



Inhoud DM 1 DM 2 oorzaak Adipocyt dysfunctie Beta-cel disfunctie Ectopische vet depositie Diabetische myopathie DM glycatie DM oxidatieve stress DM endotheel disfunctie DM histologie DM & voeding Referenties		
DM 1 Auto immuun		
DM 2 oorzaak DM 2	<p>Insuline resistentie metabole stress = weinig beweging/veel eten → chronisch positieve energie balans → metabole disfunctie → metabole inflexibiliteit (verminderde vet oxidatie capaciteit + verminderde overschakeling naar glucose oxidatie) → insuline resistentie</p> <p>Oorzaak Vooral insuline resistentie: <ul style="list-style-type: none"> • combinatie levensstijl (inactief, obees, hoge vet inname) en genetisch • overgewicht (zie Voeding gewicht) • meestal normale of zelfs verhoogde insuline secretie • simpele suikers (hoge glycemische index) bevorderen in deze pt de omzetting naar vet • zwangerschap • Isoniazine/rifampicine • polycystische ovaria </p> <p>Genetisch pancreas defect jonge personen met normale levensstijl, soort van type 1 diabetes</p>	
Chronisch positieve energie balans	<ul style="list-style-type: none"> • veel suiker inname, weinig verbruik 	
Chronologie	<p>chronologie chronisch positieve energie balans → vetcel disfunctie → ectopische vetdepositie → IMCL+ lever vetstapeling → β-cel disfunctie</p>	
Oorzaak obesitas	<p>Zie Voeding gewicht</p>	
Zwangerschapsdiabetes	<p>Eidemiologisch effect tot 60% toename in diabetes 2 risico voor het kind (zelfs toename bij pre-diabetes) Gevaar: dochters hebben dan vaak diabetes als ze zelf kinderen krijgen</p>	
Genetische aanleg	<p>Obesitas zie Voeding obesitas algemeen Verminderde insuline productie dus type 1 diabetes in lichte mate, wordt alleen een probleem bij insuline resistentie</p>	
Glycemische index	<p>Zie Voeding algemeen</p>	
GLUT	<p>Zie Voeding algemeen</p>	



Volkoren granen	<p>Epidemiologisch effect verminderd risico op DM2</p> <p>Interventioneel effect insuline secretie daalt\</p>	
Slaap tekort	<p>Epidemiologisch effect <5,5 slaap → 1,3x relatief risico 8 uur slaap → 1,0x (optimaal) >8,5 slaap → 1,5x slaapproblemen → 1,7x</p> <p>Interventioneel effect <4 uur slaap → insuline resistentie: acuut</p> <p>Mechanisme diepe slow wave slaap → GH↑, sympathicus↓</p>	
Stress/depressie	<p>Epidemiologisch effect 1,37x relatief risico (ongeacht ernst van de klachten)</p> <p>Interventioneel effect sympathicus↑ → acute insuline resistentie slaapproblemen → toename DM2 risico</p>	
Adeno-virus 36 (ADV-36)	<p>Epidemiologisch effect veel landen: obesitas: 30-40% infectie slank: 10-15% infectie er zijn echter ook aanwijzingen dat het DM2 risico daalt, is tegenstrijdig</p> <p>Interventioneel effect gewicht neemt toe bij ratten (in 60%) en apen (90-100%) duurt maanden tot jaren voor het gewicht toeneemt</p> <p>Mechanisme viraal DNA teruggevonden in oa adipocyt en hersenen</p>	
Hypothalamus inflammatie	<p>Oorzaak al na 7 dg vetrijk dieet</p>	
Koffie	<p>Epidemiologisch effect 1-2 koppen koffie = 10% DM2 risico ↓ 3-4 koppen = 20% >5 koppen = 30% echter 20 jaar geleden werd ook veel koffie gedronken en was de DM2 incidentie laag</p> <p>Interventioneel effect geen verandering van insuline gevoeligheid na 4 weken wel een lichte toename in adiponectine (beschermst tegen DM2)</p> <p>Mechanisme het is dus niet zeker of er een causale relatie is mogelijk is het chlorogeenzuur → adiponectine (het is niet cafeïne)</p>	
Glucose regeling	<p>Glucose toename</p> <ul style="list-style-type: none"> • glucagon • catecholamines • cortisol • groeihormoon <p>Glucose afname</p> <ul style="list-style-type: none"> • insuline 	
geboortegewicht	<p>Epidemiologisch effect laag geboortegewicht → kans op DM2 ↑ laag geboortegewicht → vetverbranding ↑ (omdat het misschien niet goed kunnen stapelen) hongerwinter (1945) kinderen → kans op DM2 ↑ + obesitas ↑</p> <p>Mogelijk mechanisme laag geboortegewicht = minder vetcellen, minder vetstapelingsmogelijk → sneller ectopisch vet</p>	
Macrofagen	<p>Rol DM → MCP-1 → infiltratie in vetweefsel, pancreas, lever, spier → toename inflammatie</p>	
Risicofactoren	<p>Zie Vasculair risicofactoren Chloorthalidonzuur</p>	
Insuline resistentie	<p>Snelheid bij hoge vet inname treedt na 4 uur al insuline resistentie op</p> 	
Adipocyt dysfunctie		
Vetcel disfunctie	<p>Probleem chronisch positieve energie balans → grote vetcellen → verstoring bloedvoorziening + vetweefsel hypoxie → vetcel dysfunctie + apoptose/necrose</p> <p>Vetcel dysfunctie</p> <ul style="list-style-type: none"> • afname tri-glyceride opname → toename FFA + glycerol → insuline resistentie in spier en lever • TNF-α, IL-6, MCP-1 (zie Endocrino cytokines) → inflammatie → macrofagen infiltratie • RBP-4 (zie Endocrino cytokines) → insuline resistentie • adiponectine (zie Endocrino cytokines) daling → insuline resistentie • ectopische vet depositie: IMCL • afname lipolyse = verminderde capaciteit om vet te verbranden <p>Gevolg inflammatie apoptose/necrose adipokines</p>	



Endocrinologie type 2 diabetes pathofysiologie

www.rozenbergssport.nl

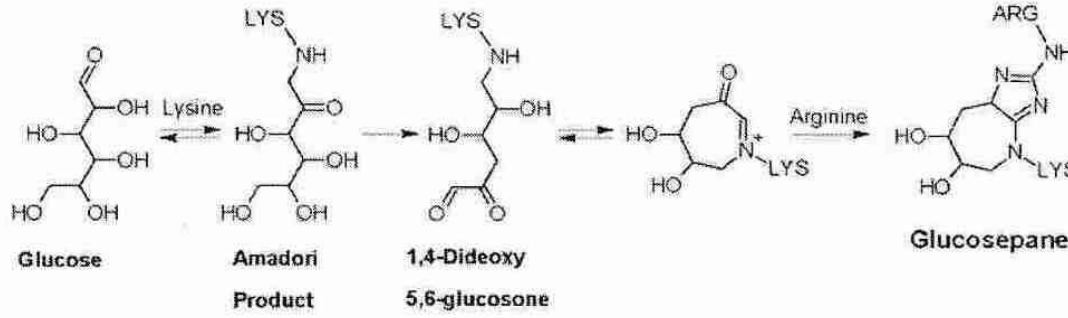
Robert Rozenberg © 20 January 2015

Pagina 3 van 5

Immuun respons	Visceraal vet met name hier onstekingsreactie en witte bloedcellen	
Beta-cel disfunctie		
β-cel disfunctie	Oorzaak <ul style="list-style-type: none"> • hoge FFA spiegels → verminderde insuline vrijzetting in β-cel • hyperglycemie → glycatie → oxidatieve stress → β-cel schade • soms auto-immuun component: amyloid neerslag (Ig materiaal, zie Systeemziekten) → verstoort architectuur + oxidatieve stress 	
ER stress	Definitie endoplasmatisch reticulum stress toename van verkeerd gevouwen eiwitten Oorzaak verzadigde vetzuren + cytokines Gevolg toename beta-cel inflammatie	
Sympathische neuropathie	Epidemiologie enkel in AI diabetes (dus type 1), niet in DM2 Oorzaak AI Effect normaal innerveert de sympathicus de pancreas DM1 aantal zenuwen ↓ thv eilandjes van Langerhans	
Ectopische vet depositie		
Ectopische vet depositie	Oorzaak vetcel disfunctie → overflow theorie → NEFA (non-esterified fatty acids) in het bloed Locaties <ul style="list-style-type: none"> • IMCL: intra-myo-cellulaire lipiden, zie Fysiologie energie • intra-hepatische lipiden • pancreas: eilandjes van Langerhans Reversibiliteit reversibel na bv bariatrische chirurgie	
Spier: IMCL stapeling	Definitie intra-myo-cellulaire lipiden, zie Fysiologie energie Oorzaak vetcel disfunctie → ectopisch vet depositie = IMCL stapeling Gevolg IMCL wordt niet gebruikt → lipiden peroxidatie → metaboliëten: DAG (di-acyl-glycerol) + lange keten vetzuur-acyl-CoA → metaboliëten interfereren met de insuline pathway → insuline resistentie in de spier	
Hart	Oorzaak <ul style="list-style-type: none"> • obesitas → vetstapeling in het hart • insuline resistentie → toename vetopname en – gebruik Effect <ul style="list-style-type: none"> • intra- & extrapericardium vet opstapeling Gevolg <ul style="list-style-type: none"> • PCr/ATP ratio ↓ • rust hartslag ↑ • vermindering in functie → hartfalen • leverstapeling in de lever ↑ is gecorreleerd met hart diastolische disfunctie ↓ • intra-pericardial flow ↑ is gecorreleerd met coronaire flow reserve ↓ 	
Lever	Definitie NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease NASH: non-alcoholic steatohepatitis, ernstiger, risico op cirrose Epidemiologie totale populatie: 20-40% DM2: 75% (50% NAFLD, 25% NASH) Oorzaak vetcel disfunctie → ectopisch vet depositie = interhepatische lipiden stapeling NASH → risico op cirrose Gevolg leververvetting → insuline resistentie → glucose (gluconeogenese) ↑ + TG/FFA output ↑ → vicieuze cirkel	
Diabetische myopathie		
Myopathie	Pathofysiologie FFA stapelen zich op in de skeletspier (IMTG) → GLUT4 daling en inflammatie → vasculaire schade en metabole st mitochondria liggen om de vetdruppels heen incomplete β-oxidatie → acyl-carnitine opstapeling	
DM glycatie		
AGE	Definitie Advanced Glycation Endproducts glucose bindt aan eiwitten → eiwit degeneratie + zuurstofradicaal vorming tijdens het proces Ontstaan <ul style="list-style-type: none"> • hoge suikerspiegels • oxidatieve stress (roken) • vrije metaal ionen stimuleren het proces • metabool syndroom • polycystisch ovarieel syndroom Gevoelige aminozuren <ul style="list-style-type: none"> • lysine • hydroxy-lysine • arginine Nut als meting correleert met: <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c • albuminurie • diabetes duur • nuchter glucose Normaalwaarde AGE-waarde = 0,023*Leeftijd+0,83 [1]	

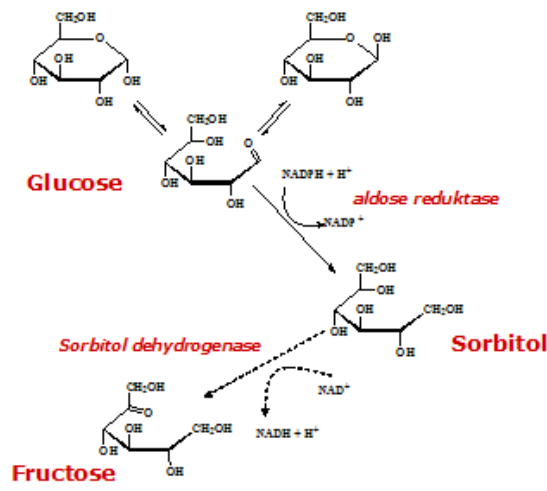


Major Cross-link in Collagen

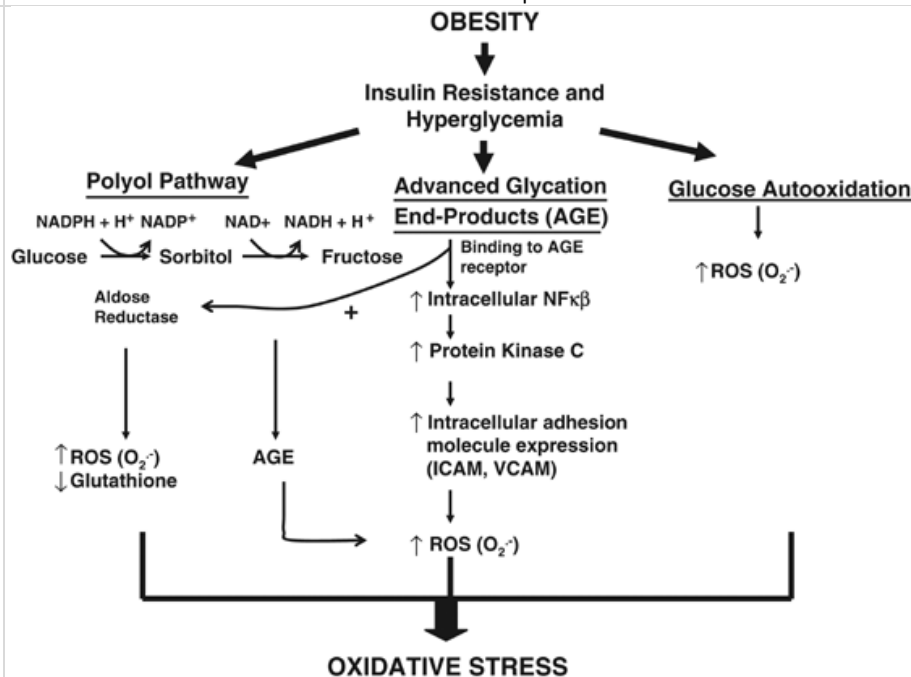


Amadori product	Definitie intermediair naar AGE, eerste stap nog reversibel, AGE niet
HbA1c	Zie DM diagnose
R-AGE	Definitie = receptor die AGE kan binden
Polyol pathway	Oorzaak Hyperglycemie Reactie Glucose → Sorbitol Probleem veel organen hebben weinig of geen sorbitol dehydrogenase → sorbitol stapeling, bv lens → cataract

The Polyol Pathway



β2M	Definitie AGE β2 microglobuline
AGE-alb	Definitie glycaceerd albumine
DM oxidatieve stress	
Oxidatieve stress	Zie Metabolisme oxidatieve stress
DM	Tekenen van verhoogde oxidatieve stress: • urinair isopropaan F _{2α} 8-epi-prostaglandine verhoogd
Anti-oxidant systemen	Zie Metabolisme oxidatieve stress
Mechanisme	Oorzaak <ul style="list-style-type: none"> • insuline daling → verminderde NO productie in endotheel → ontkoppelde eNOS activiteit • hyperglycemie → toename mitochondriale activiteit (zonder inspanning) → toename ontkoppelde verbranding • hyperglycemie → activatie van UCP-1 • FFA stapeling → ontkoppelde verbranding • hyperglycemie → oxidatieve stress in endotheel + gladde spier (bewezen) • hyperglycemie → AGE → R-AGE → toename oxidatieve stress • hyperglycemie → ontkoppelde eNOS (endotheel NO synthase) Productie endotheel is hoofdlocatie voor oxidatieve stress productie



Afname anti-oxidanten	Oorzaak • Hyperglycemie → afname glutathion regeneratie → afname anti-oxidant systeem
DM endotheel dysfunctie	Zie Vasculair fysiologie
Endotheel (dys)functie	Oorzaak hyperglycemie → insuline → activatie eNOS (endotheliaal NO synthase)



Endocrinologie type 2 diabetes pathofysiologie

www.rozenbergssport.nl

Robert Rozenberg © 20 January 2015

Pagina 5 van 5

	hyperglycemie → ontkoppelde eNOS → stikstof radicalen hyperglycemie → AGE → eiwit schade hyperglycemie → AGE → R-AGE → oxidatieve stress	
DM histologie vetweefsel	Hyoxie en ontsteking	
Glycocalyx		
DM & voeding Post-prandiale glucose piek	Oorzaak voeding Insuline gevoeligheid parasymphathicus stimuleert insulinegevoeligheid (neemt af met atropine)	
Referenties		