

Diabetes mellitus

Actuele inzichten omtrent fysiopathologie en behandeling

Diabetes mellitus - Actuele inzichten omtrent fysiopathologie en behandeling

Apr. J. Coene, Prof. Dr. E. Lacroix, Prof. Dr. Apr. J.P. Remon, Dr. R. Rottiers, Prof. Dr. Apr. C. Van Peteghem

1990 - Academia Press - Gent in samenwerking met de Socio-wetenschappelijke Apothekersvereniging

ISBN 90-382-0017-X

Inhoud:

Hoofdstuk 1: Algemene begrippen over de fysiopathologie	3
I. Inleiding	3
II. Rol van insuline in de energiestofwisseling	4
A. Het probleem van de substraatvoorziening voor de energiestofwisseling	4
B. Hormonale regeling van de energiestofwisseling	9
III. Fysiopathologie van insuline-tekort: diabetes mellitus	19
A. Definitie van Diabetes Mellitus	19
B. Mechanismen van het insuline-“tekort”	20
C. De energiestofwisseling bij Diabetes Mellitus	21
D. Acute metabole verwickelingen (Diabetes coma)	27
E. Chronische neuro-vasculaire verwickelingen	32
Hoofdstuk 2: Classificatie, diagnose en therapie van diabetes mellitus	36
I. Classificatie van diabetes mellitus	36
A. Klinische groepen	36
B. Risico-groepen	38
II. Diagnose van diabetes mellitus ^(1, 2)	38
A. Praktische uitvoering van de perorale GTT	38
B. Criteria van de diagnose van Diabetes Mellitus of van een gestoorde glucosetolerantie	39
III. Therapie van diabetes mellitus	39
A. Inleiding	39
B. Doel van de behandeling	40
C. Behandelingsmethodes van Diabetes Mellitus	41
IV. Follow-up van de diabetestherapie	47
A. Controle en de adaptatie van de diabetestherapie	47
B. Vroegtijdig opsporen vaat- en zenuwaandoeningen	49
V. Behandeling van de diabetische complicaties	51
A. Acute verwickelingen ⁽²⁴⁾	51
B. Chronische verwickelingen	51
VI. Diabetesbehandeling bij zwangerschap	52
A. Zwangerschap bij gekende diabetica	52
B. Zwangerschapdiabetes	53
VII. Preventie en vroege “genezing” van type 1 diabetes	53
Hoofdstuk 3: Dieetrichtlijnen voor diabetici	58
I. Inleiding	58
II. Principes van het dieet	58
A. Regeling van de energie-inname	58
B. Vermijden van sommige mono- en oligosacchariden	58
C. Timing van de maaltijden	58
III. Praktische modaliteiten	59
A. Regeling van de energie-inname	59

B. Vermijden van sommige mono-en oligosacchariden	61
C. Timing van de maaltijden.....	63
Hoofdstuk 4: Mechanische insuline vrijstellingsmechanismen	66
I. Mechanische insuline vrijstellingsmechanismen	66
A. Inleiding	66
B. Continue subcutane insuline-infusie (CSII).....	66
C. Infusertechnologie	67
D. Inplanteerbare infusers.....	68
E. Closed-loop infusers	69
F. Injectiesystemen	69
G. Stabiliteit insulinepreparaten	70
H. Insulineformuleringen voor infusie.....	70
II. Alternatieve galenische insuline toedieningsvormen	71
A. Oraal.....	71
B. Rectaal	71
C. Nasaal	72
D. Sustained - controlled release.....	72
E. Besluit.....	73

Woord vooraf

De Socio-Wetenschappelijke Apothekersvereniging heeft met dit boekje getracht de belangrijkste pijlers samen te brengen om de behandeling van "Diabetes Mellitus" beter te begrijpen. Hierbij werd gezorgd voor een logische opbouw: fysiologie, fysiopathologie, diagnose, behandeling, medikamenteus en dieet, nieuwe evoluties in de insulinothérapie.

Wij hopen hierdoor aan arts, verpleger, diëtist, apotheker (officina, hospitaal, industrie) een instrument aan te bieden dat enerzijds een dieper inzicht geeft in de problematiek van "Diabetes Mellitus" en dat anderzijds een vlugge consultatie toelaat bij vragen van de patiënt, welke richting die ook uitgaan. De auteurs, die elk uit een andere discipline komen, staan hiervoor ongetwijfeld borg.

De Socio-Wetenschappelijke Apothekersvereniging is dan ook fier de promotor te zijn van deze multidisciplinaire samenwerking.

Het SLWAV-bestuur

Hoofdstuk 1: Algemene begrippen over de fysiopathologie

I. Inleiding

Het woord "diabetes" komt van het Grieks diabetes (dia = doorheen; betes = gaan). In zijn medische betekenis werd het blijkbaar voor het eerst gebruikt door Aretaeus van Cappadocië (1ste-2de eeuw A.D.) in zijn werk "Van de oorzaken en de symptomen van chronische ziekten". De beschrijving die Aretaeus van de ziekte geeft is kenschetsend: "Diabetes is een wonderbare aandoening... het is het wegsmelten van vlees en ledematen tot urine... de patiënten houden niet op met water te maken, de stroom is ononderbroken, alsof een aquaductus geopend was... de levensduur is kort... het wegsmelten geschiedt snel en de dood komt vlug ...". Dit was inderdaad de normale evolutie van diabetes voor de toepassing van insuline.

Het bijvoegsel "mellitus" (zoet) werd pas een paar eeuwen geleden bijgevoegd, toen het duidelijk was geworden dat de urine van de meeste diabetici suiker bevatte. In 1889 konden daarenboven von Mering en Minoswki aantonen dat pancreatectomie bij de hond dezelfde verschijnselen uitlokte als de menselijke diabetes; terwijl de fundamentele rol van de pancreas, en meer bepaald van zijn endocrien gedeelte, definitief aangetoond werd door Banting en Best in 1921 en de eerste behandeling van een diabetes patiënt met insuline door dezelfde onderzoekers uitgevoerd werd in 1922.

Het invoeren van insuline en later van andere hypoglycemiërende middelen heeft de levensvooruitzichten van de meeste diabetici drastisch veranderd, doch heeft tot heden slechts in beperkte mate de ontwikkeling van de neuro-vasculaire verwikkelingen beïnvloed. Blindheid, nierinsufficiëntie, gangreen, hartziekten en cerebrale insulten komen bij diabetici in veel grotere frequentie voor, waardoor diabetes als een onrechtstreekse doodsoorzaak een belangrijke plaats inneemt.

Daarbij komt nog dat in onze Westerse maatschappijen de incidentie van diabetes, die geschat wordt op één à twee procent van de bevolking, neiging heeft om te vermeederen. Dit is waarschijnlijk te wijten aan verschillende factoren, onder meer de progressieve toename van het aantal oudere personen, de toenemende frequentie van obesitas en ten slotte mogelijks de vermindering van de natuurlijke selectie daar jongere diabetici dankzij hun behandeling de voortplantingsleeftijd kunnen bereiken en overschrijden.

In dit overzicht worden enkele begrippen verzameld die moeten toelaten een inzicht te krijgen in de fysiopathologie van diabetes mellitus. Vele aspecten van diabetes mellitus zijn nog niet opgehelderd en nieuwe aanwinsten worden doorlopend geboekt.

Ook worden nieuwe theorieën vooropgesteld, zonder dat hieromtrent zekerheid bestaat. Dit geldt bijzonder voor de oorzaken en de neuro-vasculaire verwickelingen van diabetes. Om de mechanismen van diabetes beter te begrijpen en vooral om de fundamentele rol van insuline hierbij te verduidelijken worden achtereenvolgens de fundamentele principes van de energiestofwisseling en de rol van insuline bij de normale stofwisseling besproken, vooraleer de afwijkingen die de basis uitmaken van het syndroom "Diabetes Mellitus" in de context van de normale fysiologie na te gaan.

II. Rol van insuline in de energiestofwisseling

A. Het probleem van de substraatvoorziening voor de energiestofwisseling

1. Algemene gegevens

De energiestofwisseling berust op een onafgebroken oxydatie van substraat (in casu koolstofwaterstof bindingen) door zuurstof. De zuurstof die aangewend wordt voor deze oxydatie, wordt door de ademhaling onafgebroken en in evenredigheid met de omvang van de energiebehoefte aangevoerd uit de atmosferische lucht. Er bestaan inderdaad geen zuurstofreserves in het lichaam (wel kan door de skeletspieren op anaerobe wijze energie geleverd worden, doch de omvang van de aldus geleverde energie (± 5 à 7 liter zuurstof equivalent) is zeer beperkt en wordt slechts aangewend bij zware, zeer kortstondige (hoogstens 1 à 2 minuten) fysieke inspanning.

In normale omstandigheden bestaan er echter geen problemen van beschikbaarheid van zuurstof. Voor de substraten is de toestand verschillend. Zij worden inderdaad aangevoerd langs de voeding en het spijsverteringsstelsel. Terwijl het substraatverbruik continu en evenredig is met de energiebehoefte, is de substraataanvoer discontinu! De voedselinname is inderdaad beperkt tot bepaalde tijdstippen en soms sterk onregelmatig. Zonder substraatreserves zou elke toename van de energiebehoefte, zoals bij fysieke inspanning, moeten gepaard gaan met een evenredige inname en opname van substraten!

Wegens het continu karakter van het substraatverbruik, en het discontinu karakter van de substraataanvoer langs de voeding, worden bij voedselinname de opgenomen substraten die niet onmiddellijk kunnen of moeten verbruikt worden, opgestapeld (reserves of depots) om later vrijgemaakt en opgebruikt te worden in functie van de energiebehoeften en/of wanneer de substraataanvoer langs de voeding beperkt wordt.

2. Substraatdepots

De opstapeling van substraten in "depots" geschiedt overwegend onder drie vormen: glycogeen, triglyceriden en proteïnen.

a) Glycogeedepots

Glycogeen, of "dierlijk zetmeel", is opgebouwd uit glucosemoleculen, gebonden in 1-4 posities en vertakt in 1-6 posities. De structuur is analoog aan deze van het amylopectine (voor 80% bestanddeel uit het "plantaardig zetmeel" of Amylum), doch de ketens zijn korter of m.a.w. er zijn meer vertakkingen. Glycogeen wordt overwegend opgestapeld (buiten kleine hoeveelheden in alle cellen) in lever en skeletspieren.

1. Leverglycogeen: ongeveer maximaal 100 gram (= 400kcal)¹; dit glycogeen kan evenwel bijdragen tot de glycemie, en is derhalve een glucosebron voor de extrahepatische weefsels, omdat de levercellen (ook in mindere mate de niercellen) beschikken over Glucose-6-Fosfatase, dat Glucose-6-fosfaat kan omzetten tot Glucose.
2. Skeletspierglycogeen: ongeveer maximaal 300 gram (= 1200 kcal) of ongeveer 1% van het skeletspiergewicht (= 30 kg bij de man); dit glycogeen kan slechts lokaal als substraat aangewend worden, omdat de skeletspiercellen geen Glucose-6-Fosfatase bezitten.

Kenmerkend voor de glycogeedepots is dat zij bij een normaal individu beperkt zijn (tot ongeveer 400 à 500 gram); eens de glycogeedepots “gevuld” zijn, wordt de overmaat aan koolhydraten (glucose) omgezet tot vetten.

Het glycogeen wordt daarenboven in het cytoplasma van de cellen neergelegd samen met water en elektrolyten om de intracellulaire isotoniciteit te bewaren. Aldus wordt voor elke gram glycogeen ook één à twee gram water en elektrolyten opgestapeld.

b) Proteïnedepots

Proteïnen worden bij de mens niet opgestapeld als energiereserve of als stikstofreserve. Elke proteïne-molecule heeft een functionele rol, zoals enzymen, contractiele of structurele celbestanddelen, enz... Wanneer de cellen hun proteïne-aandeel bezitten (normaal ongeveer 16% van de celmassa) zal elke extra aangevoerde proteïne (opgenomen uit de darm als aminozuren) gemetaboliseerd worden: na desaminatie wordt het stikstof uitgescheiden als ureum, het overige van de molecule wordt hetzij als energiebron geoxydeerd, hetzij tot glucose en/of vetten omgezet.

De normale proteïnemassa bedraagt ongeveer 6 kg (16% van 40 kg functionele proteïnen), waarvan ongeveer 2 kg (1/3) in geval van nood benut worden, zonder de lichaamsfuncties te verstoren. Echte proteïne-”depots” bestaan feitelijk niet; elke belangrijke mobilisatie van proteïnen (vooral vanuit de skeletspieren) leidt onvermijdelijk tot min of meer belangrijke functionele en structurele afwijkingen (van hypotrofie gaande tot atrofie).

c) Triglyceridendepots

De triglyceriden die in het lichaam als “depot” opgestapeld worden zijn overwegend glycerol esters van vetzuren (onverzadigde en verzadigde) met lange ketens (C16 en C18). De triglyceriden worden opgestapeld in de adipocyten (vetcellen) in reuzevacuolen, intracellulair, doch extracytoplasmatisch, waarbij ze tot meer dan 90% van de celmassa kunnen innemen.

De adipocyten bouwen het vetweefsel op dat naast bijzondere lokalisaties, zoals bv. rond de nieren, de buikvliesplooien (omentum) enz..., overwegend in het subcutaan weefsel als panniculus adiposus aanwezig is. Deze panniculus is bij de volwassene vooral in de romp ontwikkeld, met verschillen in omvang die gebonden zijn aan geslacht, leeftijd en voeding. De omvang van de “vetdepots” is zeer belangrijk; bij de normale jonge man ongeveer 10 à 15% van het lichaamsgewicht (± 7 à 10 kg = 60.000 à 90.000 kcal); bij de normale jonge vrouw ongeveer 20 à 25% van het lichaamsgewicht (± 12 à 15 kg = 100.000 à 140.000 kcal)!

De “vetdepots” zijn, in tegenstelling met de glycogeen- en proteïnedepots, quasi onbeperkt. Eens de glycogeen- en proteïnedepots “verzadigd” of “gevuld” zijn, worden glucose en aminozuren die in overmaat opgenomen worden in de lever omgezet tot vetten, en naar de vetdepots afgevoerd. Elke wanverhouding tussen substraataanvoer en substraatverbruik leidt tot “vetlijvigheid” of omgekeerd tot “magerzucht”. Aldus kan het vetgehalte tot minder dan een paar % of tot meer dan 50% van het lichaamsgewicht schommelen! Het opstapelen van de substraten onder vorm van

¹ Volgens de nieuwe Internationale Eenheden uit te drukken als Kilo-Joule (KJ) waarbij 1 kcal = 4,184 kJ.

“vetdepots” (vet als dusdanig ingenomen of afkomstig uit glucose en/of aminozuren) heeft grote voordelen:

- 1) Vet is energierijk: per gram vetzuur worden ongeveer 9 kcal vrijgemaakt, tegenover ongeveer 4 kcal per gram glycogeen of aminozuren. Dit is te wijten aan het feit dat wat betreft energiegehalte de vetzuren “compact” zijn. Voor wat betreft de energielevering zijn enkel de koolstof-waterstof bindingen van de molecule van belang. terwijl de zuurstofmoleculen enkel “ballast” vormen. Per eenheid van gewicht vormen de koolstof-waterstof bindingen meer dan 90% van de vetzuurmolecule, doch minder dan 50% van de glucosemolecule!
- 2) Vet wordt opgestapeld in gecondenseerde vorm: de opstapeling geschiedt zonder water in vacuolen omgeven door bilipidenmembranen, in casu intracellulair doch extracytoplasmatisch. Zoals gezien wordt glycogeen (en in feite ook proteïnen) diffuus cytoplasmatisch opgestapeld samen met water (1 à 2 gram per gram glycogeen) om de isotoniciteit te bewaren. Dit heeft tot gevolg dat terwijl 1 gram vetweefsel bijna 9 kcal energie vertegenwoordigt, 1 gram “opgestapeld glycogeen” slechts de helft of één derde van 4 kcal oplevert.
- 3) De vetopstapeling is quasi onbeperkt: aldus kunnen dankzij 1) en 2) grote hoeveelheden energiereserves opgestapeld worden met een minimum aan gewichtstoename. Praktisch kunnen ongeveer 90.000 kcal reservesubstraat opgestapeld worden in wat meer dan 10 kg vetweefsel: om dezelfde hoeveelheid energie op te stapelen onder vorm van glycogeen zouden meer dan 50 kg gehydrateerd glycogeen moeten opgestapeld worden!
- 4) De vrijmaking van de vetten uit de vetdepots geschiedt vrij snel, onder de vorm van “vrije = niet veresterde vetzuren” of “NEFA’s” (Non-esterified Fatty Acids), die wegens hun hydrofoob karakter de weefsels bereiken langs de bloedbaan gebonden op albumine.. Zij vertonen een grote “turnover” en hun half-leven is zeer kort (2 à 3 minuten), zodat grote hoeveelheden vetzuren (of energie) vanuit de vetdepots de weefsels per tijdseenheid kunnen bereiken met geringe toename van de vetzurenconcentratie in het bloed.

SAMENVATTEND kan gesteld worden dat de energie (substraat)reserves of -depots van het organisme overwegend bestaan uit vet, wat ook de voeding van het individu kwalitatief omvat. Eens glycogeen en proteïne-“depots” opgevuld, worden alle niet onmiddellijk opgebruikte substraten omgezet tot vet en als dusdanig in de vetcellen opgestapeld.

De substraten waarover een normaal individu (man 70 kg, vet) beschikt kunnen als volgt worden samengevat:

◆ In weefseldepots:

Vet	(triglyceriden)	10 kg (90.000 kcal)	
Proteïnen	(spieren)	6 kg (24.000 kcal)	(beperkt mobiliseerbaar)
Glycogeen	(spieren)	0,3 kg (1.200 kcal)	(enkel lokaal verbruikt)
	(lever)	0,1 kg (400 kcal)	

◆ In plasma:

Glucose	15 gram (60 kcal)	(verdeeld over extraeellulair midden: plasma + intercellulair midden) ²
NEFA's	1 gram (9 kcal)	(in plasma) ³

² De normale glycemie is in feite het glucosegehalte in het bloed; ze bedraagt minder dan 1 gram/liter (normaal nuchter tussen 0,5 en 0,9 gram/liter of 5,5 mmol/liter (2,7 - 5,0 mmol/l). (N.B.: moleculair gewicht glucose 180). Het plasma (en derhalve EC) glucosegehalte is ongeveer 15% hoger dan het bloedglucose omdat bij de bepaling van het bloedglucose ook de glucose gemeten wordt die in het celvocht van de erythrocyten aanwezig is, celvocht dat ongeveer 70% van de celmassa uitmaakt.

3. Omschakeling van glucose naar vetverbruik en vice versa

Onze normale westerse voeding bevat overwegend koolhydraten (± 400 g/dag) en in mindere mate proteïnen (± 100 g/dag) en vetten (± 100 g/dag). Hieruit volgt dat de substraatvoer overwegend uit koolhydraten (glucose) bestaat, terwijl zoals gezien, de substraatdepots overwegend uit triglyceriden opgebouwd zijn. Ideaal zou zijn voor de energiestofwisseling dat, ofwel alle weefsels zowel glucose als vrije vetzuren (of gedeeltelijk geoxydeerde vetzuren, nl. ketozuren) zouden kunnen “verbranden” (oxyderen), ofwel de vetzuren zouden kunnen omgezet worden tot glucose.

Practisch is dit echter, althans bij de mens, niet het geval:

- 1) Wegens het niet omkeerbaar zijn van de oxydatieve decarboxylatie van pyruvaat naar azijnzuur is er geen netto omzetting mogelijk van vetzuren naar glucose.
- 2) De meeste weefsels waaronder de skeletspieren (30 kg), het hart, de nierschors, de darmen, enz.-. kunnen zowel glucose als vetzuren (en ketozuren) als energiebron gebruiken.
- 3) Andere weefsels daarentegen, zoals het zenuwstelsel, de bloedcellen, het beenmerg en het niermerg, kunnen in normale omstandigheden enkel glucose als energiebron gebruiken. In tegenstelling met de weefsels van groep 1) (skeletspieren, hart, darmen, enz ...) waarvan de energiebehoefte sterk kan wijzigen in functie van hun activiteit (vooral skeletspieren tot 100-voudige toename van energiebehoefte bij fysieke inspanning!) is de energiebehoefte van zenuwweefsel, bloedcellen enz... zeer constant in normale omstandigheden.
 - ✓ Het zenuwstelsel verbruikt ongeveer 150 gram glucose per dag, dit zowel tijdens de slaap als wakker en actief. De glucose wordt afgebroken tot CO_2 en H_2O .
 - ✓ De bloedcellen verbruiken ongeveer 40 gram glucose per dag; wegens het ontbreken van mitochondriën, geschiedt de afbraak slechts tot het stadium pyruvaat en lactaat. Het melkzuur wordt terug tot glucose opgebouwd in de lever (Cori cyclus) (zie punt 4)).

Praktisch moet derhalve het normaal organisme beschikken over minstens 200 gram glucose per dag (wat meer dan 1 mole), of ongeveer 8 à 9 gram per uur. Dit is bijzonder belangrijk voor het centraal zenuwstelsel waarvan de vitale activiteiten een continue aanvoer van glucose (en zuurstof) per tijdseenheid vergen. Deze aanvoer is op elk ogenblik gelijk aan het produkt hersendebiet (CBF) en glycemie (glucoseconcentratie in plasma).

Aangezien de hersendoorbloeding normaal constant gehouden wordt (belang bloeddruk en autoregulatie; ± 800 ml/min of 50 ml/min/100 g weefsel), zal de glucoseconcentratie in het plasma steeds voldoende hoog moeten zijn om een constante glucose-aanvoer te kunnen bewerkstelligen. Als de glycemie inderdaad onder de 0,5 g/l (bij het kind wat lager) valt, wordt de glucose-aanvoer ontoereikend, en treden neurologische verschijnselen op die kunnen leiden tot coma en dood (hypoglycemie).

Het is ook duidelijk dat tussen de periode van voedselinname het organisme glucose moet maken. Inderdaad, tussen de maaltijden in wordt geen glucose aangevoerd van buiten uit, terwijl het glucoseverbruik continu doorgaat (minimum 8-9 g per uur). Het organisme beschikt daarenboven slechts over beperkte “glucose”-reserves, nl. de glucose van het extracellulair midden (± 15 g en deze van het leverglycogeen (maximum 100g, praktisch ongeveer 75 g). Zelfs met recyclage van melkzuur uit de bloedcellen (Cori cyclus) zouden deze glucosereserves na enkele uren opgebruikt zijn, en zou de glycemie, en dus de glucose-aanvoer naar het zenuwstelsel, onder de kritische waarden vallen. In de periodes tussen de maaltijden in, d.w.z. gedurende soms meerdere uren of zelfs dagen, moet het organisme derhalve glucose maken om de glycemie constant te houden

³ De normale plasmaconcentratie van NEFA's is minder dan 30 mg/100 ml of 0,3 gram/liter, doch de turnover is zeer groot.

4) De lever (en in mindere mate, althans in normale omstandigheden, de nieren) zijn in staat glucose te maken: nieuwvorming van glucose of GLUCONEOGENESE.

- ◆ De koolstofatomen die hiervoor gebruikt worden zijn overwegend afkomstig uit aminozuren (overwegend alanine (lever) of glutamine (nieren) als dusdanig of ontstaan uit andere aminozuren door transaminatie met pyruvaat). De aminozuren zijn overwegend afkomstig uit de skeletspieren. In kwantitatief meer beperkte mate kan ook glucose opgebouwd worden uit lactaat, na oxydatie tot pyruvaat. Dit melkzuur is afkomstig uit de glycolyse ter hoogte van bloedcellen. Ook kan wat glucose opgebouwd worden uit glycerol, over glycerolfosfaat heen. Dit glycerol wordt vrijgemaakt door de vetcellen tijdens de lipolyse, of hydrolyse van de triglyceriden, samen met de NEFA's.
- ◆ De nieuwvorming van glucose uit pyruvaat (en glycerol) vergt redelijk veel energie (de afbraak van één mol glucose uit glycogeen tot pyruvaat (glycolyse) levert 3 ATP mol op; daarentegen vergt de opbouw van één mol glucose uit twee mol pyruvaat (gluconeogese) 6 mol ATP!). Deze energie kan natuurlijk niet geleverd worden uit de afbraak van glucose, aangezien er juist een glucosetekort is, doch wordt geleverd door de partiële oxydatie (B-oxydatie) van vetzuren (NEFA's) in de levermitochondriën tot acetaat. Dit acetaat kan dan verder verbruikt worden in de Krebscyclus of condenseren tot ketozuren, die door extrahepatische weefsels kunnen verbrand worden.

Uit wat voorafgaat blijkt duidelijk dat het substraat voor energiestofwisseling verschillend zal zijn naar gelang het al dan niet aanvoeren van substraat door voeding:

- ◆ Tijdens de voedselinname en substraatopname in de darm.
In deze periode waarbij het voedsel verteerd wordt en de substraten in de dunne darmwand opgenomen worden en over het lichaam verdeeld worden langs de bloedbaan heen, worden de glycogeen- en proteïnedepots "aangevuld" tot ze weer verzadigd zijn; de overmatige glucose en aminozuren worden omgezet tot vet (nieuwvorming van vet = liponeogenese of endogeen vet) en samen met het exogeen (langs de voeding opgenomen) vet in de vetdepots neergelegd.

Tijdens deze periode, die in functie van kwaliteit en kwantiteit van de maaltijd, enkele uren (gemiddeld twee tot vier uur) duurt, wordt de energiestofwisseling vooral geleverd door "verbranding" van glucose zowel in de "glucose-onafhankelijke" weefsels (skeletspieren, hartspier, darmen, enz ...) als natuurlijk in de "glucoseafhankelijke" weefsels (zenuwstelsel, bloedcellen, enz...).

- ◆ Tussen de perioden van substraatopname in.
In deze periode (bij ons overwegend tijdens de nachtrust van ± 20 uur tot 's morgens (± 7-8 uur) of zelfs tot 's middags (± 12 uur) bij licht of geen ontbijt; natuurlijk afhankelijk van de frequentie en omvang (en aard) van voedselinname) wordt gans de energiestofwisseling gewijzigd om 1) de weefsels te voorzien van de nodige energie en 2) de glycemie voldoende hoog te houden, d.w.z. de glucosetoevoer evenredig te houden met het glucoseverbruik, ondanks de afwezigheid van exogene glucosetoevoer en de beperkte glucosereserves (zie hierboven). Dit wordt bereikt door NEFA's vrij te maken uit de vetdepots (Lipolyse) terwijl de "glucose-onafhankelijke" weefsels omschakelen van overwegend glucoseverbruik naar vetzuren- (en ketozuren) verbruik om hun energiebehoefte te dekken. Om de glucose-aanvoer naar de "glucoseafhankelijke" weefsels constant te houden (constant houden van de glycemie) wordt 1) het glucoseverbruik door de "glucose-onafhankelijke" weefsels tot een minimum beperkt (ze schakelen over naar vetverbruik) en 2) glucose vrijgemaakt door de lever (bezit glucose-6-fosfatase) in de bloedbaan en dit in evenredigheid met het glucoseverbruik. Deze leverglucose is gedeeltelijk afkomstig uit de afbraak van leverglycogeen (glycogenolyse) (beperkt) en vooral bij meer aanhoudend "vasten" (meer dan

2 of 3 uren) uit de gluconeogenese met (Zie. 4) aminozuren als substraat en energie getrokken uit partiële oxydatie van vetzuren).

Deze afwisselende wijzigingen van de energiestofwisseling in functie van de substraat of voedselopname, wordt geregeld door hormonale mechanismen, waarbij INSULINE een fundamentele rol speelt.

B. Hormonale regeling van de energiestofwisseling

1. Algemene gegevens

De regelmatige omschakeling van de energiestofwisseling van overwegend glucoseverbruik naar overwegend vetverbruik, het aanleggen en mobiliseren van de vetdepots, het behouden van de glycemie door regelmatig activeren van glycogenolyse en gluconeogenese in de lever in functie van alternerende “voeding” en “vasten” perioden, wordt geregeld door verschillende hormonen.

De werking van deze hormonen richt zich uiteindelijk tot het behouden van een constante glycemie, onafgezien van invloeden op de stofwisseling van de andere substraten. Wegens hun fundamentele invloed op de glycemie, onderscheidt men “hyper” en “hypo” glycemierende hormonen.

“Hyperglycemierende” hormonen verhogen als dusdanig de glycemie, hetzij door het perifeer verbruik van glucose door de “glucose-onafhankelijke” weefsels te verminderen, hetzij door de glucose “output” door de lever (door gluconeogenese en/of glycogenolyse) te verhogen. of door een combinatie van beide mechanismen. De voornaamste “hyperglycemierende” hormonen zijn: de gluco-corticoïden van de bijniercortex (cortisol en corticosteron); het hypofysair groeihormoon (= somatotroop hormoon); het glucagon, een polypeptide (29 aminozuren) gesecreteerd door de α -cellen van de Eilanden van Langerhans van de Pancreas; en adrenaline en noradrenaline gesecreteerd in geval van stress door de bijniermergcellen.

Kenmerkend voor deze hormonen is dat hun toename hyperglycemierend werkt; doch dat hun verminderde secretie geen directe hypoglycemie uitlokt, als de insulinesecretie normaal geregeld wordt. “Hyperglycemierende” hormonen verlagen als dusdanig de glycemie door een verhoging van het perifeer glucoseverbruik door de “glucose-onafhankelijke” weefsels en door een remming van de glucose “output” door de lever (rem van gluconeogenese en glycogenolyse). Het enig “hypoglycemierend” hormoon is insuline geseereteerd door de β -cellen van de Eilanden van Langerhans.

Merkwaardig is dat, in tegenstelling met de “hyperglycemierende” hormonen, terwijl de aanwezigheid van insuline hypoglycemierend werkt, een tekort aan insuline, zelfs in afwezigheid van hyperglycemierende hormonen, hyperglycemierend werkt.

De continue omschakeling van de energiestofwisseling in functie van de substraatname kan derhalve verklaard worden door continue veranderingen in de omvang van de insuline-invloed op de verschillende weefsels. De rol van de “hyperglycemierende” hormonen is niet volledig opgehelderd, tenzij als regulerende (permissive) functie of in gevallen van stress. Aanhoudende productie van deze hormonen (bv. in geval van bijniercortex of hypofyse tumoren) zullen slechts leiden tot permanente hyperglycemie (en diabetesverschijnselen) voor zover de insulineproductie ontoereikend wordt door progressieve uitputting van de B-cellen.

2. Insuline en de energiestofwisseling

a) Structuur en secretie van insuline

Insuline wordt gesynthetiseerd en gesecreteerd door de β -cellen van de Eilanden van Langerhans (endocriene pancreas). Deze cellen vormen ongeveer 85% van de celmassa, de α -cellen (10%) vormen glucagon; de overige somatostatin (δ -cellen).

De synthese geschiedt zoals in alle klierzellen: synthese in de ribosomen van het ruw endoplasmatisch reticulum, via Golgi apparaat omgeven door bilipiden-membraan (vesikel), opstapeling van de insulinehoudende vesikels in het cytoplasma, uitstorten van de inhoud van de vesikels bij adequate stimulus door exocytose (emeiocytose) in de tussencelruimte. Bij de exocytose is Ca^{2+} betrokken, terwijl bij bepaalde stimuli ook cyclisch AMP als bemiddelaar gevormd wordt.

Insuline is een polypeptide opgebouwd uit twee met SH-bruggen verbonden ketens: A-keten (21 aminozuren) + B-keten (30 aminozuren) (totaal: 51 aminozuren). De synthese geschiedt uit een doorlopende peptideketen (84 aminozuren = proïnsuline); na vorming van SH-bruggen wordt een polypeptide afgesplitst (Connective proteïne met 33 aminozuren). Deze C-proteïne blijft met het insuline in de vesikels, en wordt bij emeioeytose samen met het insuline in de bloedbaan vrijgemaakt.

Insuline (MG 5734 dalton) circuleert niet-eiwitgebonden in het plasma, heeft een half-leven van ongeveer 10 à 25 minuten en wordt geïnactiveerd en afgebroken in weefsels en bloed door "insulinase" (splitsing van SH-bruggen) en peptidasen.

b) Secretiestimuli van insuline

Ofschoon in vitro en zelfs in vivo (maar dan meestal met hoge dosissen) zeer veel natuurlijke of synthetische stoffen de insulinesecretie kunnen stimuleren of remmen, is de fysiologische betekenis van deze stimuli of remmers ver van duidelijk. Daarom zullen wij ons hier beperken tot de voornaamste, waarbij benadrukt moet worden dat de fysiologische stimulus bij uitstek de glucoseconcentratie is van het tussencelvocht waarin de B-cellen baden, of m.a.w. de glucoseconcentratie van het extracellulair midden en derhalve meer algemeen de glycemie.

1. Fysiologische stimuli

- ◆ Hoofdstimulus: de "glycemie" of glucoseconcentratie in het extracellulair midden waarin de B-cellen baden. Er bestaat een rechtevenredig verband tussen de insulinesecretie en de glycemie: stijging van de glycemie doet de insulinesecretie vermeerderen (tot normalisatie van de glycemie); omgekeerd, daling van de glycemie doet de insulinesecretie verminderen (tot normalisatie van de glycemie). Het is niet duidelijk of glucose de secretie beïnvloedt langs membraan of cytosol receptoren, of dat gewoon de veranderingen in intracellulaire glucoseconcentratie (in functie van de extracellulaire) rechtstreeks de secretiemechanismen beïnvloeden. Wel blijkt cAMP te fungeren als mediator. Bij de loslating van insuline moet ook een onderscheid gemaakt worden tussen de "snelle fase" die berust op het vrijmaken van de opgestapelde vesikels, en de "trage fase", die berust op loslating van nieuw gevormde vesikels.
- ◆ Secundaire stimuli:
 - ✓ Activerende: aminozurenconcentratie in het extracellulair midden blijkt insulinesecretie te stimuleren; ook de vrijmaking van bepaalde gastro-intestinale hormonen onder invloed van de aanwezigheid van aminozuren en/of glucose in het duodenaal lumen kan dit veroorzaken.
 - ✓ Remmende:
 - Adrenaline en noradrenaline kunnen via stimulatie van α -adrenergereceptoren de insulinesecretie remmen.
 - Somatostatine (uit δ -cellen) (vrijgemaakt onder invloed van glucose) zou hetzelfde effect hebben.
 - Insuline zelf zou door feedback ook de secretie kunnen remmen.

2. Farmacologische stimuli

- ◆ Activerende:

- ✓ Sulfonylura derivaten (hypoglycemiërende sulfamiden) verhogen vrijmaking van insuline door verhoging van het cAMP waarschijnlijk door rem van zijn afbraak door fosfodiësterase.
- ✓ Theophylline en B adreno-mimetica kunnen activeren volgens voornoemd mechanisme, nl. toename van cAMP.
- ◆ Remmende:
 - ✓ Deoxyglucose, mannoheptulose door competitie met de glucosereceptoren of de intracellulaire glucose-aangrijpingsplaatsen.

3. Ketozen stimuli

Zoals verder zal besproken worden (II. B. 3. d)) kunnen ketozen (aceetazijnzuur en B-hydroxy-boterzuur) in bepaalde concentraties een stimulus uitmaken voor insulinesecretie.

3. Fysiologische invloeden van insuline op de energiestofwisseling

a) Algemene gegevens

Om de fysiologische werking van insuline te begrijpen, moet rekening gehouden worden met volgende fundamentele gegevens:

- 1) Insuline beïnvloedt niet enkel de glucosestofwisseling, doch ook de vet- en de proteïnestofwisseling.
- 2) Insuline werkt voornamelijk in ter hoogte van de skeletspieren, het vetweefsel en de lever. Hierbij dient in acht genomen dat skeletspieren (± 30 kg bij 70 kg man) en vetweefsel (± 10 kg) samen met het minder metabool actief geraamte en bindweefsel, de meest omvangrijke weefsels vormen van het lichaam.
- 3) De insulinesecretie fluctueert in functie van de glycemie tussen hoge en lage waarden, maar valt normaal nooit op nul; zelfs tijdens langdurig vasten. en derhalve tussen de maaltijden, blijft de insulinesecretie doorgaan om de normale stofwisseling te regelen.
- 4) Het globaal effect van insuline is een anabool effect, met een maximaal effect op de ingenomen substraten, zodat ze maximaal "verbruikt" worden (als depot neergelegd of geoxydeerd met energielevering) met een minimale "mobilisatie" van de depots. Bij vermindering van de insulinesecretie wordt een omgekeerd effect waargenomen.
- 5) Deze effecten van insuline zijn dosis-gebonden dat naarmate de insulineconcentratie in het extracellulair midden stijgt of daalt, bepaalde enzymatische reacties min of meer zullen beïnvloed worden. De maximale insulineconcentraties die normaal bereikt worden bedragen ongeveer 100 à 150 $\mu\text{U/ml}$ in de vena portae (afvoer van de pancreas vloeiend doorheen de lever) en 50 à 60 $\mu\text{U/ml}$ in het perifeer arterieel bloed.
 - ✓ Vanaf 10 $\mu\text{U/ml}$ wordt de glycogenolyse (lever) geremd,
 - ✓ Vanaf 20 $\mu\text{U/ml}$ wordt de gluconeogenese (lever) geremd.
 - ✓ Vanaf 25 $\mu\text{U/ml}$ wordt de lipolyse en ketogenese (vetcellen en lever) geremd.
 - ✓ Vanaf 50 $\mu\text{U/ml}$ wordt de glucose-opname in weefsels gestimuleerd (ook de glycogenese en de liponeogenese).

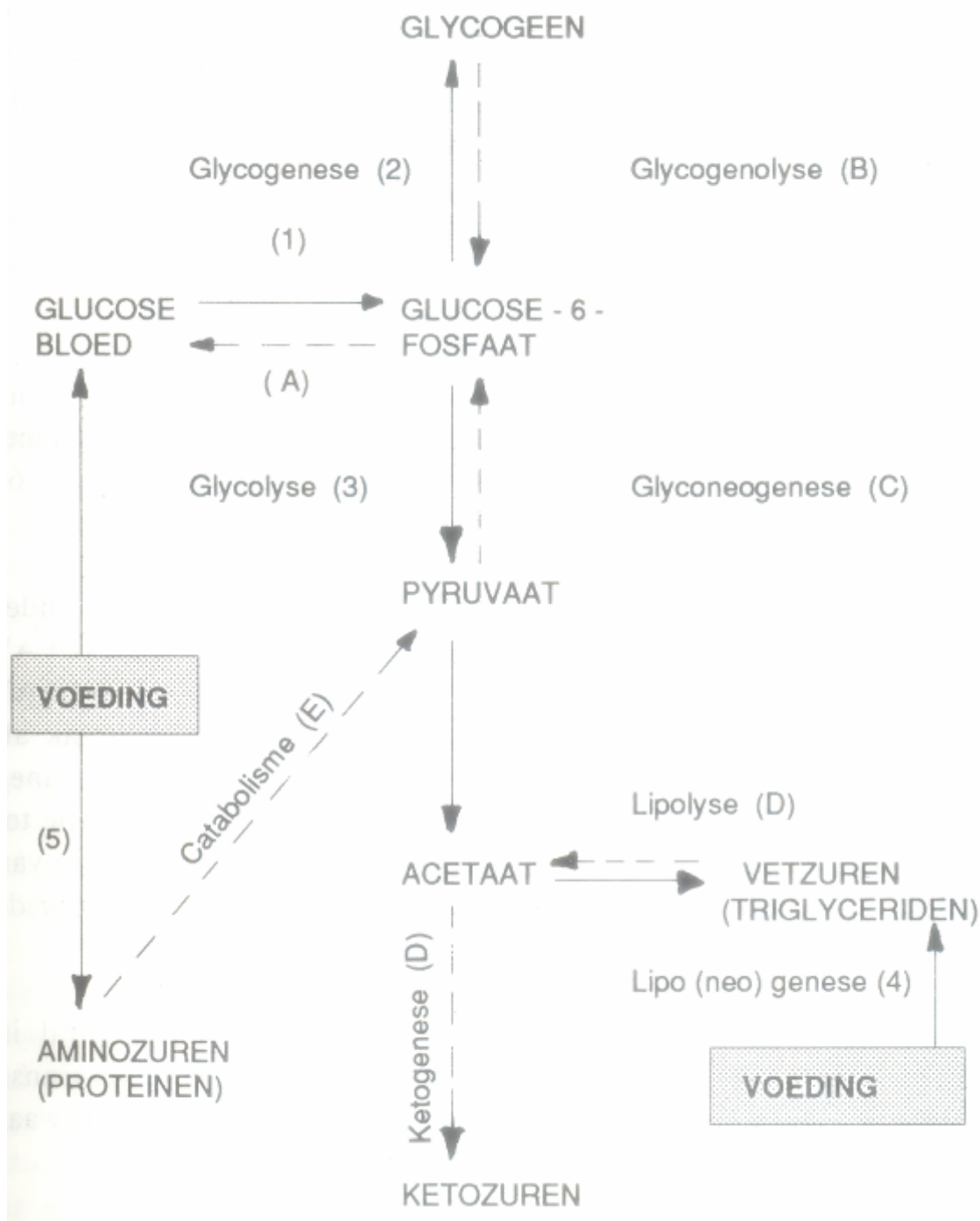
Praktisch betekent dit dat er meer insuline nodig is om het glucosetransport te stimuleren dan om de lipolyse te remmen, en meer om de gluconeogenese te remmen, dan om de glycogenolyse te blokkeren.

Anders gezegd, naarmate de insulineconcentratie stijgt zal eerst de mobilisatie van de depots geremd worden (met achtereenvolgens rem van de glycogenolyse, gluconeogenese en lipolyse) en bij verdere toename het verbruik van de opgenomen substraten gestimuleerd worden (glucose-opname, glycogenese, liponeogenese en lipogenese).

Omgekeerd, als de insulineconcentratie daalt, zal eerst het verbruik van de opgenomen substraten geremd worden (glucose-opname, glycogenese, liponeogenese en lipogenese), en bij verder dalen van de insulinespiegels wordt de mobilisatie van de depots geleidelijk gestimuleerd (eerst de lipolyse, dan de gluconeogenese en ten slotte de glycogenolyse).

6) Het juiste aangrijpingspunt van insuline is nog niet volledig bepaald. Wel blijkt insuline in te werken op de membraanpermeabiliteit ten opzichte van glucose en mogelijks van aminozuren in bepaalde weefsels; anderzijds wijzigt insuline ook de activiteit (en/of het gehalte) van "sleutelenzymes" in de stof wisselingswegen, terwijl zij ook de synthese van niet-enzymatische proteïnen kan beïnvloeden (zoals bv. het carnitine in de lever).

Schema 1. Interrelaties tussen de stofwisselingswegen van koolhydraten, vetten en proteïnen



In aanwezigheid van INSULINE worden (Absorptiefase)

(1) (2) (3) (4) (5) gestimuleerd
(A) (B) (C) (D) (E) geremd

b) Interrelaties tussen de stofwisselingswegen van koolhydraten, vetten en proteïnen

De stofwisselingswegen en hun interrelaties wordt op vereenvoudigde wijze voorgesteld in Schema 1. De enzymen die al de stappen van deze wegen regelen zijn niet vermeld, en kunnen in elk tekstboek van Biochemie gevonden worden. Dit schema dient enkel om de invloed van insuline gemakkelijker te begrijpen. De cijfers duiden de “anabole” wegen aan, zij worden gestimuleerd bij hoge insulinespiegels, en geremd als de insulinemie daalt.

- 1) Opname van de glucose door de cellen: invloed op de permeabiliteit ter hoogte van skeletspieren en vetweefsel; geen invloed op fosforylerend enzym hexokinase. Geen invloed op de levercelpermeabiliteit, doch blijkbaar wel op de activiteit van glucokinase.
- 2) Glycogenese: synthese van glycogeen uit glucose-6-fosfaat in skeletspiercellen en levercellen. Beperkte stapelcapaciteit.
- 3) Glycolyse (Embden-Meyerhof-keten): afbraak van glucose-6-fosfaat tot pyruvaat, enzymen in alle cellen aanwezig. Pyruvaat verder over acetaat als energiebron aangewend (oxydatie in Krebscyclus) of voor synthese onder meer van vetten.
- 4) Liponeogenese en lipogenese: nieuwvorming van vetzuren in de lever uit pyruvaat (vanuit glucose of gedesamineerde aminozuren) over acetaat en malonyl-Coënzyme A. Synthese tot triglyceriden (vetzuren-CoA + glycerolfosfaat) (endogene triglyceriden).

Transport in het bloed van deze triglyceriden met apoproteïnen als lipoproteïnen (VLDL = Very Low Density Lipoproteïnen = pre- β lipoproteïnen).

In de vetcellen lipogenese: resynthese van triglyceriden en depotvorming; triglyceridenbestanddelen afkomstig uit glucose (glycerofosfaat bron) en vetzuren. Vetzuren afkomstig (door lyse ter hoogte van het capillair endotheel onder invloed van insuline-afhankelijke LPL: lipoproteïn-lipase) van voeding (exogene vetten aangevoerd uit de darm als chylomicronen over lymfe en bloed) en van liponeogenese (endogene vetten gevormd uit glucose en/of aminozuren in de lever en aangevoerd als VLDL, zie hierboven).

- 5) Proteïne-anabolisme: insuline-gebonden opname van aminozuren en aanvulling van proteïnedepots (beperkt in functie van fysieke activiteit en/of groei) in alle weefsels, doch vooral in skeletspieren.

De letters duiden de “catabole” wegen aan, of beter de “depots”-mobilisatie; zij worden geremd bij stijgende insulinespiegels, en gestimuleerd (of ontremd) bij dalende insulinespiegels.

- 1) Vrijmaking van glucose door de cellen: invloed op de glucose-6-fosfatase, enkel aanwezig in levercellen (in mindere mate in niercellen). Laat toe glucose vrij te maken in de bloedbaan uit glycogeenafbraak (B) en/of gluconeogenese (C).
- 2) Glycogeenolyse: afbraak van leverglycogeen (minder spierglycogeen) tot glucose-6-fosfaat, met vrijmaking van glucose over (A) in venen van de lever.
- 3) Gluconeogenese: opbouw van glucose in lever (en nier) overwegend uit aminozuren (uit E) (in mindere mate uit melkzuur en glycerol) met energie, geleverd door partiële vetzuuroxydatie (D). Over glucose-6-fosfaat vrijmaking van glucose in levervenen via (A).
- 4) Lipolyse en ketogenese: vrijmaking van vetzuren uit vetcellen onder invloed van microsoniale (cellulaire) lipase. Transport als NEFA's (albuminegebonden) naar weefsels. Gedeeltelijke

opname van NEFA's in levercellen. In alle cellen (niet glucose-afhankelijke) afbraak als energiebron. In lever opname in mitochondriën (carnitine -carnitine-acyltransferase systeem; zie verder, SCHEMA 2) partiële oxydatie tot acetaat (met energielevering onder meer voor (C)) en condensatie van acetaat tot ketozuren (= ketogenese). Ketozuren kunnen niet door de lever afgebroken worden, doch wel in extrahepatische weefsels.

5) Proteïne-catabolisme: afbraak van weefsel-proteïnen (vooral in skeletspieren) en transport van aminozuren (als dusdanig of na transaminatie als alanine (of glutamine) naar de lever (minder nieren) waar ze opgebouwd worden tot glucose (gluconeogenese) (C).

Uit wat voorafgaat blijkt dat de reacties gedeeltelijk langs dezelfde enzymen verlopen, doch dat bepaalde enzymen unidirectioneel zijn; het zijn deze enzymen of "sleutelenzymen" die door het insulinegehalte beïnvloed worden in de omgekeerde zin, doch, zoals reeds gezien, met verschillende gevoeligheden.

Aldus zal bij stijgende insulineconcentratie eerst de glycogenolyse (B), de gluconeogenese (C), het eiwitcatabolisme (E), de glucose-6-fosfatase (A) en de lipolyse en ketogenese (D) geremd worden, waarna de glucose-opname (1), de glycogenese (2), de glycolyse (3), de liponeogenese en lipogenese (4) en het proteïne-anabolisme (5) gestimuleerd worden. Bij dalende concentratie geschiedt het omgekeerde.

c) Overzicht van de intermediaire stofwisseling in functie van de al dan niet inname van voedsel: stofwisseling tijdens de ABSORPTIEFASE

Bij inname van voedsel wordt op korte tijd een min of meer grote hoeveelheid koolhydraten, vetten en proteïnen in de maag gebracht waar ze overwegend opgestapeld worden, om vervolgens geleidelijk over verschillende uren (in functie van volume en samenstelling van het voedsel) naar de dunne darm verplaatst te worden.

Ter hoogte van het proximale deel van de dunne darm (duodenum en jejunum) worden de ingenomen substraten afgebroken ("verteerd") tot kleinere moleculen. De koolhydraten tot monosacchariden, vooral glucose; de proteïnen tot aminozuren en de triglyceriden tot vrije vetzuren en B-mono-glyceriden. Deze worden hetzij actief (monosacchariden en aminozuren), hetzij passief (vetzuren en mono-glyceriden) door de dunne darmcellen opgenomen ("absorptie").

Glucose en aminozuren worden uit de darm afgevoerd langs de vena portae naar de lever en verder in de algemene circulatie langs de levervenen. De geresynthetiseerde triglyceriden bereiken de algemene circulatie als chylomicronen (triglyceridekern met lipoproteïne-mantel) langs de lymfevaten van de darm (chylevaten) en de grote lymfeductus (ductus thoracicus) die uitmondt onder het linker sleutelbeen in de vena subclavia sinistra.

Ten gevolge van de absorptie en zolang ze aanhoudt, stijgen de concentraties van glucose (glycemie), aminozuren (aminoacidemie) en triglyceriden (chylomicronemie) in het bloed. Dit veroorzaakt een progressieve loslating van insuline om de glycemie te normaliseren. Bij progressief toenemende insulinespiegels wordt eerst de mobilisatie van de "depots" geremd, terwijl verder de cellulaire opname (of "verbruik") van de geabsorbeerde substraten gestimuleerd wordt (zoals gezien in II. B. 3. a), punt 5)).

Wat is het lot van de geabsorbeerde substraten?

1) Glucose

Naarmate glucose na darmabsorptie langs de vena portae afgevoerd wordt, wordt een groot deel ervan tijdens zijn doorgang door de lever door de levercellen opgenomen, slechts een beperkte fractie komt in de periferie om door de extrahepatische weefsels opgenomen te wor-

den. Hierdoor stijgt de glycemie slechts in beperkte mate om, indien zij tijdelijk stijgt, snel terug te normaliseren.

- ◆ Lever: de levercellen nemen een belangrijke fractie van de glucose op die via de vena portae uit de darm aangevoerd wordt, dit dankzij de grote capaciteit van het glucokinase waarvan de activiteit insulinegebonden is (reactie 1).
Wat is het lot van deze glucose?
 - ✓ Een deel wordt aangewend om de energiebehoefte van de lever te dekken.
 - ✓ Een deel wordt aangewend om de glycogeendepots van de lever aan te vullen tot ze opnieuw verzadigd zijn (insuline-afhankelijke glycogenese) (reactie 2).
 - ✓ De rest van de glucose wordt aangewend voor liponeogenese in de levercellen, waarbij overwegend triglyceriden gevormd worden: glucose dient als bron voor de vorming van vetzuren (over acetaat en malonyl-CoA), van glycerofosfaat en van NADPH (via pentose-fosfaat shunt) dat nodig is voor de vetzuursynthese (reactie 4). De nieuwgevormde triglyceriden worden met apoproteïnen als lipoproteïnen (VLDL) in het bloed gesecreteerd en bereiken aldus de perifere weefsels en het vetweefsel.
- ◆ Extra-hepatische weefsels: Al de extra-hepatische weefsels nemen glucose op, normaal de “glucose-afhankelijke” (zenuwstelsel, bloedcellen), doch ook de “glucose-onafhankelijke” (spieren, vetweefsel ...) daar onder invloed van insuline de membraanpermeabiliteit van deze cellen ten opzichte van glucose toeneemt (reactie 1). Een deel van de opgenomen glucose dient voor energielevering (glycolyse + Krebscyclus) (reactie 3); in de skeletspieren wordt daarenboven de glycogeenreserve aangevuld (reactie 2), en in de vetcellen dient een deel van de glucose voor de resynthese van triglyceriden (reactie 4 = lipogenese) als bron voor glycerofosfaat.

2) Aminosuren

Naarmate aminosuren na darmabsorptie langs de vena portae de circulatie bereiken, stijgt hun plasmaspiegel (amino-acidemie). Een klein deel van deze aminosuren wordt aangewend voor de groei en het herstel van de weefsels, het overige wordt opgenomen door:

- ◆ Skeletspieren: insuline-gebonden opname van aminosuren met stimulatie van de proteïnesynthese en herstel van de proteïnemassa (reactie 5) tot “depot” verzadigd is.
- ◆ Lever: niet insuline-gebonden opname van de “overblijvende” aminosuren. Een klein deel wordt gebruikt voor de proteïnesynthese door levercellen (herstel - secreties); de rest wordt gedesameerd tot NH_3 en α -Ketozuur.
 - ✓ NH_3 wordt omgezet tot ureum en uitgescheiden langs de nieren.
 - ✓ Ketozuren:
 - α -Ketozuren die ontstaan na desaminatie van aminosuren, worden over pyruvaat gedeeltelijk ($\pm 40\%$) in de cyclus van Krebs afgebroken tot $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, met vrijmaking van energie.
 - worden over pyruvaat, acetaat en malonyl-CoA, gedeeltelijk ($\pm 60\%$) omgezet tot vetzuren (= liponeogenese) (reactie 4).

3) Triglyceriden

Worden aangevoerd (omgeven door een eiwitmantel) als:

- ◆ Chylomicronen: triglyceriden overwegend afkomstig uit de voeding en opgenomen uit de darm als vetzuren en B-monoglyceriden, en ter plaatse geresynthetiseerd (= exogene triglyceriden).
- ◆ VLDL (pre B-lipoproteïnen): triglyceriden overwegend afkomstig uit de lever en nieuwgevormd (liponeogenese) uit glucose en/of aminosuren (zie hierboven) (= endogene triglyceriden).

Onder invloed van de insuline-afhankelijke LPL (Lipoproteïnlipase) worden de triglyceriden van chylomicronen en VLDL gehydrolyseerd ter hoogte van het vetweefsel: de vetzuren worden

door de vetcellen opgenomen en geresynthetiseerd tot “depot” - triglyceriden en in de vetcellen opgestapeld (lipogenese) (reactie 5). Het glycerofosfaat wordt gevormd uit glucose waarvan de opname in de vetcellen, zoals gezien, insuline-afhankelijk is.

GLOBAAL wordt de “absorptiefase” gekenmerkt door:

- 1) Hoge insulinespiegels
- 2) Rem van de mobilisatie van de “depots”
- 3) Maximaal glucoseverbruik als energiebron
- 4) Maximale aanvulling van de glycogeen- en proteïne-“depots”
- 5) Opname van de overmatige substraten door de lever en omzetting ervan tot triglyceriden die samen met de exogene triglyceriden opgestapeld worden in de “vetdepots”.

d) Overzicht van de intermediaire stofwisseling in functie van de al dan niet inname van voedsel: stofwisseling tijdens de post-absorptiefase

Naarmate de absorptie van de ingenomen substraten aan haar einde komt, vermindert de aanvoer van glucose en aminozuren langs de vena portae, en van de chylomicronen langs de lymfe. Na enkele uren zijn de chylomicronen derhalve verdwenen uit de bloedbaan (plasma wordt opnieuw helder). Door het verder verbruik van glucose en aminozuren, dat niet gecompenseerd wordt door evenredige aanvoer, dalen glycemie en amino-acidemie geleidelijk.

Door de daling van de glycemie daalt eveneens de insulinevrijmaking waardoor een progressieve ommekeer ontstaat van de stofwisselingswegen: bij dalende plasmaspiegels van insuline worden eerst de reacties die geactiveerd werden tijdens de absorptiefase geïnhibeerd en geremd (glucose-opname, glycogenese, liponeogenese en lipogenese, glycolyse in glucose-afhankelijke weefsels en proteïne-anabolisme), waarna de “depots” geleidelijk gemobiliseerd worden om de glycemie constant te houden ondanks het continue glucoseverbruik door de glucose-afhankelijke weefsels (zoals gezien in II. B. 3. a), punt 5)).

Hoe geschiedt de “depot”-mobilisatie?

1) Glucose

De glycemie wordt ondanks de stopzetting van de exogene glucosetoevoer constant gehouden door:

- ♦ verminderde glucose-opname door de “niet-glucose afhankelijke” weefsels (skeletspieren, vetweefsels, enz ...) ten gevolge van de verminderde permeabiliteit van de celmembranen voor glucose bij verminderde insulinespiegels.
- ♦ Glucoseproductie door de lever: in plaats van glucose op te nemen uit de ‘vena portae’, zoals dit geschiedt tijdens de “absorptiefase” onder invloed van insuline, gaat de lever over, bij dalende insulinespiegels, naar glucoseproductie. Dit is mogelijk doordat bij dalende insulinespiegels, zoals gezien, de enzymen van de volgende wegen geactiveerd worden:
 - ✓ De glucose-6-fosfatase: waardoor glucose uit glucose-6-fosfaat kan vrijgemaakt worden en aldus de levervenen bereiken (reactie A).
 - ✓ De gluconeogenese: waardoor vooral uit koolstofskelet (α -ketozen) van aminozuren over pyruvaat, glucose-6-fosfaat gemaakt wordt dankzij energie getrokken uit de oxydatie van vetzuren in de levermitochondriën (reactie C). Bij postabsorptieperioden van meerdere uren wordt dit de voornaamste glucosebron.
 - ✓ De glycogenolyse: waardoor uit in de lever opgestapelde glycogeen, glucose-6-fosfaat vrijgemaakt wordt (reactie B). De glucoseproductie uit deze depots is beperkt.

2)Aminozuren

Bij dalende insulinespiegels stopt de insuline-gebonden opname van aminozuren in de weefsels, vooral in de skeletspieren, zoals dit wel het geval was bij de “absorptiefase”. De stopzetting van proteïne-anabolisme in de spieren wordt gevolgd door proteïncatabolisme,

overwegend met vrijmaking van alanine (en glutamine) (dit alanine wordt overwegend gevormd door transaminatie van de aminozuren die bij de proteolyse vrijkomen).

Tengevolge van de hoge alaninespiegels neemt de alanine-opname (ook van de andere vrijgemaakte aminozuren) toe in de levercellen (niet insuline-gebonden opname!).

Bij lage insulinespiegels vormt het alanine (en de andere aminozuren) na desaminatie (met ureumvorming) en omzetting tot pyruvaat, het koolstof-waterstofskelet voor de vorming van glucose (gluconeogenese) (reactie E en C).

Opmerking: zowel in de "absorptiefase" als in de "postabsorptiefase" is er, zoals gezien, een toename van de aminozuurspiegels en van hun opname in de lever, opname die niet-insuline gebonden is. Deze aminozuren worden gedesamineerd en het overblijvend α -ketozuur wordt omgezet tot pyruvaat. Het uiteindelijke lot van dit pyruvaat is insuline-afhankelijk.

Bij hoge insulinespiegels (absorptiefase) wordt het pyruvaat gedecarboxyleerd tot acetaat, dat, zoals gezien, ofwel in de Krebscyclus afgebroken wordt tot $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{energie}$ en/of opgebouwd wordt over malonyl-CoA tot vetzuren (liponeogenese).

Bij lage insulinespiegels (postabsorptiefase) wordt het pyruvaat gecarboxyleerd tot fosfoenolpyruvaat, de eerste stap van de nieuwvorming van glucose (gluconeogenese).

3) Vetzuren (en Ketozuren)

Bij dalende insulinespiegels wordt in de vetcellen de microsomale lipase geactiveerd (terwijl de lipoproteïne-lipase in de capillairen van het vetweefsel geremd wordt). Dit veroorzaakt een lyse van de triglyceriden van de "depots" met vrijmaking in de bloedbaan van grote hoeveelheden vrije vetzuren (NEFA's) (lipolyse) (reactie D). Dankzij het korte halfleven (2-3 min) kunnen grote hoeveelheden NEFA's verwekt worden zonder belangrijke toename van hun plasmaspiegels.

Wat is het lot van deze NEFA's?

- ◆ Extrahepatische opname: de NEFA's worden door alle "niet-glucose afhankelijke" weefsels opgenomen, waar ze de voornaamste energiebron vormen. Bij dalende insulinespiegels gaan deze weefsels over van overwegend glucoseverbruik naar overwegend vetzuren (en ketozuren)-verbruik.
- ◆ Leveropname: een deel van de NEFA's wordt door de levercellen opgenomen, en geactiveerd tot Acyl-CoA (vetzuur CoA). Bij lage insulinespiegels (waarbij meer carnitine gevormd wordt en het carnitine-acyltransferase geactiveerd wordt) wordt het Acyl-CoA overwegend in de mitochondriën opgenomen (zie SCHEMA).
 - ✓ Daar wordt het Acyl-CoA door B-oxydatie progressief afgebroken tot acetaat met energielevering. Deze energielevering is voldoende om de meeste energiebehoeften van de lever te dekken (onder meer deze van de gluconeogenese), zodat de energielevering via de Krebscyclus (oxydatie van acetaat) grotendeels stilvalt.
 - ✓ Het gevormde acetaat wordt in de mitochondriën omgezet tot ketozuren (aceetazijnzuur en B-hydroxy-boterzuur) (ketogenese) (reactie D).

De gevormde ketozuren kunnen niet door de lever opgebruikt worden, doch worden in de bloedbaan afgegeven en worden door de "niet-glucose afhankelijke" weefsels opgenomen onder invloed van insuline en afgebroken tot CO_2 en H_2O met energievrijmaking.

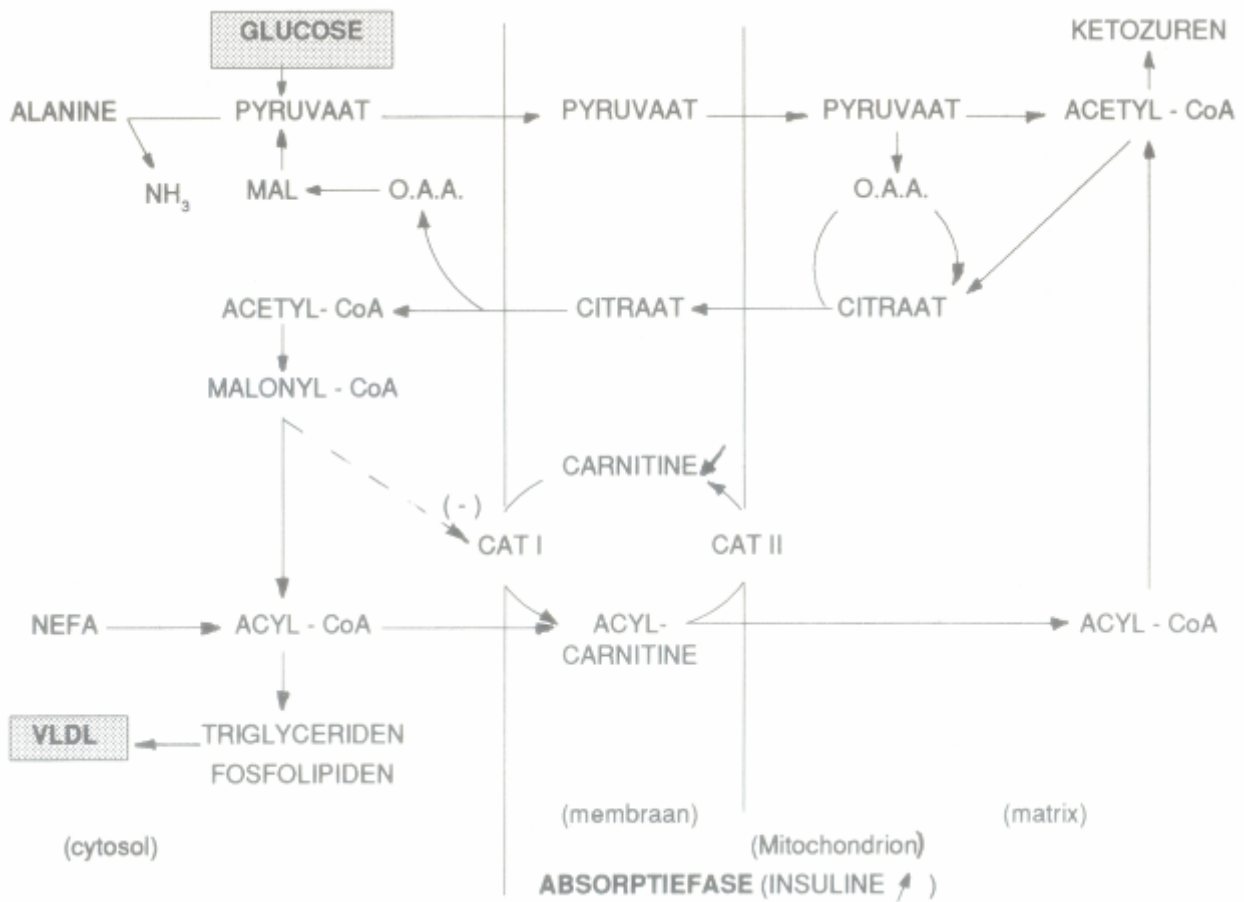
GLOBAAL wordt de "post-absorptiefase" gekenmerkt door:

- 1) Lage insulinespiegels
- 2) Mobilisatie van de "depots"
- 3) Minimaal glucoseverbruik als energiebron, verbruik als het ware voorbehouden voor de "glucose-afhankelijke" weefsels

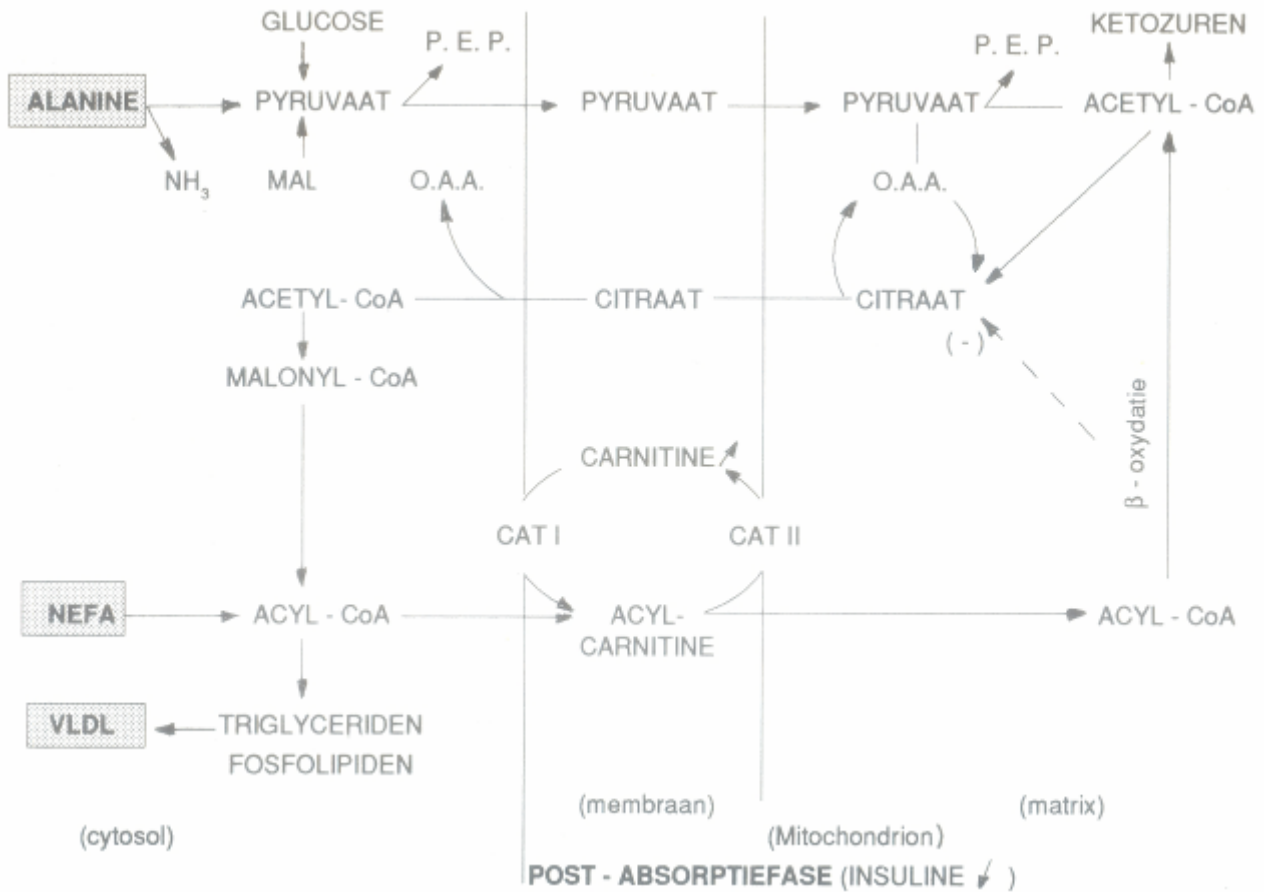
- 4) Overgang van de “niet-glucose afhankelijke” weefsels van glucoseverbruik naar vetzuren (en ketozuren)-verbruik
- 5) Nieuwvorming van glucose door de lever, overwegend uit koolstofwaterstofskelet van aminozuren (spiercatabolisme). Vrijmaking van glucose door de lever.

Er dient ten slotte benadrukt te worden dat er in de “post-absorptiefase” steeds insulinesecretie is (zgn. “basale” of “post-absorptie”-secretie) waarbij de insulinevorming niet constant is, maar fluctueert in functie van de glycemie. Er bestaat een zeer gevoelig feedback systeem tussen glycemie en ketonemie enerzijds, en lipolyse, proteïncatabolisme, gluconeogenese, ketogenese en perifeer ketozuren-verbruik over insuline heen, anderzijds (SCHEMA 3).

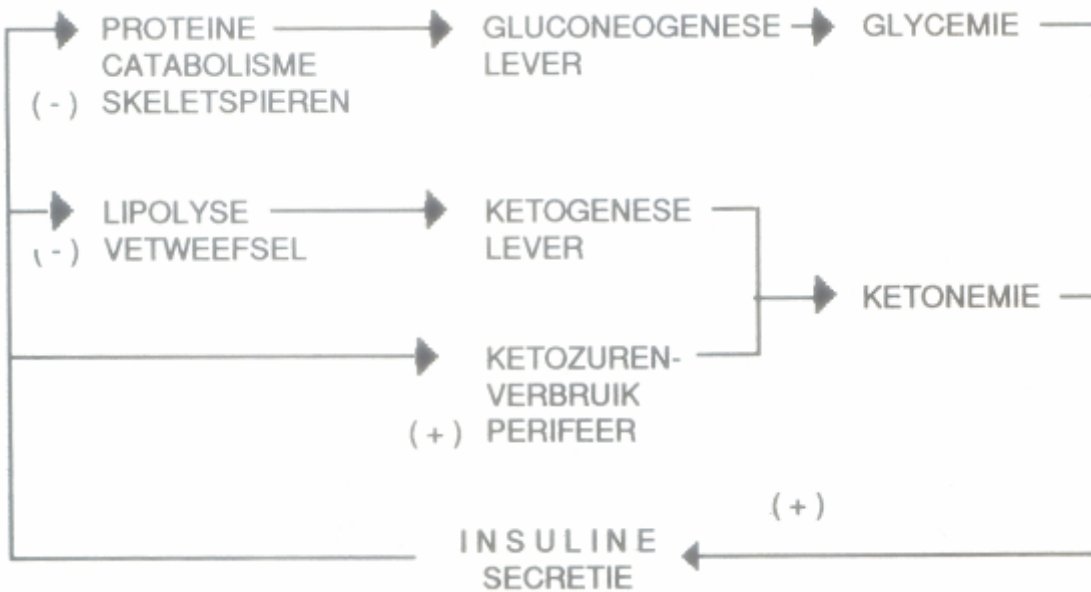
Schema 2a



Schema 2b



Schema 3



III. Fysiopathologie van insuline-tekort: diabetes mellitus

A. Definitie van Diabetes Mellitus

Diabetes is een syndroom dat gekenmerkt wordt door:

- 1) Chronische en acute afwijkingen in de stofwisseling van glucose, aminozuren en vetzuren, waarbij vooral de hyperglycemie het meest op de voorgrond treedt.
- 2) Chronische neuro-vasculaire afwijkingen, waarbij vooral macro- en micro-angiopathiën en polyneuritiden optreden.

De afwijkingen in de stofwisseling berusten steeds op een wanverhouding tussen insulinebehoefte en insulineproductie, waarbij ten opzichte van de behoefte de productie absoluut of relatief ontoereikend is.

De neuro-vasculaire afwijkingen blijken overwegend te berusten op de stofwisselingsstoornissen, en dus onrechtstreeks op het insuline-“tekort”, ofschoon hieromtrent geen volledige zekerheid heerst. Dit insuline-“tekort” kan alle gradaties aannemen, zodat ook alle gradaties in de ziekteverschijnselen bestaan; dit zowel tussen verschillende individus, als bij hetzelfde individu in functie van tijd en omstandigheden.

B. Mechanismen van het insuline-“tekort”

Insuline-“tekort” ontstaat telkens de behoefte aan werkzame insuline groter is dan de productie van insuline door de β -cellen van de pancreas. Hieruit blijkt dat een insuline-“tekort” kan optreden:

- 1) Bij normale behoefte, doch verminderde productie (absoluut tekort).
- 2) Bij verhoogde behoefte, met vermeerderde doch onvoldoende productie (relatief tekort).
- 3) Bij verhoogde behoefte en verminderde productie (absoluut tekort).

De mechanismen van verminderde secretiecapaciteit van de β -cellen zijn nog niet volledig bekend. Wel blijkt dat wat ook het mechanisme is, er steeds voor een bepaalde toename van de glycemie minder (en uiteindelijk geen) insuline gesecreteerd wordt! Eerst is de “snelle fase” van de secretie gestoord, en later gevolgd door stoornis in de “trage fase”.

De verminderde secretiecapaciteit van de β -cellen kan berusten op:

- 1) Een vermindering van het aantal β -cellen, waarbij de kliermassa en derhalve de hoeveelheid secretie gedaald zijn. Dit is zeker het geval bij type 1 diabetes (insuline-afhankelijke) (vroeger J.O.D.: Juvenile Onset Diabetes).
- 2) Een verminderde secretiecapaciteit van de individuele cellen; waarvoor een bepaalde glycemie stimulus per cel minder insuline produceert of de insuline, vooral in het begin, trager vrijkomt. Dit zou kunnen berusten op stoornissen in de secretiemechanismen zelf en/of op een verminderde gevoeligheid van de mechanismen die de glucosespiegels “voelen”, zoals glucosereceptoren of intracellulaire glucosegevoelige mechanismen. Sommige van deze stoornissen worden aangetroffen in type 2 (insuline-onafhankelijke) diabetes (vroeger M.O.D = Maturity Onset Diabetes).

De mechanismen van verhoogde behoefte kunnen overwegend tot twee grote groepen herleid worden, zonder dat deze elkaar evenwel uitsluiten:

- 1) Acute of chronische verhoging van de secretie van “hyperglycemiërende” hormonen, zoals corticoïden, groeihormonen, glucagon en catecholaminen.

Door hun invloed (zie II.B.1) gaan ze de glycemie doen stijgen: dit geschiedt ofwel door een verminderde opname van glucose (invloed op de permeabiliteit) en/of door een verhoging van de glucose vrijmaking door de lever (stimulatie van gluconeogenese en/of glycogenolyse).

Wanneer dit op chronische basis geschiedt, zoals bij tumoren van hypofyse of bijniercortex, zal de hyperglycemie een continue stimulatie uitlokken van de B-cellen waarbij uiteindelijk een uitputting van de B-cellen kan ontstaan. Dit is aan de basis van “secundaire” vormen van diabetes, zoals “steroïd-diabetes” en “hypofysaire diabetes”.

Wanneer dit op acute wijze geschiedt zal bij het normaal individu de hyperglycemie een verhoogde insulievrijmaking door de B-cellen veroorzaken. Bij diabetici daarentegen, waar

het insulineantwoord verzwakt is (bv. bij type 2) of zelfs geheel afwezig is (bv. bij type 1), zal de acute vrijmaking van de “hyperglycemiërende” hormonen een relatief insuline-tekort veroorzaken, die acute metabole verwickelingen (zoals hyperosmolair syndroom of diabetische ketoacidose) precipiteren. Zulke acute vrijmaking van “hyperglycemiërende” hormonen kan optreden bij elke “stress”, zowel van “psychische” aard (angst, schrik, bv. bij examens bij jonge diabetici, enz ...) als van “fysieke” aard (besmettingen, trauma's, cardio-vasculaire insulten, enz ...).

- 2) Verminderde perifere gevoeligheid ten opzichte van insuline, waarbij voor een bepaalde insulineconcentratie een geringere stimulatie van de stofwisselingsprocessen optreedt, of m.a.w. een zelfde effect op de stofwisselingsprocessen slechts bereikt wordt met hogere insulinespiegels. Men spreekt ook van “insuline-resistentie”. Zo een insuline-resistentie wordt aangetoond ter hoogte van vetcellen, skeletspiercellen en levercellen, en dit overwegend, doch niet steeds, bij zwaarlijvige obese personen. Het juiste mechanisme van deze verminderde celgevoeligheid ten opzichte van insuline is niet bekend, doch zou kunnen berusten (onder meer) op een vermindering (of abnormaliteit) van de insuline-receptoren van deze cellen.

Bij personen met een normale pancreas wordt deze verminderde perifere gevoeligheid gecompenseerd door verhoogde insuline-secretie. Doch bij personen met een beperkte secretiecapaciteit (zoals bv. bij een groot percentage van type 2 diabetici) kan de nochtans verhoogde insulinesecretie toch ontoereikend zijn waardoor diabetesverschijnselen optreden.

Vermindering van de obesitas kan in een groot percentage der gevallen de insulinegevoeligheid herstellen en derhalve de insulinebehoefte verminderen en normaliseren.

C. De energiestofwisseling bij Diabetes Mellitus

Wegens de fundamentele rol van insuline in de energiestofwisseling, zoals besproken in II. B. 3., is het begrijpelijk dat elk insuline-“tekort”, d.w.z. een wanverhouding tussen de insulinebehoefte en de insulinesecretie, wat ook de oorzaak ervan weze (zie II. B.), in min of meer belangrijke mate de energiestofwisseling zal storen, dit zowel in de “absorptiefase” als uiteindelijk ook in de “post-absorptiefase”.

Deze afwijkingen zullen praktisch afhankelijk zijn van de “graad” of de “omvang” van het insuline-“tekort”, waarbij alle gradaties kunnen optreden tussen een licht vertraagde insulineloslaten en een totale afwezigheid van insulinesecretie.

Praktisch kan men, in functie van de “graad” van insuline-“tekort” drie stadia in de stofwisselingsafwijkingen bij diabetes mellitus onderscheiden:

- ◆ Stadium I: Abnormale glucose (substraat) tolerantie
- ◆ Stadium II: Nuchtere hyperglycemie
- ◆ Stadium III: Keto-acidose

Deze indeling is natuurlijk kunstmatig en de verschijnselen vloeien continu in elkaar in functie van het acuut of progressief toenemende insuline-“tekort”.

1. Stadium I: Abnormale glucose (substraat) tolerantie

a) Algemene kenmerken

- 1) De insulineproductie in de post-absorptiefase is voldoende om de glycemie in deze fase normaal te houden; de feedbacks aangegeven in SCHEMA 3 zijn normaal, zodat er geen overproductie of abnormaal verbruik is van glucose (en andere substraten), en de glycemie tussen de maaltijden in (nuchter) normaal is.

- 2) In de absorptiefase is de insulineproductie wel voldoende om de “depot”-mobilisatie (glycogenolyse, gluconeogenese, proteïnecatabolisme en lipolyse) te remmen, doch min of meer onvoldoende om het “verbruik” van de opgenomen substraten (glucose, aminozuren en triglyceriden) normaal te laten verlopen.

De insulinespiegels stijgen niet hoog genoeg en/of niet snel genoeg, zodat de “verwerking” van de substraat “load” (belasting) trager en/of onvolledig geschiedt. De plasmaspiegels van de opgenomen substraten stijgen dan ook sterker en blijven langer hoog. Deze van de glucose en van de aminozuren kunnen aldus tijdelijk postprandiaal (na de maaltijd) de nierdrempel overschrijden, waardoor tijdelijk glucose en/of aminozuren in de urine verschijnen: GLUCOSURIE en AMINOACIDURIE.

OPMERKING: Normaal filtreren de vetten niet, zodat geen triglyceriden en andere lipiden in de urine verschijnen. Glucose en aminozuren filtreren volledig in de glomeruli van de nefronen, en worden normaal volledig terug opgenomen ter hoogte van de cellen van de proximale tubuli. Deze tubulaire reabsorptie is actief en kent een bepaalde maximale capaciteit per tijdseenheid: T_m (= transport maximum).

Voor glucose bedraagt T_m normaal, in functie van het type nefronen (heterogene populatie) 220 tot 330 mg/minuut; voor aminozuren varieert dit volgens het aminozuur.

Als de hoeveelheid glucose (of aminozuren) die per tijdseenheid gefiltreerd wordt (dit is de “load” die gelijk is aan glycemie (plasmaconcentratie) x glomerulaire filtratie (GFR), d.w.z. normaal ± 110 mg/min (0,9 g/l x 120 ml/min)) kleiner is dan de tubulaire T_m dan wordt al de glucose terug opgenomen, zodat geen glucosurie optreedt. Als de “load” groter wordt (bv. door hyperglycemie) dan de T_m , dan begint geleidelijk glucose in de urine te verschijnen, tot het maximum bereikt wordt, waarna al de overtollige glucose in de urine verschijnt. Gezien de constantheid van de GFR bij het normaal individu, zal de “load” de T_m beginnen overschrijden bij een glycemie van ongeveer 1,8 à 2,0 g/l, om maximaal te worden bij ongeveer 2,8 à 3,0 g/l. Bij zware nierziekten (zoals dit bij diabetici vaak het geval is), kan de GFR sterk dalen, waarbij dan, wegens de gedaalde “load”, de glucosurie slechts bij hogere glycemieën optreedt!

- 3) De onvoldoende insulineloslating bij “belasting” berust, in liet begin althans, enkel op een abnormaliteit van de “snelle” seeratiefase (zie II.B. 2. b)), terwijl de “trage” fase meestal of tijdelijk normaal blijft.
- 4) Dit stadium wordt meestal waargenomen bij type 2 (insuline-onafhankelijke) diabetes; ook, doch dan meestal kortstondig, bij type 1 (insuline-afhankelijke).

b) Glucose-stofwisseling in Stadium I

Wordt gekenmerkt door een vertraagde en/of verminderde cellulaire opname (in de glucose-afhankelijke weefsels en in de lever) van de door de darm geabsorbeerde glucose.

- 1) Lever: tijdens de doorgang door de lever wordt vanuit de vena portae een kleinere fractie van de aangevoerde glucose opgenomen (insuline-gebonden glucokinase en andere). Normaal wordt van een 100 g glucose “load” ongeveer 60% onmiddellijk door de lever opgenomen; in stadium I, minder dan dat, in functie van “tekort” aan insuline.
- 2) Periferie: er “ontsnapt” meer glucose aan de leveropname, zodat de perifere aanvoer, en derhalve de glycemie, meer toeneemt. Als daarenboven de perifere opname (ook insuline-gebonden, doch minder gevoelig dan leveropname) ook verminderd of vertraagd is, blijft de postprandiale hyperglycemie langer aanhouden en bereikt tevens hogere piekwaarden. wat duidelijk blijkt uit een orale glucose- belastingstest.

3) Glucosurie: als de postprandiale hyperglycemie de nierdrempel overschrijdt ontstaat glucosurie, en dit zodra de "load" de nier " T_m " overtreft.

c) Aminozuur-stofwisseling in Stadium I

Wordt gekenmerkt door verminderde aminozuurtolerantie en verminderd proteïne-anabolisme, vooral in de skeletspieren. De "aanvulling" van de proteïnedepots van de skeletspieren (die in de postabsorptiefase gemobiliseerd worden als aminozuurbron voor de gluconeogenese (zie 11. B. 3. d)) tijdens de "absorptiefase" is vertraagd en verminderd, ten gevolge van de gestoorde opname van aminozuren, die insuline-gebonden is. Vooral gestoord is de opname van "vertakte" aminozuren (Valine-Leucine-Isoleucine) waarvan de plasmaspiegels, samen met deze van andere aminozuren, hoger blijven en dit ook voor langere tijd.

Deze hoge aminoacidemie heeft twee gevolgen:

- 1) Het al dan niet verschijnen van aminozuren in de urine (amino-acidurie), als de nier T_m overschreden wordt.
- 2) Het vermeerderd opnemen van de aminozuren (inclusief de "vertakte") in de lever (niet-insuline gebonden), waar ze na desaminatie en omzetting tot pyruvaat, overwegend geoxydeerd worden als energiebron.

Door het overwicht van catabolisme (post-absorptiefase) op het anabolisme (verminderd "herstel" in absorptiefase) ontstaat er zelfs bij licht insuline-"tekort" spieratrofie en spierzwakte (asthenie); er wordt, wegens desaminatie in beide fasen, meer ureum gevormd en de stikstof balans wordt negatief.

d) Triglyceriden- stofwisseling in Stadium I

Wordt overwegend gekenmerkt door min of meer aanhoudende verhoging van de triglyceriden in het bloed (hypertriglyceridemie) ten gevolge van de min of meer vertraagde "afbraak" van de chylomicronen (het plasma blijft na vetinname urenlang troebel) (hyperchylomicronemie). Dit berust overwegend op de verminderde werking (insuline-gebonden) van de Lipoproteïne-lipase.

e) Klinische verschijnselen in Stadium I

Deze zijn in dit stadium nog zeer beperkt:

- 1) Postprandiale hyperglycemie met al dan niet glucosurie.
- 2) Postprandiale hyperaminoacidemie (onder meer "vertakte- aminozuren) met al dan niet aminoacidurie.
- 3) Postprandiale hypertriglyceridemie (of hyperchylomicronemie).
- 4) Weinig invloed op vochtverlies of vochtinname.
- 5) Spieratrofie en spierzwakte (asthenie).

2. Stadium II: Nuchtere hyperglycemie

a) Algemene kenmerken

- 1) In de absorptiefase is de insulineproductie quasi totaal onvoldoende om het "verbruik" van de opgenomen substraten te laten doorgaan, weliswaar van de insuline-afhankelijke reacties. Ten opzichte van de (reeds gestegen) plasmawaarden van glucose, aminozuren en triglyceriden van de postabsorptiefase, gaan deze nog veel meer en veel langer stijgen in Stadium II, dit in functie van het sterker insuline "tekort". Dit heeft tot gevolg dat glucosurie, amino-acidurie en hyperchylomicronemie veel intenser en ook veel langer zullen aanhouden (zelfs permanent kunnen zijn bij zwaar insuline-"tekort". Bij lichte tekorten kan de insulinesecretie nog voldoende zijn om in de absorptiefase, zoals in Stadium I, de "depot"-mobilisatie wat te remmen, doch meestal is dit niet het geval, zeker wat betreft lipolyse, gluconeogenese en proteïne-catabolisme.

- 2) In de post-absorptiefase is de insulinesecretie ook onvoldoende om de “depot”-mobilisatie binnen normale perken te houden zoals dit wel het geval was in Stadium I. De “depot”-mobilisatie is te groot in functie van de glucosebehoefte. Praktisch ziet men dat een bepaalde glycemie minder insuline vrijmaakt of anders gezegd, dat een hogere glycemie “getolereerd” wordt zodat feedback-mechanismen van lipolyse, gluconeogenese, proteïncatabolisme en ketogenese zich instellen op een hoger niveau van glycemie. Het gevolg van deze verhoogde “depot”-mobilisatie is dat in de post-absorptiefase (M.a.w. nuchter) hyperglycemie, hyperamino-acidemie en hyperlipidemie (triglyceridemie) aangetroffen worden, waarbij zelfs uiteindelijk “nuchter” glucosurie en amino-acidurie kunnen aanwezig zijn.
- 3) De onvoldoende insulinesecretie berust hier niet enkel, zoals in Stadium I, op een stoornis in de “snelle”, doch ook in de “trage” secretiefase.
- 4) Dit stadium wordt overwegend aangetroffen bij type 1 (insuline-afhankelijke) diabetes en bij zware type 2 (insuline-onafhankelijke) (waarbij dan wel insuline noodzakelijk kan worden bij de therapie).

b) Glucose-stofwisseling bij Stadium II

Wordt niet enkel gekenmerkt door een verminderde cellulaire opname in de glucose-afhankelijke weefsels en de lever, (zoals in Stadium I, doch in sterkere mate) doch ook door een quasi continue productie van glucose door de lever, vooral door gluconeogenese. De lever produceert in feite glucose zowel in de “post-absorptiefase” (en dan in overmaat) als in de “absorptiefase”, en de in overmate geproduceerde glucose evenals de in de “absorptiefase” uit de voeding opgenomen glucose, worden in geringere mate in de periferie verbruikt. In functie van de graad van hyperglycemie (boven of onder de nierdrempel), kan glucosurie ontstaan. Deze glucosurie zal natuurlijk postprandiaal veel sterker zijn dan in Stadium I, en kan, als de “nuchtere” hyperglycemie de drempel van de nieren overschrijdt, zelfs permanent worden!

c) Amino-zuren-stofwisseling bij Stadium II

Niet enkel worden in de “absorptiefase” nog minder aminozuren (vooral “vertakte”) in de spiercellen opgenomen en omgezet tot proteïnen, doch zowel in de “absorptiefase” als in de “post-absorptiefase” worden in overmaat spierproteïnen afgebroken (proteïncatabolisme). Er is een verhoogd aanbod van alanine (en andere aminozuren) aan de lever, waar na desaminatie en omzetting tot pyruvaat, het koolwaterstofskelet tot glucose omgezet wordt (gluconeogenese).

Dit veroorzaakt:

- 1) Een quasi permanente hyperaminoacidemie (vooral in de “absorptiefase” met al dan niet (permanente) aminoacidurie).
- 2) Een verhoogde ureumexcretie door de verhoogde desaminatie van de aminozuren in de lever.
- 3) Sterke spieratrofie door combinatie van verminderd anabolisme (absorptiefase) en verhoogd catabolisme (in beide fasen).
- 4) Negatieve stikstofbalans en verhoogde urinaire stikstofuitscheiding (ureum + aminozuren).

d) Triglyceriden-stofwisseling in Stadium II

Wordt gekenmerkt door sterke toename van de triglyceriden, de NEFA's en de keto-zuren in het plasma.

De hypertriglyceridemie die permanent is, wordt veroorzaakt door een combinatie van verminderde lipogenese in de vetweefsels en verhoogde lipogenese in de lever.

Door de verminderde lipoproteïne-lipase activiteit (insulinegebonden) van de vetweefselcapillairen worden minder triglyceriden gehydrolyseerd, zowel uit de chylomicronen

(vandaar hyperchylomicronemie) als uit de VLDL (vandaar hyper-VLDL). Deze VLDL worden in overmaat gevormd in de lever, niet uit glucose of aminozuren (zoals geschiedt als er veel insuline is in de absorptiefase), doch uit "gerecycleerde" NEFA's (lipogenese) die massaal de lever bereiken (zie verder en SCHEMA 2). Daarenboven wordt de resynthese van triglyceriden in de vetcellen geremd door gebrek aan glycerofosfaat, dat normaal ontstaat uit glucose, waarvan de opname, in de vetcellen insuline-gebonden is.

De verhoogde NEFA-spiegels worden veroorzaakt door de verhoogde lipolyse in de vetweefsels (insuline vermindering activeert de microsomale lipase). De NEFA-spiegels zijn slechts 2 à 3 maal toegenomen, doch wegens de snelle turnover, betekent dit een massale aanvoer van vetzuren.

Deze vetzuren hebben het volgende lot:

- 1) Zij worden (in functie van energiebehoefte en onder meer van fysieke activiteit) opgenomen in alle perifere niet-glucoseafhankelijke weefsels (samen met ketozuren) als energiebron.
- 2) De rest wordt opgenomen in de lever en geactiveerd tot Acyl-CoA.
Dit Acyl-CoA gaat twee wegen uit:
 - ✓ In het cytoplasma: heropbouw tot triglyceriden met binding van apoproteïnen tot VLDL die in de bloedbaan afgeleverd worden (zie hierboven; = hypertriglyceridemie).
 - ✓ In de mitochondriën: door activatie van carnitine-acyl-carnitine-transferase (CAT) (SCHEMA II) en met achtereenvolgens bèta-oxydatie tot acetaat (en energielevering onder meer voor gluconeogenese, en aldus het stilleggen van de Krebscyclus) en vorming van ketozuren (ketogenese) uit acetaat.

De hyperketonemie wordt veroorzaakt door de stimulatie van de ketozurenvorming in de lever, over acetaat heen, zelf ontstaan na bèta-oxydatie uit vetzuren.

De ketonemie stijgt meestal minder dan 20 x (van normaal ongeveer 0,1 mmol/l = 1 mg/100 ml tot minder dan 2 mmol/l = 20 mg/100 ml), zodat de gefiltreerde ketozuren quasi volledig door de niertubuli (T_m drempel \pm 2 mmol/l) terug opgenomen worden en derhalve geen of beperkte ketonurie optreedt.

De beperkte toename van de ketonemie berust op het feit dat ketogenese en perifeer ketozurenverbruik in evenwicht komen, dit waarschijnlijk onder invloed van zelfs lage spiegels, insuline.

Het blijkt inderdaad dat ketozuren een belangrijke stimulus vormen voor insulineloslatting. Als nog insuline voorhanden is kan aldus de ketonemie binnen bepaalde perken gehouden worden, door:

- ✓ Het perifeer verbruik van ketozuren, vooral door niet-glucoseafhankelijke weefsels, te bevorderen.
- ✓ De ketogenese te regelen; dit zou geschieden door de lipolyse (en derhalve de aanvoer van NEFA's naar de lever) en de NEFA-oxydatie (in de levermitochondriën) te remmen.

De afwijkingen in de triglyceriden-stofwisseling komen niet tot uiting in de urine, aangezien noch chylomicronen, noch VLDL gefiltreerd worden, en aangezien de ketozurentoename in het plasma van die omvang is dat weinig of geen ketonurie optreedt.

e) Klinische verschijnselen in Stadium II

In dit stadium zijn de verschijnselen van diabetes zeer duidelijk:

- 1) Continue hyperglycemie met al dan niet permanente glucosurie.
- 2) Continue hyperamino-acidemie met al dan niet amino-acidurie.
- 3) Beperkte ketonemie en meestal geen ketonurie.

- 4) Polyurie (= toegenomen urinair volume) wegens urinaire uitscheiding van glucose (en ± aminozuren) die osmotisch actief zijn, zodat een “osmotische diurese” ontstaat (concentratievermogen van de nieren beperkt, normaal tot 1000 à 1200 mOsm/l).
- 5) Polydipsie (=toegenomen inname van water). Wegens verhoogd urineverlies (polyurie) moet vochttoevoer in evenredigheid toenemen om dehydratie te vermijden, dit via verhoogd “dorst”-gevoel.
- 6) Polyfagie (= verhoogd voedsel(substraat)-inname). Mechanisme onzeker, doch berust waarschijnlijk op ontregeling van “eetlust” en “verzadigingscentra” in hypothalamus, waarvan de activiteit afhangt van intracellulaire glucoseconcentratie. De opname van glucose in deze cellen blijkt (in tegenstelling tot de andere hersencellen) insulinegebonden. Bij insulinetekort is derhalve de intracellulaire glucoseconcentratie van de “eetlust”-centra laag, ondanks hoge extracellulaire concentratie. De lage intracellulaire concentratie prikkelt de eetlust.
- 7) Spieratrofie en spierzwakte: door daling van anabolisme en stijging van catabolisme. Gepaard gaande met moeheid.
- 8) Vermindering van de vetdepots: door daling van de lipogenese en stimulatie van de lipolyse.
- 9) Vermagering: te wijten aan een combinatie van beide hierboven vermelde verschijnselen.

Dit stadium kan min of meer acuut (meestal over enkele dagen) en in bijzondere omstandigheden evolueren tot het “hyperosmolair syndroom” (zie III.D.).

3. Stadium III: Keto-acidose

a) Algemene kenmerken

- 1) Dit stadium wordt gekenmerkt door een totale “afwezigheid” van werkzame insuline, hetzij dat absoluut geen insuline meer gevormd wordt (totale destructie van de B-cellen) of dat het weinige insuline dat geproduceerd wordt zijn activiteit niet kan uitoefenen wegens de aanwezigheid van “hyperglycemiserende” hormonen, zoals corticoïden, groeihormoon, glucagon en catecholaminen (type 1 en zeer zwaar type 2, met verwickelingen).
- 2) De terugslag op de stofwisseling van glucose, aminozuren en triglyceriden is kwalitatief analoog als deze beschreven in Stadium II, kwantitatief zijn ze echter veel intenser.
- 3) Aldus is er een zeer intense en permanente hyperglycemie met glucoserie, hyperaminoacidemie en aminoacidurie, die berusten op een verminderde “verwerking” van de ingenomen substraten, doch vooral op een ongebreidelde (“unchecked”) mobilisatie van de depots, waarbij massale lipolyse, proteolyse, gluconeogenese en ketogenese optreden.
- 4) Naast de nog sterker toegenomen glucosevorming door de lever (met sterk proteïne-catabolisme en sterke gluconeogenese), komt vooral de zeer hoge ketonemie op de voorgrond.

b) Glucose, Aminozuren en Triglyceriden-stofwisseling in Stadium III

Analoog kwalitatief aan wat beschreven is in Stadium II, doch intenser.

c) Ketonemie in Stadium III

De ketonemie kan zeer hoge waarden bereiken in Stadium III vooraleer de patiënt sterft in “coma”. Deze hoge concentraties zijn niet enkel te wijten aan hemoconcentratie door dehydratie, doch vooral aan een absolute toename van de hoeveelheid ketonen in het extracellulair midden. Deze kunnen tot 10 à 20 mmol/l bereiken (normaal 0,1 mmol/l!), zonder rekening te houden met een massale productie van aceton, die uitgedamd wordt. (Aceton is het spontaan decarboxylatieproduct van keto-zuren, het heeft geen invloed op het zuur/base- evenwicht, doch wegens zijn vetoplosbaar karakter blijft het zeer lang in het lichaam, vooral in vetweefsel). De keto-zuren worden aangetroffen als acetaanzuur en zijn gereduceerd derivaat, het β -hydroxy-boterzuur.

In normale omstandigheden is de verhouding 25% aceetazijnzuur en 75% B-hydroxy-boterzuur, doch bij sterke ketogenese en lipolyse, met massale B-oxydatie, worden grote hoeveelheden NADH gevormd, waardoor proportioneel meer B-hydroxy-boterzuur ontstaat, met ratio's gaande tot 1 op 6.

Deze zeer hoge ketozurenspiegels zijn het gevolg van een combinatie van:

- 1) Een ongebreidelde ketogenese door de levercellen, samen met massale lipolyse (NEFA-vorming) en massale B-oxydatie van NEFA's.
- 2) Een verminderd perifeer "verbruik" van de gevormde ketozuren door de niet-glucose-afhankelijke weefsels.

Beide berusten waarschijnlijk op het wegvallen van de regulerende rol van insuline, zoals beschreven onder Stadium II en SCHEMA 3. Door de totale afwezigheid van "actieve" insuline, zal geen invloed kunnen uitgeoefend worden op de vorming en het verbruik van de ketozuren.

Deze zeer hoge ketonemie heeft twee gevolgen:

- ♦ Kelonurie: zolang de nieren functioneren zal de gefiltreerde "load" ketozuren (concentratie x GFR) de tubulaire T_m overschrijden (de "drempel" ligt rond 2 mmol/l) en ketozuren zullen derhalve massaal in de urine verschijnen: ketonurie. De ketonurie verhoogt de osmotische diurese en derhalve de polyurie, doch de grootste fractie verlaat het lichaam als natrium- en kaliumzouten, zodat de ketonurie ook gepaard gaat met een groot electrolietenverlies (zie III. D.).
- ♦ Metabole acidose: aceetazijnzuur (pk 3.3) en β -hydroxyboterzuur (pk 4.7) zijn volledig gedissocieerd bij pH 7.4 (normaal bloed en ECV pH), zodat zij als natriumzout in het ECV (en het bloed) aanwezig zijn; zij worden inderdaad gebufferd in het plasma door NaHCO_3 met vorming van het natriumzout en koolzuur dat uitgeademd wordt. De daling van het bicarbonaat, even sterk als de ketonemie (bicarbonaat kan dalen van 25 mmol/l tot minder dan 10 mmol/l!) komt overeen met een metabole acidose. Bij lichte kortdurende acidose kan ze renaal en ventilatoir gecompenseerd worden, doch de compensatiemechanismen zijn beperkt en meestal ontoereikend (zie III. D.).

Overzicht van de insulinesecretie en glucosestofwisseling tijdens de absorptiefase in functie van het insulinetekort

	Stadium I Glucose-intolerantie	Stadium II Nuchtere hyperglycemie	Stadium III Keto-acidose
Insulinesecretie			
"Snelle"	gedaald	gedaald	sterk gedaald
"Trage"	normaal	gedaald	sterk gedaald
Glucoseopname			
Lever	gedaald	gedaald	sterk gedaald
Periferie ⁽⁴⁾	normaal of gedaald	gedaald	sterk gedaald
Glucoseoutput			
Lever	normaal	verhoogd	sterk verhoogd

D. Acute metabole verwikkelingen (Diabetes coma)

1. Algemene gegevens

Diabetes Mellitus kan bij acute toename van de insulinebehoefte en/of brutale vermindering van het insuline-aanbod (bv. bij niet toedienen van insuline in geval van insuline-afhankelijke diabetes), op korte tijd (van enkele dagen tot zelfs enkele uren) aanleiding geven tot zware neurologische afwijkingen die kunnen leiden tot coma en dood ("Diabetes Coma").

⁴ in insuline-afhankelijke (glucose-onafhankelijke) weefsels; geen invloed van insuline op glucose-opname in glucose-afhankelijke weefsels (hersenen, bloedcellen, ...).

Deze situatie wordt gekenmerkt door:

1) Laboratorium:

- ✓ hypertone dehydratatie van EC-volume en IC-volume
- ✓ hyperglycemie (min of meer sterk)
- ✓ hyperketonemie (min of meer sterk)

2) Klinisch:

- ✓ polyurie en polydipsie (dagen of uren vooraf)
- ✓ emesis (braken) (enkele uren vooraf)
- ✓ neurologische afwijkingen:
 - bewustzijnsvermindering: van licht tot diep, dit is van stupor tot coma
 - motorische en sensorïële afwijkingen die tal van neurologische afwijkingen kunnen mimeren: zowel excitatie als depressie, bv. gezichtsstoornissen, verlammingen, stuipen (zelfs epilepsie "Grand Mal") hallucinaties enz...
- ✓ cardio-vasculaire afwijkingen: tachycardie, hypotensie, gaande tot circulatoire shock
- ✓ Kussmaul ademhaling (diep en ± snel)

Alle gradaties kunnen hierbij optreden, doch in de meeste gevallen kan men wat betreft glycemie en ketonemie twee uitersten onderscheiden:

1) Zeer hoge glycemie + lage ketonemie: hyperosmolair syndroom

2) Minder hoge glycemie + hoge ketonemie: keto-acidose syndroom.

2. Keto-acidose versus hyperosmolair syndroom

De voornaamste verschillen tussen beide syndromen kunnen als volgt samengevat worden:

	Normaal	hyperosmolair syndroom	keto-acidose syndroom
Glycemie	< 1 g/l	zeer hoog > 6 g/l (tot 50 g/l!)	minder hoog < 6 g/l
Ketonemie	< 0,02 mmol/l	< 2 mmol/l	> 2 mmol/l (tot 10 mmol/l)
Osmolariteit	300 mOsm/l	> 350 mOsm/l	< 350 mOsm/l

Kenmerkend is dat de graad van depressie van het bewustzijn vooral bepaald wordt door de graad van hyperosmolariteit, waarbij de aanzuring (pH daling van het ECV) een additieve rol speelt. Zo zal bij een bepaalde hyperosmolariteit de patiënt bij hyperosmolair syndroom nog tamelijk helder van geest zijn, terwijl bij keto-acidose hij reeds stuporeus is.

graad van bewustzijn	hyperosmolair	keto-acidose
helder (±)	330-340 mOsm/l	320 mOsm/l
Stuporeus	340-380 mOsm/l	320-350 mOsm/l
Comateus	380 mOsm/l	350 mOsm/l

Hyperosmolair syndroom wordt vooral aangetroffen bij zware of middelzware type 2 (insuline-onafhankelijke) diabetici, d.w.z. bij patiënten die nog voldoende insuline bezitten om de ketogenese te kunnen regelen, doch niet voldoende om de glucosevorming te remmen (zie Stadium II van diabetes).

Keto-acidose syndroom wordt vooral aangetroffen bij type 1 (insuline-afhankelijke) diabetici, d.w.z. bij patiënten die geen voldoende insuline bezitten, noch om de glucosevorming, noch om de ketogenese te remmen (zie Stadium III van diabetes).

3. Factoren die diabetes coma uitlokken

Algemeen zal "diabetes coma" uitgelokt worden (praktisch zelfs bij niet-diabetici of bij niet-gediagnosticeerde diabetici) in al de situaties waarbij bij glucose-inname (vaak bij infusen met 5% glucose) de insulinesecretie "absoluut" en/of "relatief" onvoldoende is. Dit laatste geval vooral bij

acute vrijmaking van “hyperglycemiërende” hormonen, zoals corticoïden, groeihormoon, catecholaminen, glucagon.

Zoals reeds gezien, komen de meeste van deze hormonen vrij bij acute stress-situaties: dit geldt zowel voor psychische stress (emoties, spanning) als voor fysieke stress (infecties, trauma's (accidentele of heelkundige), ardio-vasculaire insulten (infarcten, ictus apoplecticus ...), brandwonden, enz ...). Ook therapie met corticoïden kan een “diabetes coma” precipiteren.

De ratio insuline/hyperglycemiërende hormonen bepaalt uiteindelijk hoeveel insuline “effectief werkzaam” is, en derhalve in welke mate lipolyse, gluconeogenese en ketogenese nog kunnen tegengewerkt worden. Als het insulinetekort (absoluut of relatief) beperkt is, ontwikkelt zich een hyperosmolair syndroom; als het tekort absoluut of zeer sterk is, ontwikkelt zich een keto-acidose syndroom.

Bij type 1 diabetes is de voornaamste complicatie keto-acidose, meestal ofwel door het niet op tijd toedienen van de insuline (vooral patiënten die reeds lang op insuline staan zijn hiervoor zeer gevoelig, omdat de secretiecapaciteit van endogene insuline progressief daalt naarmate langer insuline toegediend wordt), ofwel door acute toename van de behoefte zoals bij emotie, trauma of besmetting, bij toediening van een wel bepaalde dosis insuline.

Bij type 2 diabetes is de voornaamste complicatie hyperosmolair syndroom, omdat meestal voldoende insuline voorhanden is, doch bij zeer intense stress kan ook een keto-acidose syndroom optreden. De uitlokkende factor is hier vaak een cardio-vasculair insult (dat trouwens vaker optreedt door de vasculaire complicaties van diabetes (zie II. E.) bij oudere bekende of latente diabetici). Wegens bv. het optreden van neurologische afwijkingen door ictus apoplecticus kunnen de verschijnselen van het hyperosmolair syndroom vaak over het hoofd gezien worden; dikwijls kunnen ze ook geprecipiteerd worden als men de soms half-bewuste patiënten oplossingen met 5% glucose toedient, om ze te rehydrateren (normaal stijgt hierdoor de glycemie niet, omdat door insulineloslatting de glucose onmiddellijk in de cellen opgenomen wordt; bij diabetici is dit niet het geval en neemt de glycemie daarentegen nog sterker toe!).

Bij zeer intense stress (brandwonden bij kinderen bv. zware septicemie, enz ...) kan zelfs bij niet-diabetici, het hyperosmolair syndroom uitgelokt worden.

4. Mechanismen van diabetes coma

Fundamenteel liggen twee mechanismen aan de basis van de neurologische afwijkingen die uiteindelijk leiden tot de dood van de patiënt, indien niet drastisch therapeutisch ingegrepen wordt:

- a) Hypertone dehydratie van extra- en vooral intracellulair midden met zware stoornissen in de functie van de hersenen al dan niet samen met circulatoire hypovolemische shock. Dit zowel bij hyperosmolair als keto-acidose syndroom.
- b) Onvoldoende gecompenseerde metabole acidose met acidemie (daling van de pH van het ECV) en derhalve depressie van hersenfuncties. Dit overwegend bij keto-acidose, doch ook bij shock door bijkomende melkzuuracidose.

a) Hypertone dehydratie

Ontstaat zowel bij hyperosmolair als keto-acidose syndroom fundamenteel door een wanverhouding tussen waterinname en waterverlies door osmotische diurese en braken, waarbij daarenboven het waterverlies groter is dan het elektrolytenverlies.

De normale osmolariteit wordt bepaald door de osmotisch actieve partikels: normaal in het ECV Natrium en de overeenkomstige anionen, ureum (BUN) en glucose. Praktisch is de normale

osmolariteit ± 290 mOsm/l, of $2 \times \text{Na}^+ + 10$ (BUN + Glucose, elk ± 5) of $2 \times 140 + 5 + 5 = 290$ mOsm/l. Glucose (MG 180) is niet gedissocieerd zodat $1 \text{ mmol} = 1 \text{ mOsm}$; daar $1 \text{ gram glucose} = 5,5 \text{ mOsm}$, zal elke toename van de glycemie met 1 g/l de osmolariteit doen stijgen met $5,5 \text{ mOsm/l}$.

Bij een glycemie van 10 g/l zal de osmolariteit van het ECV derhalve gelijk zijn aan: $2 \times 140 + 5 + 55 = 340 \text{ mOsm/l}$.

Deze hypertoniciteit van het ECV kan niet blijven bestaan in aanwezigheid van de normale ICV osmolariteit (290 mOsm/l). Er zal inderdaad water aangetrokken worden vanuit het ICV, met als gevolg (als evenwicht kan intreden) gelijke toniciteit van beide compartimenten, doch met expansie van het ECV-volume en inkrimping van het ICV-volume.

ICV hypertoniciteit veroorzaakt ADH-loslating (dit beperkt het waterverlies renaal), doch vooral een gevoel van DORST, waardoor water ingenomen wordt (als het kan) om de toniciteit te herstellen.

De hyperglycemie veroorzaakt niet enkel een shift van water van ICV naar ECV, doch tevens een osmotische diurese.

Het urinair verlies van glucose gaat gepaard met een verlies van water én van elektrolyten, overwegend natrium, waarbij echter het waterverlies groter is dan dat van elektrolyten. Het waterverlies veroorzaakt derhalve een hypertoniciteit van zowel extra- als intracellulair midden, dat enkel gecompenseerd kan worden door waterinname, zoals hierboven reeds vermeld, via dorstgevoel.

Praktisch kan het water- en elektrolytenverlies bij osmotische diurese beschouwd worden als de som van een zuiver water-verlies en van een isotoon NaCl-verlies, waarbij het eerste evenredig verdeeld is over ECV ($1/3$) en ICV ($2/3$), en het tweede beperkt is tot het ECV. Hoe groter het aandeel van het ECV-verlies (of m.a.w. hoe groter het natriumverlies) hoe groter de kansen voor hypovolemische shock; daarentegen hoe groter het ICV-verlies (of m.a.w. hoe groter het waterverlies) hoe groter de kansen voor neurologische afwijkingen.

Uit wat voorafgaat blijkt dat de ECV (en derhalve ICV) hypertoniciteit berust:

- 1) op een absolute toename van het glucosegehalte van het ECV en
 - 2) op de osmotische diurese, waarbij het waterverlies het elektrolytenverlies overtreft.
- Enkel een voldoende vochtinname kan deze hypertoniciteit compenseren.

Dit verklaart waarom "diabetes coma" voorafgegaan wordt door intense polyurie en polydipsie, zodat tijdelijk neurologische en/of cardio-vasculaire afwijkingen uitgesteld worden. Vaak is echter de vochtopname ontoereikend, dit ofwel omdat de inname onvoldoende is en/of omdat de cellulaire hypertoniciteit (en de acidose) snel leidt tot BRAKEN waardoor de orale vochtinname inefficiënt wordt.

Onvoldoende vochtopname samen met overdreven vochtverlies (diurese + braken) kan leiden tot dehydratatie van ECV en ICV en verdere hypertoniciteit. Vaak is de vochtinname onvoldoende (dit vooral bij hyperosmolair syndroom bij type 2 diabetici of prediabetici) omdat de patiënten het vocht niet kunnen vragen (stuporeuze of subcomateuze patiënten, bv. na beroerte of infarct) of niet krijgen of zelf kunnen nemen. Daarenboven zal het toedienen van infusen met 5% glucose om de patiënten te rehydrateren zoals reeds gezegd, het proces kunnen precipiteren. Bij type 1 diabetici met keto-acidose zal het proces sneller evolueren en zal braken wegens de acidose en de acidemie ook zeer vroeg optreden, met de gevolgen van dien.

b) Metabole acidose en acidemie

Ontstaat overwegend bij keto-acidose syndroom door de massale produktie van ketozuren (aceetazijnzuur en B-hydroxyboterzuur), die de compensatiemechanismen (renale H^+ secretie,

CO₂ uitwissing door hyperventilatie en weefselbuffering) overtreft. Soms addeert zich daaraan melkzuuracidose bij het optreden van een circulatoire shock en derhalve onvoldoende weefselperfusie.

Wij hebben reeds gezien dat:

- 1) De ketozuren in het ECV gebufferd worden ten koste van Natriumbicarbonaat, zodat een "bicarbonaat schuld" (of metabole acidose) ontstaat.
- 2) Als de ketonemie ongeveer de 2 mmol/l overschrijdt, de tubulaire reabsorptie T_m overtroffen wordt en ketonurie ontstaat.

Als ketozuren of andere niet-vluchtige zuren, het lichaam zouden verlaten als natriumzouten, dan zou het lichaam progressief armer worden aan bicarbonaat en natrium. Daarom wordt normaal ter hoogte van de distale niertubuli de "bicarbonaatschuld" hersteld door secretie in het lumen van H⁺ die uitgewisseld worden voor Na⁺ en met telkens "regeneratie" van een HCO₃⁻ aldus wordt voor elk proton dat in het lumen gesecreteerd wordt een NaHCO₃ molecule in het ECV gebracht.

De H⁺ die aldus in de urine verschijnen zijn voor een zeer kleine fractie (enkele micromolen) als dusdanig vrij aanwezig (minimale urine pH rond 4,5 à 4,7 of ongeveer 40 μmol/l; voor de overgrote meerderheid (meer dan 99,99%) zijn ze gebonden aan geconjugeerde basen (B⁻) die in de urine uitgescheiden worden (in functie van hun pK) (hier bv. B-hydroxy-boterzuur, dat gedeeltelijk als zuur kan uitgescheiden worden wegens pK 4,7) en ook aan NH₃ met vorming van NH₄⁺ zodat ammoniumzouten in plaats van natriumzouten in de urine verschijnen. Normaal is de H⁺ productie door de distale tubuli (of m.a.w. de bicarbonaat-"neogenese": NH₄⁺ geconjugeerde basen) meer dan toereikend om de bicarbonaat-"schuld" te dekken. De maximale H⁺ secretiecapaciteit van de distale tubuli bedraagt (evenwel na enkele dagen belasting) ongeveer 500 mmol/dag of ongeveer 20 mmol/uur).

Bij keto-acidose is de omvang der productie van de ketozuren zeer groot (niet bijgerekend de massale omzetting tot aceton); bij zware gevallen kan aldus de H⁺ productie (als ketozuren door de lever) de 5 mmol per minuut overschrijden!

Hieruit blijkt dat de renale uitscheiding van zouten en ketozuren de H⁺ secretiecapaciteit van de nieren (max. 20 mmol/uur) ver te boven gaat. Hieruit volgt dat het grootste deel van de ketozuren het lichaam verlaat als natrium en ook (door gewone uitwisseling distaal van Na⁺ voor K⁺) als kaliumzouten.

Dit heeft een aantal belangrijke gevolgen:

- 1) Er ontstaat een metabole acidose omdat de "bicarbonaatschuld" niet kan hersteld worden door evenredige "regeneratie" van bicarbonaat. De bicarbonaatconcentratie in het ECV kan aldus dalen tot minder dan 10 mmol/l (in plaats van normaal 24-26 mmol/l). Dit wordt partieel gecompenseerd door twee mechanismen:
 - ✓ Tissulaire buffering: met opname van H⁺ door de weefsels en genereren van HCO₃⁻ in het ECV en ook overgang van K⁺ van ICV naar ECV. Er ontstaat echter geen hyperkaliemie, omdat er, zoals gezien, door de ketonurie een belangrijk urinair K⁺ verlies optreedt. Wel ontstaat er een kaliumdepletie van het lichaam dat verschillende honderden (200 tot 600) mmol kan bedragen! Deze tissulaire buffering is evenwel beperkt en belet de HCO₃⁻ daling uiteindelijk niet.
 - ✓ Ventilatoire hypocapnie (of respiratoire alkalose): de toenemende H⁺ concentratie in het ECV stimuleert progressief de ventilatie langs de arteriële chemoreceptoren om (glomus caroticum). Door deze hyperventilatie wordt overmatig CO₂ uitgewassen en ontstaat een daling van de arteriële pCO₂ (hypocapnie), zodat de ratio H₂CO₃ (bepaald door de pCO₂) op HCO₃⁻ in het ECV en derhalve de H⁺ concentratie minder gaat stijgen. De ventilatoire

hypocapnie is echter beperkt en kan ook de stijging van de H^+ concentratie in het ECV uiteindelijk niet beletten.

De metabole acidose wordt derhalve slechts partieel gecompenseerd, zodat de ECV pH toch daalt en acidemie optreedt, met deprimerende invloeden op alle vitale functies: zenuwstelsel, myocard, enz...

- 2) Daar de ketozuren osmotisch actief zijn, vermeerderen ze samen met de glucosurie de osmotische diurese en derhalve het water- en elektrolytenverlies. Daar ze daarenboven grotendeels uitgescheiden worden als natriumzouten (naast kaliumzouten) verhogen ze het natriumverlies en dus de inkrimping van het ECV, met grotere kansen tot circulatoire shock.
- 3) Er ontstaat een belangrijke depletie van het lichaamsnatrium (uit ECV) en kalium (uit ICV). Door groter waterverlies dan natriumverlies enerzijds, en anderzijds door overgang van kalium van ICV naar ECV, komt het verlies aan natrium en kalium niet steeds tot uiting in veranderingen van de concentratie van beide kationen in het plasma: deze is zeer variabel en zeker geen maatstaf voor het kalium- en natriumgehalte van het lichaam (body content)!

E. Chronische neuro-vasculaire verwikkelingen

1. Algemene gegevens

De chronische verwikkelingen van diabetes mellitus treffen vooral de bloedvaten (diabetische macro- en micro-angiopathie), het perifeer zenuwstelsel (neuropathie) en de ooglens (cataract). Deze verwikkelingen evolueren over maanden of jaren, en werden derhalve vooral vroeger aangetroffen bij type 2 (insuline-onafhankelijke) diabetes en derhalve op middelmatige of hogere leeftijd. Sinds het invoeren van insuline waarbij de type 1 (insuline-afhankelijke) diabetici jarenlang in leven kunnen gehouden worden, worden deze afwijkingen ook aangetroffen bij deze groep van diabetici, en derhalve op jongere leeftijd.

Er is nog steeds discussie over het verband tussen deze neurovasculaire afwijkingen en de metabole afwijkingen, waarbij twee opvattingen verdedigd worden:

- 1) Metabole en neuro-vasculaire afwijkingen hebben een gering verband en evolueren grotendeels onafhankelijk van elkaar. Beide berusten op éénzelfde genetische (of genetisch bevorderde) afwijking die enerzijds de pancreas aantast (met metabole gevolgen) en anderzijds de bloedvaten en de zenuwen (met neuro-vasculaire afwijkingen).

Het praktisch gevolg is dat de behandeling van de metabole afwijkingen (door dieet, orale antidiabetica en/of insuline) deze in belangrijke mate kan normaliseren, doch dat hierdoor de evolutie van de neuro-vasculaire afwijkingen niet of slechts in geringe mate wordt beïnvloed! Klinische observaties steunen schijnbaar deze zienswijze, vooral bij type 1 diabetici, die weliswaar vrij kunnen gehouden worden van belangrijke stofwisselingsafwijkingen, zeker van acute verwikkelingen (III. D.), doch waarbij de neuro-vasculaire verwikkelingen niet kunnen tegengehouden worden.

- 2) Metabole en neuro-vasculaire afwijkingen vertonen een sterk causaal verband, waarbij de neuro-vasculaire afwijkingen het gevolg zijn van de stofwisselingsafwijkingen en vooral van de hyperglycemie-omvang en -duur. Behandeling van de metabole afwijkingen zoals die courant geschiedt kan wel de grove afwijkingen corrigeren, maar belet niet regelmatige en min of meer aanhoudende periodes van hyperglycemie die aan de basis liggen, over maanden en jaren, van de ontwikkeling van de neuro-vasculaire verwikkelingen. Slechts een zeer constante normalisatie van de glycemie zou dit kunnen verhinderen.

Wat ook de oorzaak van de neuro-vasculaire verwickelingen is, het staat vast dat ze moeilijk kunnen behandeld worden en dat slechts preventie, zoals door het zo normaal mogelijk behouden van de glycemie, mogelijks de hoge mortaliteit van deze afwijkingen zou kunnen beïnvloeden.

2. Basis-afwijkingen

De mechanismen van het ontstaan van de neuro-vasculaire afwijkingen zijn nog ver van opgehelderd. Wel blijkt de duur en de omvang van de hyperglycemie een belangrijke rol te spelen, vooral in die weefsels die geen insuline nodig hebben om glucose op te nemen. In deze weefsels is intracellulair glucose-gehalte in belangrijke mate afhankelijk van het extra-cellulair gehalte of de glycemie. Bij hoge glycemie wordt derhalve in deze cellen (zenuwweefselneuronen en gliacellen, endotheleellen en andere cellen van bloedvaten, bloedcellen) een hoog glucose-gehalte aangetroffen.

Deze hoge intracellulaire glucose-spiegels kunnen een schadelijke invloed uitoefenen, en dit volgens minstens twee mechanismen:

a) Glycosylering van de proteïnen

De glycosylering van de proteïnen berust op een reactie van de ketogroepen of de aldehydegroepen van de glucose-moleculen met NH_2 -groepen van de proteïneketens.

Deze geglycosyleerde proteïnen verkrijgen hierdoor vaak andere fysio-chemische eigenschappen: dit is onder meer het geval ter hoogte van de ooglenproteïnen (die een trage turnover hebben), ter hoogte van de basale membranen van de capillairen en andere endothelen, en ook ter hoogte van het hemoglobine van de erythrocyten.

N.B.: de basale membranen waarop de endotheelcellen rusten, zijn opgebouwd uit een speciale glycoproteïne, die kwalitatief gelijk op collageen, doch kwantitatief ervan verschilt door rijker te zijn aan glycine, proline, hydroxyproline en hydroxy-lysine, waarvan een deel geglycosyleerd is; verhoogde glycosylering blijkt de basale membraan te verdikken en de permeabiliteit ervan te veranderen.

N.B.: tijdens de levensduur (± 120 dagen) van de rode bloedcellen wordt normaal een klein percentage van de hemoglobine (Hb A) onder invloed van de normale glycemie geglycosyleerd (Hb A₁). Regelmatig verhoogde glycemie zal het percentage Hb A₁ verhogen, hetgeen als test gebruikt wordt om de invloed van de therapie op de glycemie te beoordelen.

b) Activatie van de sorbitol (polyol) pathway

Deze pathway bestaat uit twee stappen: een snelle met omzetting van glucose tot sorbitol, en een tragere met omzetting van sorbitol tot fructose.

GLUCOSE

↓ + H_2 onder invloed van Aldose Reductase en NADPH_2 (1)

SORBITOL

↓ NAD onder invloed van Sorbitol Dehydrogenase en NAD (2)

FRUCTOSE + NADH_2

Daar reactie (1) sneller doorgaat dan reactie (2) leidt elke acceleratie van de pathway tot accumulatie van sorbitol en verhoogd verbruik van NADPH_2 . Daar sorbitol osmotisch actief is leidt zijn opstapeling tot cellulair oedeem. Overmatig verbruik van NADPH_2 en cellulair oedeem door sorbitol-opstapeling kunnen de celfunctie storen. De activiteit van de pathway wordt bepaald door de glucoseconcentratie intracellulair, zodat bij hyperglycemie de pathway geac-

tiveerd wordt. Dit is onder meer het geval in oogcellen, in retinacellen, erythrocyten, gliacellen (Schwann-cellen) van het zenuwstelsel, cellen van de arteriële wand, enz...

De Schwann-eellen zijn verantwoordelijk voor de synthese van de myeline, die scheden vormt rond de ascylinders (axonen) van de neuronen. Myeline is een complexe lipide die opgebouwd is uit fosfolipiden(cerebrosiden en sfigomyeline), triglyceriden, cholesterol en proteïnen.

De myelinevorming is gestoord bij diabetes. Hierbij kan de acceleratie van de sorbitol pathway in de Schwann-cellen een rol spelen (lipidensynthese vergt onder meer NADPH₂), doch men treft bij diabetes ook een vermindering aan van myo-inositol in de Schwann-cellen. Myoinositol, een cyclisch isomeer van sorbitol, is een onontbeerlijke precursor voor de fosfolipidensynthese en een tekort aan myo-inositol leidt tot de vorming van abnormale myeline. De oorzaak van het myo-inositol tekort is onbekend (verminderde opname? verminderde vorming?).

Naast voormelde mechanismen, glycosylering en activatie van de sorbitol pathway, spelen nog andere factoren een rol, waarbij al dan niet de hyperglycemie van belang is. Aldus speelt ontegensprekelijk de hyperlipidemie een rol in de ontwikkeling van de vasculaire verwickelingen (macro-angiopathie).

3. Vasculaire afwijkingen

Deze worden vooral gekenmerkt door “macro-angiopathie” en “micro-angiopathie”.

a) Macro-angiopathie

Wordt gekenmerkt door een versnelling van de atheromatose (= atheroslerose) processen ter hoogte van de wand van de grote en middelmatige arteriën.

Diabetes veroorzaakt het proces niet, het versnelt het enkel. Het mechanisme van deze acceleratie is onbekend maar men vermoedt een combinatie van verhoogde lipidemie (chylomicronen en VLDL (meestal ook LDL) met hogere triglyceriden (en cholesterolspiegels) en metabole afwijkingen (zie III. D. 2.) in de arteriële wand.

Vooraf aangetast zijn de arteriën van het hart (A. Coronariae), naar de hersenen (A. Carotides en/of A. Cerebrales), de nieren (A. Renales), de onderste ledematen (A. Femorales en/of hun takken) en de darmen (A. Mesentericae).

b) Micro-angiopathie

Wordt gekenmerkt door afwijkingen ter hoogte van de kleinere bloedvaten, voornamelijk de capillairen, in mindere mate de arteriolen en de venulen. Deze letsels blijken min of meer specifiek door diabetes uitgelokt.

Het hoofdletsel is gelokaliseerd in de basale membranen, waarvan het gehalte aan geglycosyleerde proteïnen stijgt (zie III. D. 2.); samen met een gewijzigde permeabiliteit wordt ook een verdikking van het membraan aangetroffen, door verhoogde glyco-proteïne-aanmaak (oorzaak?), waardoor de doorgang van het capillair lumen vermindert.

Alle kleine vaten van het lichaam worden aangetast, doch de gevolgen zijn zeer kenmerkend ter hoogte van de retina (retinopathie) en de nieren (glomerulaire insufficiëntie met proteïnurie en verminderde glomerulaire filtratie) (hierdoor kan zoals reeds vermeld de glucosurie beperkt worden!).

Macro- en micro-angiopathie liggen aan de basis van de klinische vaststelling dat diabetici een grotere frequentie vertonen van cardio-vasculaire aandoeningen, retinopathieën, nierinsufficiëntie enz... De vaatafwijkingen dragen ook bij tot het ontstaan van de

neuropathiën en de grotere vatbaarheid voor besmettingen en de ongunstige littekenvorming bij diabetici, onder meer ter hoogte van de voet (Diabetic Foot).

Macro- en micro-angiopathie bevorderen inderdaad chronische onderperfusie (Ischemie) van de weefsels, samen met acute ischemische verwikkelingen door thrombose (en embolieën).

Door de macro-angiopathie (vaak samen met micro-angiopathie) treft men bij diabetici derhalve een grotere frequentie aan van Angor Pectoris, Angor abdominalis, Claudicatio Intermittens, Myocardinfarcten, Nierinfarcten, Ictus Apoplecticus, Darminfarcten, gangreen der onderste ledematen, alsook sterkere en snellere hersen-, myocard- en niersclerose, darmatrofie, trofische stoornissen ter hoogte van de onderste ledematen, enz... Zoals gezien verhoogt de micro-angiopathie vooral de frequentie van de retinopathiën en van de nierinsufficiëntie (nephritis) en verergert de gevolgen van de macro-angiopathie.

4. Neuropathie

De diabetische neuropathie treft vooral het perifeer zenuwstelsel (of m.a.w. de afferente en efferente zenuwen (nervi)), terwijl de letsels van het centraal zenuwstelsel minder duidelijk zijn, en moeilijk te onderscheiden zijn van de gevolgen van de vasculaire afwijkingen.

De voornaamste afwijkingen zijn eerst een vermindering van de geleidingssnelheid (functionele afwijking), gevolgd door structurele afwijkingen, namelijk een degeneratie van de axonen, ± een demyelinisatie van de axonale scheden. Beide structurele afwijkingen kunnen de vertraagde geleiding verklaren.

De oorzaken van axonale degeneratie (neuronafwijking) en van de demyelinisatie (Schwann celafwijking) zijn grotendeels onbekend: hierbij spelen waarschijnlijk de activatie van de Sorbitol pathway, de stoornis in de myo-inositol-stofwisseling (zie III. E. 2.), ischemie door micro-angiopathie en andere onbekende afwijkingen in de zenuwcelfuncties een rol.

Meest op de voorgrond tredend, zijn:

a) Somatische neuropathieën

1) Polyneuropathie (= symmetrische diabetische polyneuritis). Traag en progressief opstijgende afwijking, bilateraal, symmetrisch. Tast meer de onderste ledematen (lange axonen!) dan de bovenste en meer sensorische neuronen dan motorische aan. De afwijkingen beginnen distaal (voet) om progressief te stijgen.

Gekenmerkt door gevoelsafwijkingen (hypoësthesie, paresthesie), trofische stoornissen (ulceraties, gewrichtsmisvormingen), uiteindelijk ook spieratrofie en gangstoornissen (ataxie). Berust waarschijnlijk overwegend op metabole stoornissen (zie III. E. 2.).

2) Mononeuropathie. Meestal unilateraal, snel evoluerend, aantasting van de grote zenuwen, meestal de bovenste ledematen of het aangezicht; zowel motorisch als sensorieel: gevoelsafwijkingen + spieratrofie en parese/paralyse. Berust waarschijnlijk op zenuwischemie door micro-angiopathie van de zenuwbloedvaten (vasa nervorum).

b) Autonome neuropathieën

Treffen zeer diffuus ortho- en/of parasympathicus, waarbij zowel afferente (sensorische) als efferente (motorische) elementen getroffen worden. Waarschijnlijk liggen metabole afwijkingen (zie III. E. 2.) aan de basis van de letsels. Er ontstaat geen atrofie van de geïnnerveerde effectoren, daar de gladde spieren en het myocard een intrinsieke activiteit bezitten; enkel de regelingsfuncties zijn gestoord.

Vooral getroffen zijn:

- 1) Cardio-vasculaire dysregulatie: vooral orthosympatische afwijkingen met hartfrequentiereacties en gestoorde bloeddruk-homeostase, onder meer bij houdingsveranderingen (orthostatisme), met posturale en orthostatistische hypotensie en syncopale neigingen.
- 2) Gastro-intestinale dysregulatie: verminderde parasympatische activiteit, oesofagusafwijkingen met slikstoornissen, vertraagde galblaas- en maaglediging. Geringe darmmotiliteit (vermindering van de MMC (migratory motility complexes) tussen maaltijden in) met besmetting door niet-pathogene kiemen en malabsorptie. Constipatie en/of diarree.
- 3) Genito-urinaire dysregulatie: met blaasatonie (bij man en vrouw) en derhalve urineretentie met infectie van urinewegen. Bij de man stoornissen in erectie (parasymphathicus) en ejaculatie (orthosymphathicus) (met soms retrograde ejaculatie wegens open blaassfinkter) met als gevolg impotentia coeundi.
- 4) Dysregulatie van zweetsecretie: met overmatig zweten (hyperhidrosis).

Bibliografie

- ◆ The Medical Clinics of North America July 1978, vol. 62, nr. 4, pp. 625-869. Symposium on Diabetes Mellitus.
- ◆ Clinics in Endocrinology and Metabolism July 1982, vol. 11, nr. 2, pp. 277-594. New Aspects of Diabetes.
- ◆ The Medical Clinics of North America November 1982, vol. 66, nr. 6, pp. 1189-1436. Symposium on Diabetes Mellitus.
- ◆ The Medical Clinics of North America November 1988, vol. 72, nr. 6, pp. 1261-1606. Diabetes Mellitus.

Hoofdstuk 2: Classificatie, diagnose en therapie van diabetes mellitus

I. Classificatie van diabetes mellitus

De inzichten in de pathogenese van diabetes zijn de laatste jaren dermate veranderd dat een herziening van de classificatie van diabetes mellitus zich opdrong. De "National Diabetes Data Group" van de N.I.H. (USA, 1979) en de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO, 1980) stelden de volgende classificatie voor ^(1,2,3).

A. Klinische groepen

1. Diabetes Mellitus

- a) Het insuline dependente type 1 diabetes mellitus (IDDM), vroeger "juvenile" diabetes genoemd, treft vooral jongere mensen, maar kan ook voor het eerst op hogere leeftijd verschijnen. Vaak hebben zij, vooral in de beginfase, circulerende antilichamen tegen de eigen eilandjesellen. Soms brengt een virale infectie (bv. Coxsackie B4) de destructie van de B-cellen op gang, maar dit proces kan verscheidene jaren tevoren zijn gestart. De IDDM wordt niet rechtstreeks overgeërfd. Wel kunnen individuen een zekere predispositie erven. Een aantal HLA-patronen (human leucocyte antigen) op chromosoom 6, nl. B8, B15, B18, maar vooral DRW3 en DRW4 en DQβ blijken frequenter voor te komen bij dit type diabetes. Dit wijst waarschijnlijk op een grotere kwetsbaarheid voor auto-immune en/of infectieuze processen, die dan ook aan de basis liggen van de pathogenese. Slechts 50% van ééneiige tweelingen van dit type diabetes zijn concordant, dit wil zeggen dat zij allebei diabetes hebben, hetgeen wijst op het belang van de omgevingsfactoren als uitlokkend element. Deze vorm van diabetes vormt maximaal 15% van het totaal aantal gevallen ⁽⁴⁾.
- b) Het niet-insuline dependente type 2 diabetes mellitus (NIDDM), vroeger "ouderdoms of volwassen" diabetes genoemd, is veel frequenter. Die ontstaat meestal na de leeftijd van 40

jaar, 25% meer bij vrouwen dan bij mannen, maar kan ook - hoewel uitzonderlijk - reeds bij adolescenten worden aangetroffen. Die vorm wordt onderverdeeld in een niet-zwaarlijvige groep (type 2a) en een heel wat talrijker zwaarlijvige groep (type 2b). De pathogenese en de erfelijkheid verschillen volkomen van die van type 1. De erfelijkheid is hier duidelijk van groter belang dan bij type 1, in die mate zelfs dat ééneiige tweelingen van dit type bijna steeds (meer dan 90%) concordant zijn, d.w.z. dat zij allebei diabetes vertonen. De aard van het erfelijke defect is niet gekend. Mogelijk betreft het een ongevoeligheid van de glucosereceptor van de β -cel, maar ook een aangeboren receptor- en/of postreceptordefect van de perifere cellen voor insuline ligt mogelijk aan de basis.

Zwaarlijvigheid blijkt als uitlokkende factor belangrijk te zijn. Zij vermindert immers zowel het aantal als de gevoeligheid van de insulinerectoren op de perifere cellen, waardoor de B-cellen steeds meer insuline moeten maken om een voldoende werkzaamheid te behouden. Uiteindelijk kan ook de insulineproductie afnemen door uitputting. Bij dit type 2 diabetes bestaat geen associatie met het HLA-patroon, vindt men geen destructie of insulitis in de eilandjes en vindt men ook geen eilandjes-antilichamen. Tot dit type behoort ook een zeldzame vorm, waarbij volgens een dominant erfelijkheidspatroon, een niet-insuline dependente diabetes wordt overgeërfd van generatie tot generatie. Deze vorm (vroeger MODY = maturity onset diabetes in youth, of MASON-type diabetes - naar de naam van de eerst beschreven familie - genoemd) manifesteert zich meestal reeds bij adolescenten maar de symptomen zijn weinig uitgesproken. Zij vertonen geen neiging tot ketose en kunnen bijna steeds worden behandeld met dieet alleen of dieet gecombineerd met p.o. antidiabetica. Bovendien is hun prognose vrij gunstig omdat ze bijna nooit late vaatcomplicaties ontwikkelen. De precieze fysiopathologie van deze vorm is nog niet opgehelderd ⁽⁵⁾.

- c) De ondervoedingsgebonden diabetes werd pas in 1985 als een aparte vorm aanvaard. Deze vorm die vooral in sommige tropische gebieden voorkomt omvat waarschijnlijk een aantal entiteiten, waarbij eiwitdeficiëntie, pancreascalificaties en hoge consumptie van cassava (tapioca) een rol spelen ⁽⁶⁾.
- d) De types van diabetes die veroorzaakt worden door andere aandoeningen of in hoge mate worden aangetroffen in associatie met andere aandoeningen, worden als secundaire diabetes beschouwd. Hiertoe behoren de gevallen veroorzaakt door:
- ✓ Een aandoening van het pancreas waarbij de β -cellen worden aangetast en vernietigd: bv. pancreatitis (acute en chronische), pancreastumoren, pancreatectomie, hemochromatose.
 - ✓ Een endocriene aandoening van chronische aard, waarbij hyperglycemiserende hormonen in overmaat worden geproduceerd: groeihormoon (acromegalie), corticoïden (ziekte of syndroom van Cushing), catecholaminen (feochromocytoom), glucagon (glucagonoma).
 - ✓ Gekende iatrogene factoren: langdurige therapie met corticoïden, diuretica.
 - ✓ Daarnaast onderscheidt men gevallen waarbij een etiologisch verband wordt vermoed op grond van een hogere frequentie van de associatie van diabetes mellitus met een bepaald syndroom. Hieronder vallen te vermelden: congenitale insuline receptor stoornissen (congenitale lipo dystrofie, acanthosis nigricans), genetische afwijkingen zoals dystrophia myotonica, chorea van Huntington, Prader-Willi syndroom, syndroom van Down, syndroom van Turner, syndroom van Klinefelter, enz...

2. Gestoorde glucosetolerantie

Individueen met plasma glucosespiegels gelegen tussen de normale en die welke worden vastgesteld bij diabetes (zie verder) worden geclassificeerd in de categorie gestoorde glucosetolerantie. Vroeger gebruikte termen zoals chemische, latente, subklinische en asymptomatische diabetes, heeft men dus opgegeven omdat de term diabetes sociale, psychologische en economische sancties inhoudt die niet gerechtvaardigd zijn in het licht van de lichte graad van glucose-intolerantie. 75% van deze categorie evolueert nooit naar diabetes. Ook de groep van gestoorde glucosetolerantie wordt ingedeeld in een niet-zwaarlijvige en een

zwaarlijvige categorie, en anderzijds vormen die geassocieerd zijn met dezelfde condities die men kan vinden bij secundaire diabetes.

3. Zwangerschapsdiabetes

De klasse zwangerschapsdiabetes wordt beperkt tot die vrouwen bij wie glucose-intolerantie zich voor het eerst ontwikkelt of althans wordt ontdekt tijdens de zwangerschap. Daarbij doet zich geen verhoogde frequentie voor van congenitale misvormingen, maar de perinatale verwickelingen (macrosomie, vroeg-geboorte, eclampsie, enz ...), zoals die worden gezien tijdens een zwangerschap bij een reeds vooraf bestaande diabetica, kunnen hier wel voorkomen. In de meeste gevallen verdwijnt de diabetes hier na de partus. De aandoening lijkt wel predisponerend te zijn voor de ontwikkeling van een type 2 diabetes op latere leeftijd ⁽⁷⁾.

B. Risico-groepen

1. Vroeger gestoorde glucosetolerantie

Personen met een normale glucosetolerantie en bij wie vroeger hyperglycemie hetzij spontaan, hetzij na een stimulus werd teruggevonden, worden geclassificeerd onder de categorie "vroeger gestoorde glucosetolerantie". De vroeger gebruikte term "latente" diabetes wordt nu opgegeven om dezelfde reden als vermeld bij chemische diabetes.

2. Potentiële glucose-intolerantie

Individueen die een belangrijk hoger risico dragen dan de normale populatie om later diabetes te ontwikkelen, worden geclassificeerd onder de groep "potentiële glucose-intolerantie". Om dezelfde reden als hierboven aangegeven worden de termen "potentiële" en "prediabetes" nu niet meer gebruikt.

II. Diagnose van diabetes mellitus ^(1, 2)

Het opsporen van glucosurie alleen is onvoldoende. Bij jongere personen zonder diabetes en bij gezonde zwangere vrouwen bestaat immers soms renale glucosurie door een verlaging van de nierdrempel voor glucose.

Anderzijds kan bij ouderen met diabetes ook bij hoge glycemiewaarden glucosurie afwezig blijven door een verhoogde nierdrempel.

De diagnose diabetes mellitus kan worden gesteld wanneer de glucoseconcentratie in een veneus plasmastaal "at random" genomen en zonder enige speciale voorbereiding groter is dan 200 mg/dl. Een nuchter plasmaglucosestaal van 140 mg/dl of meer is eveneens diagnostisch voor diabetes mellitus, dit zowel in afwezigheid als in aanwezigheid van symptomen. Bij een duidelijk verhoogde nuchtere glucosespiegel in het plasma (> 140 mg/dl) levert een perorale glucosebelastingsproef (perorale GTT) weinig bijkomende inlichtingen op en men bepaalt liever het glucosedagprofiel. Bij grenswaarden (nuchter of "at random") en wanneer geen symptomen aanwezig zijn is een perorale GTT wel aangewezen.

A. Praktische uitvoering van de perorale GTT

- a) Gedurende minstens 3 dagen voor de test moet de patiënt een dieet volgen dat voldoende koolhydraten bevat, d.w.z. minstens 150 g per dag, en moet hij een normale fysieke activiteit hebben uitgevoerd. Een periode van bedlegerigheid, door om het even welke oorzaak, is dus ongeschikt voor een correcte glucosetolerantie-proef.
- b) Na 10 à 16 uur vasten wordt de orale glucosetolerantietest steeds verricht in de voormiddag. Na het afnemen van een nuchter bloedstaal wordt de dosis glucose toegediend in een oplossing van 250 à 350 ml water (eventueel op smaak gebracht door middel van citroensap) en uitgedronken in ongeveer 5 minuten.

- c) De aanbevolen dosis glucose voor volwassenen bedraagt 75 g en voor kinderen 1,75 g/kg lichaamsgewicht (tot maximum 75 g). Volgens de NDDG (National Diabetes Data Group) wordt aan zwangere vrouwen 100 g glucose gegeven, en zijn de glycemienormen ook anders.
- d) Tijd 0 van de test is het begin van het uitdrinken van de glucoseoplossing. Daarna worden bloedstalen verzameld na 30, 60, 90 en 120 minuten. Bij technische moeilijkheden volstaan stalen na 1 uur en na 2 uur voor de interpretatie.
- e) Tijdens de ganse duur van de test moet de patiënt comfortabel blijven zitten en mag hij niet roken.
- f) Gegevens zoals het nemen van medicatie, ziekte toestanden, bijverschijnselen tijdens de test worden genoteerd omdat zij de betrouwbaarheid of de interpretatie van de test kunnen beïnvloeden.
- g) Voor de laboratoriumbepalingen worden enzymatische methodes specifiek voor glucose aangeraden.
- h) De meest gebruikte criteria zijn gesteund op veneuze plasmaspiegels van glucose. Hiertoe wordt het bloedstaal van 5 ml totaal bloed verzameld in een buisje waarin tot maximum 30 mg NaF aanwezig is. Binnen de 4 uur na de afname wordt het bloedstaal gecentrifugeerd en het plasma afgescheiden. Kan de glucoseconcentratie niet meteen bepaald worden dan mag het plasmastaal worden ingevroren.
- i) Wanneer men totaal bloed gebruikt of wanneer het bloedstaal afkomstig is van een capillaire bron moet men de nodige correcties maken (zie tabel 1).

B. Criteria van de diagnose van Diabetes Mellitus of van een gestoorde glucosetolerantie

De NDDG (1979) stelt aparte normen voorop voor volwassenen, kinderen en zwangeren. De WGO (1980) stelt daarentegen voor, dezelfde criteria te gebruiken voor deze 3 categorieën, hetgeen uiteraard eenvoudiger is. Deze laatste criteria zijn aangegeven in tabel 1.

Een orale glucosetolerantietest is normaal wanneer de nuchtere plasmaspiegel lager is dan 120 mg/dl, de 2 uur concentratie lager is dan 140 mg/dl en wanneer geen enkele waarde tussen tijd 0 en 2 uur boven 200 mg/dl uitgaat.

Een orale GTT is gestoord wanneer de nuchtere plasmaspiegel beneden 140 mg/dl ligt, en de 2 uur plasmaglucoconcentratie tussen 140 en 200 mg/dl valt, met tussenin waarden die alle hoger zijn dan 200 mg./dl.

Glucoseconcentraties die boven de normale waarden uitstijgen maar beneden de criteria voor diabetes of gestoorde glucosetolerantie liggen, worden als niet-diagnostisch beschouwd. In die gevallen is het aan te raden de test nog eens over te doen, bv. na één jaar of wanneer klinische tekens, verdacht op een stoornis van de koolhydraatstofwisseling, zich voordoen.

III. Therapie van diabetes mellitus

A. Inleiding

Diabetes mellitus is een globale stofwisselingsziekte. Niet alleen de suikers maar ook de vetten en eiwitten worden bij insulinegebrek op een abnormale manier verwerkt. Eens de diagnose is gesteld moet de diabeticus rekening houden met een levenslange wijziging in zijn levenspatroon, met een behandeling die dag in dag uit van nabij moet worden gevolgd. Waar de acute verwickelingen zoals keto-acidotisch coma, voor nog nauwelijks 1% van de doodsoorzaken bij diabetici verantwoordelijk zijn, wordt hun leven daarentegen in belangrijke mate bedreigd door de chronische verwickelingen, vooral de vasculopathieën, de neuropathieën en de infecties. Tot zowat 15 jaar terug bestond bij velen een uitgesproken

pessimisme over het nut van een stricte diabetesregulatie in de preventie van deze chronische verwickelingen.

Sindsdien is een ander inzicht gaan groeien. Steeds talrijker worden de aanwijzingen dat het herstellen van een normoglycemie een belangrijke steunpilaar is om het schrikbeeld van de chronische verwickelingen te doen afnemen. Men hoopt dat de multicentrische "Diabetes Control and Complication Trial", die enkele jaren geleden is gestart, hierop een duidelijk antwoord zal geven ^(8, 9).

B. Doel van de behandeling

Het doel van de behandeling van diabetes is het nastreven van een perfecte controle van verscheidene elementen:

- a) Het doen verdwijnen van de acute ziekteverschijnselen zoals vermagering, dorstgevoel, polyurie, asthenie, jeuk, neiging tot infecties, enz...
- b) Het normaliseren van de metabole stoornissen: de hyperglycemie met begeleidende glucosurie, de ketose, de secundaire lipidenstoornissen (verhoging van de cholesterolemie en van de triglyceridemie), de eventuele microproteïnurie in de aanvangsfase. Ook de secundaire verhoging van groeihormoon en catecholamines, die waarschijnlijk een rol spelen bij het ontstaan van vaatverwickelingen, moet worden genormaliseerd.
- c) Op korte termijn vermindert een hyperglycemische toestand het fagocyterend vermogen van de leucocyten. Zij verkort de overlevingsduur en vermindert de vervormbaarheid van de erythrocyten, bevordert de plaatjesaggregatie en verhoogt het verbruik van fibrinogeen. Deze verminderde bactericide eigenschappen en die verhoogde neiging tot bloedstolling kunnen worden verbeterd en zelfs genormaliseerd bij stricte glycemiecontrole.
- d) Bij de behandeling van diabetes moeten acute onregeligheden worden vermeden, zoals uitgesproken hyperglycemie, waardoor in het uiterste geval een hyperglycemisch coma kan ontstaan, maar moeten anderzijds ook aanvallen van hypoglycemie worden voorkomen.
- e) Uiteraard staat bij de behandeling van diabetes de preventie van de late complicaties op de voorgrond. De belangrijkste zijn de volgende:
 - ✓ De micro-angiopathie: dit is de voor diabetes vrij specifieke aantasting van de kleine bloedvaten van nieren, ogen, spieren en huid, die als eerste lokalisatie de basale membraan van die kleine bloedvaten kiest. Momenteel beschikt men over voldoende argumenten om aan te nemen dat deze verdikking van de basale membraan een gevolg is van de hyperglycemie. In ieder geval neemt de ophoping van de glycoproteïnen in deze basale membraan toe met de duur van de diabetes en ze is des te meer uitgesproken naarmate de diabetesregulatie minder adequaat is. Bovendien ziet men dat ook in de niet-genetische vorm van diabetes, zoals die bijvoorbeeld bij proefdieren kan worden opgewekt door alloxaan of streptozotocine, en ook in de secundaire diabetesvormen bij de mens na een totale pancreatectomie of door hemochromatose, een progressieve micro-angiopathie kan ontstaan als men de hyperglycemie niet corrigeert.
 - ✓ De macro-angiopathie (= atheromatose) doet zich bij diabetes vooral voor in het gebied van de coronaire slagaders, de hersenbloedvaten en de grote arteriën van de onderste ledematen. Lange tijd heeft men gedacht dat haar hogere frequentie bij diabetes onafhankelijk was van een correcte regulatie van de diabetes zelf. Zij blijkt echter ook, althans gedeeltelijk, in verband te staan met de graad van de diabetesregulatie. Aan de ene kant is het gehalte aan circulerende bloedvetten (low density lipoproteïnen, very low density lipoproteïnen) hoger bij langbestaande hyperglycemie. Aan de andere kant lijkt het bloedvatenendotheel bij hyperglycemie onderhevig te zijn aan diverse morfologische en fysiologische wijzigingen, die het ontstaan van macro-angiopathie in de hand kunnen werken.
 - ✓ De neuropathieën doen zich voor ter hoogte van het centraal zenuwstelsel (onder de vorm van een sensorische zowel als van een motorische vorm), maar ook van het autonome zenuwstelsel waardoor de functie van bv. de urineblaas, de anale sfinkter, de bloeddrukcontrole, de maag- en darmwerking, de seksuele functie en de zweetsecretie in het

gedrang kunnen komen. Ook de neuropathieletsels blijken rechtstreeks in verband te staan met de glucoseregulatie zelf. Een toename van de sorbitol pathway, en een daarmee gelijklopend gebrek aan myo-inositol, spelen hier mogelijk een rol. De vasculaire factor is hier minder belangrijk, tenzij misschien bij mononeuritis. In elk geval ziet men de symptomen van de centrale neuropathie, vooral in de beginfase van hun voorkomen, verdwijnen wanneer men erin slaagt de glycemie te normaliseren.

De hierboven aangehaalde doelstellingen betekenen een reuzetaak, die met de momenteel beschikbare klassieke behandelingsmethodes zeker niet volledig kan worden vervuld. Toch is het mogelijk bij de meerderheid van de diabetici een goede controle te verkrijgen zodat althans de meeste doelstellingen kunnen worden gerealiseerd.

C. Behandelingsmethodes van Diabetes Mellitus

1. Dieet ⁽¹⁰⁾

Dieet is de hoeksteen van de diabetestherapie. Het voorschrijven van een diabetesdieet is wat anders dan het overhandigen van een document terzake. De geneesheer dient te weten wat hij voorschrijft, zowel kwantitatief als kwalitatief. Dit veronderstelt vanwege de behandelende arts voldoende inzicht in de voedingsleer. Men moet de patiënt overtuigen van de primaire noodzaak deze voor hem gezonde voeding vol te houden. Dit vraagt steeds herhaalde uitleg, verklaring, aanmoediging en overredingskracht. De hulp van een ervaren diëtist(e) zal hierbij vaak onmisbaar zijn. Het verdelen van de voedselinname over 5 à 6 kleinere maaltijden per dag in plaats van de klassieke 2 of 3, is een maatregel die te vaak wordt verwaarloosd. Het weglaten van snel resorbeerbare suikers (sucrose en glucose) naast het opleggen van een aantal restricties doet de bloedsuikerspiegel dalen zowel bij insuline-dependente als bij niet-insuline-dependente diabetici. Kunstmatige zoetstoffen, bij voorkeur zonder extra calorieën, zoals saccharine, cyclarnaat en aspartam, kunnen daarbij in normale hoeveelheden worden gebruikt. Een dieet moet wel worden aangepast aan de leeftijd en het lichaamsgewicht van de patiënt evenzeer als aan zijn type activiteit en aan zijn persoonlijke voorkeur. Zoniet, loopt men het gevaar dat dit dieet nauwelijks of niet wordt gevolgd. Bij niet-insuline-dependente diabetes komt in 80% van de gevallen zwaarlijvigheid voor. Hier moet de totale energie-inname worden beperkt teneinde het lichaamsgewicht te reduceren. Daling van het lichaamsgewicht is het voornaamste doel. Zowel koolhydraten als vetstoffen moeten dan worden beperkt. Onder de vetstoffen is een groter gebruik van poly-onverzadigde en van mono-onverzadigde (bv. olijfolie) ter gedeeltelijke vervanging van de verzadigde vetzuren waarschijnlijk aan te bevelen hoewel het debat rond het nut ervan ter preventie van atherosclerose nog niet is gesloten.

Extra inname van natuurlijke vezelstoffen, zoals aanwezig in volkoren brood, groenten en fruit, kan helpen om de glycemie te doen dalen. Suikerzieken hebben inzicht nodig in het percentage koolhydraten, en zo mogelijk ook in de zogenaamde glycemische index van de meest klassieke voedingsstoffen. Zij moeten niet zozeer het voedsel afwegen dan wel leren omgaan met praktische maten, zoals soeplepel, koffielepel en sneden brood van een bepaalde dikte en grootte. Voor een meer gedetailleerde bespreking wordt verwezen naar het apart hoofdstuk over het diabetesdieet.

2. Perorale antidiabetica ⁽¹¹⁾

Als men na het mislukken van dieetbehandeling alleen de toepassing van perorale antidiabetica overweegt bij het behandelen van een type 2 diabetes (niet-insuline-dependente diabetes) moet men zich goed bewust zijn van de mogelijke nadelen ervan. Hun gemak van voorschrijven en het geloof van de patiënt in de kracht van die tabletten doen vaak alle dieetinspanningen snel verdwijnen. Als de zwaarlijvigheid bij de patiënt door dieet is verdwenen, maar er toch geen goede diabetesregulatie is gerealiseerd, er geen insuline-afhankelijkheid en geen belangrijke verwickelingen bestaan, kan een behandeling met een peroraal antidiabeticum worden overwogen.

Er bestaan twee types perorale antidiabetica met een totaal verschillend werkingsmechanisme: sulfonyleurea en biguaniden. Men kan ze afzonderlijk of samen gebruiken. Zij worden aangewend bij zowat 30% van alle suikerzieken. In tegenstelling tot insuline zijn zij niet essentieel voor het leven, en zij worden dan ook best niet gegeven wanneer dieetbehandeling alleen kan volstaan. Meestal geeft men de voorkeur aan de sulfonyleurea boven de biguaniden, omdat zij sterker werkzaam zijn en ook minder nevenwerkingen vertonen. Ook bij zwaarlijvige patiënten die ondanks hun geschikte dieetbehandeling symptomen blijven vertonen, kunnen zij trouwens gebruikt worden. Biguaniden kunnen bij erg zwaarlijvige personen soms meer geschikt zijn als eerste behandeling, vooral omdat zij een gewichtsdeling bevorderen. Associatie van perorale antidiabetica met bepaalde farmaca, zoals corticoïden, diuretica, betalytica en in mindere mate orale contraceptiva, kan een secundair falen van een behandeling met perorale antidiabetica in de hand werken.

In het geval dat de patiënt ondanks toepassing van dieet en p.o. antidiabetica hyperglycemie en symptomen blijft vertonen mag men niet aarzelen naar insuline over te schakelen.

a) Sulfonyleurea (SU)

Het hypoglycemiërend effect van de bacteriostatische sulfamiden werd opgemerkt tijdens de tweede wereldoorlog. Dit leidde tot de ontwikkeling van de structureel hiermee verwante sulfonyleurea, waarvan de eerste klinische toepassing bij type 2 diabetes dateert van 1956. sulfonyleurea stimuleren in een eerste fase van hun toepassing de insulinesecretie door de B-cellen van de eilandjes van Langerhans in het pancreas.

Daarnaast blijken zij de gevoeligheid van de insuline(post)receptoren van de vet- en spiercellen te verhogen. Momenteel is een heel gamma sulfonyleurea beschikbaar. Zij worden best niet onderling gecombineerd en meestal bestaat een maximale actieve dosis die niet moet worden overschreden. De selectie van een bepaald sulfonyleurea-preparaat berust nog vaak op een persoonlijke voorkeur. De produkten van de zogenaamde eerste generatie (tolbutamide, tolazamide) die duidelijk minder krachtig werken worden wel eens voorbehouden voor de milde vormen bij wat oudere patiënten. De produkten van de tweede generatie (glibenclamide, glipizide, gliclazide en gliquidone), die momenteel het meest worden gebruikt, zijn doorgaans sterker en worden minder gebonden aan de plasma-eiwitten waardoor ze minder problemen geven bij associatie met andere farmaca. Anticoagulantia, salicylzuur, butazolidine, sulfamiden, clofibrat, MAO-inhibitoren bv. kunnen immers door competitie bij de binding aan die plasma-eiwitten een versterkt hypoglycemiërend effect uitlokken van de SU van de eerste generatie. Zeker bij nierinsufficiëntie is het belangrijk een preparaat te kiezen dat hepatisch wordt gemetaboliseerd alvorens het wordt uitgescheiden. Dit is het geval bij de sulfonyleurea van de tweede generatie.

Daarentegen is men steeds minder geneigd een vrij langwerkend preparaat zoals chlorpropamide voor te schrijven dat een half-leeftijd heeft van 36 uur en ongemetaboliseerd quasi uitsluitend renaal wordt uitgescheiden, waardoor het bij minder goede nierfunctie een levensgevaarlijke hypoglycemie kan verwekken. Veel patiënten die chlorpropamide nemen ervaren kort na het drinken van zelfs kleine hoeveelheden alcohol ook een erg vervelende flushing in het gelaat, gelijkend op een antabuseffect. sulfonyleurea worden best niet toegepast tijdens de zwangerschap omdat zij de placentabarrière passeren en daardoor overstimulatie van het foetaal pancreas kunnen verwekken wat macrosomie tot gevolg kan hebben. Het gebruik van alcohol bij de sulfonyleurea kan het risico op hypoglycemie verhogen en moet dus worden afgeraden. SU worden best niet ingenomen op de nuchtere maag omdat zij vrij snel actief worden. Men geeft ze dus best tijdens of vlak na de maaltijd. De preparaten van de tweede generatie geeft men best in een lage aanvangsdosis van 1/2 tot 1 tablet per dag. Zelden bereikt men met dergelijke preparaten een betere regulatie wanneer men de dosis van 2 tabletten daags overschrijdt. Doet men dit wel, dan geeft men 's ochtends 2 en 's avonds 1

tablet. De bezwaren die in 1970 werden naar voor gebracht tegen het gebruik van sulfonylurea, evenals tegen dat van biguaniden, in de UGDP-studie ⁽¹²⁾, worden nog nauwelijks aanvaard. Ziet men een echte indicatie voor toepassing van sulfonylurea, na een ernstige dieetproef, dan kan men die voorschrijven mits rekening te houden met hogervermelde voorzorgsmaatregelen.

b) Biguaniden

In tegenstelling tot de SU stimuleren de biguaniden niet de pancreatische B-cellen, maar werken zij perifeer ter hoogte van de celreceptoren. Zij verlagen ook de glucoseproductie door de lever en verminderen de resorptiesnelheid van glucose in de dundarm. Bij nierinsufficiëntie of bij anoxemietoestanden kan bij overdosering lactaatacidose ontstaan. Vooral bij ouderen met lever- en/of nierlijden worden zij best niet gebruikt. Biguaniden hebben ook een aantal vervelende bijwerkingen, zoals nausea en diarree waardoor hun gebruik wordt beperkt. Aan de andere kant zullen zij nooit een toestand van hypoglycemie kunnen veroorzaken, daar zij ook nooit een overproductie van insuline verwekken. Momenteel is alleen metformin nog beschikbaar in ons land, omdat dit preparaat het minst aanleiding geeft tot hogergenoemde problemen. De dosis Metformin bedraagt 1 tot maximum 3 tabletten per dag, gedoseerd aan 850 mg per tablet. De doses worden gespreid over de dag en bij voorkeur ingenomen tijdens of na de maaltijd.

3. Insuline

De meeste patiënten met manifeste diabetes zullen op een moment in de evolutie van hun diabetes insuline nodig hebben en velen zullen levenslang met insuline dienen behandeld te worden. Dit geldt in het bijzonder voor de insuline-dependente type 1 patiënten. Anderzijds zal men bij een type 2 diabetes niet aarzelen op insuline over te stappen wanneer dieet en p.o. antidiabetica samen niet in staat zijn de diabetes onder controle te houden. Dit zogenaamde secundair falen van orale antidiabetica zou bij 6 op 10 type 2 diabetici voorkomen na 10 jaar behandeling.

a) Types insuline

Er bestaan 3 belangrijke types insuline:

- ♦ Oplosbare insulines, voor het eerst op de markt gebracht in 1922. Zij zijn kortwerkend, kunnen zowel intraveneus, intramusculair als subcutaan worden toegediend en spelen vooral een belangrijke rol bij diabetesurgenties en voor de nauwkeurige afstelling van een diabetestherapie.
- ♦ Protamine-insulines zijn lang en middellang werkzaam. Zij werden geïntroduceerd in Denemarken rond 1930. De bekendste vorm ervan is de NPH-insuline, dit is de neutrale protamine Hagedorn-insuline, genaamd naar haar ontwerper.
- ♦ De insuline-zinksuspensies, voor het eerst op de markt gekomen tijdens de jaren 1950. In deze groep bestaan verscheidene preparaten met een grote variatie in werkingsduur.

Volgens de zuiverheidsgraad worden insulines onderverdeeld in de klassieke insulines, de monocomponente insulines (MC) of de RI-insulines (rarely immunogenic). Er bestaan ook preparaten waar vooraf reeds een mengsel is aangebracht van kortwerkende oplosbare insuline en een langerwerkende soort.

Insulinetypes worden verder onderverdeeld naar gelang zij afkomstig zijn van het rund, het varken of de mens. Varkensinsulines zijn minder antigenisch dan runderinsulines door hun meer op de menselijke insuline gelijkende moleculaire structuur. Men gaf tot voor kort dan ook de voorkeur aan sterk gezuiverde varkensinsuline (MC of RI). De klassieke insulines die minder gezuiverd zijn, geven meer aanleiding tot antilichaamvorming, wat de regelmatige werking van de insuline kan bemoeilijken, en geven anderzijds meer aanleiding tot lokale bijverschijnselen, zoals allergie of lipodystrofie. Humane insuline wordt bekomen hetzij door genetische manipulatie (biosynthetische of recombinant humane insuline), hetzij door chemische

manipulatie van varkensinsuline (semisynthetische humane insuline). Sinds men beschikt over humane insuline bestaat de trend deze aan te wenden bij alle nieuwe patiënten beneden de 40 jaar en in de toestanden waarbij slechts gedurende een korte periode insuline moet worden gebruikt, zoals bij zwangerschapsdiabetes of ter gelegenheid van een heelkundige interventie. Ook insuline-allergie en aanwezigheid van lipodystrofie bij gebruik van een niet-humane insuline zijn indicaties voor humane insuline. Bij overschakeling van niet-humane naar humane insuline moet men rekening houden met de noodzaak de totale dosis geleidelijk, namelijk over een periode van drie maand, zowat 10 à 15% te verlagen, naarmate de antilichamen die tegen het dierlijk preparaat werden gevormd in concentratie afnemen. In hoeverre humane insuline, waartegen ook, hoewel in veel lagere concentraties, antilichamen worden gevormd, uiteindelijk een substantiële verbetering zal zijn in de behandeling van diabetes, moet nog worden aangetoond. Patiënten die sinds lang goed geregeld zijn met de momenteel beschikbare zuivere insulines van dierlijke oorsprong, moeten zeker niet worden overgeschakeld.

De werkingsduur van een bepaald insulinepreparaat is niet alleen afhankelijk van het fabrikaat zelf, maar evenzeer van de patiënt. De resorptie, de metabolisatie en de excretie van het ingespoten preparaat varieert sterk van persoon tot persoon en volgens de injectiezone.

b) Gebruik van insuline

- ◆ Voor relatief zieke patiënten met een acuut begin of bij een ontregeling van de diabetes moet men meestal gebruik maken van snelwerkende insulinepreparaten. Bij oudere personen waar insuline nodig is kan men vaak een behoorlijke controle verkrijgen door middel van één enkele injectie van een langwerkend preparaat, al dan niet gecombineerd met wat snelwerkende insuline. Bij jongere personen bij wie een zo goed mogelijke controle wordt nagestreefd, is het vaak nodig twee inspuitingen per dag toe te dienen van een mengsel van een halflangwerkend met een kortwerkend preparaat ⁽¹³⁾. Soms slaagt men er slechts in door middel van een multipel (3 à 5) injectiesysteem een optimale metabole controle te realiseren. Men geeft dan snelwerkende insuline voor elke hoofdmaaltijd en daarnaast éénmaal (voor het slapengaan) of tweemaal (voor het slapengaan en 's ochtends) per dag een langwerkend preparaat.
- ◆ Het is erg belangrijk de injectieplaatsen voldoende te variëren, teneinde de vorming van lipodystrofie te voorkomen. De herhaalde microtraumata op een te beperkte injectiezone verwekken immers fibrosing in het onderhuids gebied. De beste oplossing is het alterneren van de beide dijen over een zo groot mogelijke zone. Ook het buikoppervlak en de bovenarmen kunnen daarbij worden aangewend. Toch moet men rekening houden met een verschil in snelheid van resorptie waardoor men bij het kiezen van een andere injectiezone (bv. bij overgang van dijen naar buikoppervlak) eventueel een lichte aanpassing van de insulinedosis moet doorvoeren. Insuline wordt het snelst geresorbeerd in het buikoppervlak, iets minder snel in de arm en het traagst in de dijen. Wanneer deze ledematen echter, bv. bij sportbeoefening, gaan bewegen wordt de resorptie daarin versneld.
- ◆ Momenteel zijn de insulines in België uitsluitend verkrijgbaar in de concentratie van 40 E/ml, voor wat de klassieke flacons betreft, en van 100 E/ml, voor wat de patronen betreft gebruikt bij het zogenaamde pensysteem. Men kan er zich aan verwachten dat over enkele jaren de concentratie voor alle insulinepreparaten 100 E/ml zal worden, teneinde elke verwarring uit te sluiten. Deze concentratie biedt door haar kleiner injectievolume belangrijke voordelen bij pomp- en pensystemen.
- ◆ Na het starten van een insuliner therapie kan men wel eens allergische fenomenen zien ontstaan in de zin van urticaria of rode vlekken ter hoogte van de injectieplaats. Meestal verdwijnt dit fenomeen spontaan na een paar weken. Uitzonderlijk moet men kleine hoeveelheden hydrocortisone toevoegen aan de injectiespuit om dit verschijnsel tegen te gaan.

- ◆ Praktische tips in verband met insulinegebruik:
 - ✓ Het koel bewaren van insuline (4 à 10 C°) wordt aanbevolen, al blijkt de temperatuursgevoeligheid bij de nieuwere insulines heel wat geringer te zijn.
 - ✓ Het flesje van de langwerkende, troebele insuline, moet voor gebruik enkele malen in de handen worden gerold, om de suspensie homogeen te maken.
 - ✓ Insuline wordt diep subcutaan ingespoten. Een intracutane injectie vertraagt de resorptie, is pijnlijker en kan necrotisatie van de huid veroorzaken. Te diep, dus intramusculair, ingespoten insuline heeft weliswaar nauwelijks invloed op de resorptie, maar is heel wat pijnlijker.
 - ✓ Langwerkende insulines worden best niet rechtstreeks in een bloedvat ingespoten, omdat zij dan een veel te snel effect kunnen hebben. Dit kan worden voorkomen door na het aanprikken de stamper van de spuit eventjes terug te trekken om na te gaan of er geen bloed terugkeert in de spuit. Is dit wel het geval, dan kiest men een andere injectieplaats.
 - ✓ Als het nodig is snelle en trage insuline te mengen trekt men best eerst de snelle en daarna de trage insuline op. Men moet immers in elk geval vermijden dat de traagwerkende insuline per ongeluk terecht komt in het flesje met de snelwerkende insuline, omdat die hierdoor haar snel effect zou verliezen. Traagwerkende humane insulines van het zinksuspensietype worden best niet in één spuit gemengd met een snelwerkende humane insuline. Het vroege effect van de snelwerkende gaat hierdoor verloren. Protarnine-insuline van het humane NPH-type laat zich daarentegen vlot mengen met snelwerkende humane insuline.
 - ✓ Het is erg belangrijk in de apotheek uitsluitend insulinespuiten geïnduceerd op 40 E/ml te verkopen om verwarring te vermijden, en er tevens op te wijzen dat men met een dergelijke spuit nooit insuline mag optrekken uit een insulinepatroon, waarvan de concentratie 100 E/ml bedraagt.

c) Continue subcutane insuline-infusie (CSII) ⁽¹⁴⁾

Sinds een tiental jaar heeft men getracht een optimale diabetescontrole te bekomen via een continue infusie van insuline. Waar de intramusculaire, intraveneuse en intraperitoneale weg ook werden beproefd, en in sommige gevallen nuttig kunnen zijn, is de meest praktische aanwinst wel de continue subcutane insulinetoevoer door middel van draagbare insulinepompen van aanvaardbare afmetingen en gewicht. Een dergelijk stelsel van insuline-toediening is vooral van nut wanneer een supercontrole gewenst is. Als indicaties gelden hier een zwangerschap, een pijnlijke diabetische polyneuritis, een niertransplantatie, en een erg onstabiele diabetes (vroeger brittle diabetes genoemd). In hoeverre het langdurig en meer routine gericht gebruik van continue subcutane insulinepompen van nut zal zijn ter preventie of voor het uitstellen van diabetische complicaties is nog niet uitgemaakt. Dit gebied verkeert nog volkomen in het onderzoeksstadium.

Het principe van een dergelijk infusiesysteem bestaat hierin dat men een door batterijen aangevoerde insulinepomp gaat opvullen, hetzij met een spuit, hetzij met een wegwerppatroon, gevuld met insuline, en die koppelt aan een fijne canule en naald die subcutaan wordt ingebracht, bij voorkeur in de buikwand. Een gedeelte van de insuline, steeds snelwerkende, wordt als basis-insuline gegeven, gespreid over 24 uur. Meestal geeft men tussen 0,5 en 1,5 E per uur. De hoeveelheid basisinsuline bedraagt bijna steeds 40 à 50% van de totale insulinebehoefte. De rest van de insulinebehoefte, hetzij dus 50 à 60% wordt als extragift gegeven in bolusvorm zowat 15 à 30 minuten voor de 3 bijzonderste maaltijden. Dit laatste kan hetzij manueel, hetzij automatisch geschieden naargelang het type pomp. De soorten pomp worden besproken in een ander hoofdstuk.

Het gebruik van insulinepompen veronderstelt een goede samenwerking tussen de patiënt en het behandelend team. Een echte opleidingsperiode van een week is noodzakelijk om de patiënt vertrouwd te maken met het niet altijd zo gemakkelijk te manipuleren materiaal. Bovendien moet de patiënt overgaan tot zelfcontrole thuis, door middel van bloedglucosemeting, wat alweer een instructie vergt. De prijs van insulinepompen ligt vrij hoog (tussen 30.000 en 140.000 BF).

d) Insulinepensysteem ⁽¹⁵⁾

De hoge kostprijs van het insuline-pompsysteem aan de ene kant, en de positieve ervaring ermee opgedaan qua kwaliteit van metabole controle aan de andere kant, lagen aan de basis van de ontwikkeling van het zogenaamde insuline-pensysteem, als middel om de multi-pele injectie-techniek op een comfortabele manier te kunnen toepassen. Novopen (I en II) en Insuject (gewone en X) geven de mogelijkheid snelle, respectievelijk traagwerkende insuline toe te dienen op een vlotte manier waarbij de klassieke manipulaties van spuit, naald en insulineflacon wegvallen. Wegwerppatronen van 1,5 à 2,5 ml insuline aan 100 E/ml geven voldoende autonomie voor een behandeling van ongeveer één week.

De kostprijs ervan ligt rond de 2.500 BF.

e) Pancreastransplantatie. eilandjestransplantatie en β -celtransplantatie

In het huidig stadium van het onderzoek kan men stellen dat een uitbreiding van de klinische toepassing van deze technieken niet te verwachten is in de eerstkomende jaren. De resultaten van de pancreastransplantatie zijn de laatste jaren wel verbeterd. Anderzijds heeft het wetenschappelijk onderzoek in verband met het inspuiten van B-cellen alleen, als vervanging van de eigen afgestorven eilandjescellen, te maken met grote moeilijkheden op het immunologische vlak en op het beschikbaar maken van voldoende materiaal. Ook voor deze techniek zullen nog jaren nodig zijn alvorens klinische toepassing mogelijk wordt.

4. Lichaamsbeweging en algemene hygiënische maatregelen

- 1) Heel lang is de toepassing van lichaamsbeweging als element van diabetestherapie verwaarloosd geworden. Sinds men weet dat lichaamsbeweging de gevoeligheid van de insulinerceptoren onder meer ter hoogte van de spiercellen doet toenemen, is men opnieuw meer de nadruk gaan leggen op de noodzaak vooral de type 2 diabetici tot meer lichaamsbeweging aan te sporen. Ook bij insuline-dependente diabetici kan lichamelijke activiteit worden ingebouwd in het therapieschema op voorwaarde dat dit vergezeld gaat van een aanpassing in de calorieëninname zowel als in de insulinebehoefte, en dat vooraf een goede regulatie bestaat zonder neiging tot ketose ⁽¹⁶⁾.
- 2) Door de verhoogde gevoeligheid voor infecties, door de verminderde pijngevoeligheid van de huid bij neuropathie en door het eventueel trager herstel van verwondingen bij vasculopathie is een zorgvuldige lichaamshygiëne van het allergrootste belang. Agressieve nagel- en eeltverzorging is uit den boze. Te warme voetbaden kunnen soms moeilijk genezende brandwonden veroorzaken. Huidinfecties, evenals luchtwegen- en urine-infecties moeten meteen krachtadig worden aangepakt. Nicotine, waarvan is aangetoond dat het niet alleen macro-angiopathie in de hand werkt, maar in sommige gevallen ook de evolutie van een diabetische retinopathie kan versnellen, moet in de regel worden verboden.

5. Begeleiding en opvoeding van de patiënt en zijn omgeving

Het is duidelijk dat het “diabeet-zijn” een blijvende begeleiding, voorlichting, opvoeding, motivering en aanmoediging vereist. Kennis van wat diabetes is en van wat men ook als patiënt in allerlei omstandigheden moet doen is daarvan de grondslag. Een suikerzieke die over zijn aandoening niets of te weinig weet, neemt zijn verantwoordelijkheid niet op en zal zich ook niet goed verzorgen. Wie daarentegen goed ingelicht is kan actief deelnemen aan zijn eigen behandeling en gemotiveerd de nodige aanpassingen doorvoeren in zijn levenswijze, in samenwerking met zijn behandelende arts. Dit zal hem ook toelaten zoals elkeen opgenomen te worden in een normale sociale functie. Het accepteren van het “diabeet-zijn” is vooral bij jongeren een lange en moeilijke weg. Al deze aspecten van de behandeling zijn het hoofddoel van de “Belgische Vereniging voor Suikerzieken” (BVS) waarvan het secretariaat is gevestigd aan de Charles de Kerchovelaan 369 te Gent (tel. 091/20.05.20).

IV. Follow-up van de diabetestherapie

De follow-up van de diabetespatiënt is wellicht het belangrijkste praktisch facet van de behandeling. De prognose van de diabeticus wordt er in hoge mate door bepaald. Aan de ene kant wordt de follow-up verricht door de patiënt zelf, aan de hand van de zogenaamde home-monitoring van urine en bloed. Aan de andere kant gebeurt de follow-up uiteraard door de behandelende arts die daarbij nagaat in hoeverre de controles door de patiënt thuis verricht correct zijn, zijn voorgeschreven instructies worden gevolgd en daarnaast de vroegste, eventueel nog reversiebele tekens van vaat- of zenuwaantasting opspoot.

A. Controle en de adaptatie van de diabetestherapie

Voor de controle en de adaptatie van de diabetestherapie beschikken patiënt en arts over verscheidene middelen: urinetests, glycemiebepaling door patiënt of arts, geglycosyleerde hemoglobine, fructosamine. De keuze uit deze controlemiddelen en de frequentie van hun gebruik verschilt naargelang het type diabetes en de graad van stabiliteit van de diabetesbehandeling. De patiënt moet voldoende gemotiveerd zijn om de tests op regelmatige wijze correct uit te voeren.

1. Methodes van home-monitoring door de patiënt zelf

a) Urinetests ⁽¹⁷⁾

Het opsporen en doseren van glucosurie is eenvoudig, goedkoop en pijnloos. Jammer genoeg wordt de betrouwbaarheid ervan sterk beperkt door een aantal factoren:

- ◆ De nierdrempel, d.w.z. de glycemiewaarde, boven dewelke glucosurie optreedt, is geen constant gegeven. Waar die in de buurt ligt van een glycemie van 180 mg/dl bij een gezonde volwassen persoon van 30-50 jaar, kan die nierdrempel heel wat lager liggen bij kinderen en adolescenten, evenals bij zwangeren. Ouderen daarentegen kunnen een heel wat hogere nierdrempel hebben, soms boven 250 mg/dl. Dit kan leiden tot fout-positieve, respectievelijk fout-negatieve glucosurie-resultaten, die niet correleren met de glycemie.
- ◆ De hoeveelheid glucosurie wordt mede bepaald door de dilutiegraad en dus het volume van het onderzochte urinestaal. Wie veel drinkt en dus veel urineert zal een meer verdunde urine produceren met lagere glucoseconcentraties.
- ◆ Een glucosuriemeting loopt in de tijd achter op een glycemiemeting, m.a.w. de glucosurie kan nog positief zijn op het moment dat de glycemie erg laag is bv. bij een plotse hypoglycemie. Het onderzochte urinestaal bevond zich immers al een zekere tijd in de blaas en weerspiegelt de gemiddelde glycemie en glucosurie van de periode sinds de vorige mictie. Dit euvel kan gedeeltelijk worden opgevangen door zowat een kwartier na het eerste urinestaal een tweede staal te lozen en slechts dit urinestaal te onderzoeken. Bij een normale nierdrempel kan een negatieve glucosurie overeenkomen met een glycemie van hetzij 30 mg/dl (= te laag), hetzij 160 mg/dl (= normaal), wat voor de patiënt zelf uiteraard een groot verschil uitmaakt.

Om al deze redenen wordt recent steeds meer overgeschakeld op home-monitoring van de glycemie.

Een urinetest die wel zijn waarde behoudt is het opsporen van acetonurie. Een duidelijk positieve acetontest wijst immers op een dreigende ketose, ten gevolge van toenemend insulinegebrek. Het is dus een belangrijk alarmteken voor de diabeticus, dat hem moet aanzetten extra insuline te geven en/of zijn behandelende arts te raadplegen.

Welke urinetest-methodes zijn beschikbaar?

- ♦ Glucosurie-strips: Testape, Glukotest, Clinistix, Diastix, Diabur 5000, Medi-test glucose. Zij maken allen gebruik van de enzymatische glucose-oxydase methode en zijn dus specifiek voor glucose. Sommige strips zijn eerder semi-kwalitatief, andere semi-kwantitatief.
- ♦ Tabletten voor opsporen van reducerende suikers: Clinitest. Niet specifiek voor glucose.
- ♦ Dosering van acetonurie: dit kan gebeuren door middel van strips, zoals Ketostix en Keturtest, of door middel van een tablet, namelijk Acetest. Hiermee doseert men vooral aceton en diaceetzuur en in mindere mate betahydroxyboterzuur, hoewel juist dit laatste in hogere concentratie wordt geproduceerd bij diabetische ketoacidose.
- ♦ Strips voor gelijktijdige meting van glucosurie en acetonurie: Gluketur, Keto-diastring, Keto-diaburtest 5000.

b) Glycemietests ⁽¹⁸⁾

Het voordeel van een glycemietest is dat men een snel resultaat krijgt van de momentele glycemie, wat zowel nuttig is om echte hypoglycemie van onechte hypoglycemietekens te onderscheiden, als om richtlijnen te verschaffen voor aanpassing van de behandeling. De glycemietests zijn onafhankelijk van de niere drempel zodat dit euvel van de glucosurietests wegvalt. De betrouwbaarheid van de test is behoorlijk mits hij accuraat wordt uitgevoerd, in het bijzonder de vingerprik zelf. Talrijke onderzoeken, in dit verband verricht, geven een fout aan die, voor niet te extreme waarden, niet hoger ligt dan 10%, wat zeker aanvaardbaar is voor een dergelijk onderzoek.

Het nadeel van de glycemietest ligt in de relatief hoge prijs en het feit dat men telkens een vingerprik moet verrichten. Voor het verrichten van deze vingerprik zijn in de handel een aantal handige apparaatjes te verkrijgen: bv. Autoclix, Glucolet, BD-Autolance, enz...

Indicaties voor het regelmatig verrichten van glycemietests zijn: noodzaak van scherpe glycemie-controle zoals bij zwangeren, niet representatieve urinetests, brittle-diabetes, patiënten met asymptomatische of nachtelijke hypoglycemieën.

Welke glycemie-testmethodes zijn beschikbaar?

Meestal hoort een bepaald merk van bloedstrip bij een bepaald merk van af leestoestel:

- ⇒ Dextrostix bij Glucometer I
- ⇒ Glucostix bij Glucometer II
- ⇒ Hemoglukotest 20-800 bij Reflolux I en II
- ⇒ Glucopat bij Glucoscot I en II

Van meer recente datum zijn de Diascan, One-Touch en Exactech-meters, te gebruiken met strips van dezelfde naam.

2. Methodes van diabetescontrole door de arts

a) Glycemiedagprofiel

Het verrichten van een glycemiedagprofiel op bloedstalen die worden onderzocht in een klinisch laboratorium heeft uiteraard het voordeel dat correcte resultaten worden verkregen. De bekomen glycemiewaarden zijn echter niet steeds representatief voor een doorsnee dag van de patiënt omdat hij op de dag van het onderzoek vaak minder fysieke arbeid verricht dan normaal. Bovendien kan men uiteraard slechts af en toe een glycemiedagcurve verrichten, en zijn nachtelijke waarden nog moeilijker te bekomen.

b) Geglycosyleerde hemoglobine

- ♦ Doel: een idee verkrijgen van de gemiddelde glycemiewaarde gedurende de voorbije 2 maanden.
- ♦ Principe: De normale volwassen hemoglobine (Hb) behoort tot de groep A. Het grootste gedeelte ervan, namelijk zowat 90% behoort tot de Hb A2 of AO. Daarnaast onderscheidt men een 3-tal belangrijke "fast hemoglobins", namelijk HbA1a, HbA1b en HbA1c, waarvan de

laatste de belangrijkste is en ook in de hoogste concentratie voorkomt bij gezonde volwassenen, namelijk 3 tot 6% van de totale hemoglobines. Bepaalt men anderzijds de globale HbA1-fractie, dan ligt die bij normale personen op 5,5 tot 8,5% van alle hemoglobines. Het betreft hier glycoproteïnen, die ontstaan door een niet-enzymatische, irreversiebele reactie tussen glucose en hemoglobine.

De biosynthese van HbA1 gebeurt in functie van de bloedsuikerspiegel en verloopt continu gedurende de ganse levensduur van de erythrocyt die ongeveer 120 dagen bedraagt. Vermits deze synthese niet-enzymatisch en irreversiebel doorgaat, weerspiegelt de concentratie van HbA1 binnenin de rode bloedcel de gemiddelde bloedsuikerwaarde welke de cel gedurende haar hele levensloop heeft doorgemaakt. Rekening houdend met het gemiddeld half-leven van alle erythrocyten geeft de meting van het HbA1 dus een idee omtrent de gemiddelde glycemie van de voorbije 60 dagen. Een gemiddelde glycemiestijging van ongeveer 35 mg/dl geeft een HbA1-stijging van 1%. Bij ernstige diabetesregulatie van voldoende lange duur kan het HbA1 oplopen tot in de buurt van 20%.

Er bestaan verscheidene laboratorium-technieken, bv. kolomchromatografie, affiniteitschromatografie, iso-focusing. De normale waarden kunnen erg verschillend zijn naargelang de methode.

- ♦ Voordeel: Een bepaling van het geglycosyleerd hemoglobine verschaft een objectieve parameter van de glycemiecontrole gedurende een periode van 2 maand, die niet of nauwelijks wordt beïnvloed door acute aanpassingen of ontregelingen gedurende een korte tijdspanne (bv. enkele dagen) voordien. Een dergelijk gegeven is erg nuttig om de therapietrouw van de patiënt over een langere periode te toetsen.
- ♦ Nadeel: Fout-verhoogde waarden komen voor bij: hyperlipidemie, alcoholisme, uremie, leukemie, ferriprievae anemie, hemoglobinopathieën en bij recente zware (bv. keto-acidotische) hyperglycemie. Fout-verlaagde waarden vindt men bij hemolytische anemie, bloedingen, levercirrose, zwangerschap.

c) Fructosaminetest

Sinds kort beschikt men naast de dosering van de geglycosyleerde hemoglobine ook over de fructosaminetest om een idee te hebben omtrent de metabole diabetescontrole. Het betreft hier een goed reproduceerbare en betrouwbare meting van het geglycosyleerd albumine. De interferenties niet deze test zijn minder belangrijk dan met het HbA1. Wel kan een storing van de test optreden ingeval van hyperbilirubinemie en van hypertriglyceridemie. De belangrijkste variabele is echter de albumine-concentratie zelf, waarvoor dan ook - zo nodig - een correctieformule moet worden toegepast. De fructosaminetest is wel beterkoop maar heeft het nadeel slechts de controle te meten van de laatste drie weken voor de bepaling, terwijl de HbA1-bepaling een periode van 2 à 3 maand beslaat. De fructosaminetest heeft zijn bijzonderste indicaties bij fout-hoge of fout-lage waarden van HbA1, bij evaluatie van recente therapie-aanpassingen en bij het volgen van een zwangere diabetica⁽¹⁹⁾.

B. Vroegtijdig opsporen vaat- en zenuwaandoeningen

De follow-up door de behandelende arts behelst ook het **vroegtijdig opsporen van beginnende vaat- en zenuwaandoeningen** en van spontane of geïnduceerde **biologische wijzigingen in de diabetestoestand**, wat mogelijke therapie-aanpassingen inhoudt.

1. Methodes tot vroegtijdig opsporen van de late complicaties.

Diabetische retinopathie

Een oftalmoloog is in staat beginnende oogletsels te ontdekken nog vooraleer subjectieve visusbezwaren optreden. Hij is ook het best geplaatst om het stadium te bepalen waarin

fotocoagulatie een uitbreiding van de oogletsels kan voorkomen. Regelmatig, minstens jaarlijks, bezoek bij de oogarts is voor elk diabeticus dan ook een noodzaak⁽²⁰⁾.

Diabetische nefropathie

Vaak doen de eerste tekens zich gelijktijdig voor met die van de diabetische retinopathie. Macroproteinurie (= > 0,5 g/24 uur, Albustix positief) is een prognostisch erg belangrijke uiting van progressief afnemende nierfunctie, die meestal optreedt na 15-20 jaar evolutie van de diabetes. In de eerste, klinisch-silencieuze fase die hieraan voorafgaat, kan, allicht ten gevolge van glomerulaire hyperfiltratie, microproteinurie optreden. In feite gaat het hier om micro-albuminurie die als pathologisch wordt gedefinieerd wanneer 40-200 mcg/min of 30-330 mg/24 uur albumine wordt uitgescheiden. Het verschijnen van micro-albuminurie in de loop van een sinds jaren bestaande diabetes moet als een alarmteken worden beschouwd en maakt bijsturen van de therapie noodzakelijk. Een verbetering van de metabole controle en een correcte behandeling van de eventueel aanwezige hypertensie blijken in heel wat gevallen de micro-albuminurie te doen verdwijnen, wat allicht een gunstig effect moet hebben op de natuurlijke evolutie van de diabetische nefropathie. Momenteel beschikt men over immunodiffusie- zowel als radio-immuno-assay-technieken om micro-albuminurie te doseren in het gebied van 30-80 mcg/ml. Tot de verdere follow-up van de diabetische nefropathie behoren uiteraard ook de 6 à 12 maandelijks controle van de nierfunctie door middel van het bepalen van de creatinine-klaring, het doseren van het serum beta-2-microglobuline, het onderzoek van het urinesediment en het opsporen van mogelijke urineweginfecties^(21, 22).

Diabetische neuropathie

Ook bij het ontbreken van anamnestiche of klinische tekens van beginnende diabetische neuropathie kan een electromyografie van de motorische en sensorische zenuwgeleiding vroegtijdige storingen opsporen. Scherpe regulatie van de metabole controle kan dit fenomeen omkeerbaar maken. Ook voor de opsporing van autonome neuropathie-letsels beschikt men over specifieke tests (Plethysmografie, Valsalva-maneuver, orthostatische tests, ...) maar veelal zijn die slechts gestoord in een vrij late fase (23).

2. Methodes tot opsporing van biologische wijzigingen in de diabetestoestand.

Het onderscheid maken tussen een type 1 en een type 2 diabetes is meestal eenvoudig op klinische gronden alleen. Soms rijst dit probleem nochtans bij een zogenaamde type 2 diabeticus die reeds een aantal jaren met dieet en/of orale antidiabetica wordt behandeld en bij wie een secundair falen van de therapie optreedt. De beschikbaarheid over een nog bestaande endogene insulinereserve kan worden nagegaan door een dosering van hetzij de insulinemie, hetzij de C-peptide secretie. Vooral de tweede methode, waarbij door middel van een RIA-methode, de C-peptide spiegel wordt gemeten voor en 6 minuten na de intraveneuse injectie van 1 mg glucagon, geeft een vrij betrouwbaar idee over de nog overgebleven endogene insulineproductie. Men neemt aan dat een insulineafhankelijkheid moet worden aanvaard wanneer de C-peptidespiegel na glucagonstimulatie niet boven 0,6 nmol/l uitkomt.

Bij de ontdekking van een type 1 diabetes - maar soms reeds jaren tevoren aanwezig - kan men in het serum van de patiënt eilandjesantilichamen vinden als uiting van het auto-immuun karakter van de pathogenese van deze aandoening (zie I.A. 1. a)). Een aantal van deze immunologische afwijkingen kunnen worden gedoseerd. Men noemt ze ICA (= islet cell antibodies) of ICSA (= islet cell surface antibodies) naargelang de antilichamen gericht zijn tegen het cytoplasma, dan wel tegen de wand van de β -cellen. Deze ICA verdwijnen meestal binnen het jaar na het ontdekken van de klinische diabetes, maar in een aantal gevallen blijven zij vele jaren bestaan. Deze categorie diabetici lijkt meer gepredisposeerd tot de latere ontwikkeling van andere auto-immune endocrinopathieën, zoals de ziekte van Addison, hypothyreose, enz ...⁽⁴⁾.

Tijdens een behandeling met insuline kunnen insuline-antilichamen - het betreft hier IgG - worden gevormd, die de werkzaamheid van het geïnjecteerde insulinepreparaat kunnen beïnvloeden. Zij kunnen worden gedoseerd met een RIA-methode. Wanneer hun concentratie 15% van de totale insuline-bindingscapaciteit bereikt kunnen zij een klinische relevantie hebben, in die zin dat overschakeling van een dierlijk naar een humaan preparaat wenselijk is. Ook tegen humane insuline worden antilichamen gemaakt, maar in heel wat lagere concentraties.

V. Behandeling van de diabetische complicaties

A. Acute verwickelingen ⁽²⁴⁾

1. Hypoglycemie

Een (dreigend) hypoglycemisch coma is een echte medische urgentie. In een beginfase en zolang de diabeticus nog bewust is wordt hem 20-30 g glucose toegediend als Glucopur of Dextopur, opgelost in water, of als gesuikerde frisdrank. Wanneer orale gift van glucose door bewustzijnsvermindering niet meer mogelijk is, kan de arts hetzij i.v. hypertone glucose (30 of 50%) geven, hetzij i.m. glucagon (1 mg, eventueel te herhalen na 15 minuten) tot het bewustzijn is teruggekeerd. Nadien wordt de patiënt aangemoedigd koolhydraatrijk voedsel in te nemen.

Hypoglycemie, die door insuline wordt verwekt, en die goed reageert op deze maatregelen, vergt in de regel geen hospitalisatie. Hypoglycemie door perorale sulfonulurea daarentegen vraagt, gezien hun langere werkingsduur, een nabehandeling met continue toediening van glucose-infusen gedurende 1 à 2 dagen, wat een hospitalisatie veronderstelt.

2. Hyperglycemie

Eik (dreigend) hyperglycemisch coma (keto-acidotisch, hyperosmolair of lactaatcoma) is een dringende indicatie voor een opname op een afdeling voor intensieve zorg. Onder continue monitoring van de glycemie, de vochtbalans, de electrolyten, de bloedgasen, en indien nodig, het lactaat, wordt een parenterale behandeling ingesteld met insuline, fysiologisch serum, kalium en soms bicarbonaat om de toestand onder controle te krijgen. De mortaliteit van een hyperglycemiecoma ligt nog vrij hoog, namelijk 5 à 10% voor het keto-acidotisch-, 50% voor het hyperosmolair- en 50-80% voor het lactaatcoma, hetgeen deze snelle en intense aanpak wettigt.

B. Chronische verwickelingen

1. Micro-angiopathie

- ◆ Diabetische retinopathie. Er werd reeds gewezen op de noodzaak - zeker vanaf het vijfde jaar na de ontdekking van een type 1, en vanaf het eerste jaar van een type 2 diabetes - een jaarlijks oogfundusonderzoek te laten verrichten door een oftalmoloog. Van zodra de eerste tekens van een backgroundretinopathie zich voordoen (micro-aneurysmata, exsudaten) zal een fluoro-angiografie worden verricht om de uitgebreidheid van de letsels te beoordelen. De indicaties voor fotocoagulatie zijn de maculopathie en de proliferatieve retinopathie (nieuwvorming van bloedvaten op basis van ischemie). Bij uitgesproken vitreumbloedingen, die niet spontaan resorberen of bij netvliesloslating moet overgegaan worden tot vitrectomie ⁽²⁰⁾.
- ◆ Diabetische nefropathie
 - ✓ Bij beginnende nefropathie (glomerulaire hyperfiltratie, microalbuminurie) bestaat een indicatie tot scherpe metabole regulatie en controle van een eventueel bestaande hypertensie. In hoeverre gelijktijdige behandeling met angiotensine-convertering enzym-inhibitoren - waarvan bekend is dat zij de glomerulaire hyperfiltratie kunnen omkeerbaar

maken - of met aldose-reductase-inhibitoren in deze fase nuttig kan zijn, kan nog niet worden beoordeeld. De klinische proeven hiermee zijn nog volop aan de gang.

- ✓ Eens een klinische nefropathie is ingesteld (gedaalde creatinineklaring, macroproteinurie ...) kan men zich binnen 5 à 6 jaar, uitzonderlijk later, verwachten aan een terminale nierinsufficiëntie. Hemodialyse of continue ambulante peritoneaal dialyse (CAPD) zijn epuratietechnieken die worden gestart bij een creatinine-klaring van 15 ml/min en minder. In de mate van het mogelijke geeft men ook bij terminale nierinsufficiëntie door diabetische nefropathie de voorkeur aan een niertransplantatie, die liefst wordt verricht vooraleer dialyse nodig wordt.

2. Macro-angiopathie

- ◆ Atheromatose van de coronaire slagaders, leidend tot angor pectoris en/of myoecardinfarct, vraagt dezelfde aanpak als bij niet-diabetici. Preventieve behandeling (diëtetisch en medicamenteus) van een eventueel bestaande hyperlipidemie en hypertensie zijn hoogst belangrijk, evenals rookverbod. Een coronaire bypass-operatie is - waar mogelijk - aangewezen bij instabiele angor of na een myocardinfarct.
- ◆ Claudicatio en trofische voetletsels door atheromatose vragen een uitgebreid vasculair bilan met Doppler-onderzoek en zo nodig een angiografie om de heelkundige mogelijkheden te overwegen. Sympathectomie brengt een zeldzame keer verlichting van de klachten mee. Angioplastie is - indien technisch mogelijk - geïndiceerd. Moet men tot amputatie besluiten dan moet die in de regel breed zijn teneinde slechte wondheling - bij te spaarzame interventies - te vermijden. Alleen bij geïsoleerde terminale trombose van een kleinere arterie, bv. ter hoogte van een teen, en bij gelijktijdige afwezigheid van een lokale infectie, kan een beperkte amputatie, bv. van die ene teen, in overweging worden genomen ⁽²⁵⁾.
- ◆ Cerebrale vaatocclusies vragen bij diabetici geen verschillende aanpak en hebben meestal een ongunstige prognose.

3. Neuropathie

Er werd reeds gewezen op de sterke correlatie tussen deze complicatie en de metabole diabetescontrole. Als deze laatste faalt hoopt men door toepassing van aldose-reductase-inhibitoren de sorbitol-pathway af te remmen. Voor sensorïële neuropathie-klachten zijn de resultaten bemoedigend, maar de langdurige toepassing ervan vraagt om veilige preparaten. Ook hier zijn de klinische experimenten nog volop aan de gang. Autonome neuropathie-letsels - die in de tijd meestal later verschijnen dan de sensorïële en de motorische - zijn heel wat minder goed beïnvloedbaar door de beschikbare therapeutische mogelijkheden. Symptomatische behandeling met analgetica (vitamine B, carbamazepine, paracetamol) is vaak teleurstellend. Ten slotte dient nog te worden vermeld dat een aantal voetletsels, zoals het malum perforans, een gevolg zijn van een sensorïële en motorische neuropathie, die belangrijke wijzigingen in de voetstatiek teweegbrengen, en dat een conservatieve, gemengd dermatologische en orthopedische behandeling, hier dan ook vaak het meest aangewezen is, met gunstig resultaat.

VI. Diabetesbehandeling bij zwangerschap

A. Zwangerschap bij gekende diabetica

Sinds de diabetestherapie geoptimaliseerd werd blijkt dat het ontstaan van een zwangerschap niet alleen vlotter mogelijk is bij de meerderheid van de diabetische vrouwen, maar dat ook de afloop ervan gunstig is geëvolueerd. Teneinde de kans op congenitale misvormingen te minimaliseren is een optimale metabole controle op het ogenblik van de conceptie hoogstnoodzakelijk. Dit wordt o.a. gemeten aan de hand van het geglycosyleerd hemoglobine. Elke diabetische zwangerschap moet dus zorgvuldig worden gepland, wat o.a. een betrouwbare contraceptie voordien veronderstelt. De laag gedoseerde oestrogenoprogestatieve

contraceptieve pil voldoet aan deze voorwaarde. Slaagt men erin de metabole controle tijdens de ganse duur van de zwangerschap optimaal te houden, met glycemiewaarden tussen 60 en 150 mg/dl, wat vaak een multipel injectie- of pensysteem, en soms een insulinepomp nodig maakt, dan is het risico op macrosomie, polyhydramnios, eclampsie, vroeggeboorte en mors in utero nauwelijks verschillend van dat bij niet diabeticae.

Ook het tijdstip van het inleiden van de baring kan hierdoor worden verschoven van 36 naar 38, soms 39 weken, om prematuriteit te voorkomen. De frequentie van de toepassing van een keizersnede is om dezelfde reden afgenomen. De insuline-behoefte neemt vooral in de tweede helft van de zwangerschap flink toe, o.a. door de productie van een placentair hormoon (human placental lactogen) dat een anti-insuline-effect heeft. Frequente controle van de glycemie, o.a. door de zwangere zelf door middel van home-monitoring, is vereist om die therapie-aanpassingen vlot te laten gebeuren. Het is duidelijk dat voor een goede afloop van een diabetische zwangerschap een nauwe samenwerking nodig is tussen de aanstaande moeder, de diabetoloog, de verloskundige en - vanaf de partus - de kinderarts.

B. Zwangerschapdiabetes

Het risico op een zwangerschapsdiabetes treedt vooral op na de 24ste zwangerschapsweek. De huisarts en de verloskundige moeten daarop bedacht zijn bij het screenen van elke zwangere, zeker wanneer het om een risicoperson gaat. Van zodra iets te hoge glycemie-waarden worden gevonden is een behandeling met dieet en eventueel insuline - meestal in kleine hoeveelheden - nodig, om dezelfde verwickelingen van het derde zwangerschapstrimester te voorkomen, die zich bij een klassieke diabetische zwangerschap kunnen voordoen (zie A.). Congenitale anomalieën moet men hier niet vrezen gezien de gevoelige embryogenetische periode van zeven weken achter de rug is vooraleer de pathologische koolhydraatstofwisseling zich manifesteert (7).

VII. Preventie en vroege “genezing” van type 1 diabetes

In het licht van de immunologische pathogenese van het type 1 diabetes, ligt het voor de hand dat pogingen werden ondernomen om de auto-immuun fenomenen, die zich in een vroege fase van het ontstaan ervan voordoen, en allicht verantwoordelijk zijn voor de progressieve onomkeerbare destructie van de B-cellen, aan te pakken. Daartoe werden een aantal technieken uitgeprobeerd, zoals niet-specifieke immunosuppressiva (glucocorticoïden, azathioprine, anti-thymocyten globuline, cyclosporine A), naast plasmaferese en totale lymfoïde irradiati. Alleen met cyclosporine A werden behoorlijke resultaten verkregen, hoofdzakelijk bij kinderen, en op voorwaarde dat de behandeling kon starten zo snel mogelijk (hooguit een paar dagen) na het stellen van de diagnose. Men bekomt hiermee een remissie ook na 2 jaar, in 60% van de gevallen, maar mits volgehouden behandeling.

Rekening houdend met de toxiciteit van cyclosporine, dient men erg voorzichtig te zijn vooraleer een langdurige, laat staan levenslange therapie van die aard in te stellen. Dit geldt des te meer wanneer men overweegt een dergelijke behandeling toe te passen bij een niet-diabetische risicodrager, zoals de nog niet diabetische ééneiige tweelingsbroer of -zuster van een diabetisch kind, bij wie reeds auto-immune fenomenen, zoals ICA, worden aangetroffen, en waarvan men dus kan vrezen dat ook dit kind binnen afzienbare tijd een type 1 diabetes zal ontwikkelen. Momenteel wordt veel hoop gesteld op het ontwikkelen en toedienen van veiliger immunosuppressiva en van monoclonale antilichamen, gericht tegen de geactiveerde T-lymfocyten, die mede aan de basis liggen van de auto-immune B-celdestructie ⁽⁴⁾.

Bibliografie

1. Nat. Diabetes Data Group (NDDG) (1979). Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 28, 1039-1057.
2. World Health Organization, Geneva (1980). Expert Committee on Diabetes, second report: Technical report series, 646.
3. ROTTIERS R. & VAN CROMBRUGGE P. (1983). Classificatie, pathogenese en erfelijkheid van diabetes mellitus. *Tijdschr. vr. Geneesk.*

- 39, 13, 817-820.
4. ROTTIERS R. (1988). Pathogenese van diabetes mellitus type I. Tijdschr. vr. Geneesk., 44, 13, 863-868.
 5. SCHEEN A. & LEFEBVRE P.J. (1988). Etiopathogénie et traitement du diabète du type II. Tijdschr. vr. Geneesk., 44, 13, 869-874.
 6. World Health Organization, Geneva (1985). Report of a WHO Study Group. Techn. report series, 727.
 7. POPPE W. & LANDUYT J. (1987). Zwangerschapsdiabetes. Tijdschr. vr. Geneesk., 43, 7, 445-450.
 8. VERMEULEN A. (1982). Endocriene ziekten en stofwisselingsziekten, 3e Uitg., Wetenschappelijke uitgeverij E. Story, Gent.
 9. The DCCT Research Group (1987). Diabetes control and complication trial (DCCT): Results of feasibility study. Diabetes Care, 10, 1-19.
 10. VAN IMSCHOOT S. & ROTTIERS R. (1987). Dieet en diabetes. Tijdschr. vr. Geneesk., 43, 3, 155-159.
 11. World Book of Diabetes in Practice (1988), vol. 3, Ed. L.P. Krall (USA), Elsevier, Amsterdam, ISBN 0/444 80981 3, p. 134-145.
 12. The University Group Diabetes Program (1970): A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. Diabetes, 19, suppl. 2, 747-830.
 13. CRAEN M. & LEROY J. (1988). Diabetes op kinderleeftijd. Tijdschr. vr. Geneesk., 44, 13, 875-880.
 14. ROTTIERS R. & VAN CROMBRUGGE P. (1983). De plaats van insuline infusiesystemen in de behandeling van diabetes mellitus. Tijdschr. vr. Geneesk., 39, 13, 833-836.
 15. DE LEEUW I., VAN ACKER K., VAN GAAL L. et al. (1988). Geoptimaliseerde insulinetherapie met een pensysteem bij Type I diabetici. Tijdschr. vr. Geneesk., 44, 13, 881-886.
 16. BEX M., MULS E., BOUILLON R. (1988). Diabetes en sport. Tijdschr. vr. Geneesk., 44, 13, 887-892.
 17. VAN CROMBRUGGE P. & ROTTIERS R. (1983). Zelfcontrole door diabetes patiënten. I. Urinetests. Tijdschr. vr. Geneesk., 39, 13, 821-826.
 18. VAN CROMBRUGGE P. & ROTTIERS R. (1983). Zelfcontrole door diabetespatiënten. II. Glycemietests. Tijdschr. vr. Geneesk., 39, 13, 827-832.
 19. BAKER J.R., METCALF P.A., HOLDAWAY I.M., JOHNSON R.N. (1985). Serum fructosamine concentration as measure of blood glucose control in Type I (insulin dependent) diabetes mellitus. Brit. Med. J., 290, 352-355.
 20. DE LAEY J.J. (1988). Diabetische retinopathie. Tijdschr. vr. Geneesk., 44, 13, 899-906.
 21. LAMEIRE N. (1988). Recente inzichten in de diabetische nefropathie. Tijdschr. vr. Geneesk., 44, 13, 923-928.
 22. BOUILLON R. (1988). De prognostische waarde van microproteinurie bij diabetes mellitus. Tijdschr. vr. Geneesk., 44, 13, 929-936.
 23. DE REUCK J. (1988). Diabetische neuropathie. Tijdschr. vr. Geneesk., 44, 13, 907-912.
 24. ROTTIERS R. (1988). Acute metabole stoornissen op basis van endocrinologische afwijkingen. Bijblijven, 4, 7, 11-18.
 25. VAN DE PAVOORDT H.D.W.M., EIKELBOOM B.C., VERMEULEN F.E.I. (1988). Chirurgische aspecten van perifeer vaatlijden bij diabetes mellitus. Tijdschr. vr. Geneesk., 44, 13, 919-922.

Tabel 1: Criteria van de diagnose van diabetes mellitus of van een gestoorde glucose-tolerantie, volgens de WGO (1980), voor veneus bloed, capillair bloed en veneus plasma.

Klasse	Glucoseconcentratie (rng/dl) ⁵		
	veneus bloed	capillair bloed	veneus plasma
Diabetes mellitus			
nuchter en/of	≥ 120	≥ 120	≥ 140
2 u na glucose-belasting	≥ 180	≥ 200	≥ 200
Gestoorde glucosetolerantie			
Nuchter	< 120	< 120	<140
2 u na glucose-belasting	≥ 120 en < 180	≥ 140 en < 200	≥ 140 en < 200

Tabel 2: Lijst van de in België beschikbare perorale antidiabetica, met hun bijzonderste kenmerken

	Produkt	dosering	specialiteit	half-leeftijd (in uren)	gemiddelde werkingsduur (in uren)	Hepatische metabolisatie
Sulfonylurea	Acetohexamide	500 mg	DIMELOR	5	12-16	Ja
	Chloorpropamide	250 mg	DIABINESE	35	48-72	neen !
	Glibenclamide	5 mg	DAONIL EUGLUCON	5-7	12-22	ja
	Gliclazide	80 mg	DIAMICRON	3-4	11-16	ja
	Glipizide	5 mg	GLIBENESE	6	12	ja
			MINIDIAB			
	Gliquidonum	30 mg	GLURENORM	4-5	5	ja
	Tolazamide	250 mg	TOLINASE	6	12-18	ja
	Tolbutamide	500 mg	RASTINON	6-8	12-18	ja
		1000 mg				

⁵ 18 mg/dl = 1 mmol/l.

Biguaniden	Metmorfin	500 mg 850 mg	GLUCOPHAGE GLUCOPHAGE FORT	4-6	12-16	neen !
------------	-----------	------------------	----------------------------------	-----	-------	--------

TABEL 3 Lijst van de in België beschikbare insulinepreparaten met hun bijzonderste kenmerken.

B = Bovien, P = Porcien, H = Humaan

RUNDER- OF VARKENSINSULINE						
KORTWERKENDE			oorsprong	beginneffect	max. effect	duur
Gewone insuline (pH 3)	INSULINE ORGANON	B		½ u	2-3 u	6-8 u
Neutrale insuline (pH 7)	ACTRAPID MC	p		½ u	2-4 u	7 u
	VELOSULINE RI	p		½ u	2-4 u	8 u
LANGWERKENDE						
Amorfe Zn ins.	SEMILENTE MC	p		1 ½ u	4-9 u	15 u
Isof. prot. ins.	INSULATARD RI	p		1 ½ u	4-12 u	24 u
Isofane protamine ins.	NPH ORGANON	B		1 ½ u	6-8 u	18 u
Krist. Zn ins.	ULTRALENTE MC	B		4 u	10-30 u	26 u
Protamine Zn ins.	PROTAMINE ZINK INS	B		3 u	6-10 u	30 u
	DURASULINE	B		1 ½ u	6-8 u	24 u
30 % amorte Zn ins.	MONOTARD MC	p		2 ½ u	7-15 u	22 u
70 % Krist. Zn ins.						
30 % amorfe Zn ins. (Semilente)	LENTE MC	p		2 ½ u	7-15 u	24 u
70 % Krist. Zn ins. (Ultralente)		B				
GEMENGDE: kortwerkend en langwerkend of bifasisch						
25 % neutrale ins. (Actrapid)	RAPITARD MC	p		1 u	4-12 u	22 u
75 % Krist. Zn ins. (Ultralente)		B				
30 % neutr. ins. (Velosuline)	MIXTARD RI	p		½ u	4-12 u	24 u
70 % Isof. prot. ins. (Insulatard)		p				
50 % neutrale ins. (Velosuline)	INITARD RI	p		½ u	4-8 u	24 u
50 % Isof. prot. ins. (Insulatard)		p				
RI = Rarely immunogenic						
MC= Monocomponent						

HUMANE INSULINE						
KORTWERKENDE				beginneffect	max. effect	duur
Neutrale ins.	ACTRAPID HM			½ u	2-4 u	8 u
	- PENFILL *			½ u	2-4 u	8 u
	HUMULINE REGULAR			½ u	2-4 u	8 u
	VELOSULINE HM			½ u	2-4 u	8 u
LANGWERKENDE						
Isofane protamine ins. (NPH)	HUMULINE NPH			1 ½ u	2-8 u	19 u
	INSULATARD HM			1 ½ u	4-12 u	24 u
	PROTAPHANE HM			1 ½ u	4-12 u	24 u
	MONOTARD HM			2 ½ u	7-15 u	22 u
30 % Amorfe Zn ins.						
70 % Krist. Zn ins.						
30 % Amorfe Zn ins.	HUMULINE LONG			4 u	4-16 u	24 u
70 % Krist. Zn ins.						
100 % Krist Zn ins.	HUMULINE ULTRALONG			4 u	6-18 u	26 u
100 % Krist. Zn ins.	ULTRATARD HM			4 u	8-24 u	28 u
GEMENGDE: Kortwerkend en langwerkend of bifasisch						
20 % Neutrale ins. (Humuline HUMULINE 20/80 Regular)				½ u	1 ½-8 ½ u	18 u
80 % Isof. Prot. ins. (- NPH)						
30 % Neutrale ins. (Humuline HUMULINE 30/70 Regular)				½ u	1-8 u	15 u
70 % isof. Prot. ins. (- NPH)						

30 % Neutrale ins. (Actrapid)	ACTRAPHANE HM	½ u	2-12 u	24 u
70 % Isof. Prot. ins. (Protaphane)				
30 % Neutrale ins. (Velosuline)	MIXTARD HM	½ u	4-8 u	24 u
70 % Isof. Prot. ins. (Insulatard)				
40 % Neutrale ins. (Humuline Regular)	HUMULINE 40/60	½ u	1-8 u	14 u
60 % Isof. Prot. ins. (- NPH)				
50 % Neutrale ins. (Velosuline)	INITARD HM	½ u	4-8 u	24 u
50 % Isof. Prot. ins. (insulatard)				
* 100 E/ml				

Hoofdstuk 3: Dieetrichtlijnen voor diabetici

I. Inleiding

Het succes van de behandeling van elke diabeticus staat of valt met het dieet. Dit is waar zowel voor de insuline-afhankelijke patiënt als voor de niet-insuline-afhankelijke patiënt. In weerwil van dat grote belang is in zeer veel gevallen de dieettherapie weinig succesrijk. De redenen moeten gezocht worden in een verkeerd, zometer onvoldoende inzicht in het doel, de principes en de praktische modaliteiten van de behandeling. Daar waar het de onmiddellijke bedoeling van een behandeling met insuline of orale antidiabetica is de glycemie te normaliseren, wordt met dieetcontrole beoogd zowel de glycemie als het lichaamsgewicht binnen zekere perken te brengen en/of te houden. In tweede orde beoogt men het risico voor hart- en vaatandoeningen te beperken door een optimalisatie van de plasmalipiden. De strategie die daartoe wordt aangewend is gebaseerd op drie principes:

- 1) regeling van de energie-inname
- 2) vermijden van sommige mono- en oligosacchariden
- 3) timing van de maaltijden

II. Principes van het dieet

A. Regeling van de energie-inname

Voor de type 2 diabetici, waarvan 80% aan obesitas lijdt, betekent regeling zonder meer een vermindering van de inname aan calorieën. De relatieve ongevoeligheid voor insuline, die kenmerkend is voor deze groep van patiënten, wordt door een normaal lichaamsgewicht teruggedrongen, wat resulteert in een betere glucosetolerantie. Voor de magere insuline-afhankelijke en voornamelijk jeugdige diabeticus betekent regeling van de calorie-inname zonder meer een hypercalorisch dieet om het lichaamsvet en eiwit op peil te brengen en een normale groei te verzekeren.

B. Vermijden van sommige mono-en oligosacchariden

De inname van levensmiddelen rijk aan glucose en andere suikers die snel worden geresorbeerd en tot glucose omgezet, heeft evident een nadelige invloed op het beheersen van de glycemie. Daarentegen is het een verkeerde opvatting dat producten die rijk zijn aan polysacchariden, voornamelijk zetmeel, dienen gemeden te worden. De polysacchariden die aanwezig zijn in aardappelen, bonen, brood en deegwaren, worden zeer traag gehydrolyseerd zodat de daaruit ontstane glucose relatief langzaam in de bloedstroom terecht komt en daar bijgevolg voor geen piekconcentraties kan zorgen. Daarbij komt dat, zo men de bijdrage van de koolhydraten in de totale energie-inname drastisch reduceert, dit noodzakelijkerwijze gebeurt ten voordele van de vetinname, wat op zijn beurt het atherosclerotisch proces begunstigt. Tenslotte neemt men aan dat een verhoogde koolhydrateninname een gunstig effect heeft op de glucosetolerantie (Himworth effect).

C. Timing van de maaltijden

Insuline-afhankelijke patiënten dienen om een hypoglycemie te voorkomen een grote regelmaat aan de dag te leggen zowel wat betreft de samenstelling van hun menu als wat betreft de timing ervan. Dit is noodzakelijk omdat de diabeticus, in tegenstelling met een gezonde persoon wiens insuline gesecreteerd wordt in functie van de voedselinname, zijn maaltijden moet afstemmen op het doorlopend effect van de ingespoten insuline. Een verhoging van het aantal maaltijden onder vorm van een vieruurtje en een snack voor het slapengaan kan substantieel bijdragen.

De gestrengheid in het voedingsschema moet niet aangehouden worden wanneer er occasioneel een groter energieverbruik is door verhoogde fysieke activiteit (arbeid, sport). Bij gezonde personen brengt beweging een verlaging van de insulinesecretie teweeg om meer glucose beschikbaar te stellen. Dergelijk regelmechanisme bestaat niet bij insuline-afhankelijke personen, die in die omstandigheden extra voedsel moeten gebruiken om hypoglycemie te voorkomen.

III. Praktische modaliteiten

Aan de patiënt moet van meet af aan het waarom en het hoe van de behandeling duidelijk gemaakt worden. De klemtonen op hoger vermelde maatregelen liggen verschillend volgens het type diabetes. De zwaarlijvige type 2 diabeticus moet kunnen begrijpen dat de beperking van de energie-inname voor hem van primordiaal belang is. Daarentegen moet de niet obese, insuline-afhankelijke patiënt ervan doordrongen worden dat regelmaat in de maaltijden en het vermijden van gezoete producten bij hem voor alles gaat.

In een volgend stadium dient elke diabeticus een inzicht te verwerven in de samenstelling van zijn dieet. Dit laat hem toe de gewenste variaties in te voeren, die de aantrekkelijkheid van zijn menu's waarborgen, wat bijdraagt tot de standvastigheid waarmee het regime gevolgd wordt en bijgevolg tot het succes van de behandeling. Dit alles moet bij de patiënt verhinderen dat hij het gevoel krijgt niet meer 100% sociaal geïntegreerd te zijn.

A. Regeling van de energie-inname

Aan de basis ligt het vaststellen door de arts van de toegelaten hoeveelheid calorieën per dag. Wil men een dieetbehandeling op termijn met succes zien verlopen, dan moet zij vooreerst correct gestart worden. Dit betekent dat de calorie-inhoud van het dagelijks menu op maat moet gesneden zijn, d.w.z. rekening houden met een aantal strikt individuele factoren.

Als vuistregel kan men aannemen dat de basale energiebehoefte voor een volwassene 22 kcal/kg⁶ ideaal lichaamsgewicht bedraagt. Daarbij moet gevoegd worden 6 kcal/kg ideaal lichaamsgewicht voor een persoon, die overdag gewoonlijk een zittende activiteit heeft, 12 kcal/kg ideaal lichaamsgewicht voor een matig actief persoon en 18 kcal/kg ideaal lichaamsgewicht voor een fysiek zeer actieve persoon. Het ideale lichaamsgewicht is functie van het geslacht, de gestalte en de lichaamsbouw. Een stevig gebouwd persoon mag 10% en meer zwaarder zijn dan een normaal gebouwde persoon van dezelfde gestalte. Omgekeerd ligt het ideale lichaamsgewicht van een frele persoon tot 10% lager.

De energie-behoeften van kinderen met gemiddelde lichaamsbeweging kunnen als volgt berekend worden: 1000 kcal als basis vermeerderd met 100 kcal (meisjes) of 125 kcal (jongens) per jaar tot een leeftijd van 12 jaar. Zeer actieve kinderen kunnen tot 100% meer nodig hebben.

Omdat het energieverbruik zowel bij kinderen als bij volwassenen sterk kan variëren is het belangrijk het toegekende dagelijks energierantsoen regelmatig opnieuw vast te stellen om het ideale lichaamsgewicht te bekomen.

Voor de type 2 diabeticus die meestal zwaarlijvig is komt het er in de eerste plaats op aan zijn lichaamsgewicht te normaliseren door een verminderde energie-inname. Als begeleidende maatregel is het zonder twijfel nuttig de samenstelling van het menu ook kwalitatief aan te passen.

⁶ In de S.I.-eenheden wordt de calorie als eenheid van warmtehoeveelheid vervangen door de joule (J). Omdat het gebruik van de term calorie in de voeding nog steeds zeer gebruikelijk is, wordt hij hier aangehouden. De omrekeningsfactor is: 1 cal = 4,18 J.

Vandaar dat vaak gesuggereerd wordt dat de energie-inname optimaal als volgt zou moeten verdeeld worden: 50% uit koolhydraten (overwegend polysacchariden), 20% uit eiwitten en 30% uit vetten, waarin de vetzuren voor minstens 1/3 poly-onverzadigd moeten zijn.

Plantaardige vetten zijn in de regel rijker aan onverzadigde vetzuren dan dierlijke vetten. De cholesterol inname zou moeten beperkt worden tot 300 mg per dag. Terloops mag er op gewezen worden dat voormelde dieetsamenstelling gunstig is voor iedereen: zij draagt bij tot het vermijden van obesitas, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie en hyperglycemie.

Maatregelen tegen de atheromatose processen (macro-angiopathieën) ter hoogte van de wand van de grote en middelmatige arteriën omvatten een verlaging van de lipidemie. Een dieet dat vetbeperkt is, heeft een gunstige invloed op de verlaging van de LDL-cholesterol. Ook vis en visolie zouden de spiegels van triglyceriden en VLDL-cholesterol (precursor van LDL-cholesterol) verlagen. De rol die n-3 poly-onverzadigde vetzuren zoals linoleenzuur (C18:3 n-3), eicosapentanoezuur (C20:5 n-3) en docosahexaeenzuur (C22: 6 n-3) wordt intensief bestudeerd. Deze vetzuren vindt men rijkelijk in makreel, haring, sardienen, tonijn, zalm en zalmforel, en in mindere mate in andere zeevissen.

Het samenstellen van het dagelijks menu op basis van de toegelaten energie-inname rekening houdend met de aanbevolen verdeling over koolhydraten, eiwitten en vetten vereist een zekere graad van ontwikkeling vanwege de patiënt, die er niet steeds is en waarbij hij noodzakelijkerwijze moet begeleid worden door een diëtist. De onvolledige en vaak misleidende informatie op de etikettering maakt het zowel patiënten als begeleiders niet altijd gemakkelijk. Publicaties, zoals de Nederlandse Voedingsmiddelentabel, die van de meeste courante levensmiddelen de basissamenstelling aangeven, zijn bijzonder nuttig om daaraan gedeeltelijk tegemoet te komen. Tabel 1 geeft de energie- inhoud van de basisbestanddelen van het voedsel aan.

Een meer elegante methode is het Amerikaans systeem van basisuitwisselingslijsten, de zogenaamde "Exchange Lists for Meal Planning", uitgewerkt door de American Diabetes Association en de American Dietetic Association.

De levensmiddelen worden gegroepeerd in zes lijsten, waarbij elk der produkten van één lijst per aangeduide hoeveelheid (= 1 portie) ongeveer dezelfde hoeveelheid koolhydraten, eiwitten en vetten bevat. Het is de taak van de diëtist, op grond van de totale energiehoeveelheid per dag, zoals toegelaten door de arts, een dagschema op te stellen waarbij voor elke maaltijd het aantal porties uit elk der zes lijsten wordt aangeduid. De patiënt mag dan zelf op elke lijst kiezen wat hij wenst te eten (uitwisselingstijsten).

Tabel 2 geeft de approximatieve samenstelling aan van de produkten die op de zes lijsten zijn aangebracht. Als voorbeeld is in Tabel 3 een fruitlijst opgenomen.

Tabel 4 geeft een voorbeeld van een dieet van 2000 kcal (8400 kJ).

Sinds enkele jaren is er in de dieettherapie van diabetes een nieuwe trend gekomen, die ingaat tegen het concept van de uitwisselingslijsten dat als te simplistisch wordt afgedaan. Het uitgangspunt is de glycemische index (GI).

Wanneer men aan proefpersonen, diabetici en niet-diabetici, proefmaaltijden geeft, die elk exact 50 gram koolhydraten bevatten, kan men het resultaat ervan op de glycemie nagaan. De glycemie in functie van de tijd laat toe een oppervlakte onder de curve (AUC, area under curve) te berekenen die een maat is voor het effect van die 50 gram koolhydraten. Door dat effect te vergelijken met dat van een standaard referentiemaaltijd kan men de GI berekenen uit volgende formule.

$$GI = \frac{\text{oppervlakte onder de glucosecurve voor een bepaalde voedingsstof}}{\text{oppervlakte onder de glucosecurve voor wit brood}} \times 100$$

Zo heeft een voedingsstof, die maar half de glycemie respons van wit brood veroorzaakt, een GI van 50%. Men stelt bovendien vast dat er weinig verschillen zitten in de glycemie index bepaald bij diabetici en niet-diabetici.

Tabel 5 toont de glycernische index van een aantal courante koolhydraathoudende levensmiddelen ten overstaan van wit brood. Men neemt ook aan dat andere factoren dan het koolhydraatgehalte een invloed hebben op de glycemie. Waarschijnlijk spelen het vezelgehalte, de bereidingswijze, de vorige maaltijden, het vet- en eiwitgehalte en nog andere factoren eveneens een rol.

In elk geval kan men stellen dat hoe fijner verdeeld een levensmiddel is, hoe sneller de glycemie stijgt. Rijstmeel geeft meer effect dan rijstkorrels, appelpuree meer dan een appel. Patiënten, die de gewoonte hebben met mate alcoholische dranken te gebruiken, moeten niet gedwongen worden daarvan af te zien. Ze moeten evenwel gewezen worden op de belangrijke energie-inhoud ervan: 1 gram alcohol stemt overeen met 7 kcal (29,3 kJ). De energieinbreng moet afgetrokken worden van het dagelijks rantsoen, bij voorkeur van de vetfractie. Daarenboven bevatten sommige dranken zoals bier en zoete wijnen een niet onaanzienlijke hoeveelheid koolhydraten.

Voor de diabeticus van het type 1 moet de inname van een adequate hoeveelheid energie gezien worden als middel om het ideale lichaamsgewicht te behouden. De patiënt is dikwijls mager bij het begin van de ziekte. Bij een gestabiliseerde patiënt kunnen supplementaire hoeveelheden van 15 tot 50 g koolhydraten noodzakelijk zijn om hypoglycemie te voorkomen naar aanleiding van zware fysieke inspanningen.

B. Vermijden van sommige mono-en oligosacchariden

Onafgezien van hun calorische bijdrage hebben zij als nadeel dat zij snel in de bloedbaan terecht komen en wanneer zij glucose bevatten hyperglycemie veroorzaken. Het gaat voornamelijk om glucose zelf, die in zeer veel vruchten voorkomt, en om saccharose, gewoonlijk "suiker" of broodsuiker genoemd. Als vanzelfsprekend dienen zoete en gezoete levensmiddelen zoals snoepgoed, honing, suikerwaren, stropen, taarten, vlaaien enz... zo veel mogelijk gemeden te worden.

Patiënten, die hoestsiropen op basis van geconcentreerde suikeroplossingen dienen te gebruiken, moeten de aandacht van hun geneesheer of apotheker daarop vestigen. Vruchtensappen en andere vruchtenderivaten voeren een vaak misleidende reclame: de vermelding "niet gezoet" of iets dergelijks betekent alleen dat er geen extra zoetende sacchariden werden toegevoegd. De patiënt, die niet denkt aan het natuurlijke saccharidengehalte, gelooft verkeerdelijk dat hij onbeperkte hoeveelheden mag consumeren.

Voor het aanzoeten van voedingsmiddelen om de smakelijkheid te verhogen kan men gebruik maken zowel van calorigene als van niet-calorigene ("non-nutritive sweeteners"). De meest gebruikte calorigene zoetstoffen, d.w.z. waarvan men behalve de zoetkracht ook de energie-inhoud moet beschouwen zijn fructose, sorbitol en xylitol.

Fructose, ook fruitsuiker of levulose genoemd, komt als dusdanig voor in diverse vruchten, groenten en honing. Ze maakt bovendien 50% uit van de samenstelling van saccharose. Ze is anderhalve maal zoeter dan saccharose.

In de dundarm wordt ze traag geresorbeerd, waarbij slechts een klein gedeelte wordt omgezet tot glucose. In de lever wordt fructose zeer snel (halfleeftijd circa 18 min.) gemetaboliseerd en in

energie omgezet. Fructose heeft nagenoeg geen invloed op de glycemie. Hoeveelheden tot 75 g/dag kunnen zonder probleem verdragen worden waarbij men evenwel de energie-inbreng, die even groot is als die van glucose, niet uit het oog mag verliezen.

Sorbitol is een suikeralcohol dat als dusdanig in diverse planten voorkomt. Ze wordt industrieel bereid door reductie van glucose. De zoetkracht is maar 60% van die van saccharose. Ze wordt door passieve diffusie in de dunndarm geresorbeerd en onmiddellijk geoxydeerd tot fructose. Ze heeft geen invloed op de glycemie.

Xylitol komt als dusdanig in diverse vruchten voor, zoals aardbeien, frambozen en bloemkolen. Ze is ongeveer even zoet als fructose. Ze wordt in de lever verbrand en heeft geen invloed op de glycemie. Als nadeel wordt vaak aangehaald dat ze zoals sorbitol, bij grote dosissen, oorzaak kan zijn van osmotische diarree. Ze wordt vaak aangewend voor het zoeten van kauwgom, omdat ze bijzonder efficiënt is tegen tandbederf.

De voormelde zoetstoffen, die in feite echte koolhydraten of derivaten ervan zijn, hebben een energie-inhoud van 4 kcal/g. Voor hun metabolisme is geen insuline vereist. Tot de meest gebruikte niet-calorigene, ook genoemd kunstmatige zoetstoffen behoren saccharine, cyclamaat en aspartaam.

Saccharine, de eerste kunstmatige zoetstof die in 1891 werd ontdekt, werd bijzonder populair door het suikertekort tijdens de eerste wereldoorlog. Tot 1971 werd het als een volkomen veilig produkt beschouwd. Toen werd in een wetenschappelijke studie aangetoond dat reuze dosissen (S% en meer) in het voeder van ratten blaaskanker kon veroorzaken voornamelijk bij mannelijke dieren.

De stof is in België onder diverse vormen (tabletten, strooipoeder, druppels) verkrijgbaar voor het rechtstreeks zoeten van gerechten en dranken. De verpakking moet wel een aantal vermeldingen bevatten, die de gebruiker moeten beschermen tegen het zeer kleine risico dat men toch niet wil negeren: de aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) in mg/kg lichaamsgewicht en per dag, het maximaal aantal tabletten, maatbekers of druppels dat daarmee overeenstemt en de beperking "niet te gebruiken door zwangere vrouwen en door kinderen jonger dan 12 jaar, tenzij onder begeleiding van een geneesheer". De bittere nasmaak wordt door velen als onaangenaam ervaren. Saccharine staat ook op de lijst van de toelaatbare additieven in levensmiddelen.

Natriumcyclamaat, dat ongeveer 30 maal zoeter is dan saccharine, kende sinds zijn toevallige ontdekking in 1937 een geweldig succes. Als een gevolg van de vaststelling dat het onder sommige omstandigheden blaaskanker bij muizen kan veroorzaken werd het in 1970 in de Verenigde Staten door de Food and Drug Administration verboden. In België is het onder vorm van tabletten, poeder of vloeistof toegelaten en mag het onder bepaalde voorwaarden als additief in sommige voedingsmiddelen verwerkt worden. Dezelfde etiketteringsvoorschriften zoals voor saccharine gelden ook voor cyclamaat, behalve de beperking die slaat op zwangere vrouwen en kinderen jonger dan 12 jaar.

Aspartaam, één der nieuwste kunstmatige zoetstoffen, bestaat uit twee aminozuren, asparaginezuur en fenylalanine, waarvan de vrije carboxylfunctie gemethyleerd is. Het wordt verteerd door de normale eiwitsplitsende enzymen in het spijsverteringsstelsel. In weerwil van het feit dat daardoor de potentiële energie-aanbreng 4 kcal/g bedraagt, is die toch te verwaarlozen, omdat het door zijn grote zoetkracht (200 maal die van saccharose) in zeer kleine concentraties kan gebruikt worden. Als belangrijk nadeel moet vermeld worden dat het produkt niet warmtebestendig is, zodat het niet bruikbaar is in levensmiddelen die warm bereid en/of verbruikt worden. Het is in de handel verkrijgbaar onder vorm van strooipoeder en tabletten en het staat ook op de lijst van de toelaatbare additieven. De etiketteringsverplichtingen van die

produkten zijn dezelfde als voor cyclamaat waarbij nog moet komen de aanduiding van de energiewaarde in kJ per doseereenheid, als die meer dan 10 kJ bedraagt en de waarschuwing “verboden voor lijdens aan fenylketonurie”.

Ruw vezel in het voedsel, zoals cellulose en lignine (onoplosbaar) als gommen en slijmstoffen (oplosbare polysacchariden) kunnen de absorptie van suikers uit de dundarm beïnvloeden. Voornamelijk deze laatste lijken efficiënt te zijn. Recente experimenten hebben aangetoond dat voedingsvezels de hyperglycemie na een maaltijd af vlakken. Er zijn daaromtrent nog geen praktische dieetvoorschriften voorhanden. Men vindt voedingsvezel voornamelijk in rauwe groenten, granen, volkorenprodukten en bonen.

C. Timing van de maaltijden

Om scherpe dalings van de glycernie onder invloed van de toegediende insuline te voorkomen is het noodzakelijk bij type 1 diabetici de toegemeten energie te verdelen over een groter aantal maaltijden dan bij gezonde personen. Behalve de klassieke maaltijden (ontbijt, middagmaal, avondmaal) voorziet men enkele tussentijdse snacks, in de voormiddag, in de namiddag en voor het slapen gaan. Elke snack bevat 150 tot 250 kcal. De samenstelling ervan kan variëren, maar er is een trend om in de voormiddag uitsluitend koolhydraten onder vorm van fruit te geven, terwijl de namiddag- en bedtijdsnack liefst wat eiwit bevat.

Voor type 2 patiënten is deze spreidingseis minder dwingend. Desondanks kunnen piekglycemies vermeden worden door het toegemeten energierantsoen te spreiden over meerdere maaltijden. Op die manier komt men eveneens tot één of meerdere tussentijdse snacks.

Bij zware fysische inspanningen kan een extra hoeveelheid energie onder vorm van koolhydraten toegelaten worden. De timing van de maaltijden is een aangelegenheid waar het zeer belangrijk is dat de patiënt het hoe en het waarom ervan begrijpt. De mate waarin de diëtist of elke begeleidende persoon daarin slaagt, is een factor die bijdraagt tot het succes van de dieettherapie.

Bibliografie

1. Nederlandse Voedingsmiddelentabel, Uitgave Voorlichtingsbureau voor de Voeding, Laan Copes van Cattenburch 44, 2585 GB 's-Gravenhage
2. Compendium Dieet- en Voedingspreparaten, Uitgeverij De Toorts, Haarlem

Tabel 1

Bestanddeel	Energie inhoud per gram
vet	9 kcal (37.8 kJ)
eiwit	4 kcal (16.8 kJ)
koolhydraat	4 kcal (16.8 kJ)
alcohol	7 kcal (29.3 kJ)

Tabel 2

Lijst Nr.	Type	Koolhydraten % / portie	Eiwitten % / portie	Vetten % / portie	kCal (kJ) / portie
1	Melk	12	8	10	170 (714)
2	Groenten	7	2	0	36 (151)
3	Fruit	10	0	0	40 (168)
4	Brood	15	2	0	68 (286)
5	Vlees	0	7	5	73 (307)
6	Vet	0	0	5	45 (189)

Tabel 3

Lijst fruit - 1 portie =

½ appel	1 kleine appelsien
2 verse abrikozen	1 perzik
4 halve gedroogde abrikozen	1 kleine peer
½ banaan	2 gedroogde pruimen
10 grote kersen	120 gr aardbeien
2 dadels	5 ml ananassap
1 gedroogde vijg	100 ml oranjesap
75 gram vruchtencocktail	100 ml pompelmoessap
½ kleine pompelmoes	40 ml druivensap
12 druiven	

Tabel 4

Maaltijd	Lijsttype	Aantal porties	Totaal aantal porties	kcal (kJ)
ontbijt	brood	3	8	204 (857)
	vet	3		135 (567)
	vlees	2		146 (613)
snack 10 u middagmaal	fruit	1	1	40 (168)
	groenten	3	14	108 (454)
	vlees	3		219 (920)
	aardappelen	4		272 (1142)
	vet	2		90 (378)
	fruit	2		80 (336)
vieruurtje	brood	1		1
avondmaal	brood	3	9	204 (857)
	vlees	3		219 (920)
	vet	3		135 (567)
voor slapen gaan	melk	1	1	170 (714)
			34	

Tabel 5

Levensmiddel	gemiddelde GI	Levensmiddel	Gemiddelde GI
Brood		Fruit	
wit (tarwe)	100	appel	53
Grof (rogge)	58	banaan	79
volkorenbloem (tarwe)	99	kers	32
		pompelmoes	36
Granen		druif	62
boekweit	74	sinaasappel	66
Gierst	103	sinaasappelsap	67
Rijst (ongepeld)	96	perzik	40
Rijst (gepeld)	83	peer	47
spaghetti	66	pruim	34
Maïs	87	rozijn	93
		Suikers	
Ontbijtcerealen		fructose	30
cornflakes	119	glucose	138
Muesli	96	honing	126
havermout	85	maltose	152
		sacharose	86
Gedroogde groenten		Zuivelprodukten	
boterbonen	52	roomijs	52
witte bonen	45	afgeroomde melk	46
sojabonen	22	volle melk	49
Linzen	43	yoghurt	52

Overgenomen uit D. JENKINS et al.: The glycaemic response to carbohydrate foods, Lancet. 1984,2,388.

Hoofdstuk 4: Mechanische insuline vrijstellingsmechanismen en alternatieve galenische insuline toedieningsvormen

I. Mechanische insuline vrijstellingsmechanismen

A. Inleiding

De mechanische insuline vrijstellingssystemen verdeelt men in twee categoriën. Bij de “closed-loop” pompsystemen wordt de infusiesnelheid constant gecontroleerd aan de hand van veranderingen in de glycemiewaarden. Bij het “open-loop” model wordt insuline toegediend naargelang de resultaten van zelf te verrichten glycemiemetingen. Afhankelijk van het al dan niet inplanteerbaar karakter van de pomp gebeurt de infusie subcutaan, intramusculair, intraveneus of intraperitoneaal. Naast de pompmechanismen worden ook de insulinepennen en de jetinjectie-pistolen besproken.

B. Continue subcutane insuline-infusie (CSII)

Continue subcutane insuline-infusie is een techniek die midden de jaren zeventig werd ontwikkeld en een meer fysiologische insulinevrijstelling tracht te imiteren. Een infusiepompje zorgt voor een constante lage basale infusie (realiseren van een nachtelijke en nuchtere euglycemie) met mogelijkheid tot mechanische vrijstelling van extra bolussen aan kortwerkende insuline, voornamelijk vóór de maaltijden (realiseren van postprandiale euglycemie).

Een basisprocedure bestaat er meestal in om ongeveer de helft van de totale dagelijkse insulinedosering als basale hoeveelheid toe te dienen, en de andere helft als bolus te verdelen een kwartiertje voor de maaltijd. De juiste insulinedosering en de eventueel noodzakelijke correcties kunnen enkel worden vastgesteld aan de hand van regelmatig uitgevoerde glycemiebepalingen.

Op deze manier worden niet alleen voor de bloedglucose, maar ook voor een aantal andere metabole en hormonale parameters meer normale waarden geregistreerd. Over de gevolgen van die betere controle op de micro-vasculaire complicaties van diabetes mellitus zijn definitieve conclusies op dit ogenblik nog moeilijk te formuleren.

Belangrijk voor de patiënt is alleszins het gecreëerde gevoel van meer flexibiliteit in zijn levensstijl: timing en aard van de maaltijden zijn gemakkelijker aan te passen. Kans op slagen bij instellen van deze therapie is echter niet altijd verzekerd! Van de diabeticus wordt een bepaalde vorm van motivatie en interesse gevraagd, van zijn omgeving (zowel familie als medisch team) een intense begeleiding. Daarom is er in de literatuur vaak sprake van een selectie van diabetes patiënten, waarvoor CSII aangewezen blijkt. Specifieke gevallen zijn bijvoorbeeld labiele diabetes en “diabetische zwangerschap”.

Goed uitgevoerde “home glucose monitoring” is van cruciaal belang. Reactiestrookjes zoals Haemo-Glucotest 20-800 R (Boehringer M.), Diascan (Van Houdt), Glucopat (Menarini), Glucostix (Ames), One Touch (Life Scan - Ortho Diagnostie Systems) of Medi-Test Glycemie-C (Sanofi-Labaz) kunnen gebruikt worden voor het semi-kwantitatief bepalen van glucose in vers capillair bloed. Het testprincipe, op basis van een glucose oxidase/peroxidase reactie op een chromogeen systeem als indicator, is steeds hetzelfde. Als hulp voor het bloedprikken zijn “prikhulpen” beschikbaar. Speciaal voor de zelfcontrole werden ook een aantal fotoreflexiemeters ontwikkeld: respectievelijk de Reflolux, Diascan, Glucoscot en Glucometer-densitometers. Nieuw is Exac-Tech (Medisense): een glycemiemetertje met de vorm van een pen dat werkt op basis van een electrochemisch principe.

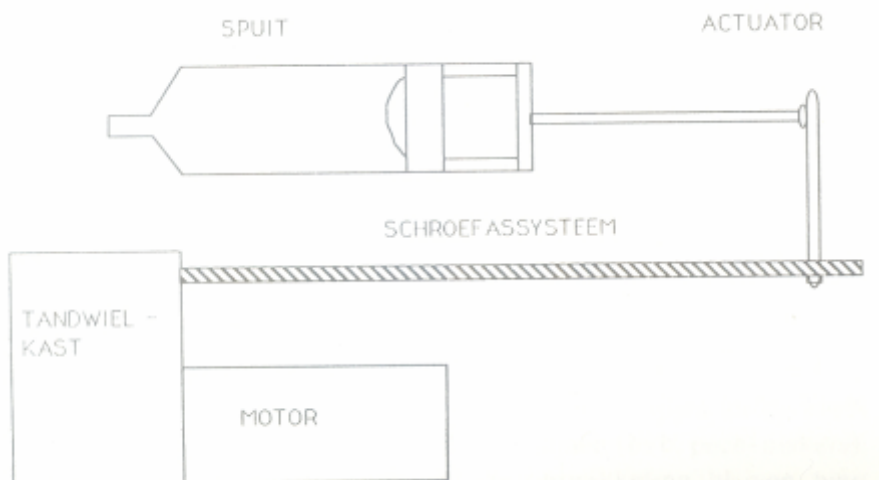
Regulatieproblemen van allerlei oorsprong geven vaak aanleiding tot mislukking van de CSII-therapie. Verschillende nadelen zoals fysische ongemakken (bvb. tijdens sportbeoefening)

kunnen moeilijk weggecijferd worden. Courante dermale complicaties zijn hypersensitiviteit voor het kathetermateriaal, gevaar voor huidinfecties en ontwikkeling van harde “nodul n”. Zorgvuldige keuze van infusieplaats, antiseptische voorzorgen en hygiëne zijn profylactische maatregelen. Frequentie van voorkomen van lipohypertrofie en insuline-lipo-atrofie is minder belangrijk. Optreden van diabetische keto-acidose (DKA) zou, voornamelijk in het beginstadium, ietsje hoger liggen bij continue subcutane insuline-infusie. Voornamelijk door het “scherp” regelen van het glycemieniveau is waakzaamheid vereist voor mogelijke hypoglycemische situaties. Over het arnyloidosisverschijnsel als therapieprobleem bestaat geen eensgezindheid.

C. Infusertechnologie

Insulinepompjes ontwikkelden zich uit de Pen-Inf user, een penvormig mechanisme dat via een subcutane canulle continu verbonden is met het lichaam. Op bevel kunnen een aantal “shots” van kortwerkende insuline vrijgesteld worden.

De meeste infusiepompjes kunnen geklasseerd worden tot de “syringe-drivers”. Aan de oorsprong van hun ontwikkeling lag de voorstelling van de Milt Hill-pomp (Nation. Inst. Med. Res., Milt Hill, LONDON). Het infusiemechanisme bestaat uit een schroefstelsel, dat een “actuator” aandrijft en op die manier de plunjer van het insulinespuitje constant voortbeweegt (zie figuur 1). Bij het Nordisk-type wordt de plunjer van de insuline-capsule rechtstreeks aangedreven. Bij de peristaltische pompjes is de Siemens Promedos het meest gekende. Insuline wordt vrijgesteld door rotatiebewegingen van walsen of rollers, die een flexibele tubing samendrukken om zo de insulineoplossing voort te sturen. Gezien een aantal moeilijkheden zoals traagheid van de bolusvrijstelling, insulineprecipitatie e.a. is dit type pomp minder geschikt voor CSII.

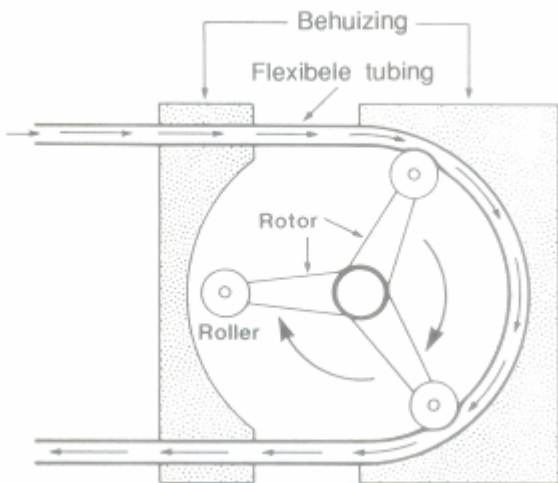


Figuur 1: Schematische voorstelling syringe-driver.

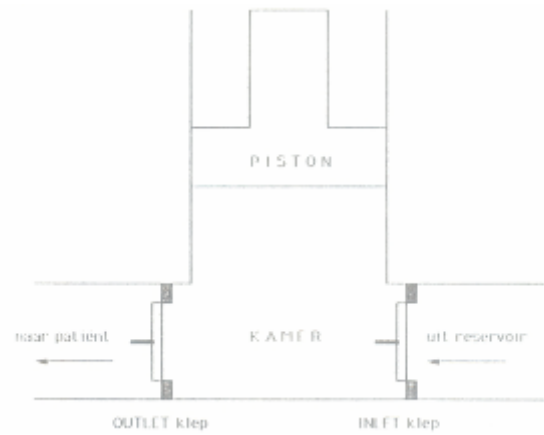
Voor infuseraandrijving heeft men keuze tussen de magnetische DC-motor (voornamelijk bij syringe-drivers) of de stepper of stapmotor (peristaltische pompjes). Ook wat de infuserenergiebron betreft is miniaturisatie een vereiste: mangaan- en kwikbatterijtjes, nikkel-cadmium heroplaadbare batterijen en lithiumcellen zijn voorhanden.

Door verdere computerisatie van de operationele controle zijn er naast de klassieke “switched” of omschakelbare infusers, verschillende programmeerbare pompjes met uitgebreide microprocessorcontrole beschikbaar.

Een aantal belangrijke fabrikanten zoals Baxter Travenol, Lilly CPI of Siemens stopten de verdeling van respectievelijk de Autosyringe, Betatron of Promedos-infusers. De verminderde belangstelling voor de insulinepompen is bijna volledig toe te schrijven aan het huidige succes van de insulinepennen (zie. injectiesystemen).



Figuur 2: Schematische voorstelling peristaltische pomp (Ref. 6)

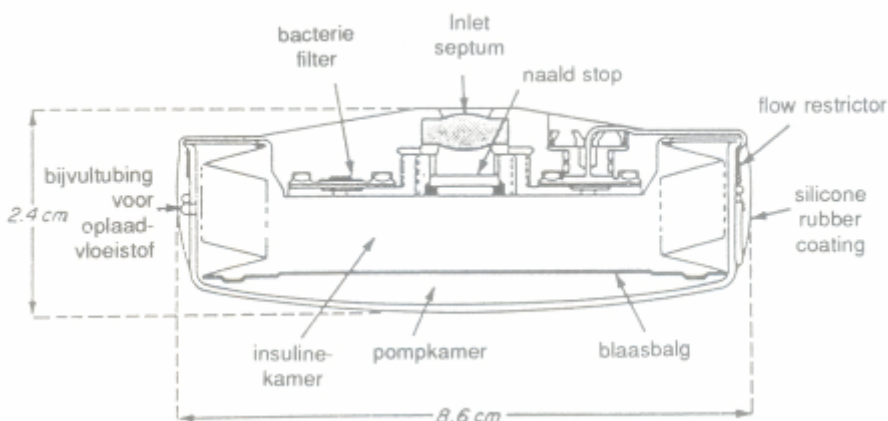


Figuur 3: Schematische voorstelling positieve displacement-pomp (Ref. 6)

D. Inplanteerbare infusers

Elke inplanteerbare infuser moet het resultaat zijn van een combinatie tussen de technologie van de extern gedragen pompjes en de reeds beschikbare kennis over andere implantsystemen (bvb. pace-makers). Belangrijkste hinderpalen voor verdere ontwikkeling blijven hier: miniaturisatie en isolatie van de electronica uit de implant, levensduur van de energiebron, insuline instabiliteit en formuleringsprobleem, gebrek aan glucosesensoren voor verdere evolutie naar een closed-loop systeem enz...

De Infusaid is eigenlijk de enige pomp, waarover enkele studies gepubliceerd werden. Deze blaasbalgpomp omvat een pompkamer, waarin een mengsel van gehalogeneerde koolwaterstoffen een druk creëert, die de insuline-oplossing uit de infusiekamer naar een intraveneuse outlet kan stuwen. De Infusaid wordt via een zelfsluitend septum bijgevuld door percutane injectie. Dit heeft ook als gevolg dat deze "onuitputbare" energiebron zich door condensatie van het propellergas terug kan opladen. Een "two flow-rate" infusie wordt bekomen door installatie van een magnetisch te manipuleren klepsysteem. Aan welke galenisch-farmaceutische eisen de insuline-oplossing moet voldoen, wordt later besproken.



Figuur 4: Schematische voorstelling Infusaid (Ref. 7)

Bij dit overzicht horen ook een aantal extern programmeerbare, inplanteerbare pompjes. Het "remotely programmable insulin delivery system" werd door Schade toegepast met behulp van zijn peristaltische "New Mexico" insulinepomp. Het "programmable implantable medication system" (PIMS) wordt aangedreven door een pistonpomp. Het "implanted remote-controlled

insulin infusion device” is een inplanteerbare versie van de Promedos-infuser. Volledigheidshalve vermelden we ook het onderzoek dat gedaan werd op gebied van osmotische infusers (Alza Alzet minipomp), diffusie-pompjes (Controlled Release Micro-pump, CRM) en piëzo-electrische infusers.

E. Closed-loop infusers

Ontwikkeling van een geschikte glucosesensor is de laatste stap die nog moet gezet worden tot het verwezenlijken van het uiteindelijke streefdoel: de “Artificiële Endocriene Pancreas” (AEP). We geven een beknopt overzicht over de huidige stand van zaken. Problemen zijn echter van velerlei aard: miniaturisatie, stabiliteit, levensduur, specificiteit enz...

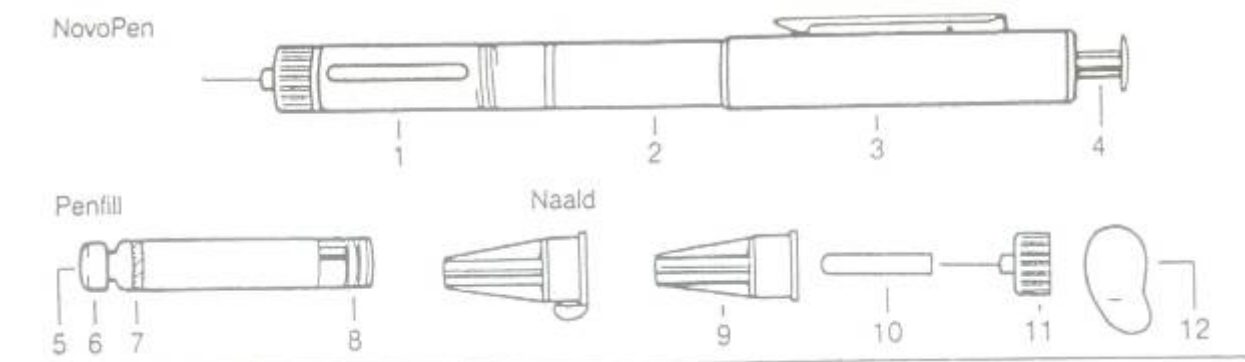
Bij de klassieke glucosesensoren rekent men de “enzymelelectrodes”, die gebruik maken van een specifiek glucose metaboliserend enzym (glucose-oxidase) en de “edel metaal-electrodes”, die functioneren op basis van een rechtstreekse glucose-oxidatie, meestal ter hoogte van een platina-electrode. De “affiniteitssensor” steunt op het principe dat er competitie ontstaat tussen het te registreren glucose en een fluoresceïne-gebonden dextraan voor binding op een specifieke receptor, Concanavale A (Con A). We vermelden ook nog de noninvasieve optische glucosesensor en de mogelijkheid tot fysiologische monitoring (symptomatisch).

“Biostator” is het enige commercieel beschikbare closed-loop systeem. Het is niet voor implantatie geschikt en wordt enkel voor ziekenhuistoepassingen gebruikt. Het toestel verzekert regulatie van glucose of insuline-infusie, gekoppeld aan een continue glycemieanalyse.

F. Injectiesystemen

Het basale/bolus-regime dat bij CSII de insulinebehoefte opsplijt in twee componenten kan ook gerealiseerd worden met volgende “peninjectie”systemen: NovoPen, NovoPen II (Novo), Insuject en Insuject X (Nordisk). Door combineren van (middel)langwerkende preparaten (al dan niet op conventionele wijze geïnjecteerd) met bolusinjecties van kortwerkende insuline is het mogelijk zowel nuchtere bloedglucosewaarden als postprandiale glucosepieken te neutraliseren.

De design kan je vergelijken met een vulpen, die een insuline wegwerpcapsule omsluit. Via een te monteren naaldje kunnen met een duwknopmechanisme op nauwkeurige wijze een zelf te bepalen hoeveelheid insuline-eenheden geïnjecteerd worden. Net zoals bij CSII zal ook hier de “home-glucose monitoring” mee bepalend zijn voor het bereiken van een betere metabole controle. Belangrijkste voordelen aan het systeem zijn een betere doseringsnauwkeurigheid ten opzichte van conventionele injecties, het gebruiksgemak en gevoelig prijsverschil in vergelijking met continue subcutane insuline-infusie, en uiteraard het realiseren van meer normale glycemiewaarden, gekoppeld aan een meer aangename levensstijl.



- | | | | |
|------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
| 1. Patroonhouder | 4 Drukknopje | 7. Geleerde band | 10. Beschermdopje naald |
| 2. Penschacht | 5. Rubber membraan | 8. Rood zuigertje | 11. Naald |
| 3. Pendop | 6. Metalen kapje | 9. Naaldverpakking | 12. Aldekplaatje |

De insulinepen wordt op dit ogenblik ontegensprekelijk als insuline-toedieningsmethode aanbevolen. Omwille van dit succes plannen andere insuline-fabrikanten in de toekomst eigen penmodellen op de markt te brengen.

Gezien het gebrek aan echte voordelen van jet-injector apparaten voor insulinetoediening (Medi-Jector (II), Health Care Systems), beperken we ons tot een korte en kritische evaluatie. Het injectiepistool functioneert, door aanleggen van een veerkracht, op betrouwbare wijze. Het veroorzaakt ook een klinisch weinig belangrijk, snellere insuline absorptie in vergelijking met conventionele injecties. Maar zowel wat de kostprijs als het geprezen gebruiksgemak betreft, kunnen behoorlijk wat vragen gesteld worden.

G. Stabiliteit insulinepreparaten

Eén van de grootste uitdagingen die betrekking hebben op de problematiek van insuline infusers is het formuleringsprobleem voor aangepaste insuline-oplossingen. Ze moeten immers geschikt zijn om in deze mechanische vrijstellingssystemen hun biologische werkzaamheid te behouden en mogen ook geen drastische fysico-chemische veranderingen ondergaan, die een slecht functioneren van deze infusiemechanismen tot gevolg zouden kunnen hebben. Uiteraard is de probleemstelling het meest kritisch bij inplanteerbare infusers, waar een regelmatige omwisseling van de infusietest niet zo voor de hand ligt.

Zuiverheid van de neutrale insuline-oplossing is gezien de huidige bereidings- en zuiveringstechnieken een minder kritische factor geworden. Tevens bestaat er tussen chemische polymerisatie en insulieprecipitatie een vrij onduidelijk verband.

Selectie van geschikte materialen voor reservoir en tubing kunnen koolstofdioxidediffusie naar de insuline-oplossing en metaalionenvrijstelling beletten. Op die manier worden respectievelijk iso-electrische precipitatie (bij pH-daling tot iso-electrisch punt) en metaalprecipitatie met vorming van microkristallen, zoveel mogelijk uitgesloten.

Combinatie van een aantal factoren zoals verhoogde temperatuur, hoge zoutconcentratie, constante agitatie, introductie of aanwezigheid van hydrofobe oppervlakken en eventuele denaturatie van de insuline verhogen de probabiliteit tot vorming van insulinefibrillen. Insulinefibrillatie of niet covalente polymerisatie is een "linking" fenomeen, waarbij insulinemoleculen zich op dergelijke wijze langgerekt gaan ordenen, dat ze macromoleculaire fibrillen gaan vormen. Deze fibrillen zijn van fundamenteel belang bij de insuline "plugging" problematiek en geven gemakkelijk aanleiding tot katheterobstructies.

H. Insulineformuleringen voor infusie

Met uitzondering van een aantal zure preparaten, uitsluitend toegepast bij peristaltische pompjes (problemen met chemische stabiliteit!), zijn alle insuline-infusie-oplossingen oplosbaar, neutraal en van het kortwerkende type. Verschillende additieven werden uitgetest niet de bedoeling de stabiliteit te bevorderen. Aan de hand van de bestaande literatuurgegevens schetsen we een beeld van alle experimentele pogingen die, weliswaar met wisselend succes, werden ondernomen.

Natriumbicarbonaat zou bij geschikte concentratie iso-electrische precipitatie en fibrillatie verhinderen. Insuline-glycerol formuleringen en natriumdiwaterstoffosfaat buffering werden voornamelijk bij de Infusaid toegepast. Ureum vermindert bij kleine concentraties intermoleculaire hydrofobe interacties. Toevoeging van monosacchariden verbetert wel de fysische stabiliteit van de preparaten, maar heeft een negatieve invloed op de biologische activiteit (chemische instabiliteit). Zowel additie van calcium of zinkionen resulteren bij geschikte concentratie in een verbeterde fysische stabiliteit van neutrale Insulineoplossingen.

Gesulfateerde insulines worden door reductie van de hydrofobiciteit op bepaalde plaatsen in de molecule resistenter aan aggregatie. Ook glutaminezuur en hoofdzakelijk aspartinezuur werden, omwille van hun chelerende eigenschappen, als insulinstabilisatoren getest. Hetzelfde betreft de additie van ongefractioneerd autoloog serum, dat als een soort fysiologisch insulinediluens werd opgevat (1,5% in verdunningen van 5 I.U./ml).

Belangrijk was de introductie in het onderzoek van een reeks detergenten en surfactantia. Oppervlakte geïnduceerde aggregaties worden immers door reductie van hydrofobe intermoleculaire interacties tegengewerkt. Het meest effectief als stabilisator zijn polypropyleenglycol - polyethyleenglycol blokpolymeren: Pluronic-polyolen en polyolen van het Genapol-type zijn actief bij een fysiologisch compatibele concentratie. Deze oppervlakte actieve stoffen creëren een meer hydrofiel karakter aan de hydrofobe grensvlakken, zodanig dat insulinedenaturatie en aggregatie worden vermeden.



II. Alternatieve galenische insuline toedieningsvormen

A. Oraal

Orale insulinetoediening op klassieke wijze is door gastro-intestinale afbraak van de molecule totaal onmogelijk. Theoretisch kan proteolyse verhinderd worden door “drug targeting”, bv. naar het colon waar een lage enzymatische activiteit heerst, door coating, door structuurmodificaties, of door proteolytische enzyme-inhibitie. Optimalisatie van de absorptie is een andere mogelijkheid tot benaderen van deze problematiek, bv. door het incorporeren van absorptiepromotoren, inspelen op lipofiliciteit enz... We geven een overzicht van de pogingen die ondernomen werden om via orale of bucale weg insulinetoediening te realiseren.

Perorale insulineliposomen worden reeds geruime tijd bestudeerd. Ze zijn meestal samengesteld uit een mengsel van cholesterol, fosfolipiden, en/of lecithine, die een karakteristieke dubbellaag vormen rondom het insuline. Deze encapsulaties bieden niet alleen een bescherming tegen enzymatische activiteit in de intestinale tractus, er wordt ook een mogelijk absorptie bevorderend effect gesuggereerd. De voornaamste moeilijkheden kunnen we als volgt samenvatten: stabiliteit en standaardisatie van de liposomen, variabiliteit en beperkingen in absorptie...

Insulinevrijstelling in het lumen van het colon kan gerealiseerd worden door lokale degradatie van een azopolymeer coating. Bescherming tegen proteolytische afbraak wordt ook bekomen door gebruik van polyalkylcyanoacrylaat nanocapsules en nanopartikels, bereid door rechtstreekse cross-linking tussen de insulinemolecule en glutaraldehyde.

Effectiviteit van oraal toe te dienen insuline tracht men ook te verhogen via koppeling met fenylalaninederivaten en introductie van absorptie promotoren (bv. Brij 98). Met orale mucoadhesieve insulinetabletten (adhesieve perifere laag omsluit insuline, opgenomen in een lipide excipients) wordt slechts in beperkte mate en lokale absorptie vastgesteld.

B. Rectaal

Rectale insuline toediening is fysiologisch zeer interessant omwille van quasi onmiddellijke lever-uptake via het leverpoortadertransport (na absorptie via de vena rectales superior). Op deze wijze wordt perifere hyperinsulinemie uitgesloten.

Het absorptie promotie effect van oppervlakte actieve stoffen op rectale insulinevrijstelling staat reeds enkele jaren in de kijker. Niet ionogene, anionische, kationische, en amfotere tenso-actieven, galzouten en fosfolipiden werden onderzocht. De beste resultaten werden bekomen door gebruik te maken van cetomacrogol 1000 en polyoxyethyleenethers (Brij's).

Bij de niet oppervlakte actieve absorptiepromotoren zijn de salicylaat-derivaten (voornamelijk natriumsalicylaat en 5-methoxysalicylaat) en de phenylglycine-enamines het meest werkzaam. Ook glycerylesters van acetoazijnzuur verbeteren insuline-absorptie. Incorporatie van aprotinine als enzyme inhibitor, in combinatie met een absorptie promotor is ook effectief.

Verkleinen van de omvang van de zetpil vermindert variabiliteit in insuline-absorptie. Voor gelijkaardige formuleringen geeft een microlavement telkens een betere biologische beschikbaarheid dan een suppo-vorm.

Ook de absorptiemechanismen van de verschillende promotoren werden nagepluisd. We kunnen samenvatten dat ze allemaal op één of andere wijze gaan interfereren in het passieve diffusie fenomeen (membraanpermeatieproces) ter hoogte van de rectale mucosa, waar de absorptie plaatsgrijpt.

C. Nasaal

Intranasale toediening van insuline lost het potentiële probleem van perifere hyperinsulinemie niet op. Het geeft wel aanleiding tot snelle plasmapijken, wat een belangrijk fysiologisch voordeel betekent op de subcutane vrijstelling. Daarom kunnen dergelijke preparaten theoretisch zeer geschikt zijn voor neutralisatie van postprandiale hyperglycemie.

Absorptie via de nasale mucosa is ook hier onmogelijk zonder gebruik te maken van absorptiepromotoren. Ze moeten wel grondig gecontroleerd worden op eventuele lokale of systemische allergische of toxische effecten.

Experimenten werden uitgevoerd op een reeks surfactantia: saponinen, niet ionogene polyoxyethyleenethers, galzouten met glycine- of taurineconjugaties en fusidinezuurderivaten. Natriumglycolaat, natriumdesoxycholaat, polyoxyethyleen-9-laurylether en natriumtaurodihydrofusidaat (STDHF) bleken zowel voor nasale druppelformuleringen als voor aerosolen de meest effectieve absorptiepromotoren. Nasale insuline-absorptie was ook mogelijk met een mucosaal adhesieve doseringsvorm, op basis van een excipients van hydroxypropylcellulose en carbomeer.

D. Sustained - controlled release

Ethyleenvinylacetaat en polyhydroxymethacrylaten zijn de meest geschikte polymeren bevonden voor sustained release van insuline. Implantaties van dergelijke matrixen zijn weefsel-compatibel en geven, in tegenstelling tot polyacrylamide of polyvinylpyrrolidone (PVP), geen aanleiding tot inflammatoire reacties. Het vrijstellingsmechanisme bestaat uit een trage dissolutie en diffusie via een netwerk van kleine kanaaltjes en poriën binnen de "pellets". Door inlijven van metalen partikeltjes kunnen zij magnetisch gestimuleerd worden een surplus aan insuline vrij te stellen boven het basale niveau ("magnetic field responsive drug delivery system"). Voorbeelden van magnetische insulinerelaxatie zijn gekend bij een ethyleenvinylacetaat copolymeer matrix en polyethylenimine gecrosslinked alginaat sfeertjes.

Biodegradeerbare materialen hebben een belangrijk voordeel op de klassieke polymeren omdat ze, na implantatie of injectie, volledig door het lichaam worden geabsorbeerd. Dierexperimenten werden uitgevoerd met "pellets", bereid uit een cholesterolmatrix,

gecrosslinked albumine micropareltjes, pellets en micropareltjes, samengesteld uit poly-1-melkzuur (PLA) materiaal, en injecteerbare alkylcyanoacrylaat capsules.

De aanpak van Brownlee sluit zeer nauw aan bij de theoretische benadering van een closed-loop glucose gecontroleerd insulinevrijstellingsmechanisme. Injecties van geglycosyleerde (maltose, maltotriose ...) insuline-lectine complexen veroorzaken in functie van de omringende glucoseconcentratie controlled release van insuline. Het inplanteerbare "self regulating insulin delivery system" is op dezelfde competitieve binding van bloedglucose of geglycosyleerd insuline met Concanavaleine A gebaseerd. Als materiaal voor het controlemembraan werden polysulfone, cellulose, polyhydroxyethylmethacrylaat, celluloseacetaat en polycarbonaat uitgetest.

Het "bioresponsief membraan" model resulteert in een gecontroleerde vrijstelling uit een polyacrylaat of polymethacrylaat excipiëns, waarin naast insuline ook glucose oxidase is opgenomen. Glucosediffusie veroorzaakt een enzymatische omzetting, wat de pH doet dalen en dit beïnvloedt de insuline permeabiliteit van het membraan. Een zelfde enzymatisch gecontroleerde insuline vrijstelling wordt bekomen door controlled release van trilysylinsuline uit een ethyleenvinylacetaat copolymeer implantaat: insuline oplosbaarheid stijgt bij dalende pH.

E. Besluit

Dit literatuuroverzicht toont aan dat de galenische problematiek wel duidelijk bekend is. Toch blijft een praktische therapeutische toepassing van niet parenterale toedieningsvormen nog niet realiseerbaar. De orale en rectale insuline toedieningsroutes zijn respectievelijk wegens praktische en fysiologische redenen zeer aantrekkelijk. Sustained release van insuline wordt nog op een zeer experimenteel theoretische wijze benaderd. Nasale insuline vrijstelling staat dan eigenlijk nog het dichtst bij de realiteit. In combinatie met conventionele toediening van langwerkende insuline, dat de basale insulinevrijstelling imiteert, moet het in de toekomst mogelijk zijn nasale insuline toediening respons te laten geven op postprandiale hyperglycemie.

Bibliografie

1. SPENCER W.J. "A review of programmed insulin delivery systems" *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, BME-28, 237-251 (1981)
2. SEFTON M.V. Uit "Medical applications of controlled release", Vol 1, 129-158, CRC Press (1984), R.S. LANGER, D.L. WISE (Eds.)
3. PICKUP J.C., ROTHWELL D. "Technology and the diabetic patient" *Med. & Biol. Eng. & Comput.*, 22, 395-400 (1984)
4. FRANETZKI M., PRESTEL K., KRESSE H. "Technological problems of miniaturized insulin dosing devices and some approaches to clinical trials - Feedback-Controlled and preprogrammed insulin infusion in diabetes mellitus" Uit "Hormone and Metabolic Research, Suppl. 8, 58-64, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1979), E.F. PFEIFFER, J.E. RALL, B. WEINTRAUB, W.D. HETZEL (Eds.)
5. SCHADE D.S., SANTIAGO J.V., SKYLER J.S., RIZZA R.A. "Insulin-infusion devices: Current hardware and future expectations" Uit "Intensive Insulin Therapy" (chapter 16), Excerpta Medica
6. BLACKSHEAR P.J., ROHDE T.D. "Artificial devices for insulin infusion in the treatment of patients with diabetes mellitus" Uit "Controlled Drug Delivery", Vol II - Clinical Applications 111- 147, CRC Press (1983), S.D. BRUCK (Ed.)
7. BUCHWALD H., ROHDE T.D., DORMAN F.D., SHAKOON J.G., WIGNESS B.D., PROSL F.R., TUCKER E.M., RUBLEIN T.G., BLACKSHEAR P.J., VARCO R.L. "A totally implantable drug infusion device: Laboratory and clinical experience using a model with single flow rate and new design for modulated insulin infusion" *Diabetes Care*, 3, 351-357 (1980)
8. ROHDE T.D., BUCHWALD H., BLACKSHEAR P.J. "Implantable infusion pumps" Uit "Drug Delivery Devices. Fundamentals and applications", drugs and the Pharm sciences, Vol 32, 235-260, DEKKER MARCEL, New York-Basel, 1988, P. TYLE (Ed.)
9. MATER M. "NovoPen: een nieuw toedieningssysteem voor insuline" *Pharm. Weekbl.*, 121, 1148-1149 (1986)
10. Anoniem. "Jet injection of insulin" *Lancet*, 1, 1140 (1985)
11. WATKINS P.J. "Prol and cons of continuous subcutaneous insulin infusion" *Br. Med. J.*, 290, 655-656 (1985)
12. EGE H. "Insulin pumps. A technical review" *Acta Med Scand, Suppl 671*, 129-134 (1983)
13. BRANGE J., SKELBAEK-PEDERSEN B., LANGKJAER L., DAMGAARD U., EGE H., HAVELUND S., HEDING L.G., JORGENSEN K .H., LYKKEBERG J., MARK USSEN J., PINGEL P., RASMUSSEN E. "Galenics of insulin preparations. The physio-chemical and pharmaceutical aspects of insulin and insulin preparations" Springer-Verlag Berlin Heidelberg (1987). M. BERGER (Ed.)
14. LOUGHEED W.D., WOULFE-FLANAGAN H., CLEMENT J.R., ALBISSER A.M. "Insulin aggregation in artificial delivery systems" *Diabetologia*, 19, 1-9 (1980)
15. RITSCHEL W.A., RITSCHEL G.B. "Rectal administration of insulin" *Meth. and Find. Exptl. Clin. Pharmacol.*, 6, 513-529 (1984)
16. SAFFRAN M., KUMAR G.S., NECKERS D.G., WILLIAMS F., FIELD J.B., JONES R.H., PANEPINTO L. "New approaches to oral administration of peptide drugs" *Pharm. Weekbl. Sci. Ed.*, 10, 43-44 (1988)
17. MOSES A.C. "Nasal absorption of insulin" *Pharm. Weekbl. Sci. Ed.*, 10, 45-46 (1988)
18. BROWN L., SIEMER L., MUNOZ C., LANGER R. "Controlled release of insulin from polymer matrices/1n vitro kinetics" *Diabetes*, 35, 684-691 (1986)
19. BROWNLEE M., CERAMI A. "Glycosylated insulin complexed to Concanavalin A ,' Biochemical basis for a closed-loop insulin delivery system" *Diabetes*, 32, 499-504 (1983)
20. BAKER R.W. "Controlled release of biologically active agents". 266-275, J. WILEY and Sons (1987)