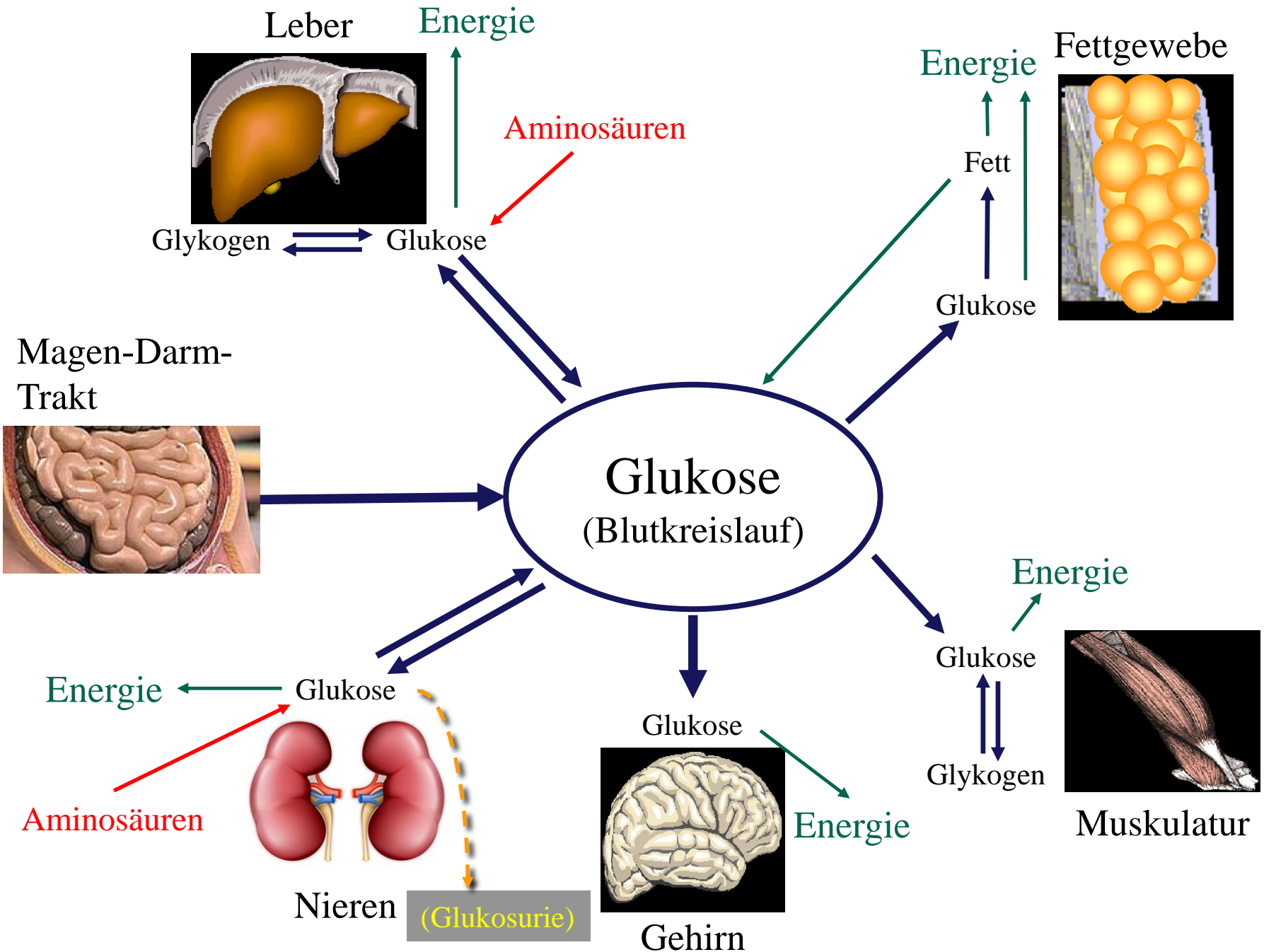


Glukosestoffwechsel und Diabetes mellitus

Vorlesung Medizinische Pathophysiologie
Studiengang Medizintechnik

PD Dr. med. Otto Tschritter

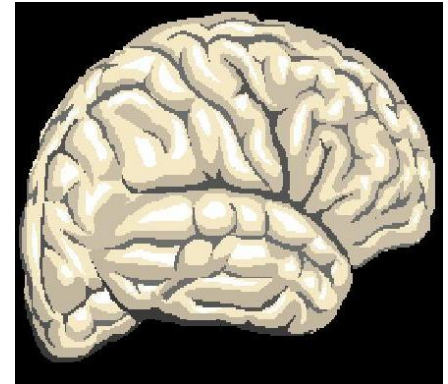
Physiologie des Glukosestoffwechsels



Glukose – unverzichtbarer Energieträger für das Gehirn

Glukose ist der einzige Energieträger, den das Zentrale Nervensystem (Gehirn und Rückenmark) für seine Energieversorgung nutzen kann.

Das Gehirn kann weder Glukose noch Energie (ATP) über längere Zeit speichern.



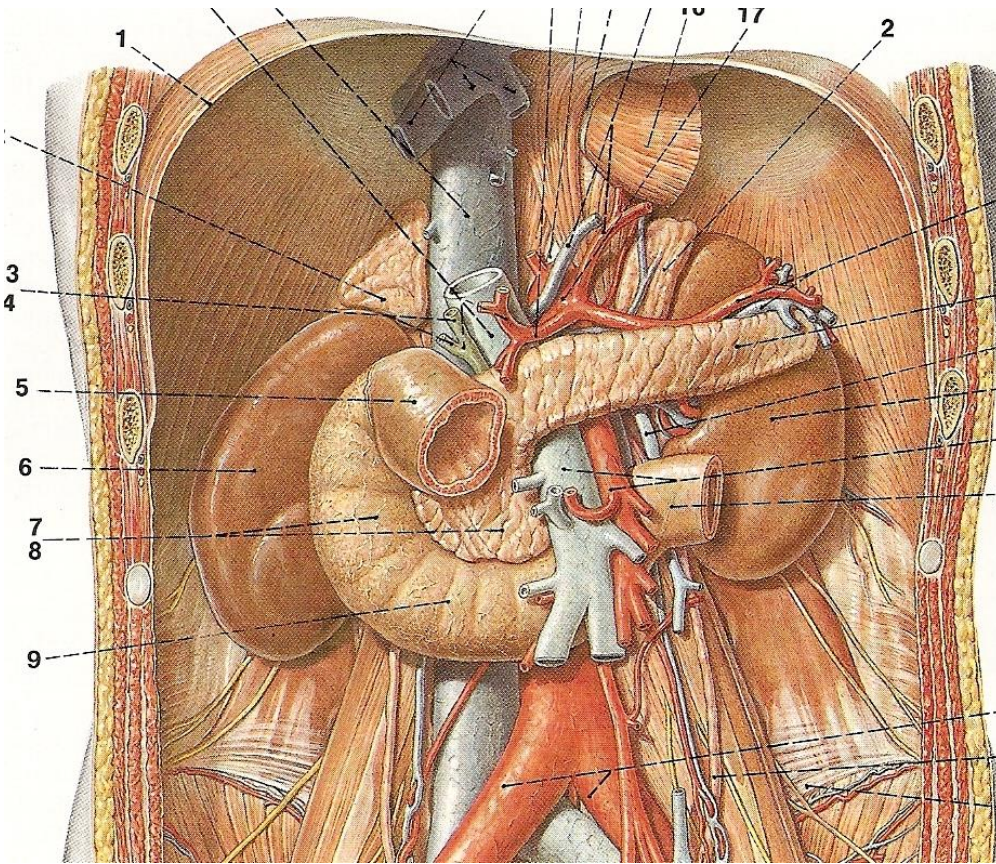
Erhält das Gehirn über mehr als 5-10 Minuten überhaupt keine Glukose, kommt es zum Absterben von Nervenzellen und irreversiblen Schäden!

Glukosetransportmoleküle (GLUT)

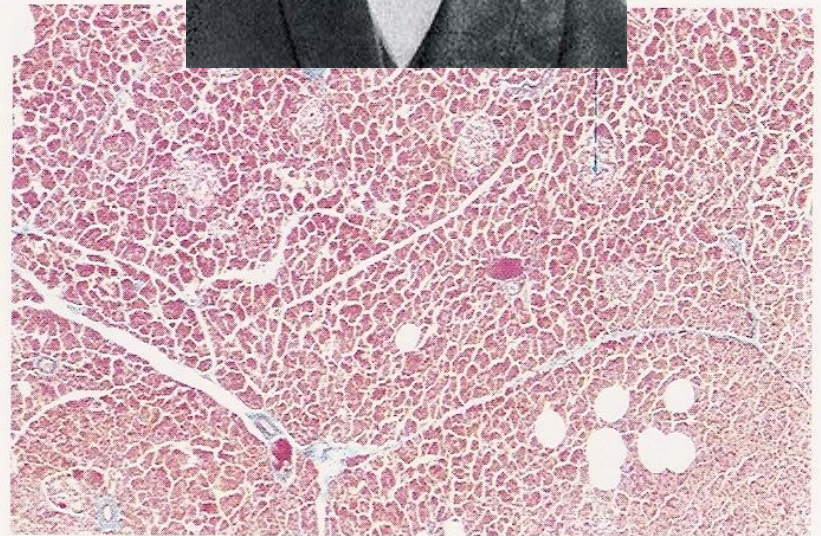
Name	Insulinabhängig?	Vorkommen (Funktion)
GLUT1	-	Beta-Zellen, Gehirn, rote Blutkörperchen (Insulin-unabhängige Glukoseaufnahme)
GLUT2	-	Beta-Zellen, Leber, Gehirn (Messung des Blut- Glukosespiegels) Darm (Aufnahme von Glukose aus der Nahrung)
GLUT4	+	Skelettmuskulatur, Fettgewebe (Steuerung der Glukoseaufnahme in die Zelle)

Pankreas (Bauchspeicheldrüse), endokrine Inseln

Paul Langerhans



Lippert, Anatomie

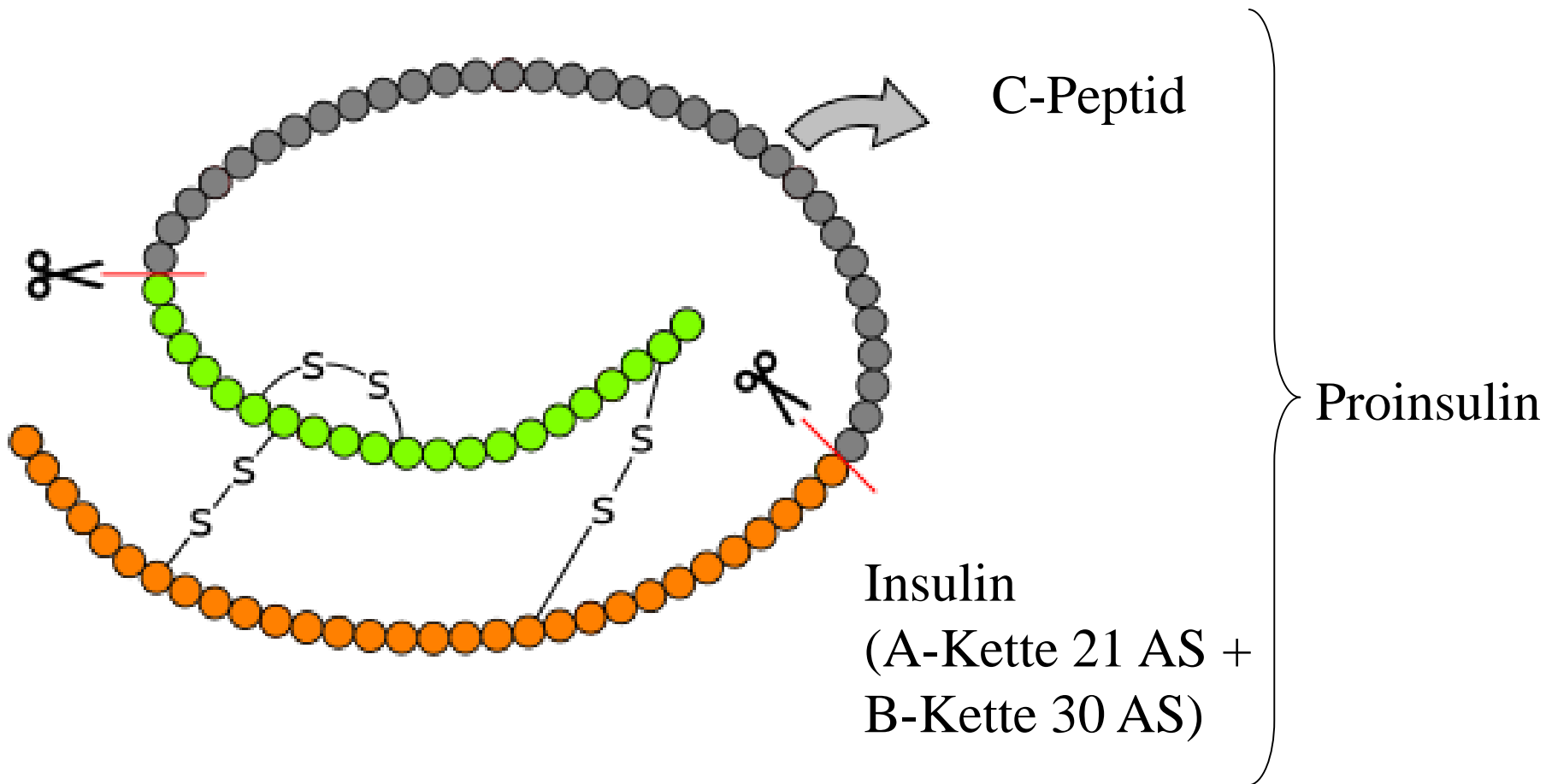


Sobotta, Hammersen, Histologie

Zellen und Hormone des pankreatischen Inselorgans (Langerhans'sche Inseln)

Zelltyp	Häufigkeit	Hormon	(Haupt-) Funktion
Alpha-Zelle	20%	Glukagon	Anheben der Blutglukose
Beta-Zelle	60%	Insulin	Senken der Blutglukose
Delta-Zelle	10%	Somatostatin	Hemmung von Insulin- und Glukagonsekretion
PP-Zellen	10%	Pankreatisches Polypeptid	Hemmung der Pankreassaft-Sekretion

(Pro-) Insulin – Peptidhormon mit 84 Aminosäuren und 3 Disulfidbrücken



Insulin – Physiologische Wirkungen

Allgemein / Gesamter Organismus: „Anabole Wirkungen“

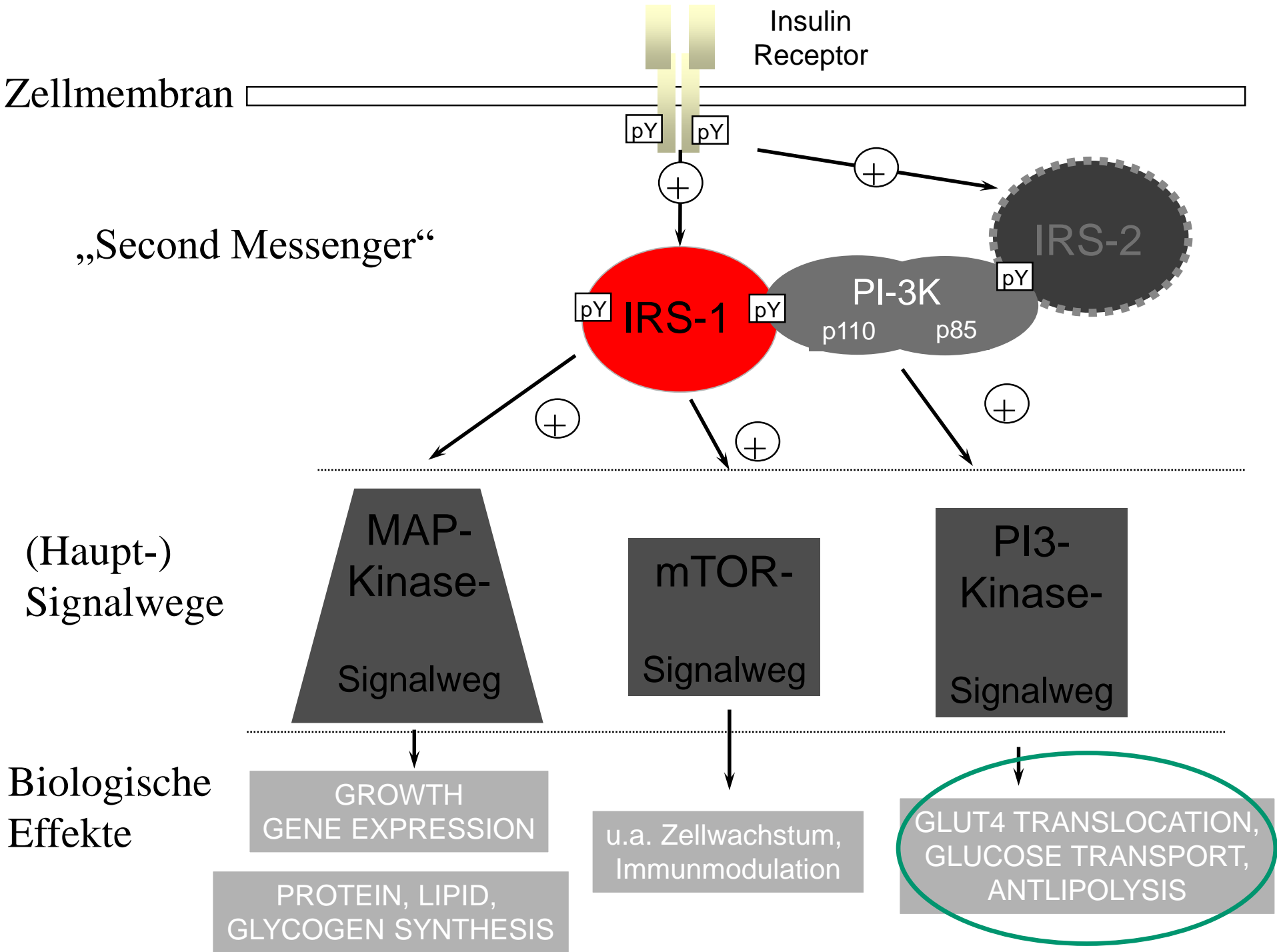
Aufbau von Glykogen (aus Glukose)

Aufbau von Fetten

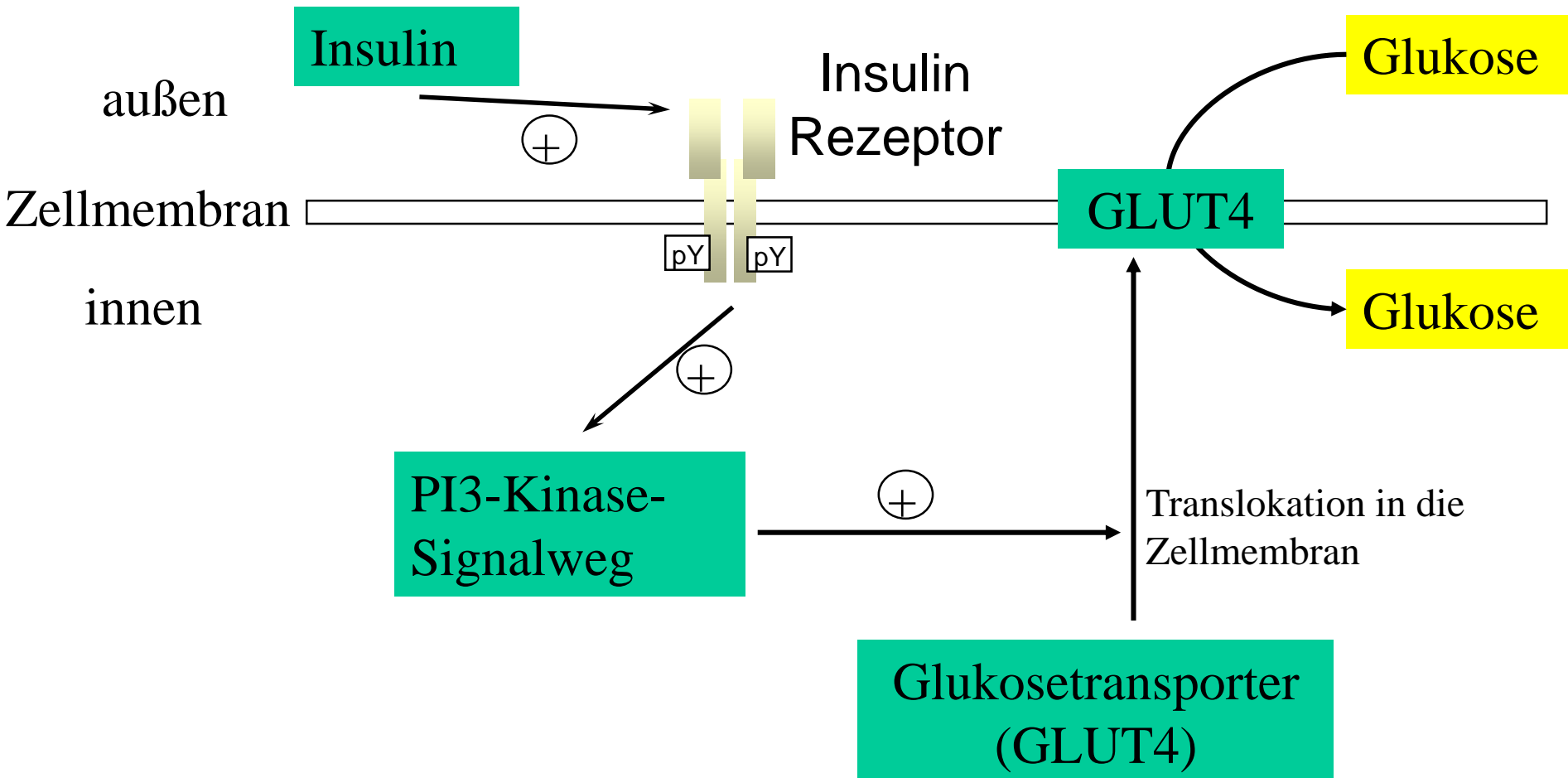
Aufbau von Proteinen

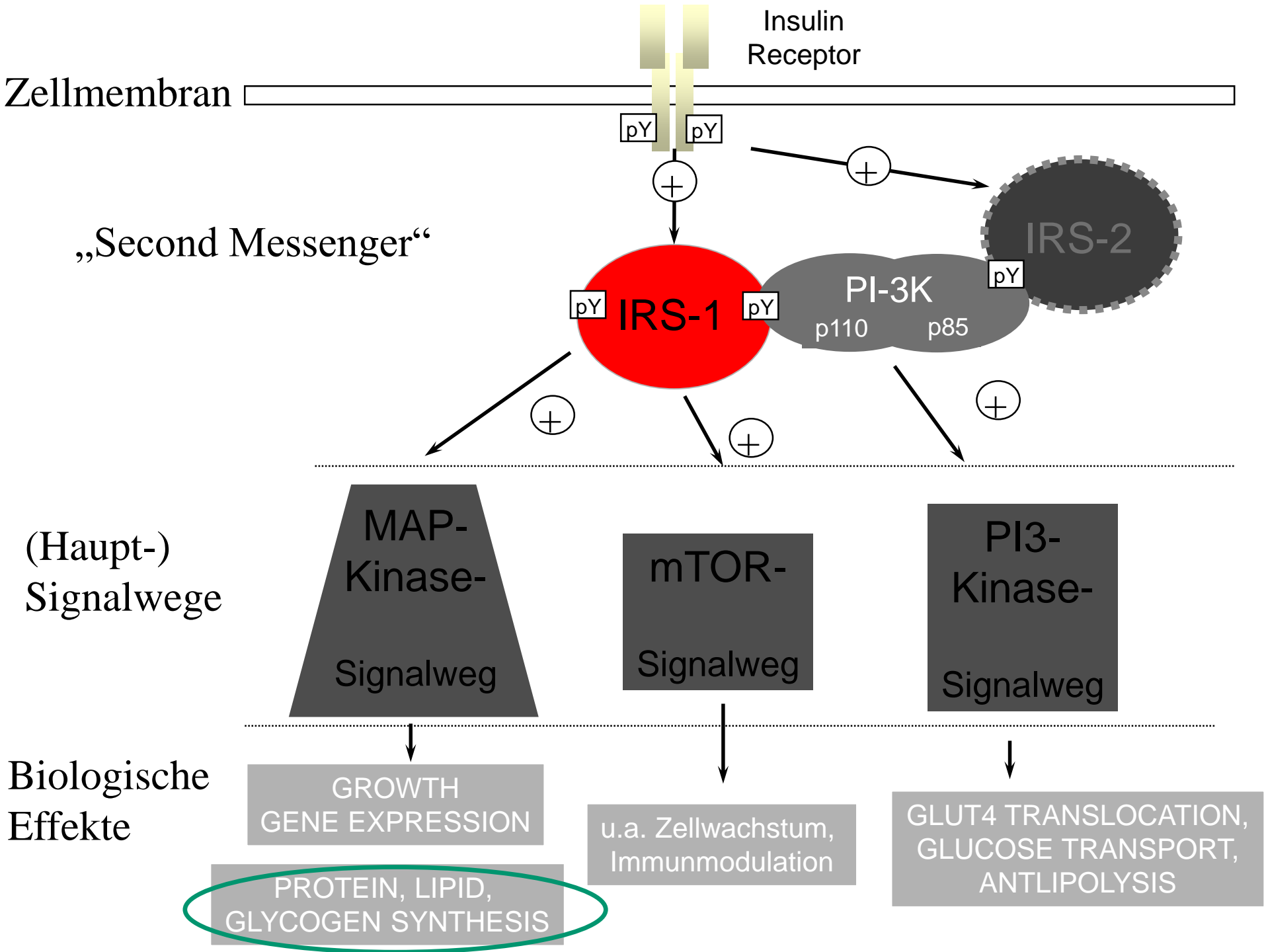
(Wachstum, Modulation des Immunsystems)

Organ	Zelluläre Effekte	Wirkung auf die Blutglukose
Skelettmuskel	Glukoseaufnahme ↑	↓
	Glykogensynthese ↑	(↓)
	Proteinaufbau ↑	–
Leber	Glykogensynthese ↑	↓
	Glykogenolyse ↓	↓
	Glukoneogenese ↓	↓
Fettgewebe	Glukoseaufnahme ↑	↓
	Lipolyse ↓ , Lipogenese ↑	–
	Freisetzung von Fettsäuren ↓	–



Insulinrezeptoren – PI3-Kinase-Signalweg, Glukoseaufnahme





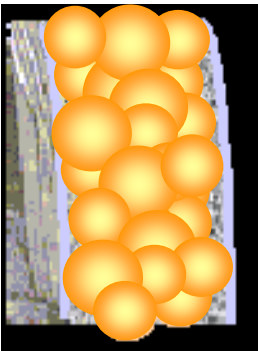
Glukosehomöostase nüchtern vs. postprandial

niedriger Insulinspiegel **hoher Insulinspiegel**



Glykogenolyse ↑
Glykogensynthese ↓
Gluconeogenese ↑
→ Glukosefreisetzung

Glykogenolyse ↓
Glykogensynthese ↑
Gluconeogenese ↓
→ Glukoseaufnahme



Lipolyse ↑, Lipogenese ↓
Glukoseaufnahme ↓
→ Freisetzung von Fettsäuren

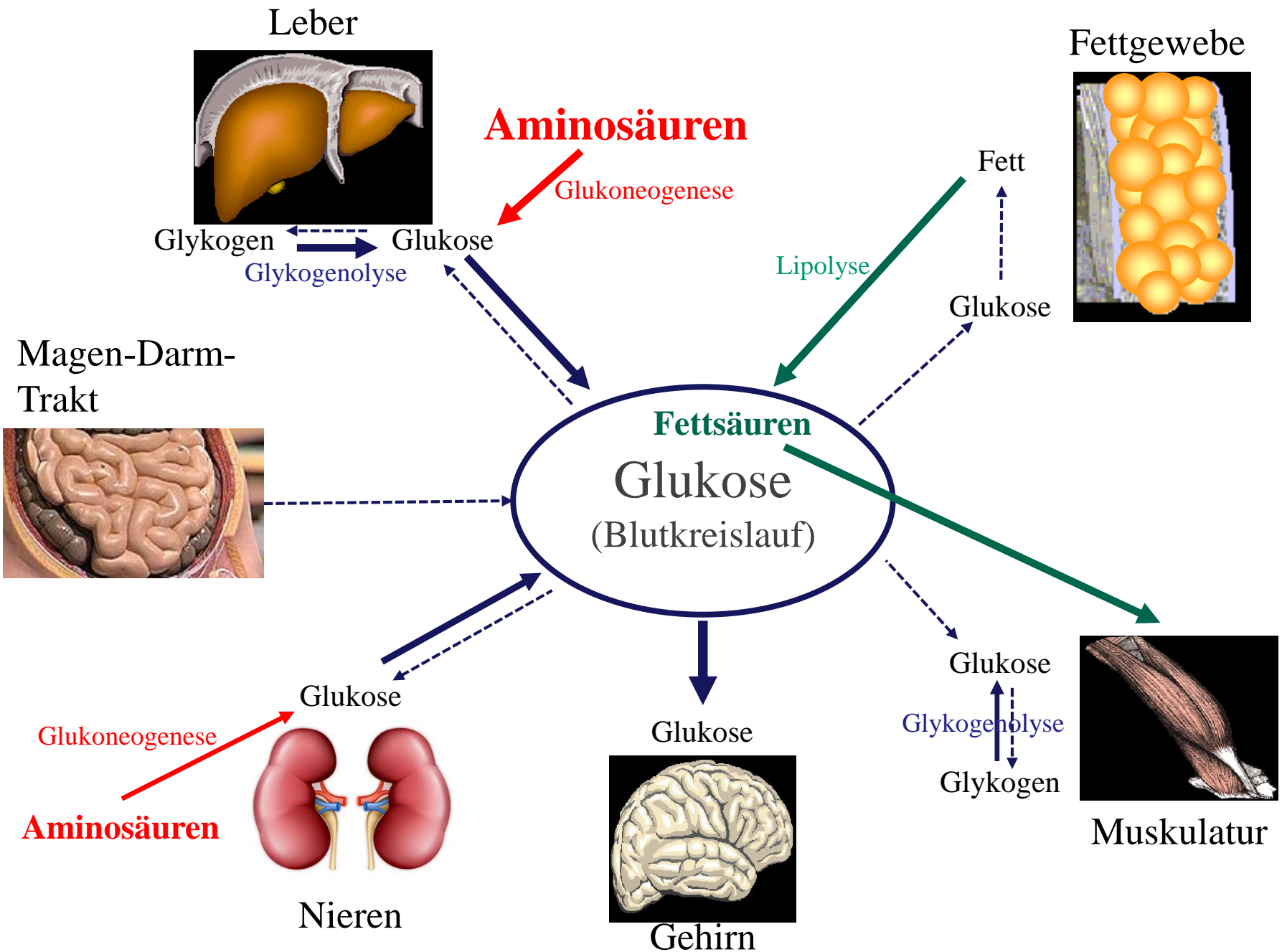
Lipolyse ↓, Lipogenese ↑
Glukoseaufnahme ↑
→ Glukoseaufnahme,
Fettspeicherung



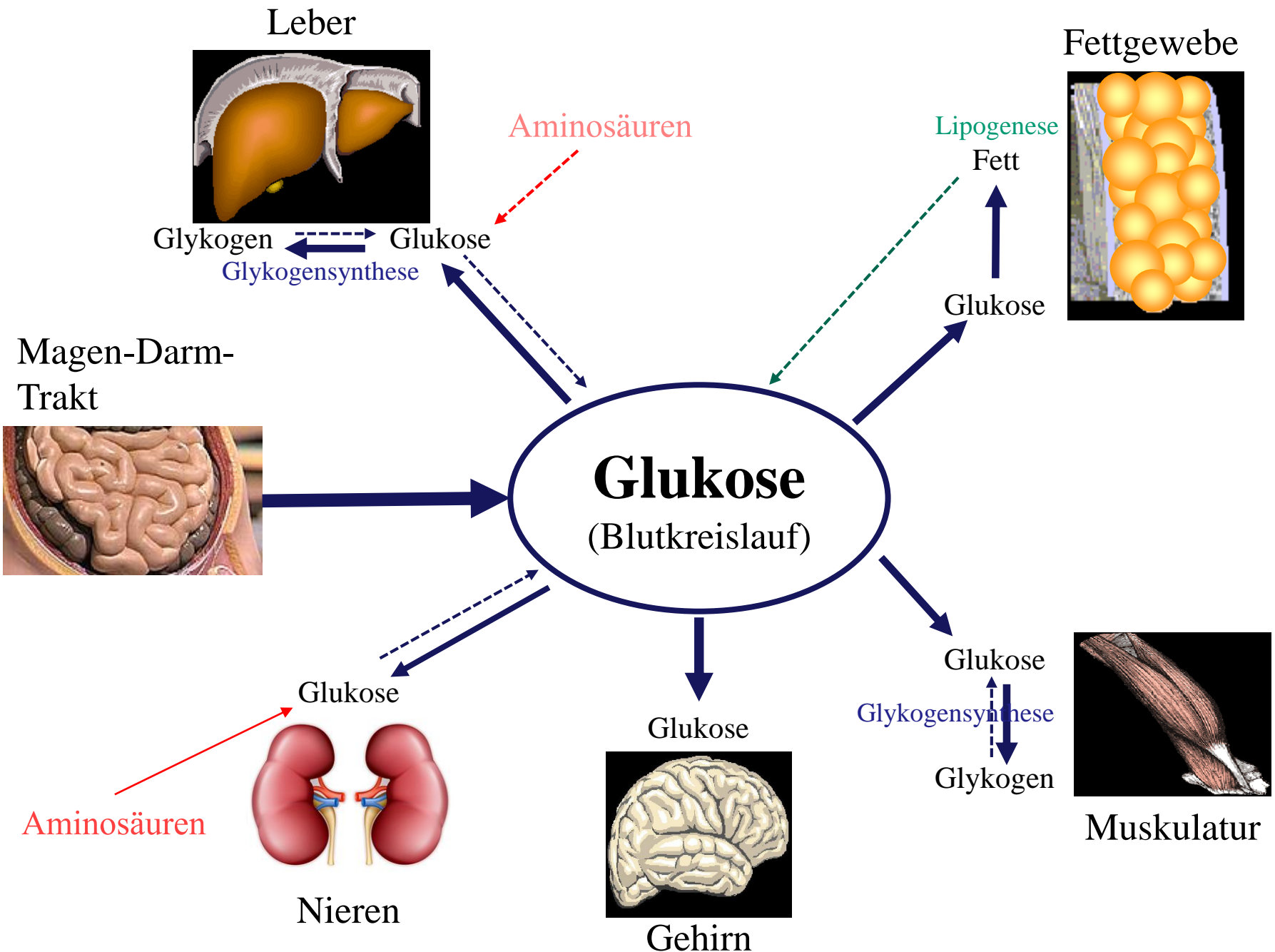
Glukoseaufnahme ↓
Glykogenolyse ↑
Glykogensynthese ↓
→ Fettverbrennung

Glucoseaufnahme ↑
Glykogenolyse ↓
Glykogensynthese ↑
→ Glykogenspeicherung
→ Glukoseverbrennung

Glukosehomöostase – nüchtern (BZ und Insulin niedrig)



Glukosehomöostase – postprandial (BZ und Insulin erhöht)

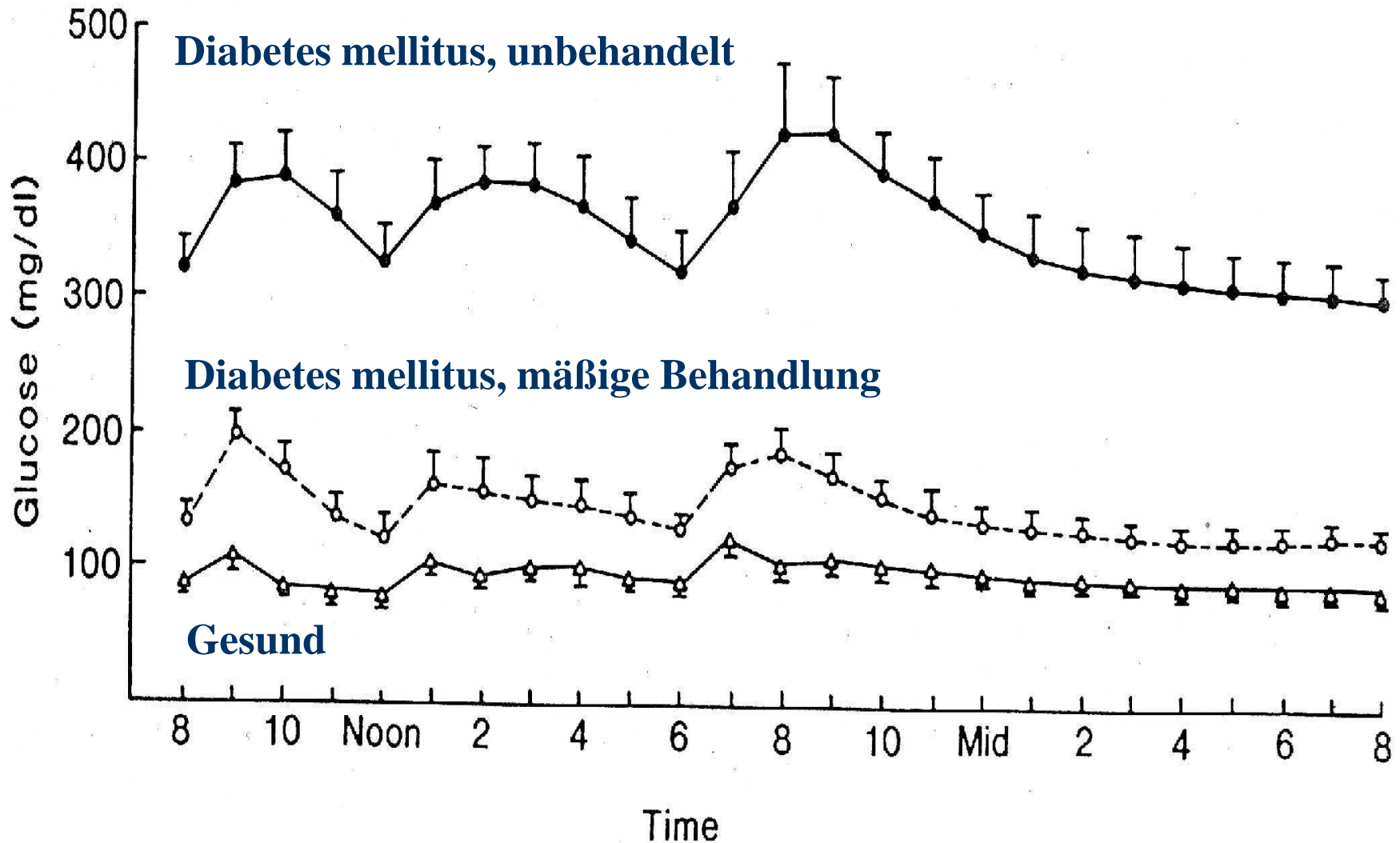


„Normaler“ Glukosestoffwechsel:
immer die richtige Insulinmenge vorhanden

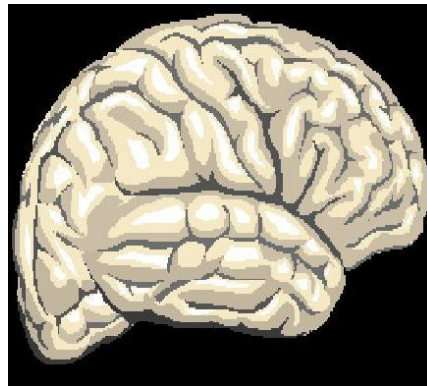
Mögliche pathophysiologische Zustände:

1. Erhöhte/unregulierte Insulinsekretion
→ z.B. Insulinom, Nesidioblastose, ... (sehr selten)
2. Zu wenig Insulin (bzw. zu geringer Insulineffekt
→ Diabetes mellitus (häufige Erkrankungen)

24 Stunden Plasma Glukoseprofile bei Gesunden und Diabetikern



Schutz des Gehirns vor Glukosemangel (Hypoglykämie)



Erhält das Gehirn über mehr als 5-10 Minuten überhaupt keine Glukose, kommt es zum Absterben von Nervenzellen und irreversiblen Schäden!

➔ Die physiologische Regulation braucht auch eine effektive Absicherung gegen zu niedrige Glukosespiegel (Hypoglykämie)

Antiinsulinäre Hormone

Glukagon, Katecholamine (Adrenalin), Cortisol, Wachstumshormon

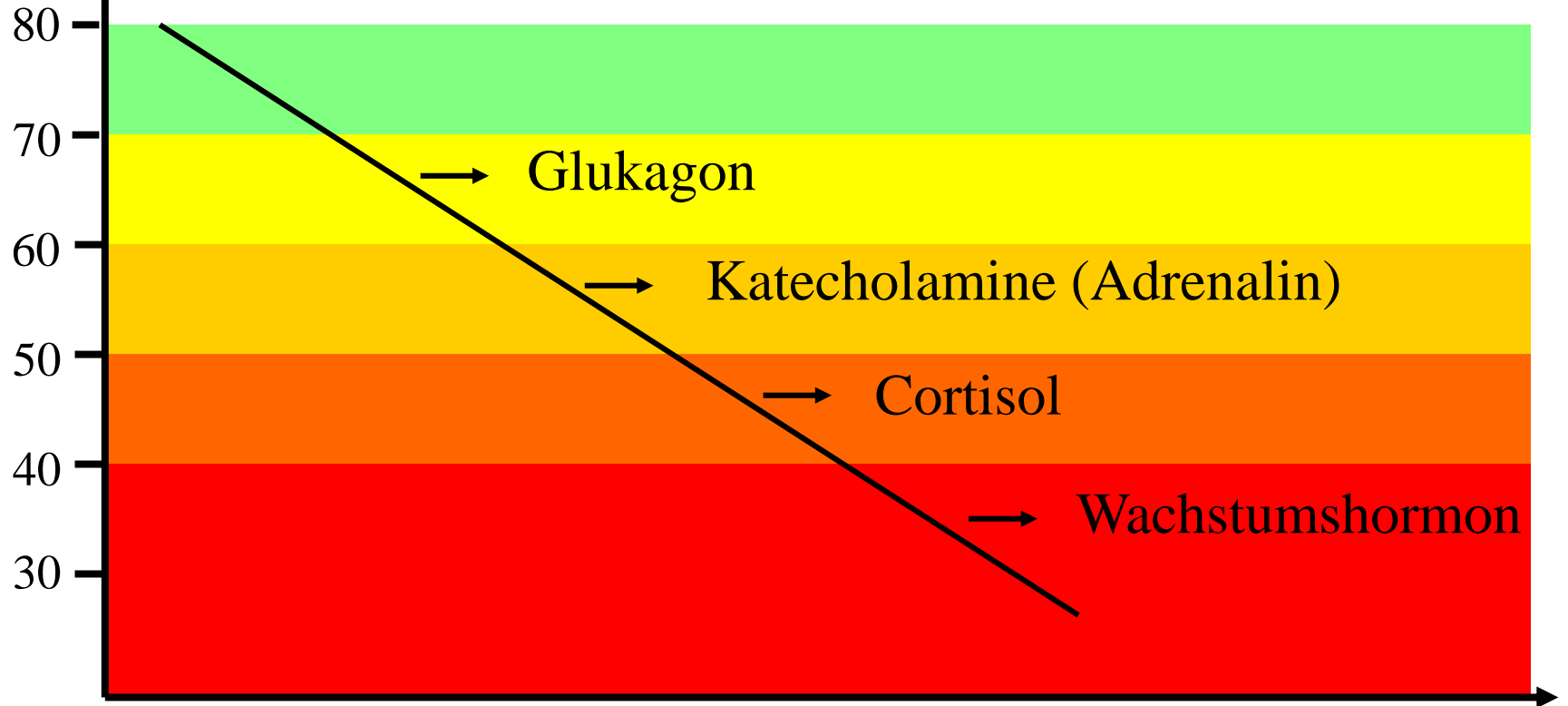
Hormon	Insulin	Glukagon	Adrenalin	Kortisol
Funktion	satt ← Puffer →	→ hungrig	Alarm, Arbeit	Bereitstellung
Glukose				
Aufnahme in die Zelle	+ M,F		+ M	- M,F
Glykogenolyse	-	+	+	
Glukoneogenese (L)	-	+	+	+
Glykogen				
Bildung ↔ Abbau	L,M ←	L →	L,M →	L ←
Fett				
Bildung ↔ Abbau	L,F ←	F →	F →	F →

L = Leber M = Muskel F = Fettgewebe

Modifiziert nach: Silbernagl, Despopoulos, dtv-Atlas der Physiologie

Hormonelle Gegenregulation in der Hypoglykämie

Glucose
(mg/dl)



Symptome der Hypoglykämie

Autonome Symptome

„Adrenerg“

- Zittern
- Herzklopfen
- Übelkeit
- Frösteln
- (Angst)

„Cholinerg“

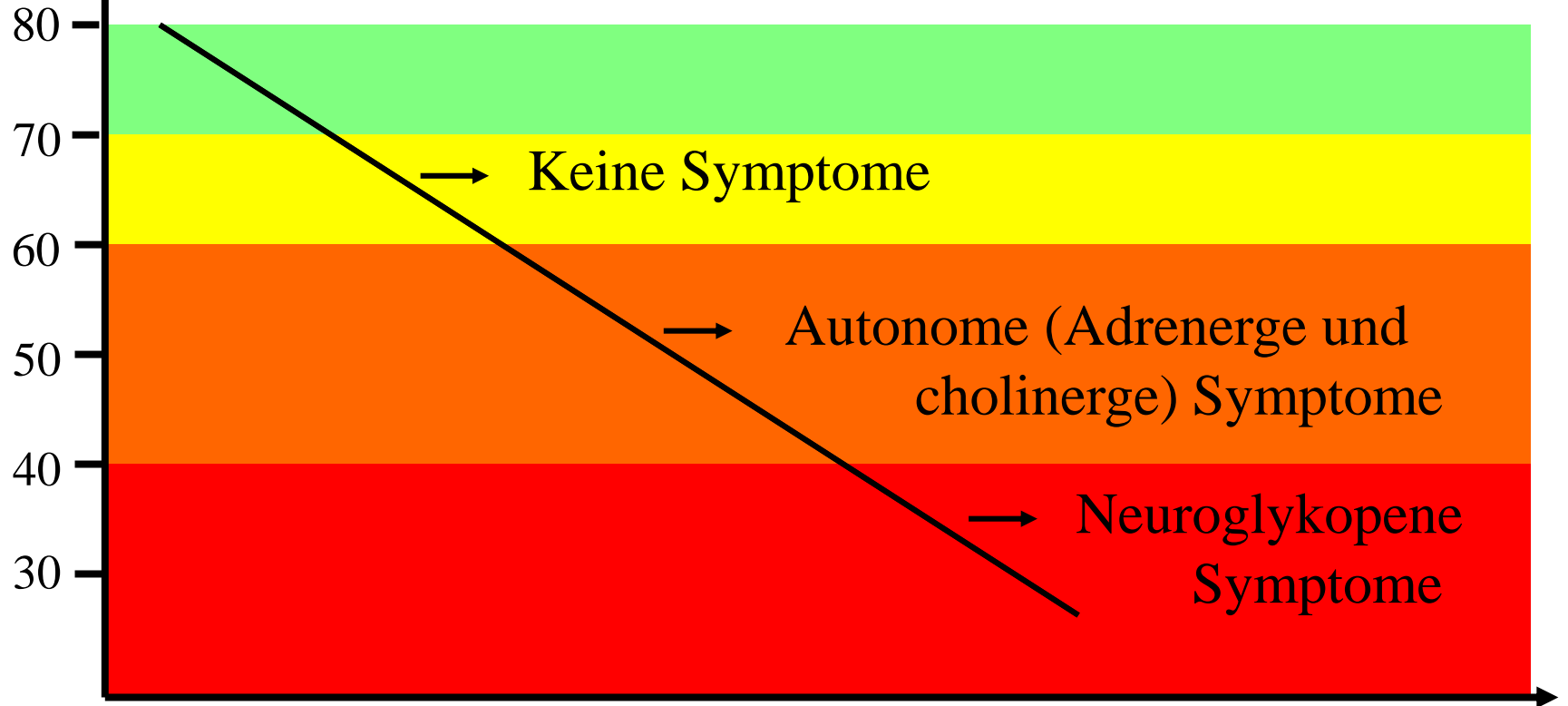
- Schwitzen
- Hunger
- Schwäche
- Traurige/
Weinerliche
Stimmung

Neuroglykopene Symptome

- Doppelbilder
- Verschwommensehen
- Sprechschwierigkeiten
- Kopfschmerzen
- Müdigkeit
- Schläfrigkeit
- Konzentrationsstörung
- Konfusion/Verwirrtheit
- Angst
- Taubheit der Lippen

Symptome der Hypoglykämie

Glucose
(mg/dl)



Pathophysiologie des Glukosestoffwechsels

Diabetes mellitus

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 1

1. Autoimmunerkrankung: Entzündung der Langerhans'schen Inseln mit Zerstörung der Beta-Zellen (Insulin-produzierende Zellen). Später kommt es auch zum Funktionsverlust der Alpha-Zellen (Glukagon-produzierende Zellen).
2. Genetische Prädisposition („polygene Vererbung“): Erstgradig Verwandte von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 erkranken ca. 20 x häufiger (3-8%) daran als der Bevölkerungsdurchschnitt (0,3%).
3. Umweltfaktoren: Beeinflussen das Risiko für Diabetes mellitus Typ 1 und können die Autoimmunreaktion „triggern“, d.h. den Erkrankungsbeginn auslösen.

Immunologische Grundlagen

„Autoimmunität“

- Zellen des Immunsystems reifen aus Stammzellen des Knochenmarks heran.
- Beim Reifen der Immunzellen müssen diese lernen, welche „Antigene“ zum eigenen Körper gehören, also nicht angegriffen werden sollen.
- Alle anderen Antigene werden als „fremd/feindlich“ behandelt, d.h. im Zweifelsfall bekämpft.
- Dieses System sorgt dafür, dass Bakterien, Viren, Parasiten, aber auch artfremde Zellen und Substanzen (z.B. Proteine), Zellen/Substanzen anderer Vertreter derselben Art und entartete eigene Zellen, zunächst mal als fremd erkannt und bekämpft werden.

Immunologische Grundlagen

Bestimmte Bestandteile von den Insulin-produzierenden Beta-Zellen werden als fremd erkannt → Bildung von Auto-Antikörpern und Killerzellen, die spezifisch die Beta-Zellen angreifen.

Typische Auto-Antikörper bei Diabetes mellitus Typ 1:

- Insulinautoantikörper (IAA, IA-AK)
- Inselzellautoantikörper (ICA, IZ-AK)
- Antikörper gegen Glutamatdecarboxylase der Beta-Zelle (GAD-AK)
- Antikörper gegen Tyrosinphosphatase IA-2 (IA2-AK)
- Antikörper gegen den Zinktransporter ZnT8 (ZnT8-AK)

→ Chronische Entzündung der Pankreatischen Inseln (Insulitis) mit fortschreitender Zerstörung der Beta-Zellen.

Genetik

Polygene Vererbung:

- Mehrere Gene haben 2 (oder mehr) Varianten, von denen eine das Risiko für die Entwicklung der Erkrankung erhöhen.
- Jede ungünstige Variante hat einen (sehr) geringen Effekt, bei Vorliegen der ungünstigen Variante in mehreren Genen steigt das Risiko merkbar an.
- In Familien mit hoher Erkrankungsrate liegen meistens viele der bedeutenden Gene in der ungünstigen Variante vor.

Beispiele für Gene, die eine Prädisposition zum Diabetes mellitus Typ 1 vermitteln können:

HLA-DR und DQ (HLA = Human Leucocyte Antigen)

CTLA-4 (kodiert für ein Protein, das Leukozyten reguliert)

Umweltfaktoren

Nahrungsmittel (bisher v.a. weniger verlässliche Daten vorhanden, „TEDDY-Studie“ läuft)

Kurze Stillzeit, früher Beginn mit fester Nahrung in den ersten Lebensmonaten (erhöht Risiko für Inselzellautoimmunität)

Gluten (erhöht möglicherweise Risiko, nach 6-12 Monaten Gluten-freier Diät jedoch keine Risikosenkung erkennbar)

Giftstoffe aus bestimmten Fäulniserregern an Kartoffeln/Karotten, etc. (erhöhen Risiko)

Infektionen

Erhöhtes Risiko bei häufigen Atemwegsinfektionen

Welche Krankheitserreger könnten eine ursächliche Rolle spielen?

Coxsackie-B Viren

Rötelninfektion in der Schwangerschaft

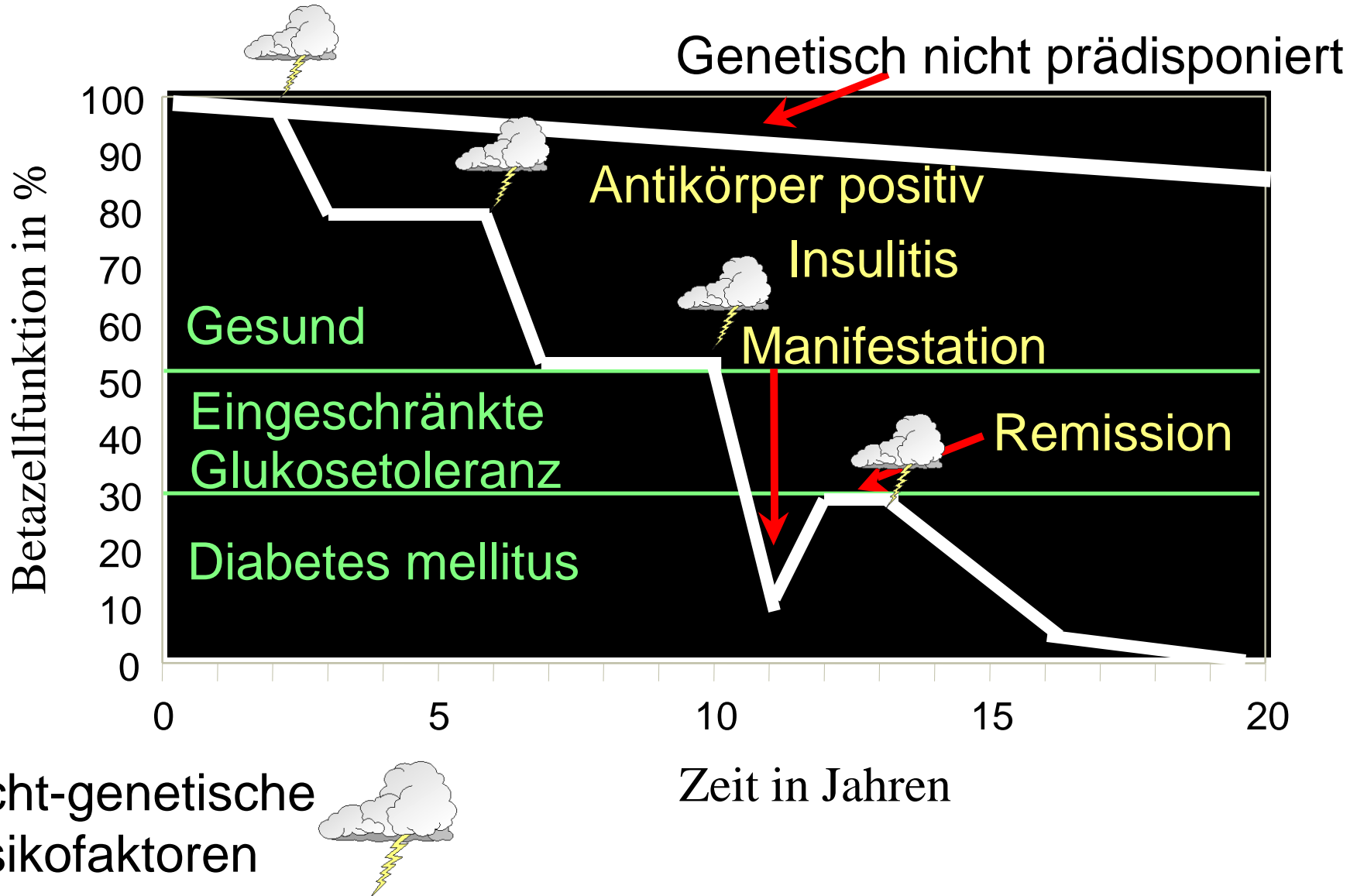
Echoviren, CMV, Herpesviren, ...

Impfungen?

Erhöhtes Risiko durch Impfung nicht nachgewiesen

Protektiver Effekt von einigen Impfstoffen eher wahrscheinlich

Pathogenese des Typ 1 Diabetes mellitus



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)

Diabetes mellitus Typ 1 und 2 – Gemeinsamkeiten und Unterschiede

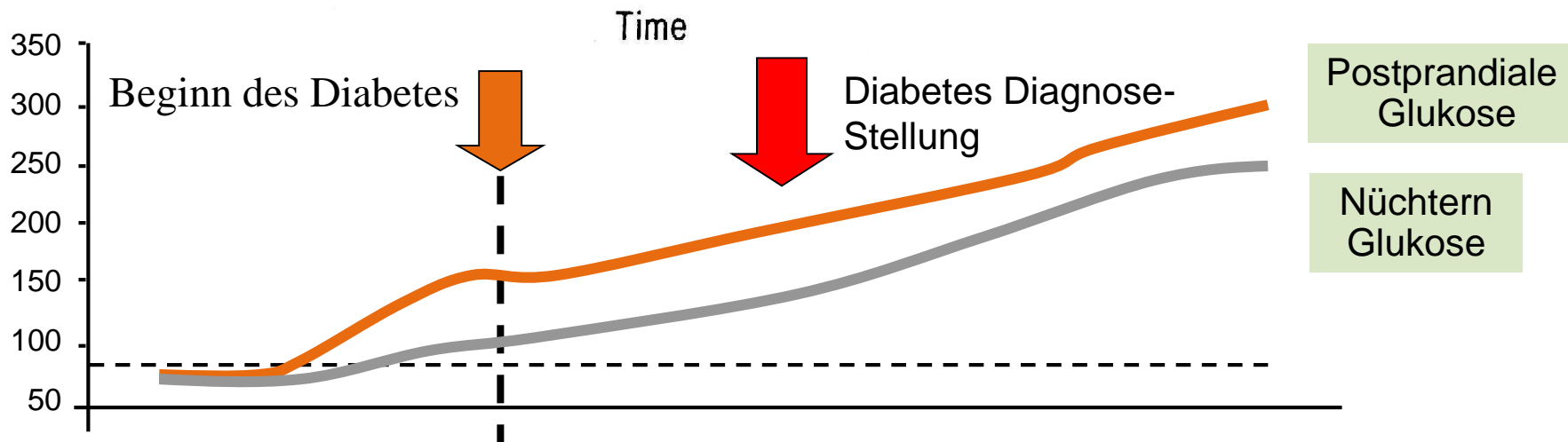
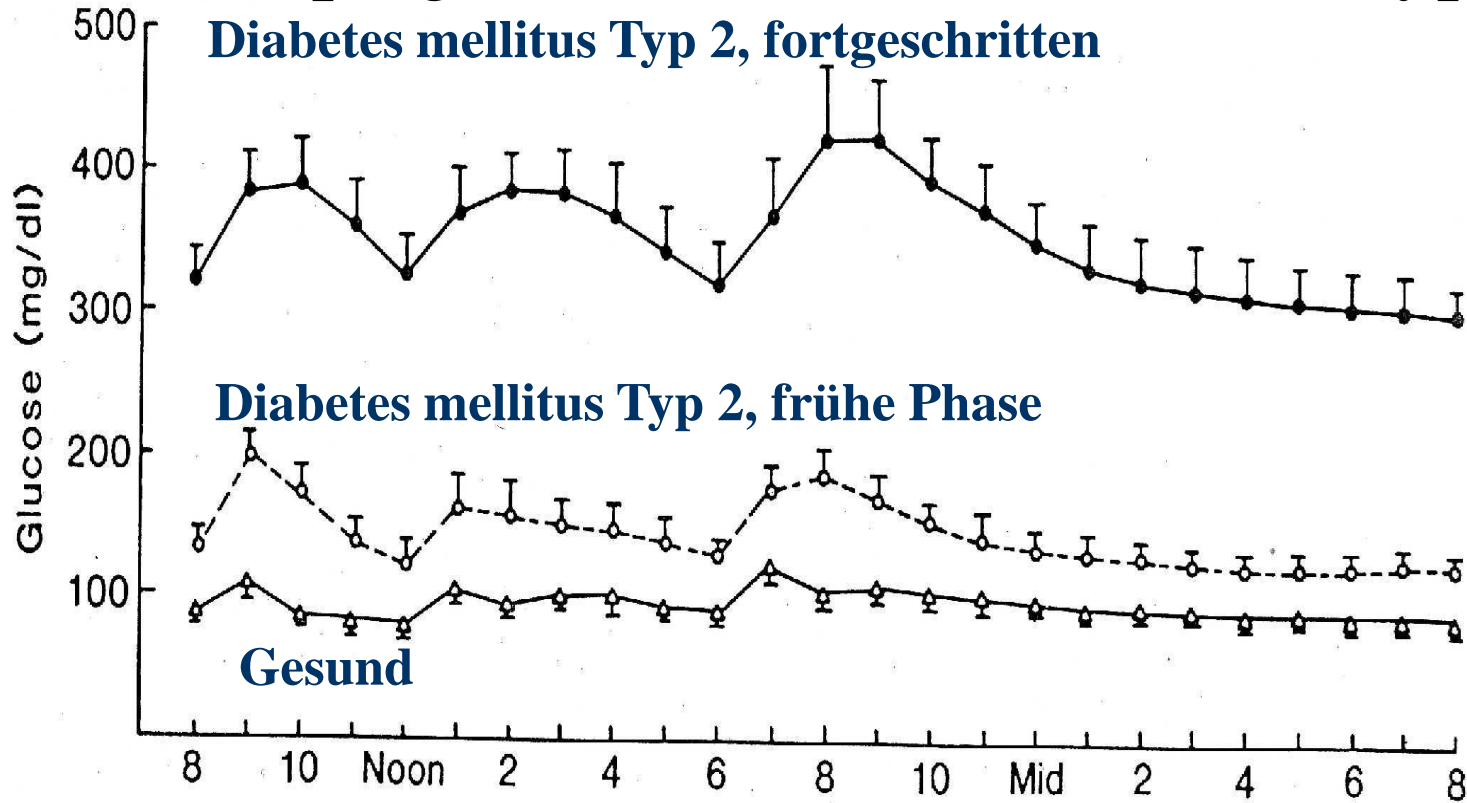
Typ 1 Diabetes – Typ 2 Diabetes

Manifestationsalter	meist Kinder+Jugendliche	meist Rentner
Altersspektrum	0 ~ 70 Jahre	10-100 Jahre
Genetik	polygene Vererbung	polygene Vererbung
Beteiligte Gene	unterschiedlich	
Umweltfaktoren	Ernährung/Infekte	Ernährung/Bewegung
Pathogenese	autoimmun	metabolisch
Auto-Antikörper	positiv (anfangs)	negativ
Krankheitsbeginn	schnell (wenige Tage)	schleichend (Jahre)
Symptome bei Beginn	meist ausgeprägt	keine
Frühe Diagnose	= automatisch	nur durch gezielten Test

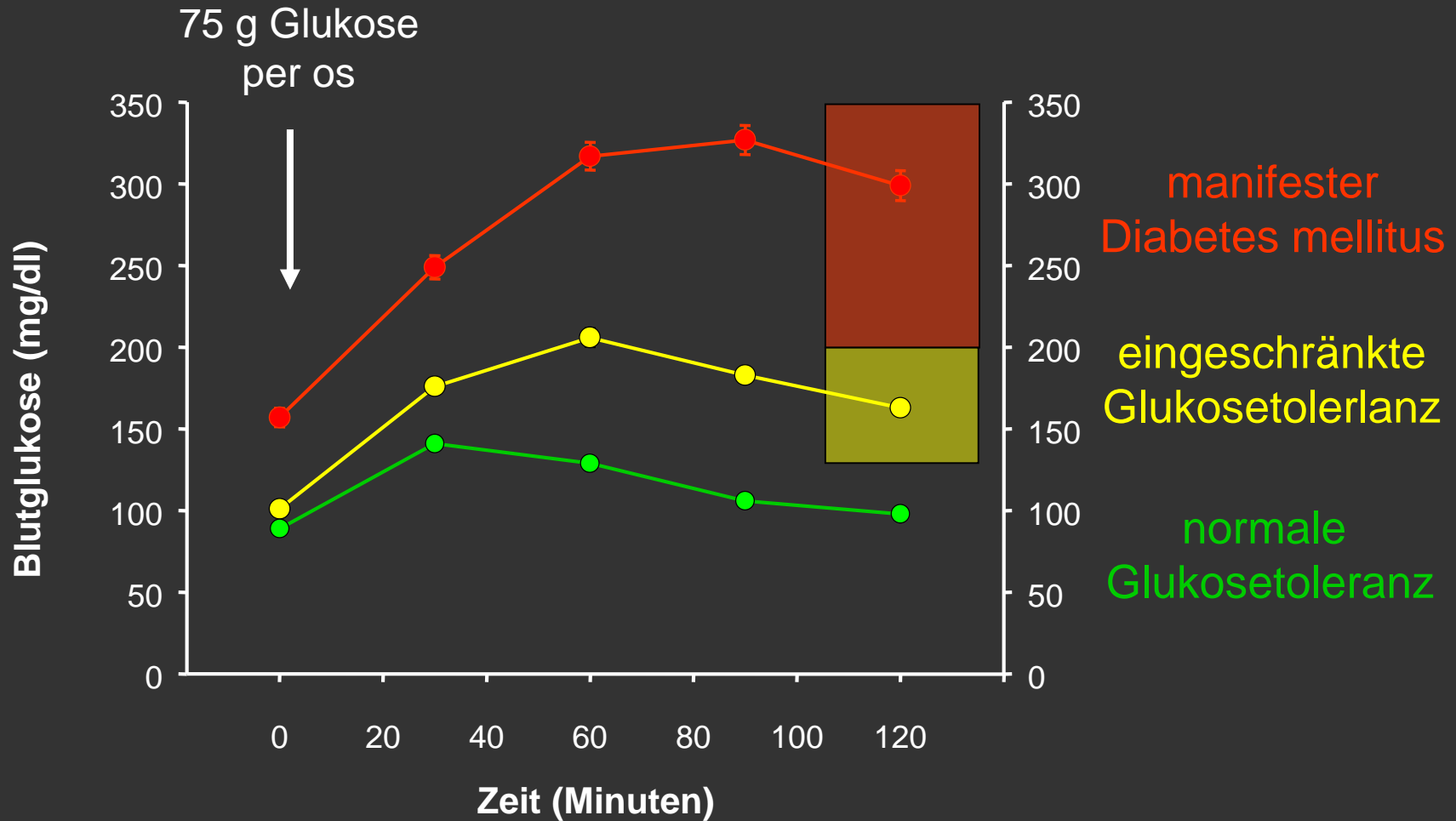
Diabetes mellitus Typ 1 und 2 – Gemeinsamkeiten und Unterschiede

	Typ 1 Diabetes	–	Typ 2 Diabetes
Glukosespiegel	hoch		hoch
Insulinspiegel	niedrig bis sehr niedrig		anfangs hoch
Verlauf ohne Therapie	rasch tödlich		langsam tödlich
Diät als Therapie	meist nutzlos		anfangs erfolgreich
Tabletten	nutzlos		sehr wirksam
Insulin spritzen	von Anfang an		erst nach Jahren nötig
Folgeerkrankungen	kommen spät		oft zu Beginn vorhanden

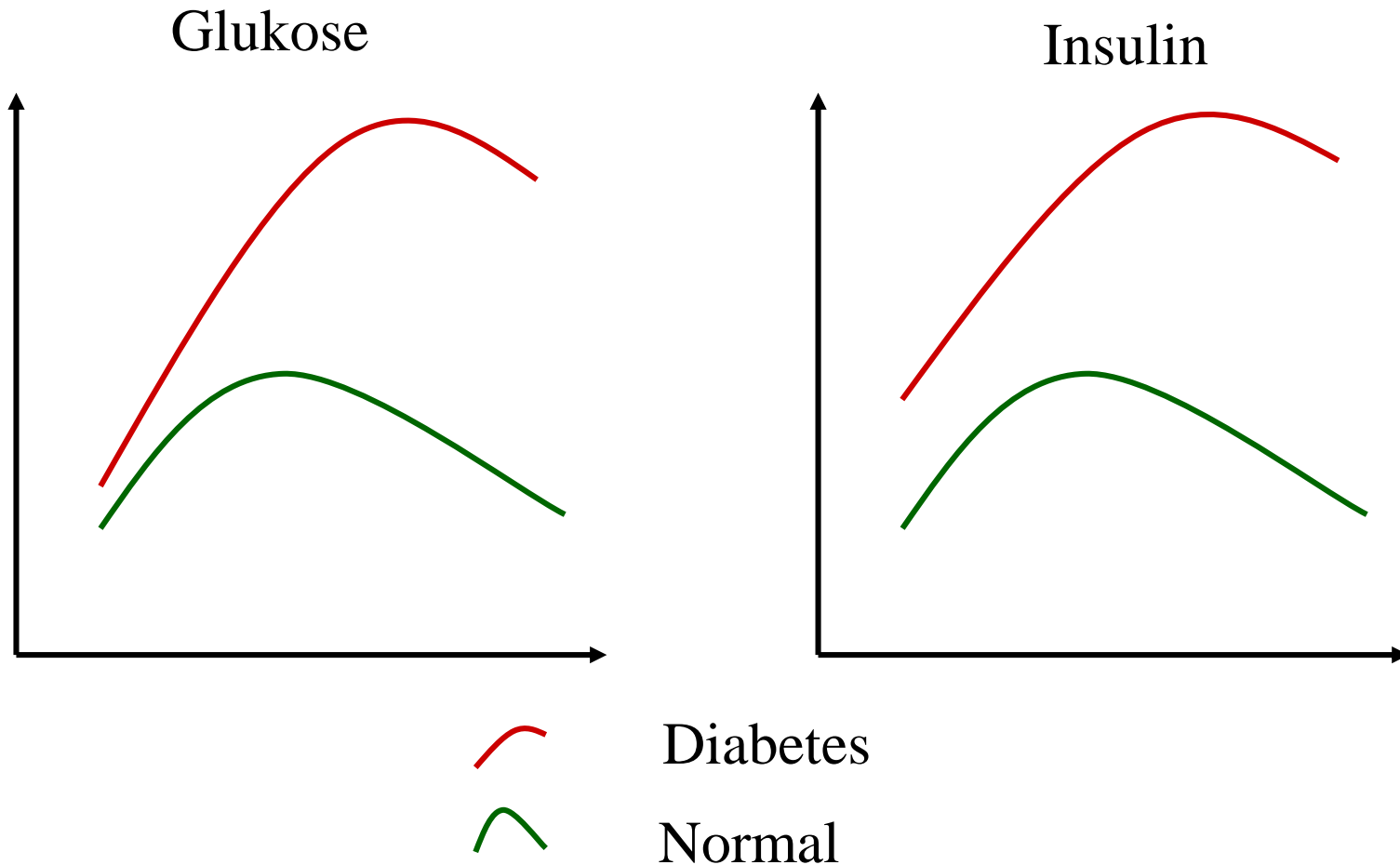
Glukosepiegel beim Diabetes mellitus Typ 2



Oraler Glukosetoleranztest (OGTT)



Glucose- und Insulinwerte im OGTT bei Diabetes mellitus Typ 2



Insulinresistenz (= verminderte Insulinsensitivität):
Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin ist abgeschwächt

Ursachen für Insulinresistenz

1. Übergewicht

2. Genetische Faktoren, polygenetische Vererbung:

- Genetische Varianten, die auch zu Übergewicht prädisponieren, z.B. Polymorphismen im FTO-Gen, MC4R-Gen
- Genetische Varianten in Molekülen, die zur Insulinrezeptor-Signalkaskade zählen, z.B. Polymorphismen im IRS1-/IRS2-Gen
- Varianten in übergeordneten Molekülen, die den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel beeinflussen, z.B. PPAR-gamma2

3. Durch Ernährung beeinflussbare Faktoren:

- Hohe Werte von freien gesättigten Fettsäuren im Blut, Verzehr von „rotem Fleisch“
- Energiereiche Nahrung, wenig Ballaststoffe
- Häufige und länger anhaltende Erhöhungen des Blutzuckers, hoher Gehalt an einfachen Kohlenhydraten (v.a. Zucker) in der Nahrung

Ursachen für Insulinresistenz

4. Lokale Entzündungsprozesse in Muskulatur und Fettgewebe mit lokal erhöhter Bildung von Entzündungsmediatoren (Mikroinflammation)

5. Abwesenheit von protektiven Faktoren:

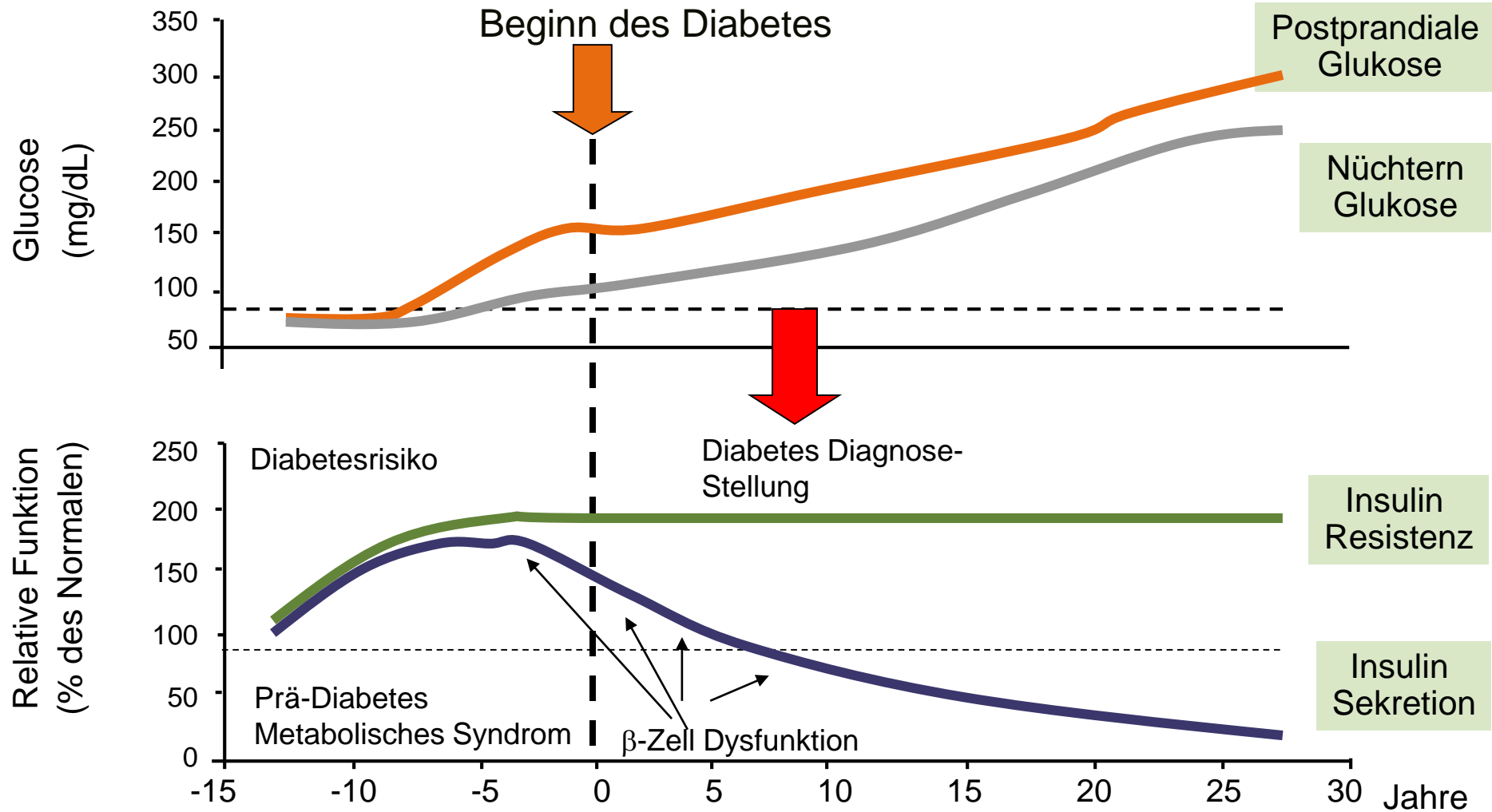
- Bewegung, Ausdauersportarten
- Konsum von günstig wirkenden Nahrungsmitteln/Substanzen, z.B. Ballaststoffe, Kaffee (?)

6. „Verfettung“ von Skelettmuskulatur und Leber (Messbar z.B. mit Magnetresonanztomographie (MRS)):

- Hohe intramyozelluläre Lipide (IMCL)
- Hohe intrahepatische Lipide (IHL)

7. Medikamente, z.B. Glucocorticoide („Cortison“)

Insulinsekretionsstörung



Ursachen für Insulinsekretionsstörung

1. Glukotoxizität

- Anhaltend erhöhte Glukosekonzentrationen im Blut führen zu einer abgeschwächten Insulinsekretion

2. Lipotoxizität

- Hohe Konzentrationen von bestimmten Fettmolekülen (v.a. gesättigte freie Fettsäuren) schädigen die Betazellen

3. Lokale Inflammationsvorgänge in den pankreatischen Inseln

- Keine spezifische Immunreaktion, d.h. keine durch spezifische Antikörper vermittelte Immunreaktion
- Erhöhte Inflammationsmarker im Blut (z.B. Leukozyten, C-reaktives Protein (CRP))
- Erhöhte Konzentration von Zytokinen („Lockstoffe“, die Entzündungszellen anziehen und aktivieren), z.B. Tumor-Nekrose-Faktor-alpha, Interleukin-6, ...

Ursachen für Insulinsekretionsstörung

4. Genetische Faktoren, polygenetische Vererbung
 - Genetische Varianten, die die Empfindlichkeit der Betazellen für Inflammationsvorgänge, Glukotoxizität und Lipotoxizität erhöhen
 - Genetische Varianten, die mit einer (angeborenen) verminderten Betazellmasse einhergehen
 - Andere, ... (Zinktransporter, Metalloproteinasen, ...)

Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2

