoorkomende ziekte. Je kunt er niet van genezen. Suikerziekte type 1, ook wel jeugddiabetes genoemd omdat de aandoening zich in de meeste gevallen op jonge leeftijd manifesteert, is een vrije acute aandoening die zonder behandeling tot een vroegtijdige dood leidt. Vóór de ontdekking en productie van insuline was er geen effectieve behandeling (tot ongeveer 1950 stierven deze patiënten een vroegtijdige dood). Er werd toen een hongerdieet voorgeschreven, waardoor het leven, dat eindigde in comateuze toestand, enigszins verlengd werd.

Suikerziekte type 2, ook wel ouderdomsdiabetes genoemd ofschoon de aandoening tegenwoordig ook al vaak op middelbare of zelfs jonge leeftijd voorkomt, verloopt veel geleidelijker en geeft aanvankelijk nauwelijks klachten. De ziekte wordt vaak pas ontdekt als zich al complicaties voordoen, zoals verlies van gezichtsvermogen, beginnende hartklachten of slecht genezende wondjes aan de voeten. Suikerziekte leidt op den duur namelijk tot een ernstige vernauwing van kleine slagaders.

4.1.2 Wat is er aan de hand bij suikerziekte?

Een diabetespatiënt kreeg nog niet zo lang geleden voorgeschreven geen te suiker gebruiken. Om die reden werden er speciale, suikerarme of suikervrije

voedingsmiddelen (met een stevig prijskaartje) gemaakt. Het idee dat het hoge suikergehalte in het bloed het best bestreden kon worden met een suikerarm of suikervrij dieet, klinkt evenwel aanemelijk. Tegenwoordig zijn de dieetvoorschriften wat betreft het suikergehalte minder streng en meer toegesneden op het individu. Voor leken blijft suikerziekte lastig te doorgronden omdat het begrip *stofwisseling* zonder natuurwetenschappelijke kennis erg abstract blijft. Het verband tussen de ziekteverschijnselen en de aandoening is dan moeilijk uit te leggen.

Toch laat de naam suikerziekte aan duidelijkheid niets te wensen over. De suikerpatiënt heeft simpelweg *te veel suiker (glucose) in zijn bloed*. Dit wordt veroorzaakt door een stoornis in het transport van suiker vanuit het bloed naar de cellen. De suikerbestanddelen in de voeding (ongeveer 50% van de energie-inhoud van het voedsel) worden wel via de darmwand in het bloed opgenomen, maar kunnen slechts ten dele door de cellen uit het bloed worden gehaald. Wanneer de glucoseconcentratie van het bloed een zekere drempelwaarde overschrijdt, lekt het overschot weg naar de urine omdat de nieren dat niet meer kunnen voorkomen. De glucosemoleculen nemen bovendien een flinke hoeveelheid watermoleculen mee, zodat de patiënt veel urine produceert. Hierdoor ontstaat er een verhoogd risico op uitdroging.

4.1.3 De betekenis van suiker voor het lichaam

Elke cel gebruikt glucose, de belangrijkste bouwsteen van suiker, als hoofdbrandstof voor zijn energievoorziening. Gezien de vitale betekenis van suiker voor de cel zou men verwachten dat glucosemoleculen zonder enige beperking het celmembraan kunnen passeren. Toch is dat niet het geval. Spiercellen en vetcellen, die samen verreweg het grootste volume van de lichaamscellen vormen, zijn afhankelijk van het hormoon *insuline*. In het celmembraan van spier- en vetcellen bevindt zich namelijk een transportmolecuul voor glucose, dat afhankelijk is van *insuline*. De verklaring voor deze bijzondere regeling is de volgende. Elke lichaamscel is afhankelijk van een gegarandeerd aanbod van suiker voor zijn energievoorziening. Vooral zenuwcellen zijn erg gevoelig voor een lage glucoseconcentratie van het bloed. Een epileptisch insult of een comateuze toestand en zelfs de dood kan het gevolg van een aanhoudend lage glucoseconcentratie in het bloed zijn. Het is dus van levensbelang om de glucoseconcentratie binnen nauwe grenswaarden te reguleren. En dat is niet zo gemakkelijk, want we eten bijvoorbeeld maar enkele keren per etmaal. Na een maaltijd neemt het bloed een grote hoeveelheid suiker op, zodat het suikergehalte enorm zou stijgen. Aan de andere kant gebruiken de spieren tijdens zware lichamelijke inspanning veel energie, waardoor in korte tijd veel suiker uit bloed onttrokken wordt. Met andere woorden: de glucoseconcentratie van het bloed zou grote pieken en dalen vertonen. In de evolutie is binnen de ontwikkeling van het hormoonstelsel hier aandacht aan besteed. Het vrij constant houden van de glucoseconcentratie van het bloed is een van de pijlers van het verschijnsel *homeostasis* in de biologie (homeostasis is de eigenschap van organismen de omgeving [temperatuur, watergehalte, zoutgehalte, voedingsstoffen, enzovoort] van de cellen [interne milieu] constant te houden).

4.1.4 Wat is suiker?

In onze eerste levensjaren leren we suiker kennen als een voedingsproduct dat zoet smaakt en een kristalachtige korrelstructuur heeft. Later leren we dat suiker ook in poedervorm kan bestaan en dat het eigenlijk een stof is die in allerlei voedingsmiddelen voorkomt. Suiker behoort wat zijn chemische structuur betreft tot de koolhydraten waarvan zetmeel (aardappelen), naast suiker, de belangrijkste voedingsbron vormt. In voorgaande paragrafen is al het woord glucose gebruikt. Glucose is een van de (kleinste) bouwstenen van koolhydraten. Koolhydraten is de verzamelnaam van een groep voedingsstoffen met dezelfde scheikundige eigenschappen [de andere voedingsstoffen zijn eiwitten en vetten]. In de levende natuur (planten, dieren, micro-organismen) worden verschillende soorten bouwstenen van koolhydraten gemaakt. De meest voorkomende vorm is glucose. Glucose is feitelijk de enige molecuulvorm van suiker die door alle cellen van het menselijk lichaam gebruikt kan worden als brandstof! Bouwstenen met een iets andere structuur, zoals fructose (in fruit) en galactose (in melk), worden (daarom) door de *lever* omgezet in glucose. Deze fundamentele betekenis van glucose voor de energievoorziening van alle cellen betekent dat het lichaam zich, voor de regeling van de suikerhuishouding, volledig op deze stof kan richten. Dus allerlei andere molecuulvormen van suiker, zoals fructose en ribose, spelen hierin geen rol. De cellen gebruiken glucose als basisproduct om het óf te verbranden óf om te zetten in een andere molecuulvorm voor bijzondere (chemische) functies zoals ribose voor de bouw van DNA.

4.1.5 'Suikerhormonen'

Het lichaam gebruikt *hormonen* om de stofwisseling van cellen te beïnvloeden. Een hormoon is een stof die gemaakt wordt door een hormoonklier. Een hormoonklier bestaat uit gespecialiseerd epi-

theelweefsel dat de hormoonstof afgeeft aan het bloed. De hormoonstof komt via de bloedstroom overal in het lichaam terecht en is daarmee in staat andere weefsels of organen te beïnvloeden in hun functie. Een hormoon past namelijk als een sleutel in een unieke slotconstructie van de doelwit cellen. Zo stimuleert bijvoorbeeld het bekende hormoon adrenaline de pacemakercellen van het hart, dat daardoor sneller gaat kloppen. De scheikundige structuur van de meeste hormonen is die van een eiwit. Er zijn ook hormonen op basis van de scheikundige structuur van cholesterol, zoals die van de bijnierschors.

Het hormoon dat betrokken is bij suikerziekte is *insuline*. Insuline is een vrij klein molecuul dat gemaakt wordt door de alvleesklier (pancreas). Insuline bevordert de opname van glucose door spiervezels en vetcellen. Dit gebeurt na een maaltijd. Een gebrek aan insuline (diabetes type 1) of een tekort aan insulinerceptoren van de cellen (diabetes type 2) leidt daarom tot een *stijging* van de glucoseconcentratie in het bloed. De acute symptomen van suikerziekte, hoge urineproductie (polyurie) en dientengevolge veel drinken (polydipsie), berusten op deze fors verhoogde glucoseconcentratie in het bloed. De *complicaties* van suikerziekte treden pas na een aantal jaren op. Ernstige complicaties zoals blindheid, herseninfarct of nierinsufficiëntie zijn het gevolg van toenemende ‘versuikering’ (glycosylering) van vezels in de wand van kleine slagaders. De wand wordt daardoor stijver en dikker.

Glucagon is het hormoon met de tegengestelde werking van insuline. Immers, wanneer langere tijd geen maaltijd wordt gebruikt zal het glucosegehalte in het bloed geleidelijk afnemen. Glucagon maakt glucose vrij uit de opslagplaats van de lever. Ook *adrenaline*, dat geproduceerd wordt tijdens lichamelijke inspanning, heeft deze werking. *Glucocorticoiden* (bijnierschorshormonen), die geproduceerd worden tijdens allerlei vormen van stress, kunnen de lever aanzetten tot de vorming van glucose uit aminozuren.

Het lichaam heeft door deze hormonale voorzieningen alle voorkomende verstoringen in de suikerhuishouding tijdens het dagelijks leven redelijk onder controle. Afwijkingen in een van deze vier ‘suikerhormonen’ geven gezondheidsproblemen, en daarvan zijn die met betrekking tot insuline verreweg de belangrijkste.

4.1.6 Opbouw van het hoofdstuk

Deze algemene inleiding geeft al een redelijk beeld van de volksziekte diabetes mellitus. In Nederland wordt het aantal mensen met suikerziekte op 800.000 geschat, waarvan er 250.000 zijn die het niet weten. De diabetesorganisaties en het ministerie van volksgezondheid (VWS) zijn van mening dat twee derde van de mensen met diabetes onvoldoende zorg krijgt. Een moeilijk punt hierbij is de compliance (medewerking) van de patiënt. Door enerzijds onwetendheid en anderzijds disciplineproblemen met het voorgeschreven gezondheidsgedrag (voeding, lichaamsbeweging) is de zorg mede niet optimaal. Zo heeft 80-85% van de patiënten met diabetes type 2 overgewicht.

In de volgende paragraaf wordt de regeling van de suikerhuishouding van het lichaam nader toegelicht. Voor een goed begrip van suikerziekte is deze kennis noodzakelijk. De derde paragraaf beschrijft de verschijnselen bij acute ontregeling van de suikerhuishouding en de vierde paragraaf de klachten en afwijkingen (complicaties) op de lange termijn. De vijfde paragraaf behandelt enige epidemiologische aspecten en de zesde paragraaf de zorgaspecten van deze nog steeds groeiende volksziekte.

4.2 Suikerhuishouding

4.2.1 Glucose

Zoals al in de inleiding aangegeven, is glucose het enige koolhydraatmolecuul dat de cel gebruikt voor

zijn energieproductie. Glucose is de meest voorkomende bouwsteen van samengestelde suikermoleculen (polysacharide) en koolhydraten in plantaardige voedingsmiddelen. Andere bouwstenen in de voeding zijn fructose en galactose, die respectievelijk in vruchten en melk voorkomen. Glucose is echter de enige universele brandstof van suiker, omdat de *celenzymen* voor het afbraakproces alleen maar geschikt zijn voor glucose en niet voor fructose en galactose (vergelijk het met een benzinemotor van een auto die dieselolie of autogas niet als brandstof kan gebruiken). De cellen van de lever beschikken wel over enzymen die fructose en galactose kunnen verwerken; anders zouden deze stoffen zich ophopen in het lichaam. De lever zet fructose en galactose om in glucose. De voedingswaarde van suiker in vruchten en melk wordt zodoende toch optimaal gebruikt.

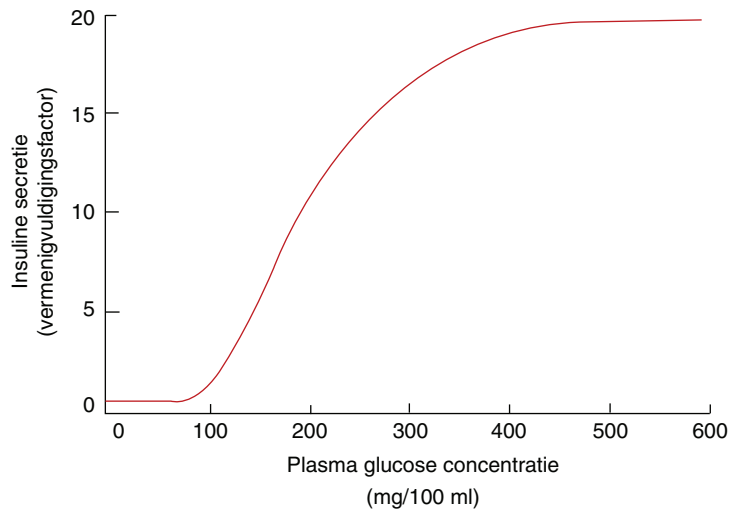
Vanuit het standpunt van de evolutie is het interessant te speculeren over de redenen waarom deze weg van suikerverwerking gevolgd is. Het grote voordeel van één universele brandstof voor alle cellen is het beperkte aantal benodigde, specifieke enzymen voor het afbraakproces. Immers, als alle cellen ook fructose en galactose zouden moeten afbreken, dan hebben ze hiervoor aparte enzymen nodig, en dus ook andere genen die hiervoor programmeren. Het tweede, even belangrijke voordeel heeft betrekking op het regelsysteem van de suikerhuishouding. Immers, de keuze van glucose als enige vertegenwoordiger van de suikers betekent dat het regulerende hormoonsysteem zich alleen hierop hoeft te richten. De ontwikkeling van dit universele energiesysteem bij mens en dier is een schoolvoorbeeld van de doelmatigheid van het evolutieproces.

De chemische formule van glucose is $C_6H_{12}O_6$, een keten van 6 C-atomen met ieder een H-atom en een OH-groep als zijtak (zie ook hoofdstuk 1, Celbiologie). De chemisch-gebonden energie die vrijkomt bij de verbranding (oxidatie) is afkomstig van de binding tussen het C-atom en het H-atom. Oorspronkelijk is die energierijke chemische bin-

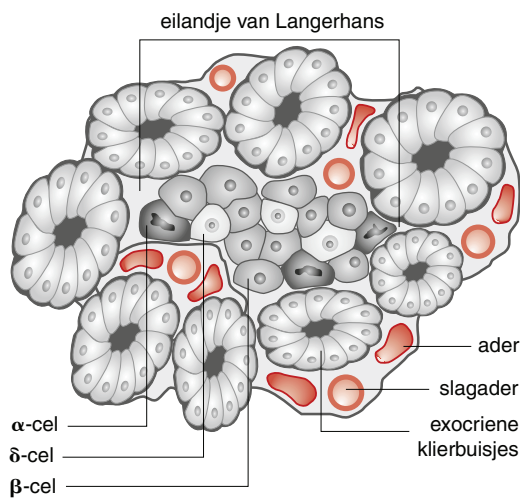
ding tot stand gekomen onder invloed van het zonlicht. Chlorofyl in de bladeren van planten heeft de stralingsenergie van de zon benut voor de productie van suiker ($6H_2O + 6CO_2 \rightarrow C_6H_{12}O_6 + 6O_2$). De cel kan de energie van de scheikundige bindingen in het glucosemolecuul echter niet rechtstreeks gebruiken. Voor zijn stofwisselingsreacties of bij de uitvoering van typische celfuncties zoals samentrekking (spiervezels) of impulsgeleiding (zenuwcellen) is alleen maar *ATP* geschikt (zie hoofdstuk 1, Celbiologie). Dus in de mitochondriën van de cel wordt de energie die vrijkomt bij de glucoseverbranding overgedragen aan *ATP*. Mens en dier maken voor hun energiehuishouding dus eigenlijk gebruik van de voorraad die planten hebben aangelegd voor hun eigen behoefte (groei en voortplanting).

Glucose is een klein molecuul dat gemakkelijk in water oplost. In het bloed is de normale concentratie 4,5 tot 5,0 mmol/l (ongeveer 100 mg%). In de inleiding is al beschreven dat de glucoseconcentratie niet te veel mag dalen omdat zenuwcellen voor hun energievoorziening afhankelijk zijn van de glucose-aanvoer via het bloed. Zenuwcellen kunnen namelijk geen eigen voorraad glucose aanleggen zoals spiercellen, en ze kunnen maar ten dele overschakelen op vetverbranding. De glucoseconcentratie van het bloed mag ook niet te veel stijgen, omdat glucose via osmose water aanzuigt uit de cellen. Bovendien wordt boven de zogenaamde nierdrempel glucose uitgescheiden in de urine. Hierdoor dreigt *dehydratie*, omdat glucose tevens watermoleculen meeneemt. Het waterverlies kan wel gecompenseerd worden door extra te drinken. Dehydratie van de hersenen leidt al snel tot verlies van bewustzijn.

Aan welke eisen moet het regelsysteem van de glucosehuishouding voldoen? Het drinken van een suikerrijke drank veroorzaakt een zeer snelle stijging van het glucosegehalte van het bloed. Om deze stijging beperkt te houden zal het hormoon insuline snel en in de juiste dosering moeten worden vrijgemaakt. Bovendien moet insuline ook weer snel uit het bloed



Figuur 4.1 Het verband tussen de glucoseconcentratie in het bloedplasma en de insulinesecretie.



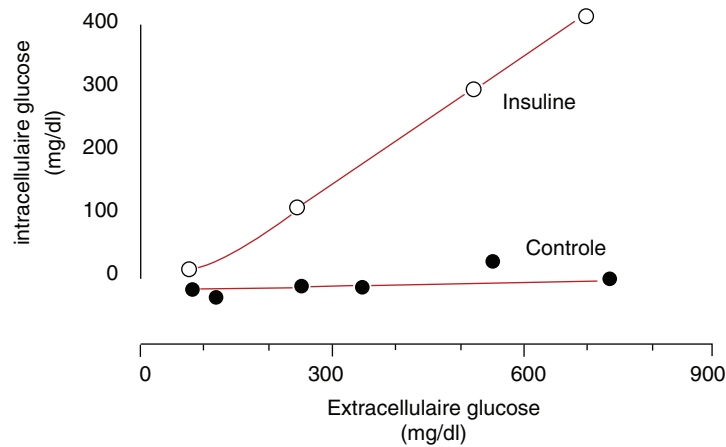
Figuur 4.2 Een eilandje van Langerhans in de pancreas. In het centrum van het beeld ligt, tussen de klierbuisjes die de spijsverteringsenzymen produceren, het eilandje van Langerhans. De bètacellen, die veel korrels bevatten, produceren het hormoon insuline; de alfacellen produceren het hormoon glucagon, dat juist een tegenovergestelde werking heeft op de suikerhuishouding.

worden verwijderd, anders bestaat het gevaar op een *rebound-effect*. Immers, een overschot aan insuline na afloop van de glucose-opname uit de darm zou de glucoseconcentratie in het bloed plotseling laten dalen. Het is dus interessant wat meer te weten over de aanmaak, afgifte en afbraak van insuline. Deze kennis is relevant voor het begrijpen van de problemen die zich kunnen voordoen bij de toediening van insuline aan een suikerpatiënt.

4.2.2 Insuline

Voor verscheidene hormoonklieren wordt de afgifte geregisseerd door de hypofyse. Dat geldt niet voor insuline. Dat wordt verklaard door de hoge eisen die aan de insuline-afgifte worden gesteld. Het moet namelijk bijzonder snel en nauwkeurig gebeuren. De beste constructie voor deze taak is een insuline producerende cel die zelf de glucosecon-

Figuur 4.3 Het effect van insuline op de glucoseconcentratie in de spiervezel. Insuline bevordert de opname van glucose door de spiervezel evenredig aan de glucoseconcentratie in de vloeistof buiten de spiervezel. Wanneer er geen insuline aanwezig is (controle situatie) neemt de spiervezel geen glucose op, ook niet bij een zeer hoge concentratie in de omgevende vloeistof.



concentratie van het bloed (weefselvocht) meet (figuur 4.1). Deze cel is de bètacel van de eilandjes van Langerhans.

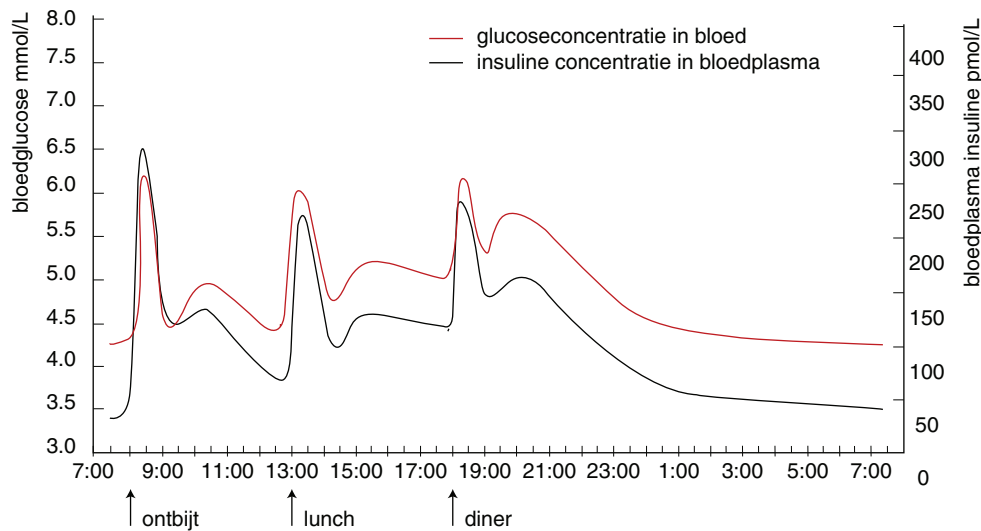
De eilandjes van Langerhans liggen in de pancreas (alvleesklier) tussen het overige exokriene klierweefsel dat de spijsverteringsenzymen naar de darminhoud afscheidt (figuur 4.2).

De naam insuline is afgeleid van het Latijnse woord *insula*, dat 'eiland' betekent. Insuline heeft de volgende werking. Insuline activeert een specifiek transportmolecuul voor glucose in het membraan van spier- en vetcellen. Zonder insuline is dat transportmolecuul (GLUT-4; er zijn 6 verschillende GLUT-vormen) inactief en kunnen spier- en vetcellen slechts een geringe hoeveelheid glucose opnemen (figuur 4.3). De zenuwcel heeft geen GLUT-4 transportmoleculen en is daarom niet afhankelijk van insuline.

Ook voor levercellen is insuline belangrijk. Niet zozeer voor de opname van glucose, want het membraan van de levercel wordt gekenmerkt door een hoge doorlaatbaarheid, maar insuline activeert in de levercel de enzymatische omzetting van glucose in glycogeen (stapelingsproduct). Dit proces werkt

buitengewoon effectief dankzij de aanvoer van zowel glucose als insuline via het poortadersysteem van de lever. De darmen en de pancreas draineren hun bloed namelijk niet direct in de onderste holle ader maar in de poortader, zodat deze stoffen eerst door de lever stromen en daarna pas door de andere lichaamsdelen. Een belangrijk deel van de in de darmen opgenomen glucose kan zo onmiddellijk door de lever uit het bloed worden gehaald en opgeslagen. De maximale opslagcapaciteit van de lever voor glycogeen bedraagt 5 à 6% van zijn gewicht (80 tot 100 gram). Ook in de spieren wordt glucose omgezet in glycogeen. Getrainde atleten kunnen naar schatting maximaal 500 gram glycogeen in hun spieren opslaan. Er is echter wel een belangrijk verschil in functie tussen het leverglycogeen en het spierglycogeen. Het glycogeen in de spier is namelijk alleen maar bestemd voor eigen gebruik door de betreffende spier en niet voor de rest van het lichaam. Bij een dreigende daling van de glucoseconcentratie in het bloed kan het lichaam dus alleen aanspraak maken op de levervoorraad.

We weten nu dat de insuline-afgifte door de eilandjes van Langerhans razendsnel reageert op een stijging of daling van de glucoseconcentratie in het bloed. Deze nauwkeurige afstemming van de insuline-afgifte heeft alleen maar zin wanneer de wer-



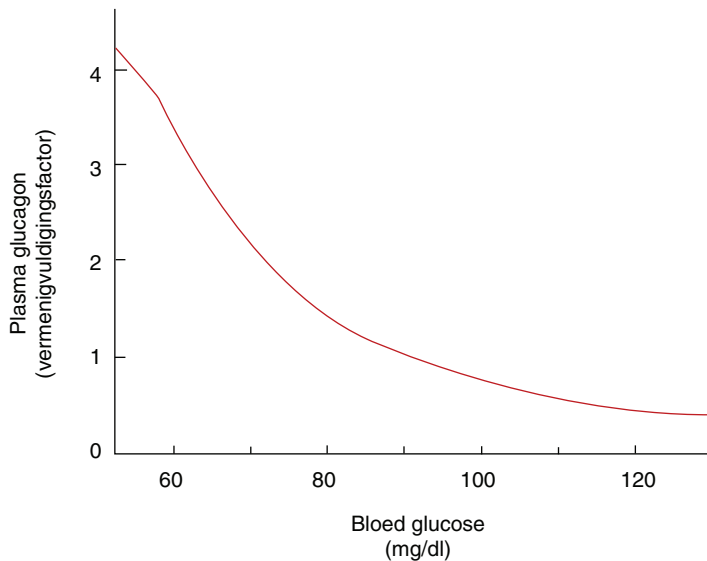
Figuur 4.4 *Invloed van een maaltijd op de glucose- en insulineconcentratie in het bloed. De glucose- en insulinespiegels in bloed verlopen parallel. Dat is fysiologisch zo geregeld, want een stijging van de glucoseconcentratie ten gevolge van de glucose-opname uit de voeding is de prikkel voor de alvleesklier om insuline af te geven. Insuline zorgt op haar beurt dat de glucose versneld wordt opgenomen door de spier- en vetcellen. Bij zetmeelrijke voeding is de piek hoger.*

kingsduur van de insuline zelf erg kort is. Insuline blijkt al binnen 6 minuten voor de helft (halfwaardetijd) uit het bloed te zijn verdwenen. Met andere woorden: verandering in de glucoseconcentratie van het bloed wordt nauwgezet gevolgd door die van de insulineconcentratie (zie figuur 4.4). Uitwendige toediening van insuline bij suikerpatiënten vindt plaats door injectie van een zekere insulinevoorraad onder de huid. Vanuit die voorraad wordt insuline met een bepaalde snelheid aan het bloed afgegeven. Deze snelheid kan men instellen door enkele oplosmiddelen met verschillende afgiftesnelheden te kiezen. Suikerpatiënten zullen desalniettemin rekening moeten houden met *leefregels op gebied van voeding en van lichamelijke inspanning* om de schommelingen in de glucoseconcentratie binnen de perken te houden. Ze kunnen immers de insuline-afgifte niet ieder moment bijstellen. Er

wordt gewerkt aan de ontwikkeling van een minipompje dat de insuline-afgifte aan het bloed afstemt op de glucoseconcentratie van het bloed. Eigenlijk het nabouwen van de werking van de insuline producerende bètacel zelf.

4.2.3 Glucagon

Tot dusver is de regeling van de glucosehuishouding na het eten van een maaltijd (postprandiaal) besproken. De suikerproducten worden opgeslagen in de lever en in de spieren, en een eventueel overschot wordt omgezet in vet. Tot de volgende maaltijd blijven cellen wel doorgaan met hun functie-uitvoering en dus met het opnemen van glucose uit het bloed voor hun energievoorziening. De glucoseconcentratie in het bloed zal hierdoor een dalende tendens vertonen (zie figuur 4.4). De glycogeen-



Figuur 4.5 Het verband tussen de glucoseconcentratie en de glucagonconcentratie in het bloedplasma. Daling van de glucoseconcentratie (de grafiek moet vanaf 100 mg/dl naar links gelezen worden) gaat gepaard met een toenemende glucagonproductie.

voorraad van de lever staat nu ter beschikking om deze daling te voorkomen. Het *leverglycogeen* wordt vrijgemaakt door het hormoon *glucagon*, de antagonist van insuline. Glucagon wordt gemaakt door de alfacellen van de eilandjes van Langerhans. Het mechanisme is identiek aan dat van de bètacellen; de daling van de glucoseconcentratie wordt door de alfacel zelf waargenomen en leidt tot een proportionele afgifte van glucagon (figuur 4.5).

Met andere woorden: de eilandjes van Langerhans (het aantal wordt geschat op 1 à 2.000.000) vormen het primaire regelcentrum van de suikerhuishouding.

4.2.4 Adrenaline

Insuline en glucagon kunnen de suikerhuishouding niet volledig controleren. Tijdens zware lichamelijke inspanning gebruiken de spieren enorme hoeveelheden glucose. Glucose haalt een spier uit zijn eigen voorraad glycogeen, dat hij in rusttoestand na een maaltijd heeft opgeslagen. Maar met name tijdens langdurende inspanning is die voorraad niet

toereikend en neemt de actieve spier tevens glucose op uit het bloed. Insuline vervult daar eigenlijk nauwelijks een rol in. De doorbloeding van een intensief actieve spier is wel 30 keer hoger dan in rusttoestand, waardoor het aanbod van glucose navenant groter is. Bovendien is het transportmechanisme van glucose over de spiermembraan tijdens dynamische activiteit minder afhankelijk van insuline. Vanwege dit effect van spieractiviteit op de glucoseconcentratie in het bloed is lichaamsbeweging zo'n belangrijke maatregel in de behandeling van diabetespatiënten. Tijdens lichamelijke inspanning spelen de hormonen insuline en glucagon nauwelijks een rol in de suikerhuishouding. Toch moet er iets gebeuren, want de spieren halen glucose uit het bloed en dat moet worden aangevuld. Het glycogeen in de lever is daarvoor beschikbaar en die wordt versneld vrijgemaakt door een ander hormoon, het *adrenaline*. Adrenaline wordt ook wel het arbeidshormoon genoemd, omdat het diverse organen en weefsels aanzet tot verhoogde activiteit tijdens inspanning. In geval van de lever is dat de afgifte van glucose uit de glycogeen voorraad. Adrenaline wordt afgegeven door het merg

van de bijnier (ad-ren) en wel via stimulatie door het orthosympathische systeem van het vegetatieve zenuwstelsel (zie hoofdstuk 10).

Als de inspanning blijft aanhouden, zal de glyco-geenvoorraad van de lever uitgeput raken. Dat betekent dat de glucoseconcentratie van het bloed geleidelijk zal dalen, wat gepaard kan gaan met verschijnselen van toenemende verzwakking. Deze toestand wordt in het medische jargon een *hypoglycemie* (laag bloedglucosegehalte) genoemd. Het zenuwstelsel is daar het meest gevoelig voor. Snel toenemende spierzwakte en hongergevoel leiden vanzelf tot stopzetting van de inspanning. Een toestand die daarop lijkt is die van de uitputting van de glyco-geenvoorraad in de actieve spieren. Een marathonloper of wielrenner krijgt dan het gevoel alsof de benen niet meer 'willen'. In de sport spreekt men van 'de man met de hamer tegenkomen' of van 'honger-klop' omdat het tempo drastisch omlaag moet. De fysiologische verklaring voor dit verschijnsel is dat de spieren gedwongen worden over te schakelen op vetverbranding. Vetverbranding levert minder energie dan suikerverbranding en daardoor daalt de arbeidscapaciteit van de spieren. De conclusie van deze toelichting luidt dat het verstandig is regelmatig voedsel of suikerhoudende drank te gebruiken bij een langdurende inspanning. Dat is in sportkringen natuurlijk bekend.

4.2.5 *Glucocorticoïden*

Als de levervoorraad aan suiker niet regelmatig wordt aangevuld via de voeding, zoals in tijden van vasten of hongersnood, dreigt eveneens uitputting. De enige mogelijkheid om de glucoseconcentratie in het bloed op peil te houden is dan de omzetting van andere voedingsstoffen in glucose. Die andere stoffen zijn *aminozuren*, de bestanddelen van eiwitten, en *glycerol*, een bestanddeel van vet. Dit proces wordt *gluconeogenese* (letterlijk: nieuwvorming van glucose) genoemd. Dit proces vindt plaats in de lever onder invloed van hormonen van de bijnier-

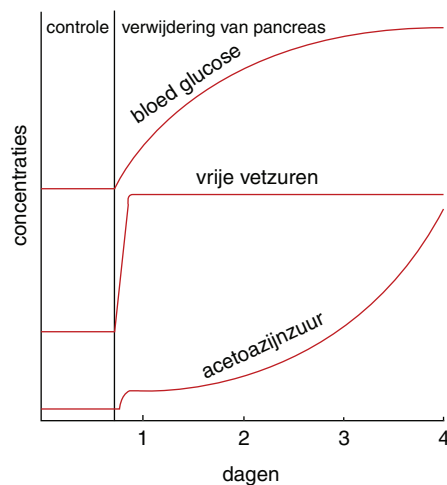
schors, *glucocorticoïden* (cortisol, corticosteron). De bijnierschors wordt hiertoe aangezet door de *hypofyse* (*ACTH*, adrenocorticotroop hormoon). De hypofyse wordt op zijn beurt gestimuleerd door de hypothalamus, een onderdeel van de hersenstam dat aanpassingen van belangrijke vegetatieve lichaamsfuncties regelt. Die aanpassingen zijn belangrijk bij allerlei omstandigheden van *stress* (zie hoofdstuk 12), in dit geval hongersnood. In tijden van hongersnood is de aanmaak van glucose als brandstof zo belangrijk, dat bijvoorbeeld spierweefsel daarvoor wordt opgeofferd. Het is voor het lichaam dan een kwestie van overleven in de hoop dat later betere tijden (voedsel) aanbreken.

4.2.6 *Kwetsbaarheid van de insulinefunctie*

We hebben nu een algemeen overzicht van de regeling van de suikerhuishouding. Daarbij valt op dat voor de afremming van een stijgende glucoseconcentratie in het bloed (voedselinname) één hormoon en voor de afremming van een dalende glucoseconcentratie (inspanning, honger) drie hormonen beschikbaar zijn. De consequentie van deze ongelijkheid komt tot uitdrukking in de kwetsbaarheid van het regelsysteem, zoals bij suikerziekte type 1. Na vernietiging van de bètacellen die de insuline produceren, ontstaat een onbeheersbare situatie. Vroeger, toen nog geen insuline beschikbaar was, waren deze meestal jeugdige patiënten ten dode opgeschreven. In geval van suikerziekte type 2 is de situatie geheel anders. De pancreas maakt wel insuline, maar het aantal membraanreceptoren voor insuline (*GLUT-4*) van spier- en vetcellen is verminderd. Dus het aantal celpoorten om glucose door te sluiten is afgenomen. Dit proces treedt op tijdens veroudering, maar wordt waarschijnlijk versneld door de huidige leefstijl in de westerse samenleving (overconsumptie van suiker- en vetrijk voedsel in combinatie met onvoldoende lichaamsbeweging).

4.2.7 Invloed van insuline op de eiwit- en vet-huishouding

Ten slotte nog een korte toelichting met betrekking tot de invloed van insuline op de eiwit- en vethuishouding. Die kennis is van belang om de niet-suiker gerelateerde verschijnselen van suikerziekte te kunnen begrijpen. Insuline bevordert niet alleen het glucosetransport door het celmembran, maar ook het transport van aminozuren. Samen met het groeihormoon, gemaakt door de hypofyse, is insuline nodig voor een normale ontwikkeling van de



Figuur 4.6 Het effect van het wegnemen van de pancreas op de bloedplasmaconcentratie van glucose, vrije vetzuren en acetylazijnzuur (een van de ketonzuren). De concentratie vrije vetzuren stijgt scherp en blijft verder constant op een hoog niveau. Dit effect is een direct gevolg van de verdwijning van de insuline-invloed op het vetweefsel. De concentratie van glucose stijgt gestaag en bereikt na ongeveer 4 dagen een constant niveau. De uitscheiding van glucose door de nieren bereikt dan een evenwicht met de opname van glucose via de voeding. De toename van de concentratie van acetylazijnzuur na enkele dagen is het gevolg van de verhoogde verbranding van vet die de verminderde verbranding van suiker compenseert (de energieproductie van de cellen gaat immers door).

groei. Insuline speelt dus ook een algemene rol in opbouw van eiwitten uit aminozuren. Een tekort aan insuline leidt tot afbraak van eiwitten. Vermagering in de zin van vermindering van spier- en orgaanweefsel is een van de kenmerken van suikerziekte.

Insuline heeft verder directe invloed op de vethuishouding. Insuline bevordert het gebruik van glucose als brandstof door de cellen en 'spaart' daardoor het vet als brandstof. In geval van suikerziekte zal het gebruik van vet als brandstof aanzienlijk toenemen. Daarbij ontstaat een overschot aan zogeheten *ketonlichamen* (figuur 4.6).

Omdat de capaciteit van de nieren om ketonlichamen uit te scheiden beperkt is, stijgt de concentratie ervan in het bloed. Dat veroorzaakt een acidose, aangezien ketonlichamen zure eigenschappen vertonen. Bovendien stijgt het vetgehalte in het bloed. De verhoogde vetconcentratie (cholesterol) in het bloed van suikerpatiënten is mede verantwoordelijk voor progressieve ontwikkeling van *atherosclerose* en daaruit voortvloeiende stoornis in de doorbloeding van allerlei organen.

4.3 Acute stoornissen in de suikerhuishouding

Uit voorgaande paragrafen is al duidelijk geworden dat verstoring van de glucoseconcentratie in het bloed ernstige gevolgen kan hebben. Zowel een daling als een stijging kan leiden tot een comateuze toestand.

4.3.1 Hypoglycemie

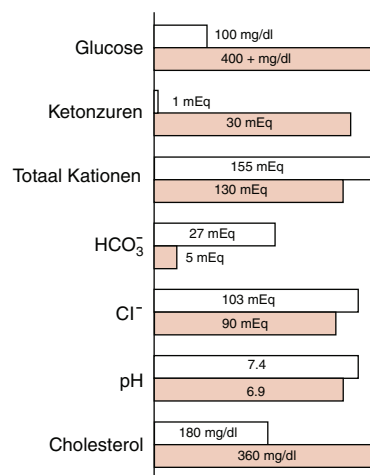
Ook gezonde mensen zonder een stoornis in de suikerhuishouding kunnen wel eens last hebben van een aanval van hypoglycemie. De verschijnselen zijn een hongergevoel, algehele spierzwakte, geen lust tot enige inspanning, lichte duizeligheid, een bleke huid, transpiratie en een versnelde hartslag.

Een aanval van hypoglycemie doet zich meestal voor tijdens zware inspanning (sport, fietsen, bergwandelen) wanneer het gebruik van de laatste maaltijd al vele uren geleden is. Mensen die er regelmatig last van hebben, herkennen de verschijnselen al in een vroeg stadium en verminderen of stoppen met de inspanning. Ze eten wat en na enkele minuten is de aanval voorbij. Een aanval van hypoglycemie treedt ook wel eens op vlak na het gebruik van een maaltijd. De verklaring voor deze paradox is de combinatie van een hoge insulineconcentratie met een hoge spierdoorbloeding (de glucose-opname door de spieren verloopt dan sneller dan de glucose-opname door de darmen). Mensen die gevoelig zijn voor een aanval van hypoglycemie kunnen dat voorkomen door bijtijds voedsel, een versnapering of een suikerrijke drank te gebruiken.

Suikerpatiënten die insuline toegediend krijgen via een injectie (alle type 1 diabetes patiënten en [momenteel] ongeveer de helft van de type 2 diabetes patiënten) zijn verhoogd gevoelig voor een hypoglycemie. Die verhoogde gevoeligheid wordt veroorzaakt door de tamelijk constante, relatief hoge insulineconcentratie. Vooral bij lichamelijke inspanning kan de glucoseconcentratie snel dalen. De verschijnselen kunnen aanzienlijk ernstiger zijn dan bij gezonde mensen, omdat de insulineconcentratie in het bloed relatief hoog blijft. Naast bovengenoemde vegetatieve symptomen, kunnen sufheid, verwardheid, geheugenverlies, convulsie (epileptische aanval) en zelfs bewustzijnsverlies (coma) optreden. Het risico op een aanval van hypoglycemie is daarom een schrikbeeld voor menige suikerpatiënt. De enige, effectieve behandeling is het snel innemen van suiker. In geval van braakneigingen of bewustzijnsverlies is toediening van glucose via een infuus de enige mogelijkheid. Aan de te hoge insulineconcentratie in het bloed kan immers niets gedaan worden.

4.3.2 Hyperglycemie

Een hoog glucosegehalte van het bloed geeft niet zulke acute verschijnselen als die van een laag gehalte. Alleen een zeer hoge glucoseconcentratie van boven 30 mmol/l kan leiden tot het zogeheten hyperosmolaire coma (onttrekking van water uit de cellen). Veel vaker komt het *hyperglycemische keto-acidotisch coma* voor. Deze toestand ontwikkelt zich binnen enkele dagen tot een week en verloopt als volgt. De hoge glucoseconcentratie in het bloed leidt op de eerste plaats tot lekkage van glucose naar de urine. Normaal wordt glucose vol-



Figuur 4.7 Veranderingen in een aantal bloedplasmabestanddelen bij een diabetisch coma. De lichte balken geven de normale waarden en de donkere de waarden bij comateuze toestand. De verstoring van de zuurgraad is het gevolg van de hoge concentratie van ketonzuren die ontstaan bij de verhoogde vetverbranding. Door verhoging van de ademhaling wordt de zuurgraad tijdelijk gecompenseerd door extra bicarbonaat-ionen uit te scheiden. De verandering van de zuurgraad en de toenemende uitdroging (weinig drinken bij een grote urineproductie) veroorzaken verstoringen in de elektrolytenhuishouding (natrium-, kalium- en chloor-ionen).

ledig uit de voorurine geresorbeerd, maar de maximale resorptiecapaciteit van de nier ligt rond de 10 mmol/l. Boven die grens wordt glucose uitgescheiden in de urine, en die neemt daarbij (osmoïaire werking) extra water mee. Er wordt daardoor veel meer water uitgescheiden dan normaal (suikerziekte wordt meestal ontdekt door de opvallend hoge urineproductie in combinatie met het drinken van grote hoeveelheden water). Een tweede gevolg van de stoornis in de suikerverwerking is de verhoogde productie van ketonlichamen (aceton), restproducten van de vetzuurafbraak. Het lichaam dreigt daardoor te verzuren. *Uitdroging en verzuring* komen het meest tot uitdrukking in de algehele functiestoring van het zenuwstelsel. Zonder medisch ingrijpen zakt de patiënt weg in een steeds dieper wordend coma. Deze toestand kan snel verbeteren door infusie van water onder toevoeging van zuur- en zoutcorrigerende stoffen en toediening van insuline (figuur 4.7).