

# Glucosestoffwechsel und Diabetes Mellitus

Begriffe: BZ → Blutzucker, postprandial → nach dem Essen

## Genetik Diabetes mellitus Typ 2

### Diabetes Typ 2: primäre Insulinresistenz mit früher Insulinsekretionsstörung

- Polygene Vererbung → ca. 100 Gene mit SNP (~ Single Nucleotide Polymorphism, Veränderung einzelner Basenpaare an einer bestimmten Stelle eines Genoms), kein einzelnes als Auslöser zu identifizieren, je höher die Anzahl der defekten Gene, desto höher ist das Risiko, wobei nicht jeder SNP relevant ist.
- SNP beeinflussen meistens Genprodukt (z.B. Enzym), ohne kompletten Verlust wie bei einem klassischen Gendefekt
- Gen-Umwelt-Interaktion: einzelne SNP oder Konstellation kann bei bestimmten Umweltfaktoren zu Diabetes führen
- Gen-Gen-Interaktion: Defekte in einem Gen haben evtl. nur in Kombination mit einem anderen Defekt negative Auswirkung oder ein anderer SNP bewirkt ein schädliches Verhalten
- Polymorphismen können mit Insulinresistenz, Insulinsekretionsstörung oder anderen, unbekannten Mechanismen assoziiert werden
- Manche Menschen leben ungesund und bekommen nie Diabetes, manche leben sehr gesund und erkranken trotzdem

### Nicht wissen, nur gehört haben:

Beispiele für Polymorphismen:

- Insulinsekretionsstörungen
  - o Beeinflussen Sekretion des Insulins, dadurch keine Senkung des BZ
  - o Bsp.: KCJN11 (SNP) produziert KIR6.2 beeinflusst Kaliumkanal in der Betazelle
- Andere/unbekannte Mechanismen
  - o Gleiches Gen wie oben, steigert gleichzeitig Glukosesekretion, dadurch steigt BZ

## Definition metabolisches Syndrom, Gesundheitsrisiken

- Erhöhter Taillenumfang (M > 102 cm, W > 88cm)
- Plus zwei der Kriterien müssen erfüllt sein:
  - o ↑ Triglyceride ≥ 150 mg/dl (Triglyceride dienen v.a. der Energiespeicherung und werden im Fettgewebe abgelegt)
  - o ↓ HDL-Cholesterin (M < 40 mg/dl, W < 50 mg/dl)
  - o ↑ Blutdruck ≥ 130/≥85 mmHg
  - o ↑ Nüchternblutzucker ≥ 100 mg/dl oder diagnostizierter Diabetes
- Kardiovaskulärer Risikocluster, bestehend aus **Adipositas** und zusätzlichen Faktoren wie **Dyslipoproteinämie, Hypertonie und Glucosetoleranzstörung** bzw. **Diabetes Mellitus**   
↳ Fettstoffwechselstörung    ↳ Bluthochdruck
- Ein metabolisches Syndrom muss nicht zwingend zu einem Diabetes führen   
↳ veränderlich
- **Gesundheitsrisiken:**
  - o Bes. Auswirkungen auf Kardiovaskuläre Gesundheit, erhöhte Mortalitätsrate

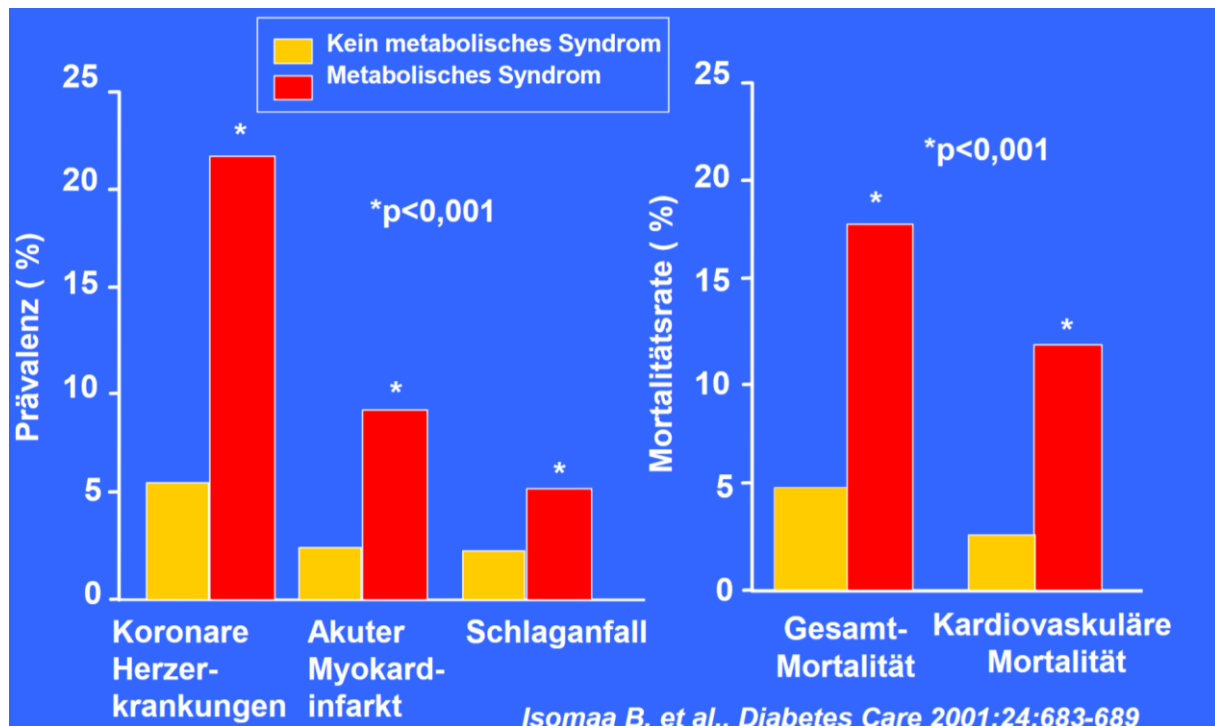


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom und kardiovaskulären Krankheits- und Todesfällen

Wie im Schaubild erkennbar ist, beim metabolischen Syndrom das Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln sowie die Mortalitätsrate in diesem Bereich stark erhöht. Durch die Hyperglykämie wird die Intima geschädigt, eine gestörte Fettabsorption führt zu Ablagerung an der Gefäßinnenwand.

## Diabetes Mellitus Typ 3, Beispiele

- Verschiedene andere Gründe für insuffiziente Blutzucker-Regulation
- **MODY** (Modest Onset of Diabetes in the Young)
  - o Selten, **autosomal dominant** vererbt, Entwicklung im Kindes- und Jugendalter
  - o Anfangs oft nicht Therapiebedürftig
  - o Ähnelt in Symptomatik Typ 2, hat aber meist keine typischen Begleitscheinungen (z.B. Adipositas)
  - o Bei ca. 50% der Betroffenen einer von 6 Typen/Gendefekten
  - o Pathologische Pankreas-/Beta-Zell-Entwicklung oder defekt in Insulinsekretion
- **Pankreatopathien**
- Durch Zerstörung des exokrinen Pankreas eingeschränkte Insulinsekretion
  - o Ursachen: Chronische Pankreatitis, Mukoviszidose (durch gestörte Sekretion aus Kanälen)
- **Endokrinopathien**
- Hormonstörungen können zu einem diabetischen Stoffwechsel führen
  - o Schilddrüsen**überfunktion** steigert Insulinresistenz
  - o Überschuss an Wachstumshormonen führt zu **verstärkter Gluconeogenese in der Leber** zu viel Glucose zu wenig Insulin
  - o Überschuss **an Cortisol** → zu viel Anti-insulinerges Hormon, so keine BZ-Senkung möglich
  - o Tumore, die **Katecholamine** produzieren, dadurch gesteigerte Glukagon-Bildung mit erhöhter Glucose-Sekretion
- **Medikamentös induziert**

- Medikamente können Insulinresistenz verursachen oder Sekretion hemmen, durch absetzen „heilbar“
  - o **Glukokortikoide (Cortison)** steigern Glukoneogenese, hemmen Insulinwirkung
  - o Thiaziddiuretika durch Senkung der Insulinsekretion (wir laut Amboss vermutet)
  - o Schilddrüsenhormone (Überdosierung) siehe Endokrinopathie

## Gestationsdiabetes (Mechanismen und Folgen)

- Auch „Schwangerschaftsdiabetes“ genannt, Glucosetoleranzstörung tritt erstmals in Schwangerschaft auf
- Hormonell bedingte **Veränderung im Insulinbedarf: („Typ 2 im Zeitraffer“)**
  - o **1. Trimenon:** beta-HCG senkt Bedarf, **Hypoglykämie-Gefahr**
  - o **2. & 3. Trimenon:** durch HPL (Hormon) zunehmende Insulinresistenz, Hyperglykämie besonders postprandial
  - o Bildet sich nach Entbindung innerhalb weniger Tage bis Wochen zurück, wenn sich Hormonhaushalt stabilisiert
  - o Inzidenz: **1-5% der Schwangerschaften**, Tendenz steigend, in westlichen Ländern häufiger
- Akute Folgen für die **Mutter**
  - o **Erhöhte Infektionsneigung** (Harnweg, **Candida**, Parodontitis)
  - o **Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie**
  - o **Geburtskomplikationen** (Dammriss, **Präeklampsie**, peripartale Blutung)
- Langzeitfolgen für die **Mutter**
  - o Erhöhtes Diabetes-Typ-2-Risiko für die Mutter
  - o Wiederholungswahrscheinlichkeit in folgenden Schwangerschaften
- Effekte über **Plazentaschranke**
  - o **Glucose ist plazentagängig, Insulin nicht.** Also muss das Kind ebenfalls auf erhöhte Blutzuckerwerte der Mutter reagieren (Kind produziert ab etwa 2. Trimenon selbst Insulin), **kann aber ggf. noch nicht genug Insulin produzieren.**
- Effekte auf **Fetus/Neugeborenes**
- **Vor** der Geburt
  - o Anabole Wirkung → Aufbau von Körpermasse durch anabole Wirkung des Insulins (Fett- und Proteinstoffwechsel) → **große und schwere Babys**, eventuell Kaiserschnitt
- **Nach** der Geburt
  - o Kindlicher Körper **an hohen Insulinbedarf gewöhnt**, durch abrupte Beendigung der Zufuhr **keine adäquate Regulation**
  - o Durch erhöhte Insulinspiegel Hypoglykämie-Gefahr nach Geburt, Adaption kann **mehrere Tage dauern**
  - o Außerdem: Hypokalzämie, Atemstörungen, Polyglobulie, Schulterdystokie (Geburtsverletzung)
- **Langzeitfolgen für Kind**
  - o Erhöhtes Risiko für Adipositas, Störung des Glukosestoffwechsels, Diabetes **mellitus, Hypertonie, metabolisches Syndrom**
- **Therapie:** Ernährungsanpassung, Insulininjektionen (Tabletten nicht zugelassen)
- **Bestehender Diabetes:** Insulinbedarf schwankt in Schwangerschaft sehr stark, Gefahr **von Fehlkorrektur**

## Therapie des Diabetes, Ernährung und Insulintherapie

### Therapieziele

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

### Therapiemöglichkeiten

- Insulintherapie
  - o Bei Typ 1 einzige Wahl
  - o Entweder einzelne Injektionen über Tag oder kontinuierlich mit Pumpe
  - o bei Typ 2 eher zweite Wahl, weil man eigentlich den pathophysiologischen Prozessen entgegenwirken möchte
- Therapie mit Tabletten
  - o Steigerung Insulinsekretion
  - o Verbessert Insulinsensitivität
  - o Glucoseausscheidung über Niere
- Injektion GLP-1 Analoga (eher selten)
  - o Verbessert Insulinsekretion, seltenere Injektion als bei Insulinsubstitution

### Insulintherapie (Intensiviert konventionelle Therapie – ICT)

- Soll natürlichen Spiegel imitieren, Kombination von **schnell** (Bolus, Bedarf) und **langsam** (Basal, federt Glukoneogenese ab) wirkendem Insulin

#### Insulintherapie beim Diabetes mellitus Typ 1 Intensivierte konventionelle Therapie (ICT)

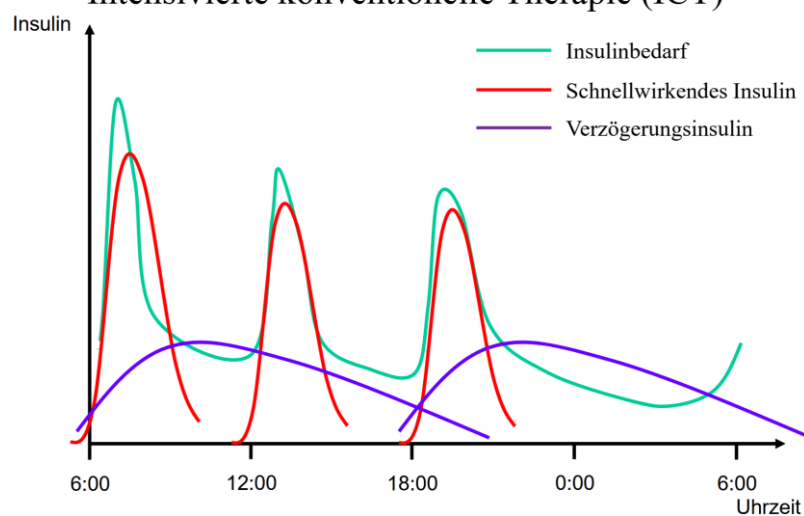


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Insulintherapie bei Typ 1 Diabetes

In der Abbildung ist eine schematische Darstellung des Insulinbedarfes (grün) und der therapeutischen Deckung desselben mit schnellwirkendem (rot) und langsamwirkendem (blau)

Insulin. Hierbei wird das langsame Insulin eingesetzt, um die Basalrate des Körpers zu decken, die durch die beständige Gluconeogenese in der Leber notwendig wird. Das schnellwirkende Insulin wird vor Mahlzeiten eingesetzt, um die Aufnahme der Kohlenhydrate in der Nahrung zu gewährleisten. Zudem kann schnellwirkendes Insulin zur Korrektur eingesetzt werden, sollte der Blutzuckerspiegel nicht im Rahmen bleiben.

Teilweise auch Verwendung von Mischinsulinen, die Langzeit- und Kurzzeitwirkung kombinieren, aber nicht so beliebt, weil das Verhältnis nicht so gut zu kontrollieren ist.

### Berechnung des Insulinbedarfes

- Angabe von Insulin in Broteinheit (BE), **1 BE = 12 g Kohlenhydrat/Zucker**
- BE-Faktoren werden für jeden Patienten und jede Mahlzeit einzeln festgelegt, müssen mit BE-Bedarf abgeglichen werden
- Darstellung in Tabelle zur einfachen Berechnung

### Kontrolle des Therapieerfolges

#### Akute Kontrolle

- Blutzuckermessung mehrmals täglich, entweder aus **kapillärem Blut (genauer)** oder **muskulär (zeitlich verzögert)**, dafür mit mehrtägigem Sensor weniger stechen)

#### Chronische Kontrolle

- HbA1c-Wert in Hämoglobin abhängig von Glucosegehalt in Blut bei Bildung, daher Durchschnittswert der letzten zwei Monate und bildet so Blutzuckerkontrolle ab

### Therapiealternativen zu Insulin

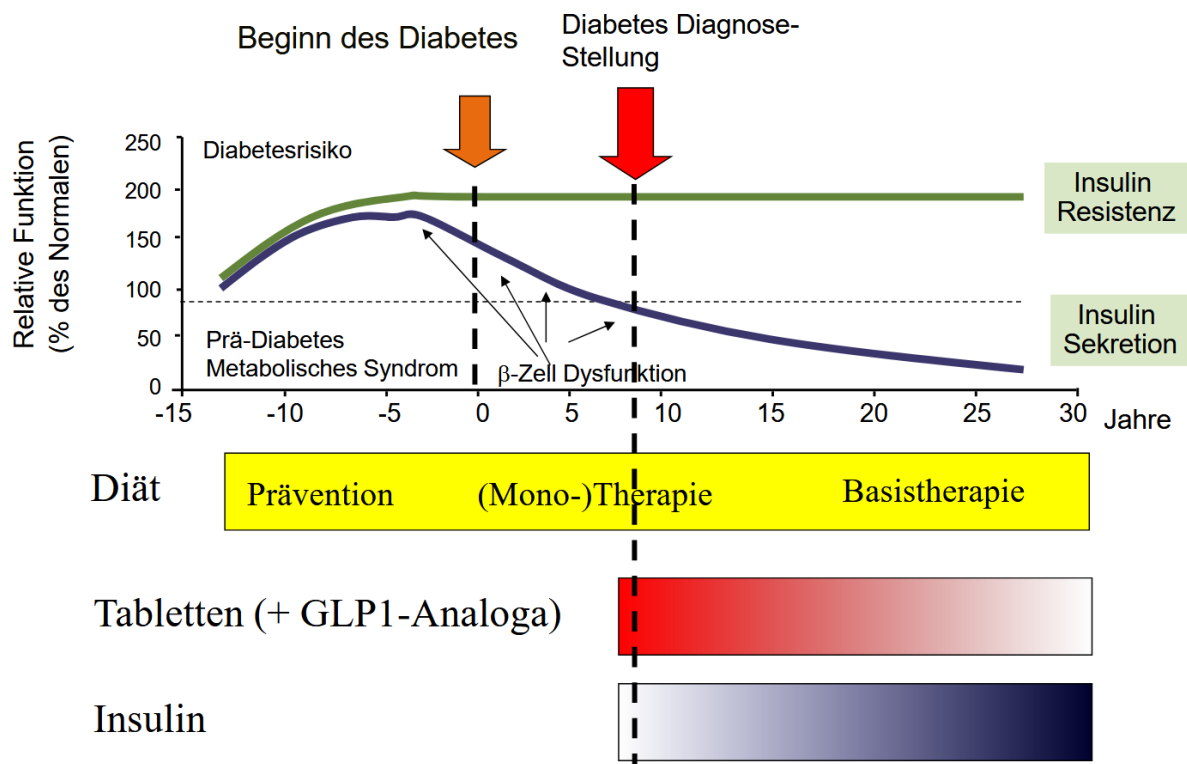


Abbildung 3: Übersicht über Behandlungsmechanismen als Alternative zu Insulin bei Typ 2 Diabetes

Wie in der obigen Abbildung zu sehen, besteht die Behandlung von Typ 2 Diabetes aus einer Kombination verschiedener Maßnahmen, welche zu unterschiedlichen Zeitpunkten in der Diabetes-Therapie eingesetzt werden. Es wird eine Kombination aus Ernährungsumstellung, oralen Antidiabetika und Insulin eingesetzt, jeweils abhängig vom aktuellen Bedarf und dem Ausmaß der Insulinresistenz und -sekretionsstörung.

Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu stetiger Anpassung der Therapie. Hierbei können ein oder mehrere orale Antidiabetika mit oder ohne Insulininjektionstherapie angewendet werden.

## Wirkungsmechanismen von oralen Antidiabetika

| Wirkstoffgruppe                                                 | Wirkweise                                                                                                                                                                                                     | Nebenwirkung                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Biguanide (Metformin)</b>                                    | Verstärkt Restinsulin durch Erhöhung Kohlenhydratumsatz                                                                                                                                                       | Laktatazidose                                                                                                                      |
| <b>Thiazolidindione/Glitazone</b>                               | Verbessert Insulinsensitivität                                                                                                                                                                                | Evtl. Gewichtszunahme, Ödeme, Osteoporose                                                                                          |
| <b>Sulfonylharnstoffe</b><br>(Der Prof mag sie überhaupt nicht) | Verstärkt Insulinsekretion aus den Beta-Zellen                                                                                                                                                                | Hypoglykämiegefahr, Gewichtszunahme, Veränderungen im Blutbild, evtl. beschleunigter Betazellverlust                               |
| <b>Glinide</b>                                                  | Verstärkt Insulinsekretion aus den Beta-Zellen                                                                                                                                                                | Hypoglykämie (da unabhängig von Glucosespiegel), <sup>zu wenig Glucose</sup> Gewichtszunahme, evtl. beschleunigter Betazellverlust |
| <b>SGLT-2-Inhibitoren</b>                                       | Hemmen Rückresorption von Glucose über SGLT-2 Kanäle<br>Hemmen renale Rückresorption von Glucose über SGLT-2 Kanäle, dadurch vermehrte Urin- und Harnausscheidung, zudem kardioprotektiv durch Volumensenkung | Harnwegsinfekte, verhindern diabetische Ketoazidose nicht, Gefahr der Exsikkose                                                    |
| <b>GLP1-Analoga</b>                                             | Habend die Wirkung von GLP-1                                                                                                                                                                                  | Längere Halbwertszeit als körpereigenes GLT-1, muss allerdings wie Insulin gespritzt werden                                        |
| <b>DPP4-Inhibitoren</b><br>(Dipeptylpeptidase)                  | Hemmt DPP4 (Enzym, baut GLP-1 ab), dadurch Erhöhung GLP-1 im Blut                                                                                                                                             |                                                                                                                                    |

**GLP-1:** Glucose-like-peptide, zügelt Appetit, verzögert Magenentleerung, Verbessert Blutzuckerregulation