

Glukosestoffwechsel und Diabetes mellitus

Vorlesung Medizinische Pathophysiologie
Studiengang Medizintechnik

PD Dr. med. Otto Tschritter

Diabetes mellitus

ätiologische Klassifikation

■ **Typ 1 Diabetes**

- **β-Zell-Destruktion**
immunologisch vermittelt
- **idiopatisch**

■ **andere ursächliche Typen (Typ 3)**

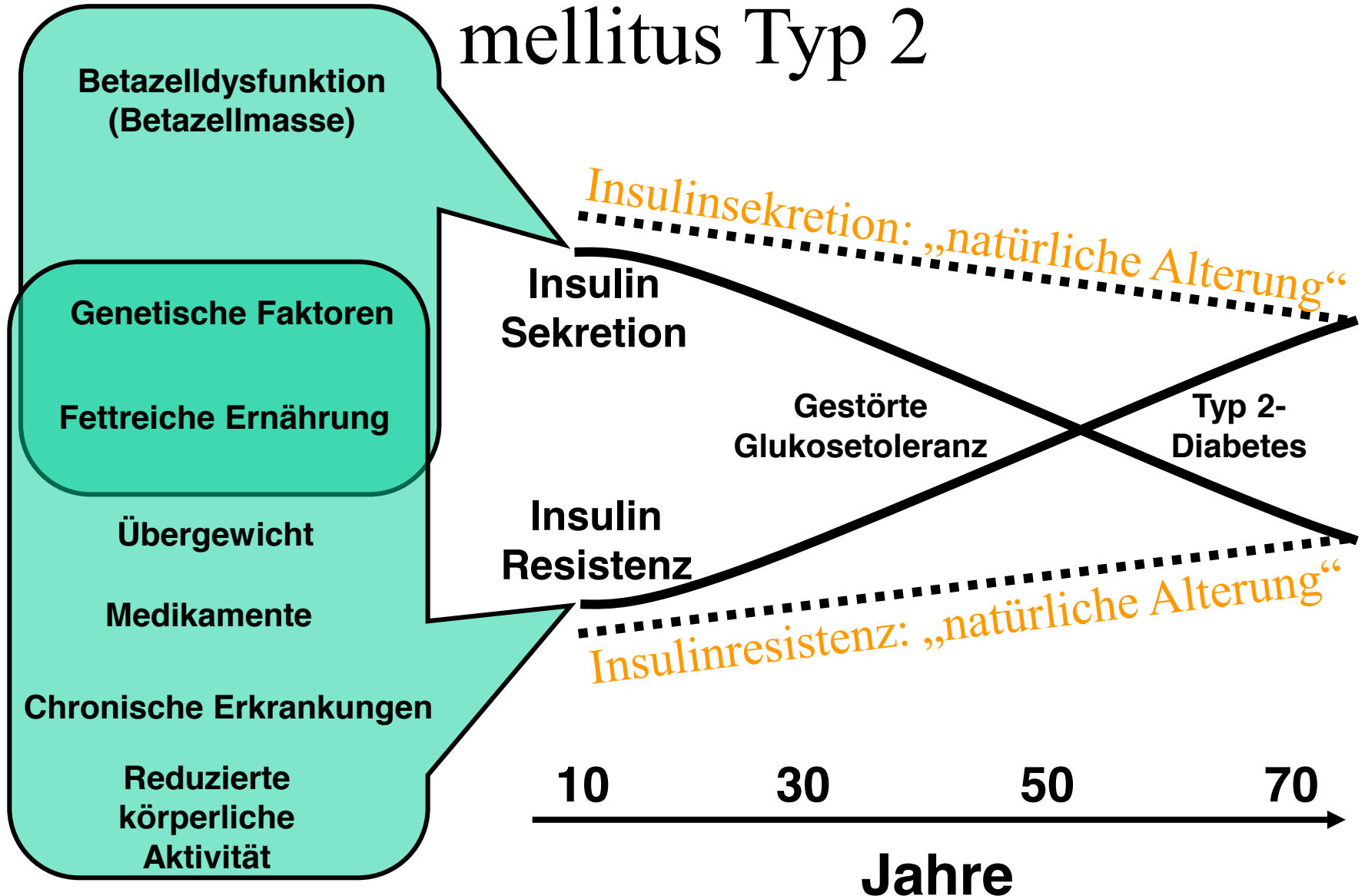
- **genetische Defekte**
(z.B. früher MODY)
- **Pankreatopathien,**
- **Endokrinopathien,**
- **med. induziert**

■ **Typ 2 Diabetes**

- **primäre Insulinresistenz mit**
früher Insulinsekretionsstörung

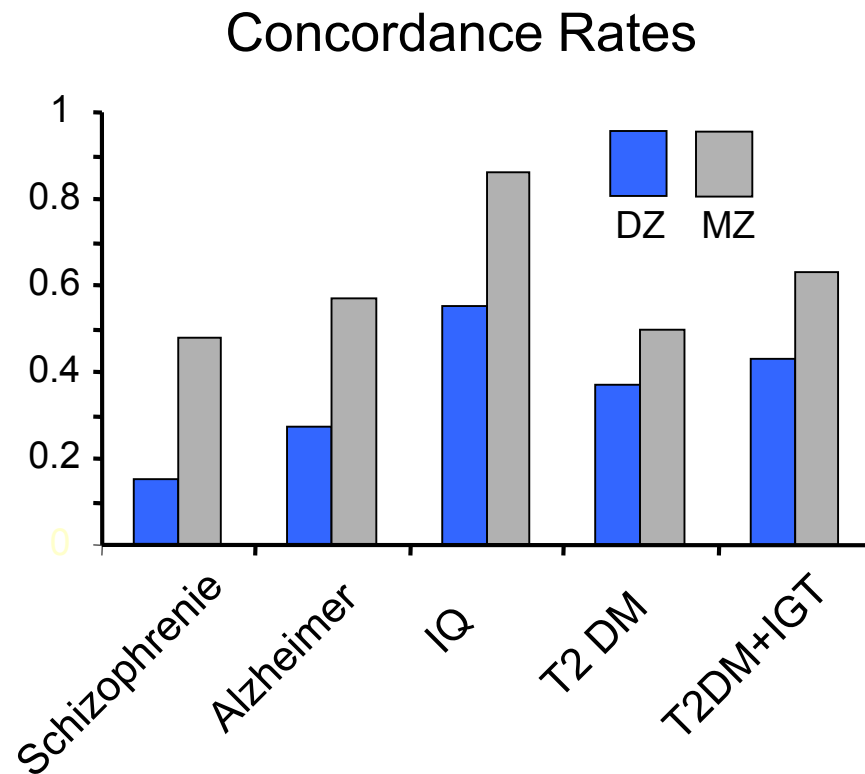
■ **Gestations - Diabetes (Typ 4)**

Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2



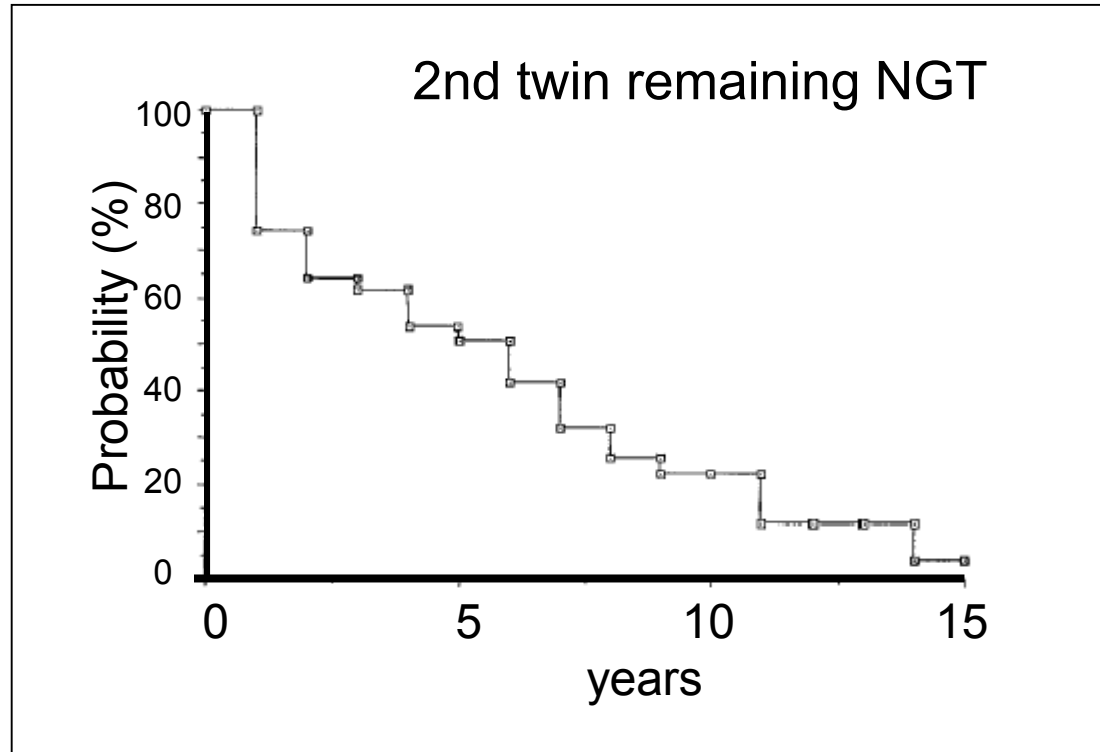
Genetik – Typ 2 Diabetes

Monozygotic vs. Dizygotic Twins



Plomin et al. *Science* 1994; Poulsen et al. *Diabetologia* 1999

Monozygotic twins



Genetik des Typ 2 Diabetes

- Polygene Vererbung, nach Schätzungen ca. 100 Gene beteiligt
- Meistens SNPs (single nucleotide polymorphism)
- Teilweise mehrere SNPs in einem Gen, davon nicht alle relevant
- 1 SNP beeinflusst die Funktion des Genprodukts (z.B. Enzym), führt jedoch i.d.R. nicht zu einem kompletten Verlust
- Ein einzelner SNP erhöht das Risiko, an Diabetes zu erkranken nur unwesentlich, je höher die Zahl an ungünstigen Genen ist, desto höher ist das Risiko.
- Bei einem hohen genetischen Risiko kommt es auch unter günstigen Umweltbedingungen zur Erkrankung.
- Gen-Gen Interaktionen: Der SNP in einem Gen ist nur dann ungünstig, wenn bestimmter anderer SNP in einem anderen Gen vorliegt. Oder ein protektiver SNP wird durch einen anderen zu einem Risiko-SNP.
- Gen-Umwelt Interaktion: Ein bestimmter SNP oder eine bestimmte Konstellation mehrerer SNPs führt dazu, dass ein bestimmter Umweltfaktor (z.B. Fettreiche Ernährung, Übergewicht) Diabetes auslösen kann.

Genetik

Beispiele für Polymorphismen, die mit ***Insulinresistenz*** assoziiert sind:

Gen (SNP)	Genprodukt	Funktion
PPARG2 (Pro12Ala)	peroxys.prolif.-act.rec-g.	Transkriptionsfaktor
PPARGC1A (G482S)	PGC1-alpha	Co-Faktor von PPARG2
ENPP1 (K121Q)	ectonucl.pyroph./phosphod.1	Transmembranrezeptor
TCF7L2 (rs7903146)	transcr.factor7like2	Transkriptionsfaktor
ADIPOQ (rs266729)	Adiponectin	Fettzellhormon

Genetik

Beispiele für Polymorphismen, die mit *Insulinsekretionsstörungen* assoziiert sind:

Gen (SNP)	Genprodukt	Funktion
KCNJ11 (Glu23Lys)	KIR6.2	Kaliumkanal der Betazelle
SGK1	Serum/glucocorticoid.reg.K.	Signalkaskade
TCF7L2 (rs7903146)	transcr.factor7like2	Transkriptionsfaktor
SLC30A8 (R325W)	solute carr. fam.30 memb.8	Zinktransporter
HHEX (rs7923837)	hematop.expr.homeobox	Transkriptionsfaktor

Genetik

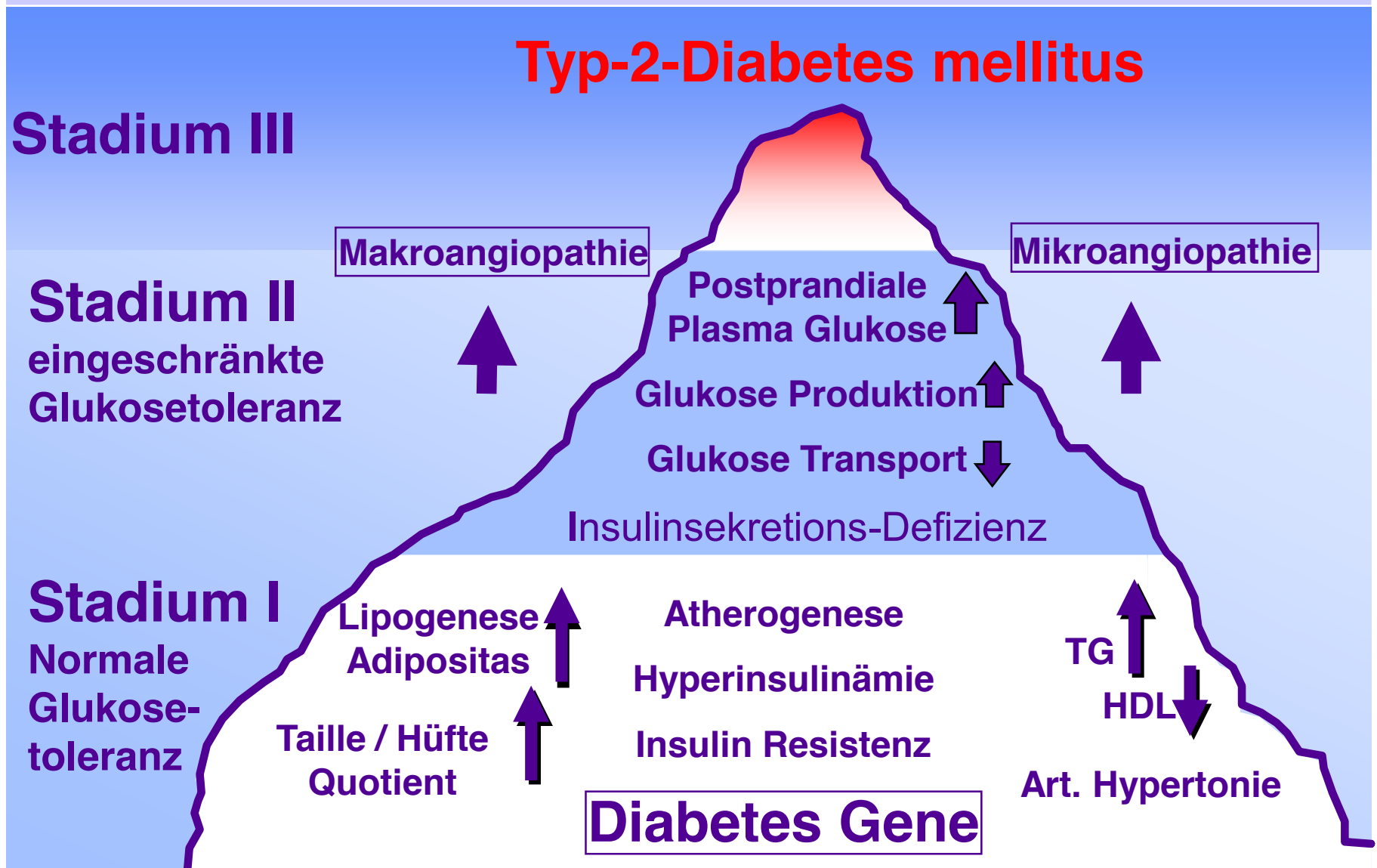
Beispiele für Polymorphismen, die durch *andere oder unbekannte Mechanismen* mit Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert sind:

Gen (SNP)	Genprodukt	Mechanismus
FTO (rs8050136)	Fused-toes-Obesity	Übergewicht
KCNJ11 (Glu23Lys)	KIR6.2	Steigert Glukagonsekretion
MC4R	melanocortin-4 receptor	Übergewicht

„Nur“ Diabetes mellitus Typ 2 – oder doch mehr?

- Schleicher Beginn der Erkrankung
- Insulinresistenz kann schon Jahre vor Erkrankungsbeginn vorhanden sein
- Insulinsekretionsstörung meist ebenfalls vor Erkrankungsbeginn vorhanden
- „Diabetes-Folgeerkrankungen“ liegen oft schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vor
- ...

Typ-2-Diabetes mellitus: Die Spitze des Eisbergs



IDF-Kriterien zur Feststellung des metabolischen Syndroms

- **Erhöhter Taillenumfang (M>102 cm, F>88 cm)**

Plus zwei der folgenden Kriterien:

↑ Triglyzeride ≥ 150 mg/dl

↓ HDL-Cholesterin

– Männer < 40 mg/dl

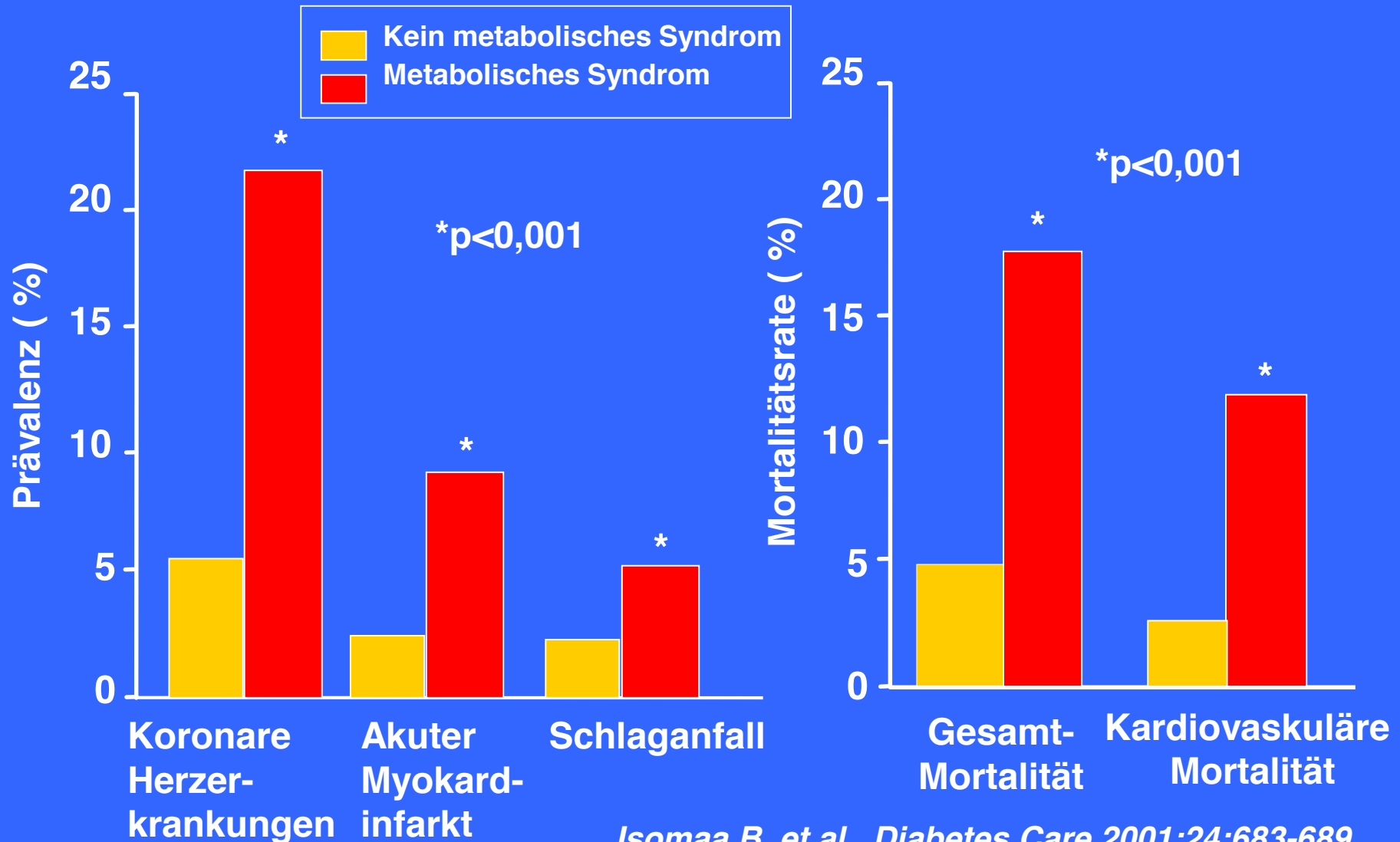
– Frauen < 50 mg/dl

↑ Blutdruck ≥ 130 / ≥ 85 mm Hg

**↑ Nüchternblutzucker ≥ 100 mg/dl
oder Diabetes**

International Diabetes Federation (2005)

Das Metabolische Syndrom wirkt sich negativ auf die kardiovaskuläre Gesundheit aus und erhöht die Mortalitätsrate



Diabetes mellitus

ätiologische Klassifikation

■ Typ 1 Diabetes

- β -Zell-Destruktion
immunologisch vermittelt
- idiopathisch

■ andere ursächliche Typen (Typ 3)

- genetische Defekte
(z.B. früher MODY)
- Pankreatopathien,
- Endokrinopathien,
- med. induziert

■ Typ 2 Diabetes

- primäre Insulinresistenz mit
früher Insulinsekretionsstörung

■ Gestations - Diabetes (Typ 4)

MODY

(=Modest Onset of Diabetes in the Young)

- Seltene monogenetische Diabeteserkrankungen
- Autosomal-dominanter Erbgang
- Insulinsekretionsdefekt
- Bislang 6 Typen (mit bekanntem Gendefekt) bekannt:
 - MODY-1: Mutationen im HNF-4alpha Gen
 - MODY-2: Mutationen im Glukokinase Gen
 - MODY-3: Mutationen im HNF-1alpha Gen
 - MODY-4: Mutationen im IPF-1 oder PDX-1 Gen
 - MODY-5: Mutationen im HNF-1beta Gen
 - MODY-6: Mutationen im Neuro-D1 Gen

HNF = Hepatocyte nuclear factor

IPF = Insulin promotor factor

PDX = Pancreatic duodenum homeobox

Pankreatikopathien

- Erkrankungen, die mit einer Zerstörung des Exokrinen Pankreas einhergehen, schädigen häufig auch die endokrine Funktion, so dass ein Insulinmangel entsteht
- Beispiele:
 - Chronische Pankreatitis (z.B. durch Alkoholabhängigkeit oder extrem hohe Triglyceride)
 - Mukoviszidose

Endokrinopathien

Verschiedene Hormonstörungen können eine diabetische Stoffwechsellage hervorrufen:

- Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose)
- Überschuss an Wachstumshormon (Akromegalie)
- Überschuss an Cortisol (Cushing-Syndrom, Morbus Cushing)
- Tumore, die Adrenalin oder andere Katecholamine produzieren (Phaeochromozytom)

Medikamente

Manche Medikamente verursachen eine Insulinresistenz oder hemmen die Insulinsekretion:

- Glukokortikoide („Cortison“), Insulinresistenz
- Thiaziddiuretika, Insulinsekretionsstörung
- Schilddrüsenhormone (bei Überdosierung), Insulinresistenz

Diabetes mellitus

ätiologische Klassifikation

■ Typ 1 Diabetes

- β -Zell-Destruktion
immunologisch vermittelt
- idiopathisch

■ andere ursächliche Typen (Typ 3)

- genetische Defekte
(z.B. früher MODY)
- Pankreatopathien,
- Endokrinopathien,
- med. induziert

■ Typ 2 Diabetes

- primäre Insulinresistenz mit
früher Insulinsekretionsstörung

■ Gestations - Diabetes (Typ 4)

Gestationsdiabetes

(GDM, Schwangerschaftsdiabetes)

GDM-Definition:

Eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft diagnostiziert wird.

Zur sicheren Diagnosestellung braucht es einen 75-g oralen Glukosetoleranztest (oGTT), der unter standardisierten Bedingungen und mit qualitätsgesicherter Glukosemessung aus venösem Plasma durchgeführt wird.

Ein vor der Schwangerschaft schon bestehender Diabetes mellitus ist kein Gestationsdiabetes.

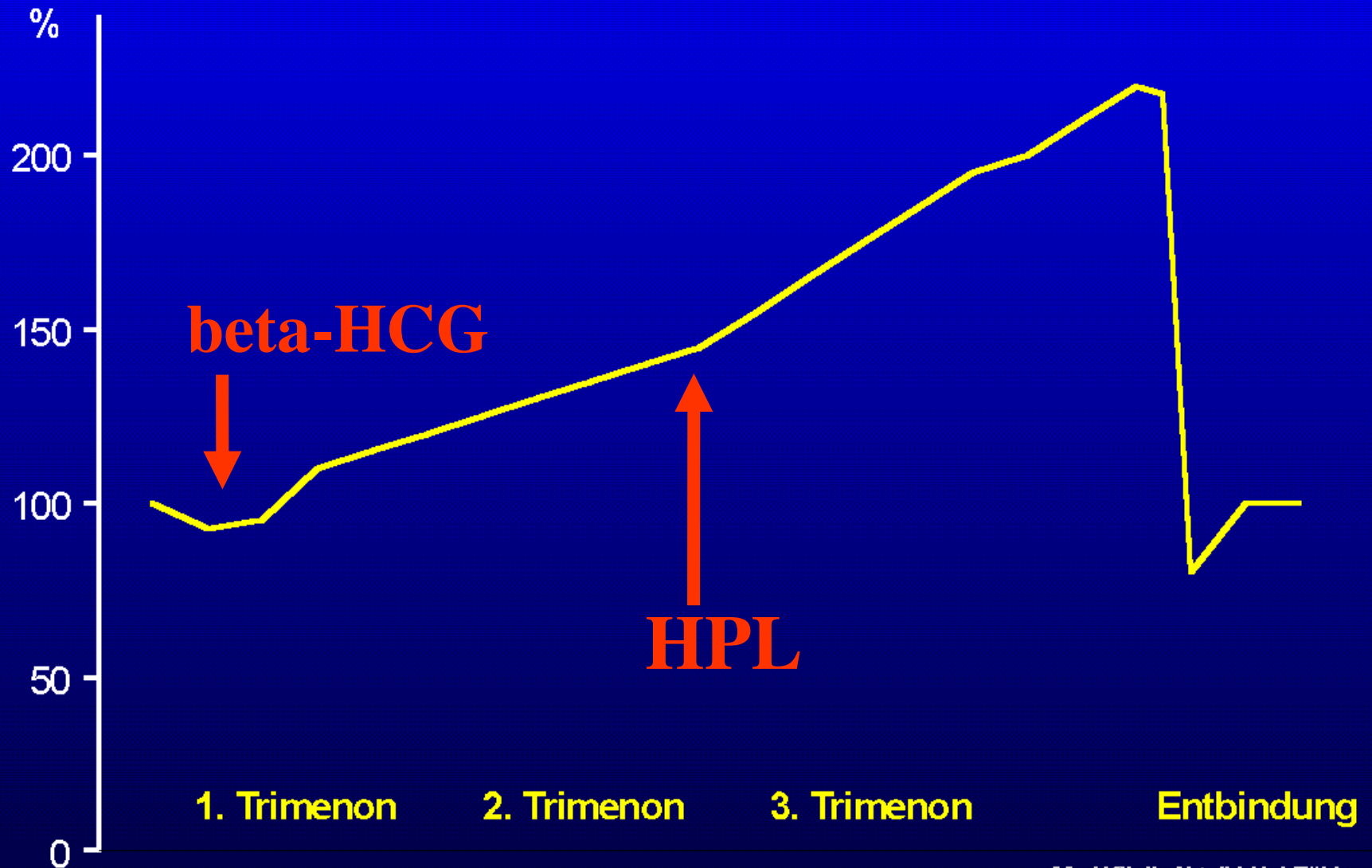
Glukosestoffwechsel in der Schwangerschaft

Im Verlauf einer Schwangerschaft kommt es natürlicherweise zu starken Änderungen bestimmter Hormonkonzentrationen in typischem Ablauf:

- Östrogene
- Gestagene
- beta-HCG (Humanes Choriongonadotropin)
- HPL (Humanes Plazentares Lactogen)

Bei Diabetikerinnen muss dadurch die tägliche Insulinmenge im Laufe der Schwangerschaft ständig angepasst werden.

Insulinbedarf



Gestationsdiabetes

Gestationsdiabetes entsteht dann, wenn die Insulinsekretion nicht ausreicht, um die Insulinresistenz auszugleichen.

→ „Diabetes mellitus Typ 2 im Zeitraffer“

Gestationsdiabetes ist meist reversibel

→ Nach der Schwangerschaft stellt sich meistens rasch ein normaler Glukosestoffwechsel ein.

Häufige Störung: ca. 1 – 5 % der Schwangerschaften, Tendenz steigend.

Folgen des Gestationsdiabetes

Akute Folgen (für die Schwangere):

- Harnwegsinfektionen (OR 3,2)
- Candida-Infektionen (OR 7,6)
- Periodontitis (OR 5,3)
- Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (OR 1,69)
- Präeklampsie (OR 1,89)
- Dammriss Grad 3 und 4 (1,43)
- Peripartale Blutung (OR 1,19)

Langzeitfolgen:

Diabetesrisiko nach Entbindung

Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2

- 13 Wochen nach Entbindung: 5,5%
- Nach 6 Jahren: 9,2%
- Nach 10 Jahren: 38-40%

Wiederholungswahrscheinlichkeit in späteren Schwangerschaften:

1. Schwangerschaft 2. Schwangerschaft 3. Schwangerschaft

GDM 40%

GDM
Kein GDM
50%

Kein GDM

GDM

50%

GDM GDM 50%

Folgen für das Kind

Akute Folgen:

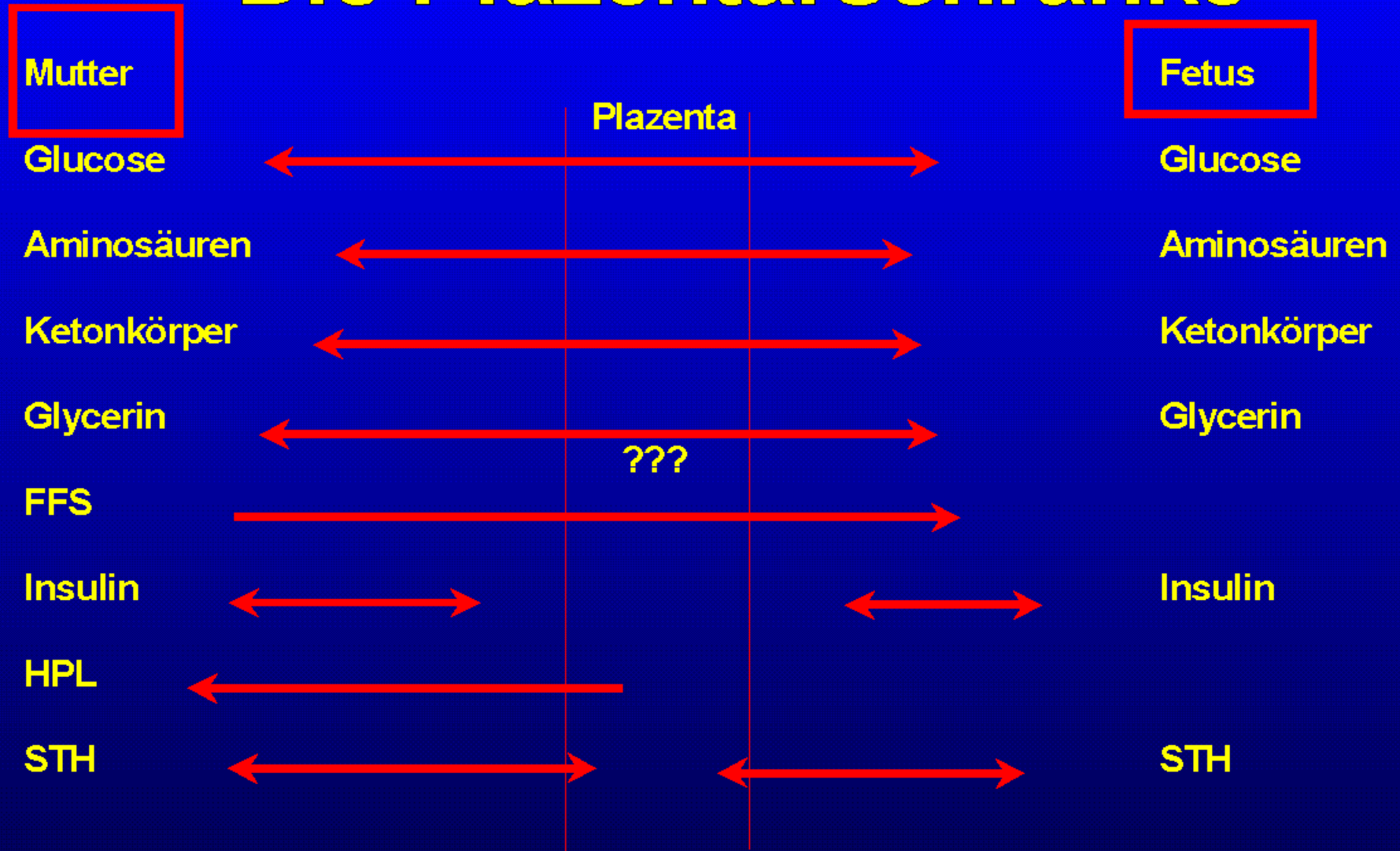
- Frühgeburtlichkeit (OR 1,68)
- Schulterdystokie (OR 1,56)
- Makrosomie (OR 1,95)
- Polyglobulie
- Atemstörungen
- Postpartale Hypoglykämie (OR 1,4)
- Hypocalciämie

Langzeitfolgen:

Erhöhtes Risiko für

- Adipositas
- Gestörter Glukosestoffwechsel
- Diabetes mellitus
- Hypertonie
- Metabolisches Syndrom

Die Plazentarschranke



Mutter

Plazenta
(lässt kein Insulin durch)

Kind

Erhöhte Blutglukose



Produziert Insulin, aber nicht
Genug (kann nicht mehr
Insulin produzieren)



Erhöhte Blutglukose



Erhöhte Blutglukose



Produziert in fortgeschrittener
Schwangerschaft auch Insulin,
aber es nützt nicht viel, die
Glukose bleibt hoch



Erhöhte Blutglukose



Produziert noch mehr Insulin
(Problem: anabole Insulinwirkungen)

Insulinwirkung im Fetus/Neugeborenen

Vor der Geburt:

- Anabole Wirkungen
- Aufbau von Fett, Proteinen
- Verstärktes Wachstum, überproportionale Gewichtszunahme

Unmittelbar nach der Geburt:

- Keine Glukosezufuhr über die Plazenta von der diabetischen Mutter
- Zu hohe Insulinspiegel wegen hoher Produktion (Die Regulation der Insulinsekretion hat sich noch nicht an die niedrige Glukosezufuhr adaptiert.)

→ **Hypoglykämie nach der Geburt**

→ **Ein Schwangerschaftsdiabetes erfordert eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckers und eine Behandlung mit dem Ziel normale Blutzuckerwerte zu erreichen. Gleiches gilt für Diabetikerinnen, die schwanger werden (wollen).**

Therapie des Diabetes mellitus

Ziele:

1. Senkung (bzw. Normalisierung) des Blutglukosespiegels
2. Beseitigung eines Insulinmangels
3. Vermeiden von akuten Komplikationen
4. Vermeiden von chronischen Komplikationen bzw. Folgeerkrankungen
5. Symptombefreiheit
6. Lebensverlängerung
7. Lebensqualität
8. „Ein normales Leben führen“

Therapiemöglichkeiten

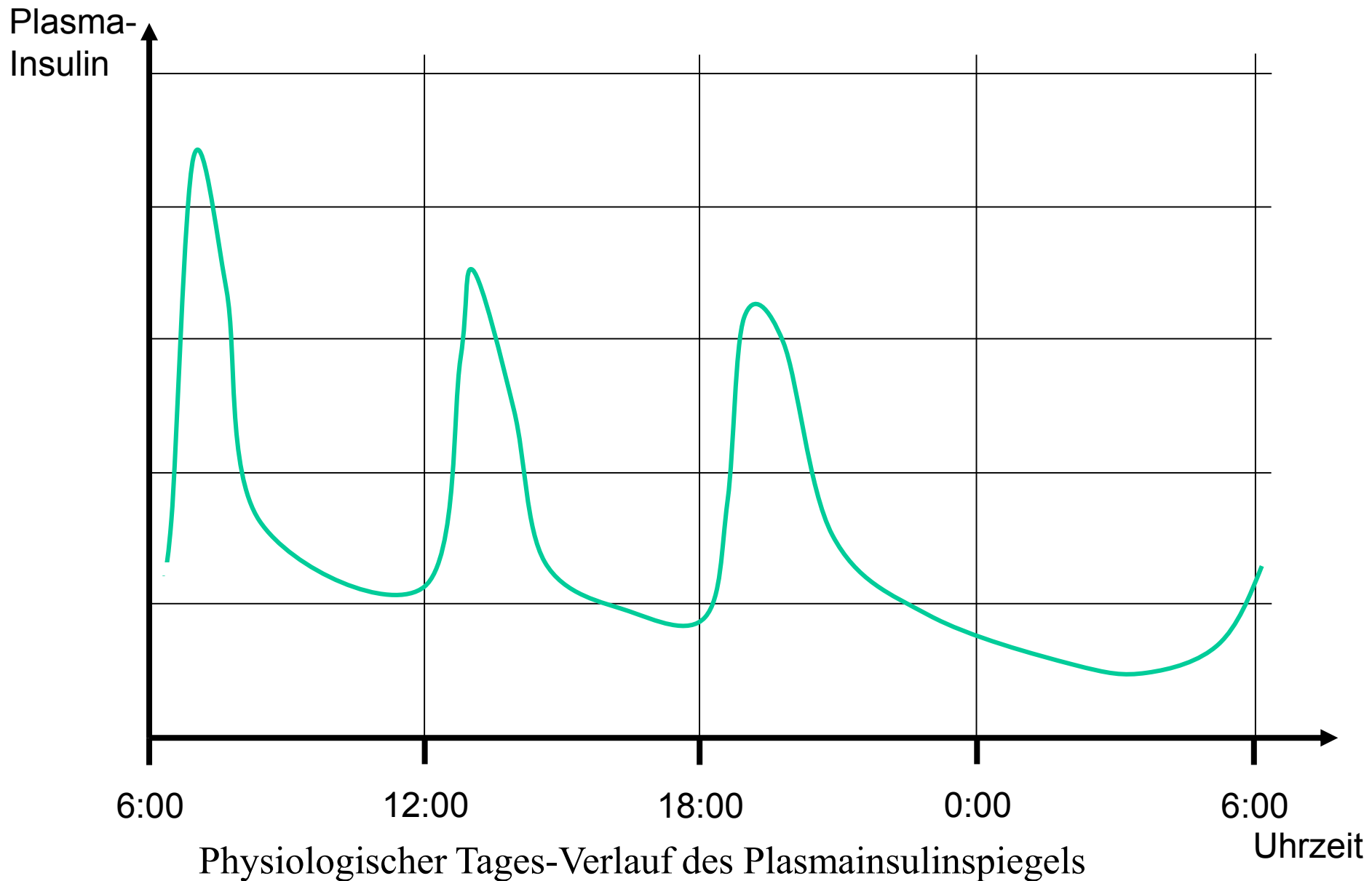
Therapieoptionen für Diabetes mellitus Typ 1:

- Insulintherapie
 - Mehrmals tägliche Injektionen
 - Insulinpumpe

Therapieoptionen für Diabetes mellitus Typ 2:

- Insulintherapie (s.o.)
- Therapie mit Tabletten
 - Steigerung der Insulinsekretion
 - Verbesserung der Insulinsensitivität
 - Glukoseausscheidung über die Niere
- Injektion von GLP1-Analoga
 - Verbesserung der Insulinsekretion

Ziel der Insulintherapie: Beseitigung des Insulinmangels

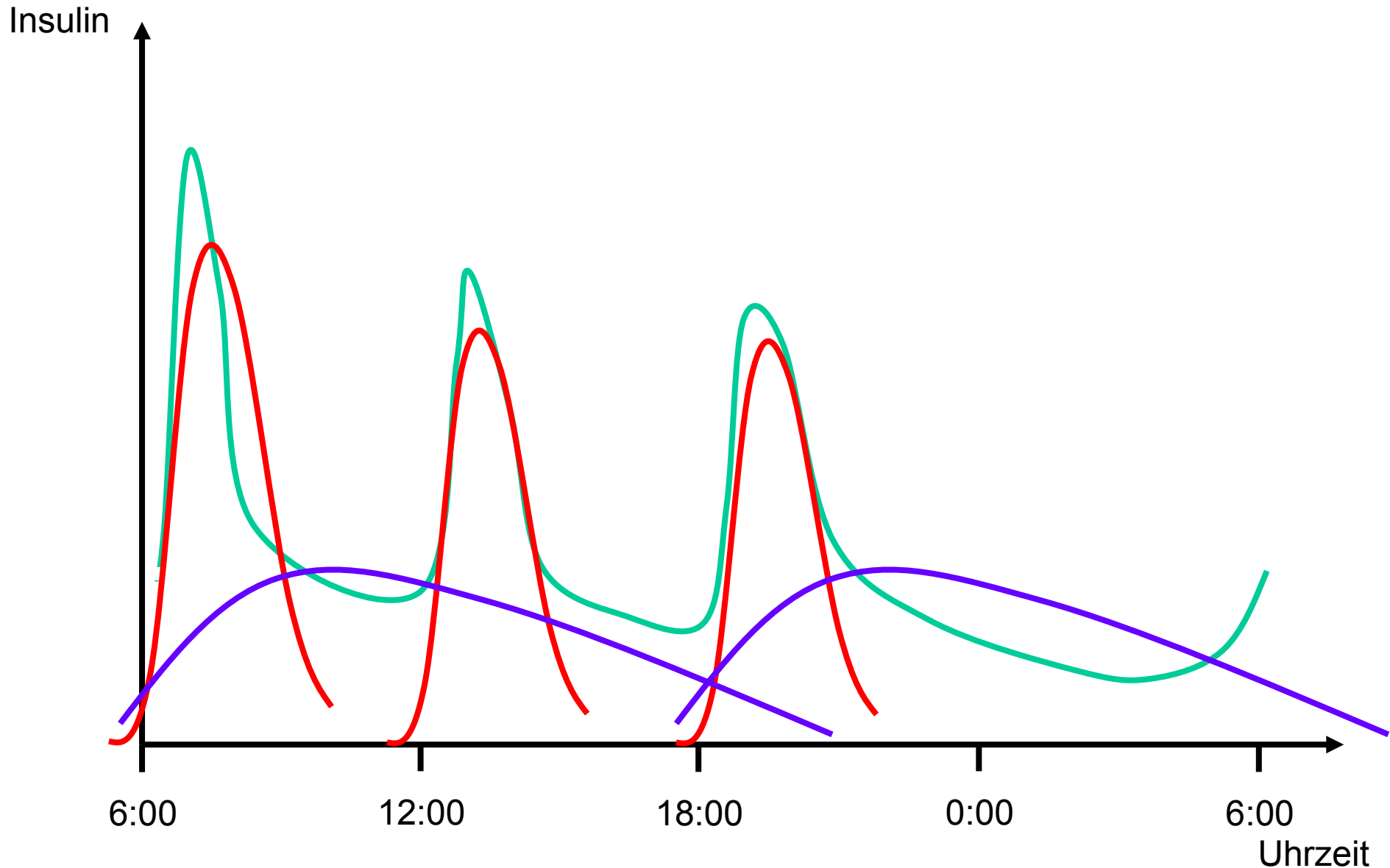


Insulintherapie – historische Entwicklung

1922	Erste Insulintherapie	"Altinsulin"	keine BZ-Selbstmessung 4-5 mal spritzen
1936		Verzögerungs- insuline	ein bis zweimal spritzen
60er		Mischinsuline	"konventionelle" (CT) Insulintherapie (2 x spritzen)
späte 70er	BZ-Geräte Pens		"Intensivierte" (ICT) Insulintherapie
1981		Humaninsulin	
1993	DCCT Studie		ICT als Therapie für Typ 1
1996		Schnellwirkende Insulinanaloga	
1998	UKPDS		Funktionelle Therapie für Typ 2
seit 2000		Langwirkende Insulinanaloga	

Insulintherapie beim Diabetes mellitus Typ 1

Intensivierte konventionelle Therapie (ICT)



Bestandteile der ICT (1)

- Gabe eines Verzögerungsinsulins (Basis) zur Deckung des Basalbedarfs 2 X täglich
 - Gabe eines schnellwirkenden Insulins bedarfsgerecht vor den Mahlzeiten ("BE-Faktor")
 - Zusätzliche Korrekturmöglichkeit mit schnellwirkendem Insulin vor den Mahlzeiten ("Korrekturregel")
-
- Schulung des Patienten
 - Blutzuckermessung vor den Mahlzeiten und vor dem Schlafengehen

Blutzuckermessung

- Vor den Hauptmahlzeiten
- Vor speziellen Aktivitäten (Sport, längere Autofahrt)
- Vor dem Schlafengehen
- Bei Unklarheit über die Stoffwechsellage



Nur die Blutzuckermessung erlaubt die Einschätzung der aktuellen Stoffwechsellage

Wissen, was man isst ...



Abschätzung des Kohlenhydratgehalts der Nahrung:

1 Broteinheit (BE) entspricht 12 g Kohlenhydrate/Zucker

Die Gesamtzahl der BEs einer Mahlzeit wird ermittelt

Bestandteile der ICT (2)

- BE-Faktoren geben für jede Mahlzeit an, mit wieviel E Insulin eine BE abzudecken ist
- BE Faktoren werden für jede (Haupt-) Mahlzeit gesondert festgelegt, z.B.:
Frühstück 1,5 E/BE
Mittag 0,5 E/BE
Abend 1,0 E/BE

Start der Insulintherapie bei einem neu diagnostizierten Diabetes mit einer vereinfachten Version:

➔ Übertragung der Insulindosisberechnungen in eine Tabelle

B = 1 BE Traubenzucker zusätzlich essen
oder trinken, Blutzucker bald kontrollieren
S = sofort Mahlzeit beginnen

Insulin-Dosisprogramm

Name:

Geb.-Datum:

Bolus 20 Min. vor der Mahlzeit		nüchtern vor dem Frühstück	vor der Zwischen- mahlzeit	vor dem Mittagessen	vor der Zwischen- mahlzeit	vor dem Abendessen	vor der Spät- mahlzeit	vor der Nachtruhe	nachts	Normal-Insulin:
Uhrzeit										
Blutzucker in mg/dl	> 300									
	bis 300									
	bis 250									
	bis 200									
	bis 150									
	bis 100									
	bis 75	S	S	S	S	S	S	+ 1 BE		
	bis 50	BS	BS	BS	BS	BS	BS	+ 2 BE	+ 1 BE	
BE										
Für +/- 1 BE										
Für 20' Sport										
Basalrate										
NPH-Insulin:				Größe:			cm	Gewicht:		kg

Blutzucker - Ziel- Werte

nüchtern und vor den Hauptmahlzeiten:
2 Stunden nach den Hauptmahlzeiten:
HbA1c-Ziel-Wert:

mg/dl
mg/dl
%

Pen:

Datum:

Unterschrift:

B = 1 BE Traubenzucker zusätzlich essen
oder trinken, Blutzucker bald kontrollieren
S = sofort Mahlzeit beginnen

Insulin-Dosisprogramm

Name: **Mr. Bean**

Geb.-Datum: **01.04.1966**

Bolus 20 Min. vor der Mahlzeit		nüchtern vor dem Frühstück	vor der Zwischen- mahlzeit	vor dem Mittagessen	vor der Zwischen- mahlzeit	vor dem Abendessen	vor der Spät- mahlzeit	vor der Nachtruhe	nachts	Normal-Insulin: Schnellwirkendes Insulin
Uhrzeit										
Blutzucker in mg/dl	> 300	18		18		18				
	bis 300	16		16		16				
	bis 250	14		14		14				
	bis 200	12		12		12				
	bis 150	10		10		10				
	bis 100	8		8		8		+ 1 BE		
	bis 75	S 6	S	S 6	S	S 6	S	+ 2 BE	+ 1 BE	
	bis 50	BS 4	BS	BS 4	BS	BS 4	BS	B + 2 BE	B + 1 BE	
BE		4		4		4				
Für +/- 1 BE										
Für 20' Sport										
Basalrate		10						10		
NPH-Insulin: Basalinsulin				Größe: cm 190			Gewicht: 80 kg			

Blutzucker - Ziel- Werte

nüchtern und vor den Hauptmahlzeiten:
2 Stunden nach den Hauptmahlzeiten:
HbA1c-Ziel-Wert:

mg/dl
mg/dl
%

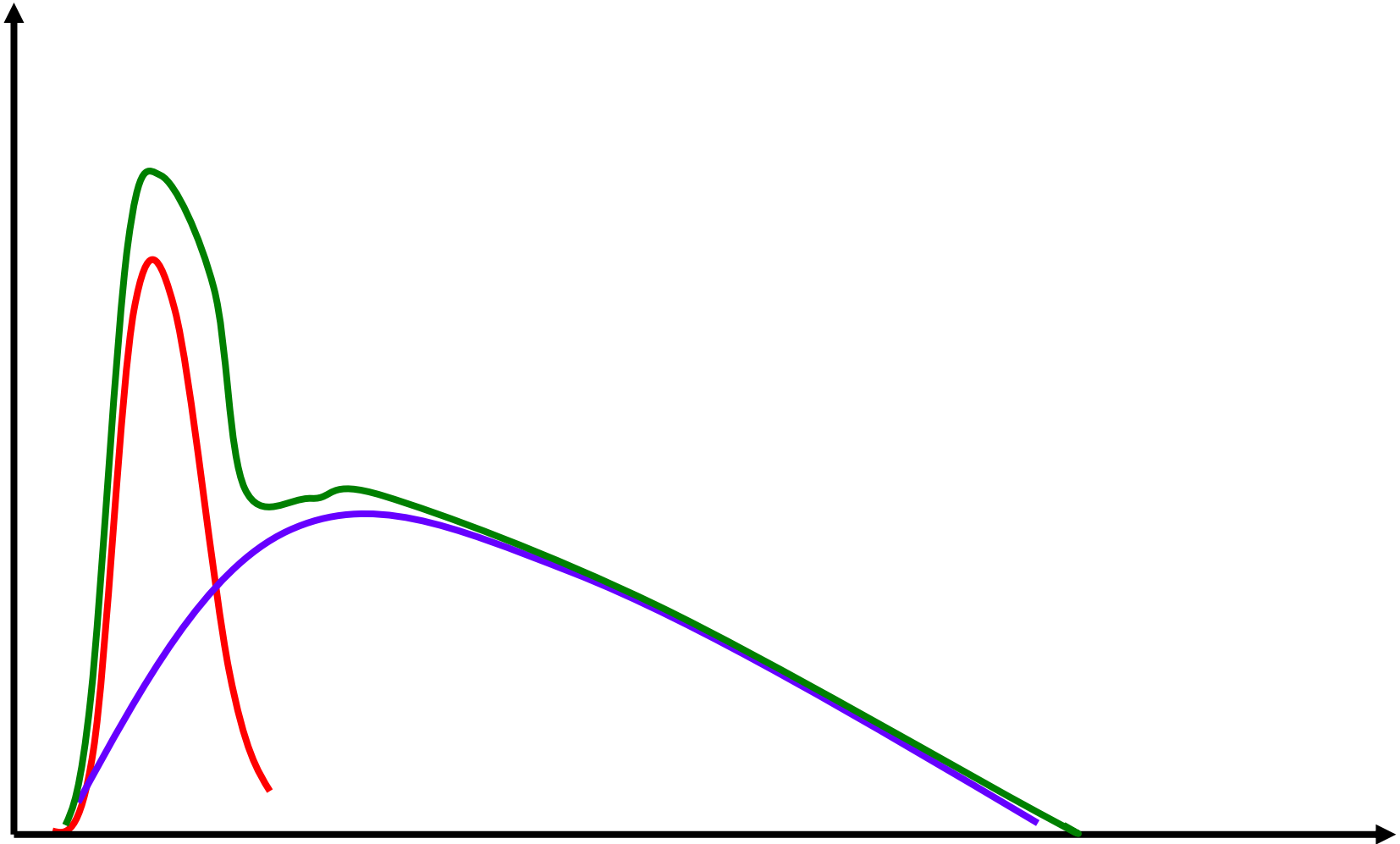
Pen:

Datum:

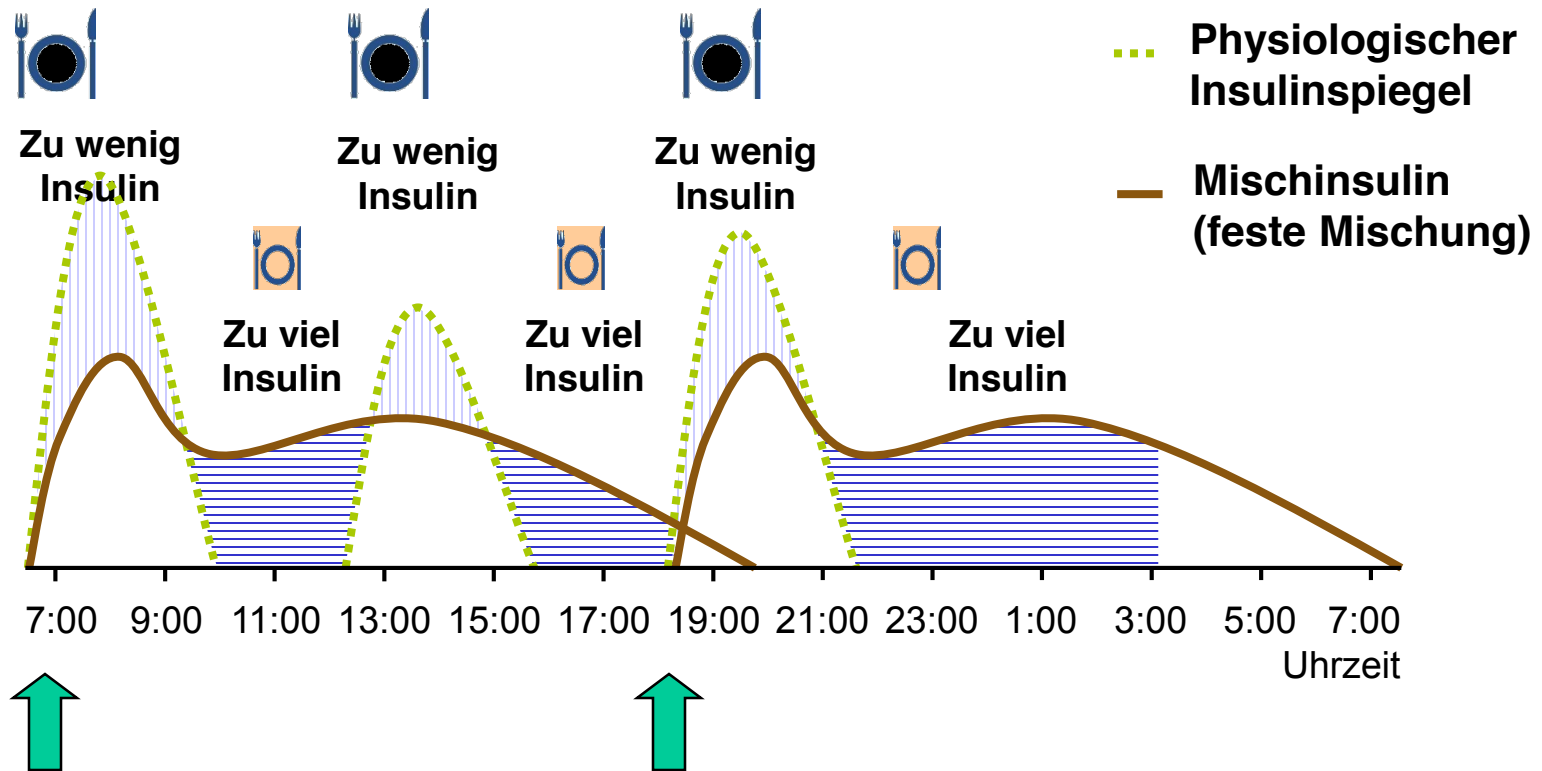
Unterschrift:

Geht es auch einfacher?

Mischinsuline – Gemisch aus einem schnell- und einem verzögert wirkendem Insulin in einem festen Verhältnis



Konventionelle Insulintherapie (CT) mit Mischinsulin

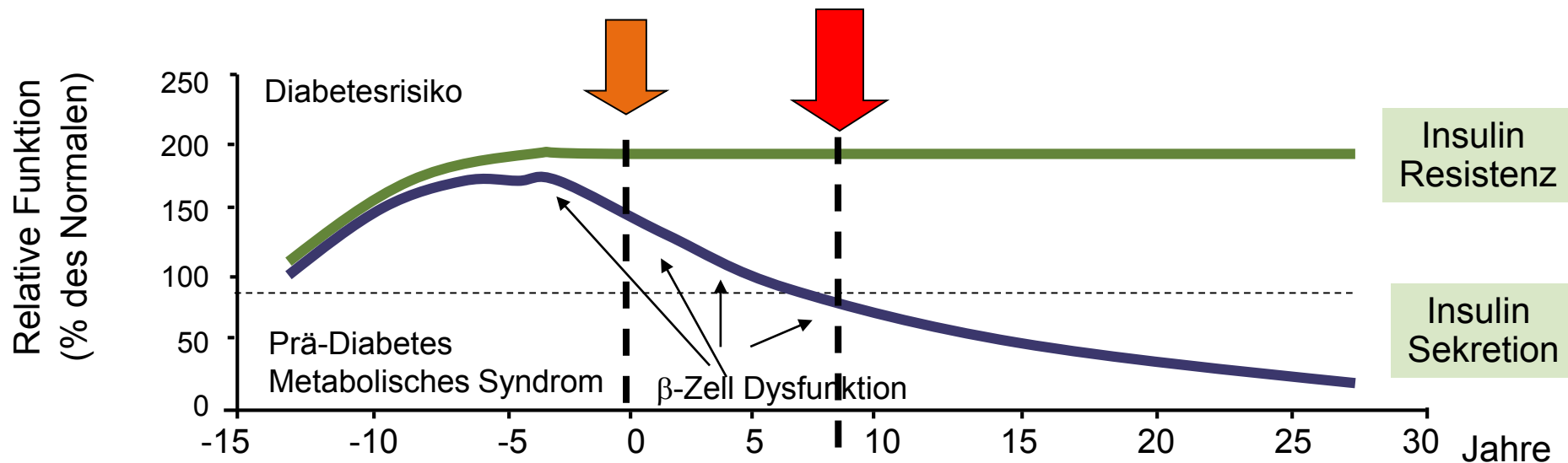


↑
Schematische Darstellung

Therapie Diabetes mellitus Typ 2

Alternativen zum Insulin?

Beginn des Diabetes Diabetes Diagnose-Stellung



Diät

Prävention

(Mono-)Therapie

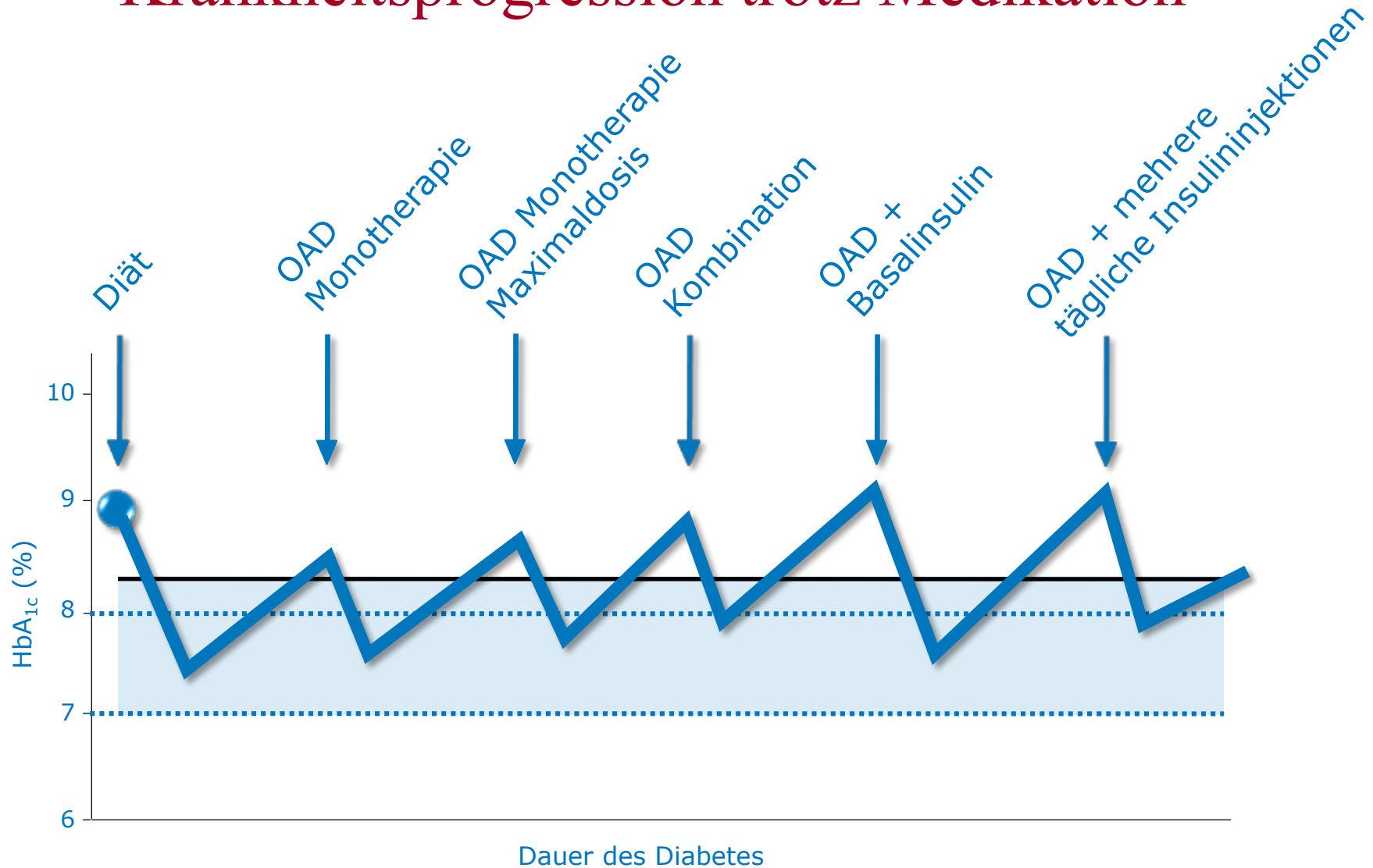
Basistherapie

Tabletten (+ GLP1-Analoga)

Insulin



Krankheitsprogression trotz Medikation



OAD = Orales Antidiabetikum

Medikamente für Diabetes mellitus Typ 2

Biguanide: Metformin (nur noch ein Wirkstoff auf dem Markt)

Wirkungen:

- Verbesserung der Insulinsensitivität
- (Geringe) Gewichtsabnahme

Thiazolidindione (=Glitazone): Pioglitazon

Wirkungen:

- Verbesserung der Insulinsensitivität
- (Geringe) Gewichtszunahme

Sulfonylharnstoffe: z.B. Glimepirid, Glibenclamid (Lange Wirkung, Einnahme 1x täglich)

Wirkungen:

- Verstärkung der Insulinsekretion
 - Glukoseunabhängig → Hypoglykämiegefahr
 - Möglicherweise Beschleunigung des Betazellverlusts
- Gewichtszunahme

Medikamente für Diabetes mellitus Typ 2

Glinide: z.B. Repaglinid, Nateglinid (kurze Wirkung, Einnahme zu jeder Mahlzeit)

Wirkungen:

- Verstärkung der Insulinsekretion
 - Glukoseunabhängig → Hypoglykämiegefahr (wegen kurzer Wirkung geringer als mit Sulfonylharnstoffen)
 - Möglicherweise Beschleunigung des Betazellverlusts
- Gewichtszunahme

SGTL-2-Inhibitoren

Wirkung: Induktion einer Glukosurie durch Hemmung der Glukoserückresorption aus dem Primärharn

GLP1-Analoga

DPP4-Inhibitoren

Wirkungsweise von GLP1-Analoga und DPP4-Inhibitoren

GLP-1:

- Hormon, das vom Dünndarm gebildet wird und die Insulinsekretion verstärkt
- Wird bei Diabetes mellitus Typ 2 weniger gebildet
- In Tiermodellen des Typ 2 Diabetes und Zellkulturexperimenten kann GLP-1 den Betazellverlust aufhalten
- Kurze Halbwertszeit → nicht direkt als Medikament nutzbar
- Verzögert Magenentleerung (Geringere Blutzuckerspitzen)
- Gewichtsabnahme

Wirkungsweise von GLP1-Analoga und DPP4-Inhibitoren

GLP-1 Analoga:

- Haben die Wirkung von GLP-1
- Lange Halbwertszeit
- Nachteil: Nicht als Tabletten verfügbar → muss wie Insulin gespritzt werden

DPP4-Inhibitoren:

- Hemmung von DPP4 (Enzym, das GLP-1 abbaut)
 - Erhöhung des Plasmaspiegels von GLP-1
- Verstärkung der natürlichen GLP-1 Wirkung
- Vorteil: als Tablette wirksam

Grenzen der oralen Therapie

Medikament	Limitierung	Nebenwirkungen
Metformin	<ul style="list-style-type: none"> • Alter • Niereninsuffizienz • Organinsuffizienz • Operationen • Kontrastmittelgabe 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfälle)
Sulfonylharnstoffe Glinide	<ul style="list-style-type: none"> • Niereninsuffizienz (SH) • Sekundärversagen 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykämien • Gewichtszunahme
α-Glukosidase-inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> • Verlässlichkeit der Einnahme 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale Nebenwirkungen (Blähungen, u.a.)
Glitazone	<ul style="list-style-type: none"> • Herzinsuffizienz • Preis • Keine Kombi mit Insulin 	<ul style="list-style-type: none"> • Flüssigkeitsretention • Gewichtszunahme

Der Schritt von der Tablette zum Insulin...

