

Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen des metabolischen Syndroms

Prof. Dr.med. Hans-Georg Krengel

Ltd. Arzt der Klinik für Innere Medizin und der Klinik für
Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährungsmedizin

Katholische Kliniken Essen-Nord gGmbH

30. Januar 2008

Diabetes mellitus

Allgemein:

- Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, die durch absoluten oder relativen Insulinmangel mit chronischer Hyperglykämie gekennzeichnet ist. Hierdurch kommt es zu anderen Stoffwechselerkrankungen und Folgeschäden.
- allein in Deutschland sind 6 Millionen Menschen betroffen
- 90 % sind dem Typ 2 zuzuordnen, nur knapp 10 % dem Typ 1 (zunehmend)
- 1/3 aller Diabetiker haben ein metabolisches S.

Diabetes mellitus

➤ Absoluter Insulinmangel:

liegt vor wenn die Bauchspeicheldrüse infolge der Zerstörung von Inselzellen nicht mehr in der Lage ist, Insulin zu sezernieren ⇒ **Typ-1-Diabetes**

➤ Relativer Insulinmangel: Liegt vor, wenn

- die Insulinproduktion den Erfordernissen nicht mehr angepasst werden kann
- die Insulinwirkung durch Insulinantikörper an den Zielzellen abgeschwächt wird
- die Zahl der Insulinrezeptoren an den Erfolgsorganen vermindert ist
- ein Insulinrezeptor-Defekt oder ein Defekt der Rezeptor-gekoppelten intrazellulären Signalübertragung besteht (Postrezeptordefekt) ⇒ **Typ-2-Diabetes**

Diabetes mellitus Typ 2

- Wahrscheinlichkeit der Vererbung sehr hoch, aber Erbgang im einzelnen nicht geklärt
- Risikofaktoren: Überernährung, Übergewicht und körperliche Inaktivität
- eine Vorstufe des manifesten Typ-2-Diabetes ist das sog. metabolische Syndrom
- der relative Insulinmangel beruht sowohl auf einer Insulinsekretionsstörung als auf einer Insulinresistenz der Zielzellen
- dabei häufig die Umwandlung von Proinsulin zu Insulin sowie die pulsatile Freisetzung von Insulin gestört

Diabetes mellitus Typ 2

- besonders bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern Ansprechbarkeit der peripheren Gewebe auf Insulin vermindert \Rightarrow daher bei Krankheitsbeginn Insulinsekretion zur Aufrechterhaltung eines normalen Blutglukosespiegels erhöht
- in späteren Stadien kann durch gesteigerte Anforderungen an die B-Zellen deren Funktion erschöpft werden \Rightarrow Burn-out der B-Zellen
- Plasmainsulinspiegel sinken dann auf Normwerte ab, während der Blutglukosespiegel deutlich ansteigt

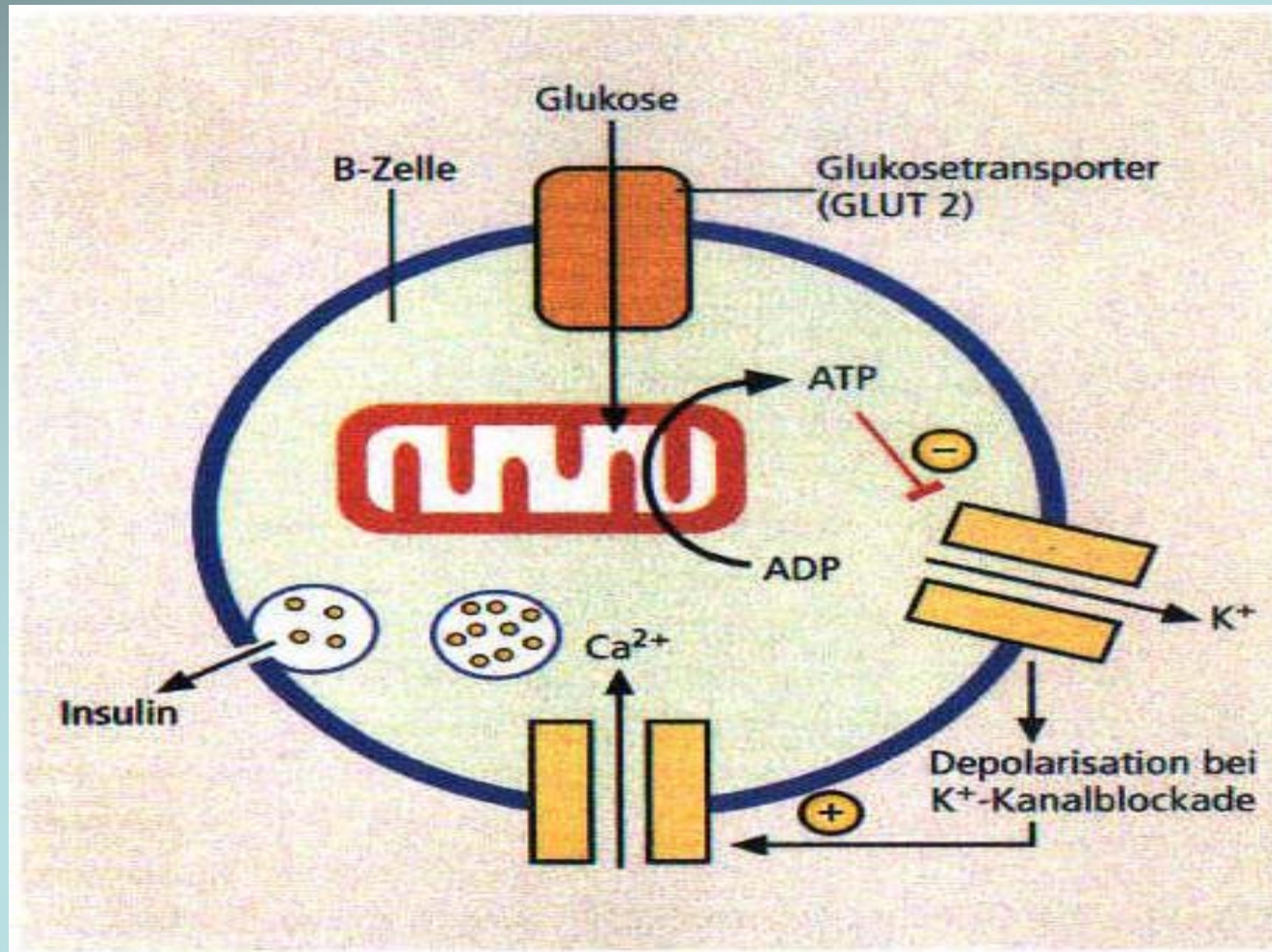
Diabetes mellitus Typ 2

- Insulin-sensitive Gewebe (Leber, Muskulatur, Fettgewebe) sprechen vermindert auf Insulin an
- in der Leber trotz Hyperglykämie Gluconeogenese und Glukoseabgabe ins Blut nicht unterdrückt
- Skelettmuskulatur (große Masse \Rightarrow Anteil am Glukosestoffwechsel hoch) kann nicht genügend Glukose aufnehmen

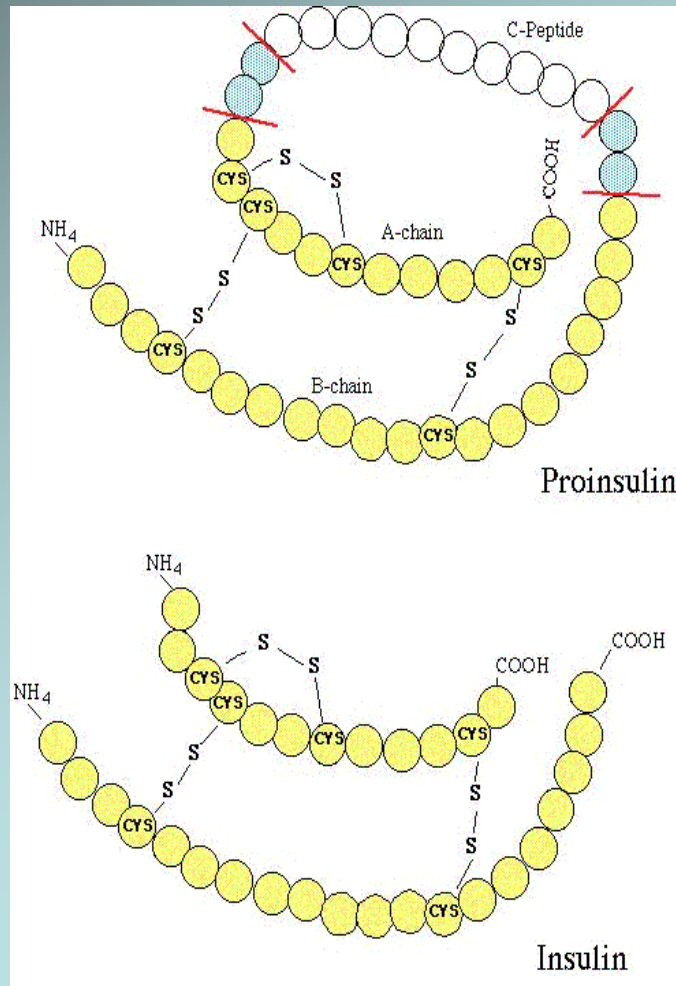
Regulation des Blutzuckerspiegels

- Glukose gelangt über GLUT2 in die Mitochondrien der B-Zellen, wo sie oxidiert wird und gleichzeitig ADP zu ATP umgewandelt wird
- ATP-gesteuerte Kaliumkanäle werden durch den ATP-Anstieg geschlossen
- durch die Abnahme der Kalium-Permeabilität kommt es zur Depolarisation
- Spannungsabhängige Calciumkanäle werden geöffnet und Calcium fließt in den Intrazellularraum, was eine Exocytose des Insulins bewirkt
- gleichzeitig: Reduktion der Freisetzung des Glucagons aus den A-Zellen

Stimulation der Exozytose von Insulin



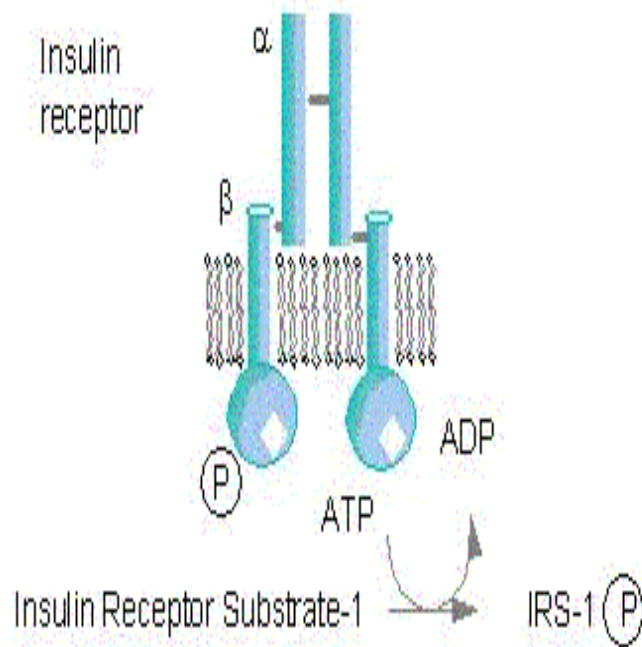
Aufbau des Insulins



- Insulin ist ein Protein, das aus zwei Peptidketten besteht
- die A-Kette besteht aus 21 AS und die B-Kette aus 30 AS, die durch zwei Disulfidbrücken miteinander verbunden sind
- Insulin wird in Form einer langen Peptidkette synthetisiert: Präproinsulin
- aus diesem Präproinsulin entsteht nach Abspaltung der Signalsequenz das Proinsulin und davon nach Abspaltung des C-Peptids das Insulin

Insulin-Rezeptoren

Insulin signalling



- sind transmembranäre Glykoproteine und bestehen aus einer α - und einer β -Untereinheit
- an die α -Untereinheit lagert sich Insulin an
- es kommt zur Konformationsänderung der α - und einer β -Untereinheit-> Aktivierung einer Tyrosinkinase
- diese überträgt mehrere Phosphatgruppen auf ein intrazelluläres Protein
- eine Kaskade aus Phosphorilierungen und Dephosphorilierungen aktiviert verschiedene Systeme, wie z.B. den GLUT4
⇒ Glucose wird in die Zellen aufgenommen

Insulinrezeptordichte

- beim Stoffwechselgesunden sind Rezeptoren im Überschuss vorhanden, d.h. die Stimulation nur eines Teils der Rezeptoren ist zur Auslösung des Maximaleffekts ausreichend
- bei erhöhten Insulinspiegeln nimmt infolge Internalisierung von Rezeptoren deren Zahl ab (**Down-Regulation**)
- auch bei Übergewichtigen ist die Insulinrezeptordichte erniedrigt (**Insulinresistenz**)
- durch Gewichtsabnahme kann die Rezeptorenzahl erhöht und damit eine Insulinresistenz gebessert oder aufgehoben werden

Glukosetransport

- durch Transporter (GLUT) erfolgt die Aufnahme von Glukose ins Gewebe
- aber nur GLUT 4 ist insulinabhängig
- Aufnahmekapazität der insulinunabhängigen Transporter ist wesentlich geringer als die des GLUT 4 und sind daher von geringer Bedeutung
- Insulin steigert die Aufnahme von Glukose in Fett- und Muskelgewebe.
- für die Aufnahme von Glukose in die Leber (und Gehirn) wird kein Insulin benötigt

Insulinwirkung auf Kohlenhydrate

- Steigerung der Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettgewebe
- Aktivierung der Glykogensynthese ⇒ Glukosespeicherung
- Hemmung der Glukoneogenese
- Hemmung des Glykogenabbaus

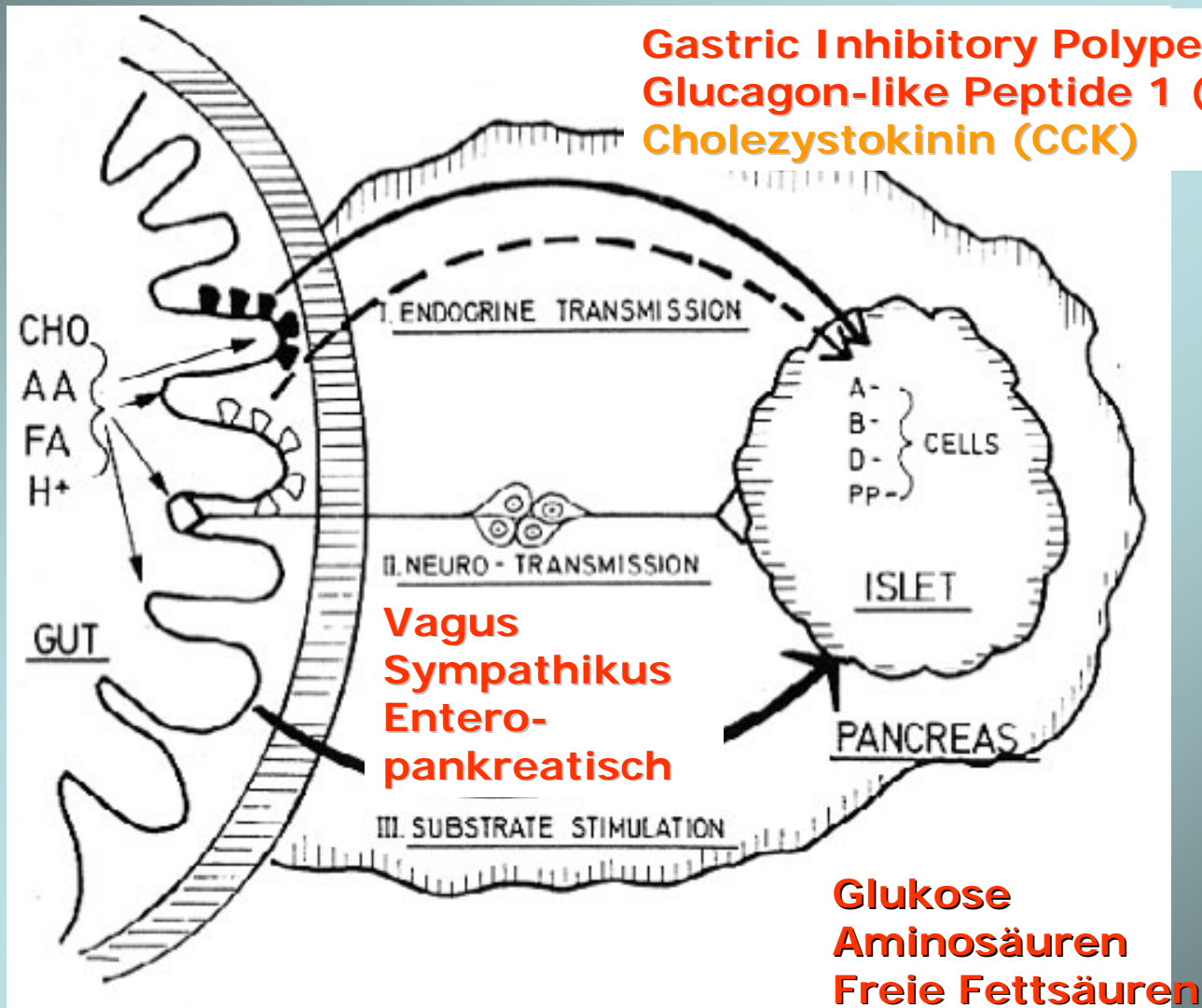
Insulinwirkung auf Fette

- Steigerung der Fettsäureaufnahme in das Fettgewebe
- Steigerung der Triglyceridspeicherung im Fettgewebe
- Hemmung der Lipolyse

Insulinwirkung auf Proteine

- Steigerung der Aminosäureaufnahme im Muskel
- Steigerung der Proteinspeicherung im Muskel
- Hemmung der Proteolyse im Muskel

Entero-insuläre Achse





Professor Dr. med.

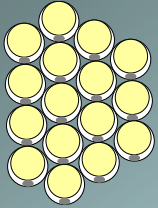
Werner Creutzfeldt

Göttingen

* 11. Mai 1924

† 30. August 2006

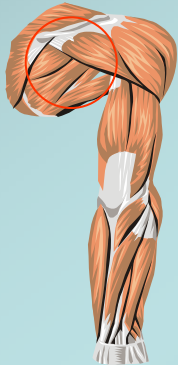
GLP-1: Sekretion und biologische Wirkungen



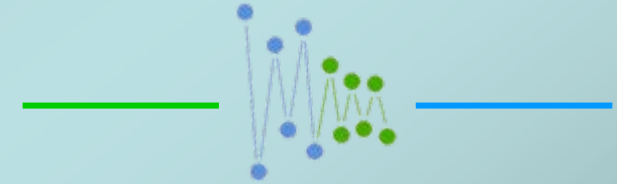
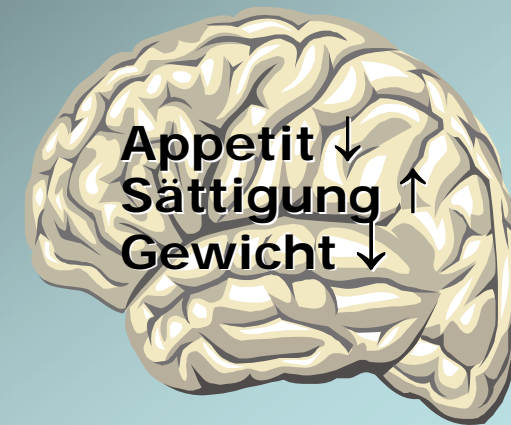
Fettgewebe:

Periphere
Wirkungen ?

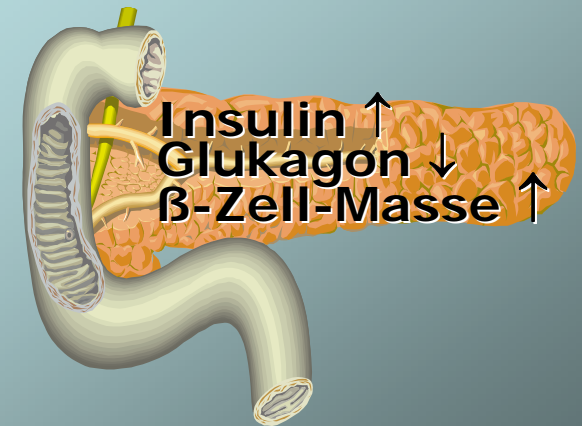
Muskel:



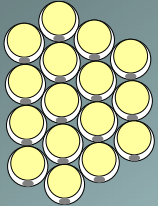
Leber:



Magenentleerung:
Verlangsamt



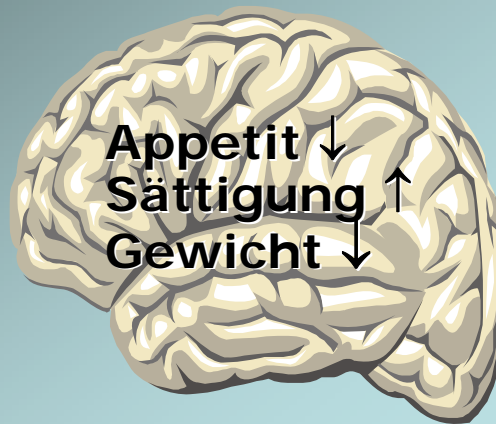
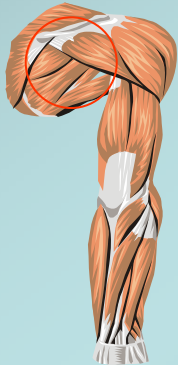
GLP-1: Sekretion und biologische Wirkungen



Fettgewebe:

Periphere
Wirkungen ?

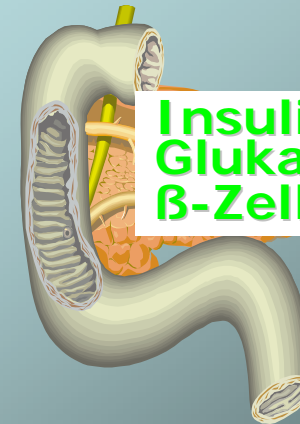
Muskel:



Leber:

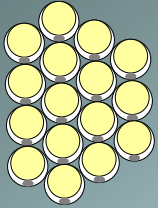


Magenentleerung:
Verlangsamt



Insulin ↑
Glukagon ↓
β-Zell-Masse ↑

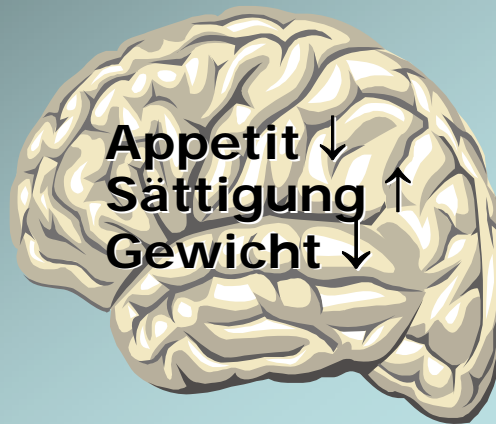
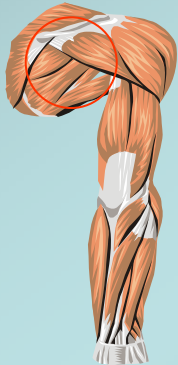
GLP-1: Sekretion und biologische Wirkungen



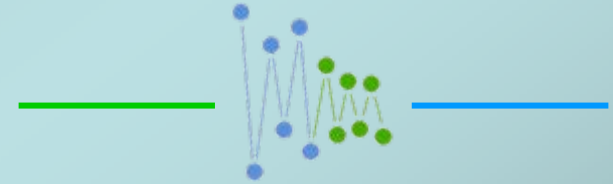
Fettgewebe:

Periphere
Wirkungen ?

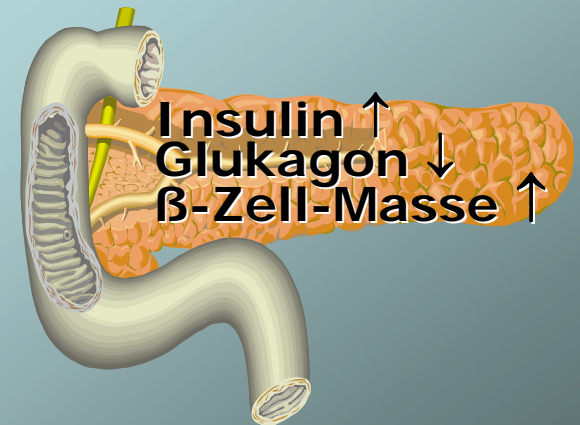
Muskel:



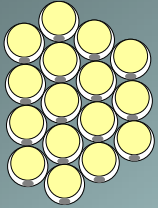
Leber:



**Magenentleerung:
Verlangsamt**



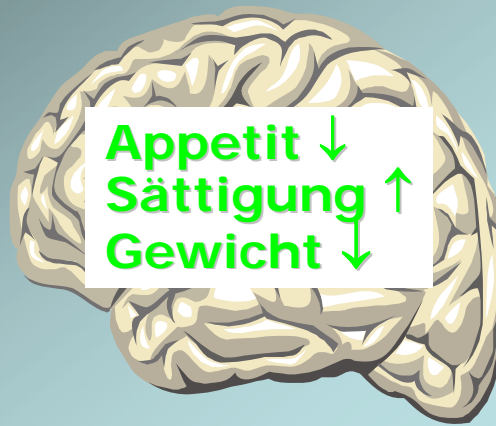
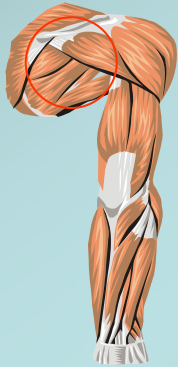
GLP-1: Sekretion und biologische Wirkungen



Fettgewebe:

Periphere
Wirkungen ?

Muskel:

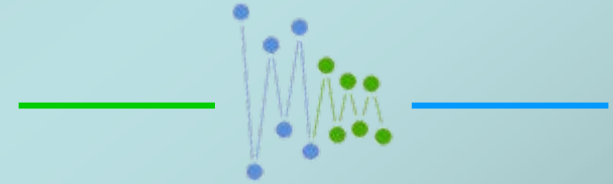


Appetit ↓
Sättigung ↑
Gewicht ↓

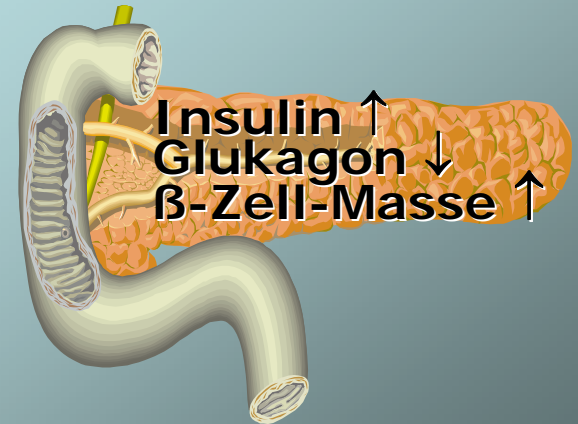
Leber:



Synthese,
Sekretion

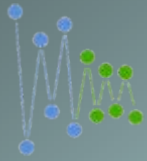


Magenentleerung:
Verlangsamt



Insulin ↑
Glukagon ↓
β-Zell-Masse ↑

Neue Diabetesmedikamente 2007



Die richtige Einstellung ...

- Heutige Therapie des Typ 2-Diabetes
- Inhalatives Insulin
- Rimonabant (Endo-Cannabinoid-Rezeptoren-Blocker)
- Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1)
- **Exenatide (Byetta[®]), das erste Inkretin-Mimetikum**
- **Sitagliptin (Januvia[®]), der erste DPP-4-Hemmstoff**

GLP-1



(7-36) Amid

Ort der proteolytischen Inaktivierung (DPP-4)

Byetta® (Exenatide, Exendin-4, Amylin Pharmaceuticals/Eli Lilly & Co.)



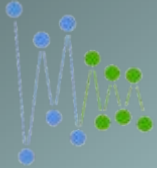


Arizona

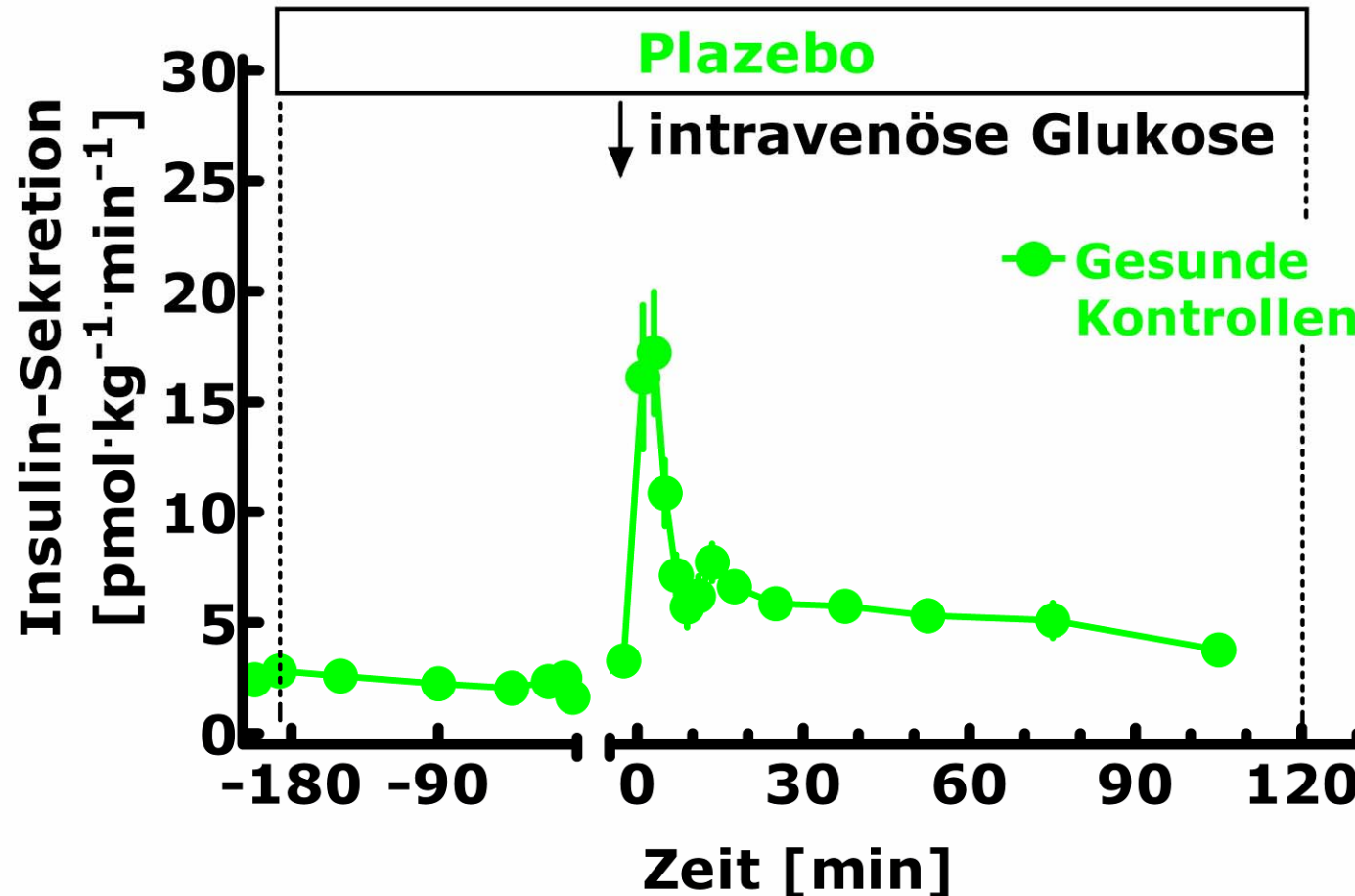
Heloderma suspectum – das Gila- Monster



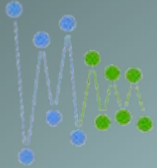
Exendin-4 und biphasische Insulinsekretion (Typ 2-Diabetes)



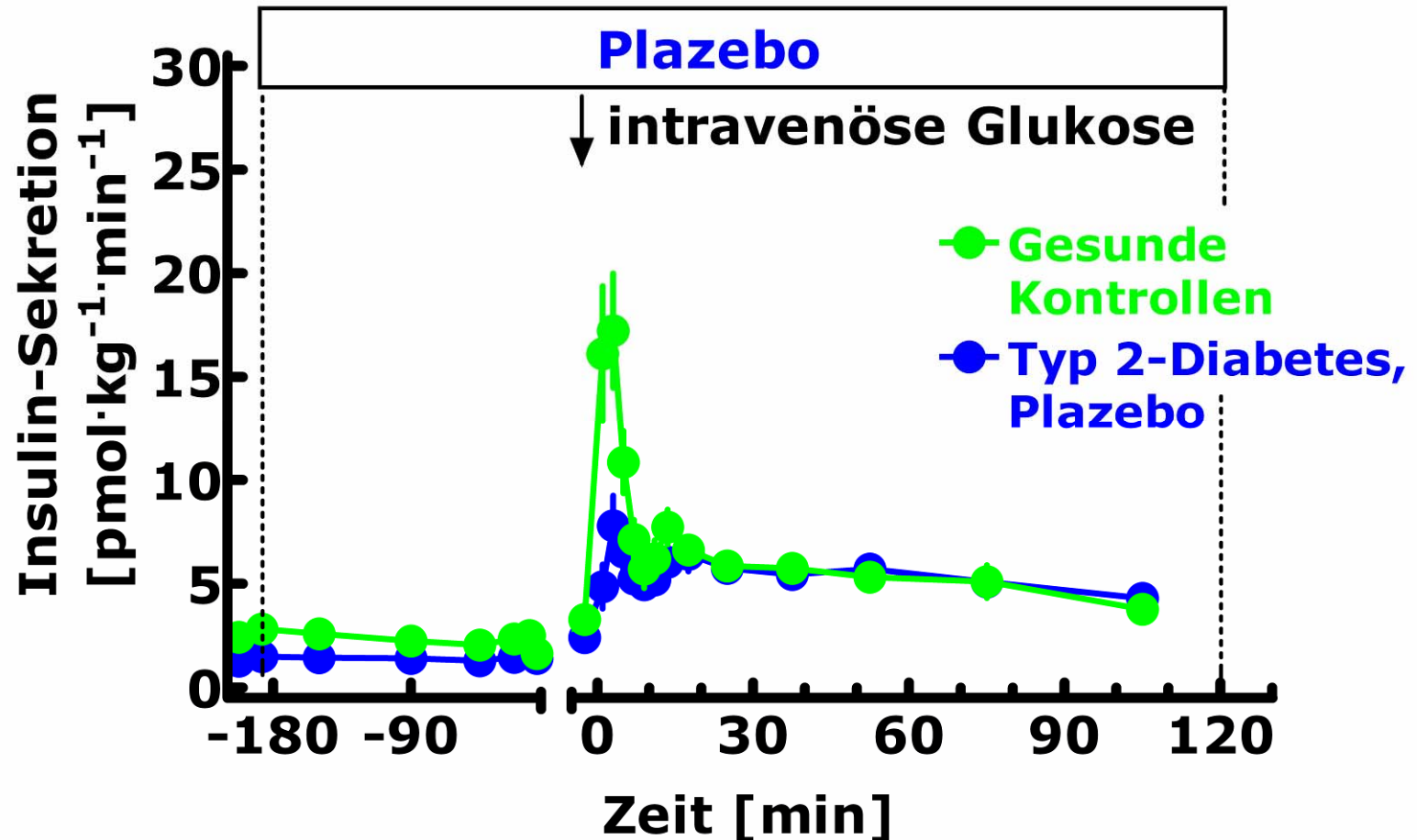
Die richtige Einstellung ...



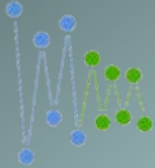
Exendin-4 und biphasische Insulinsekretion (Typ 2-Diabetes)



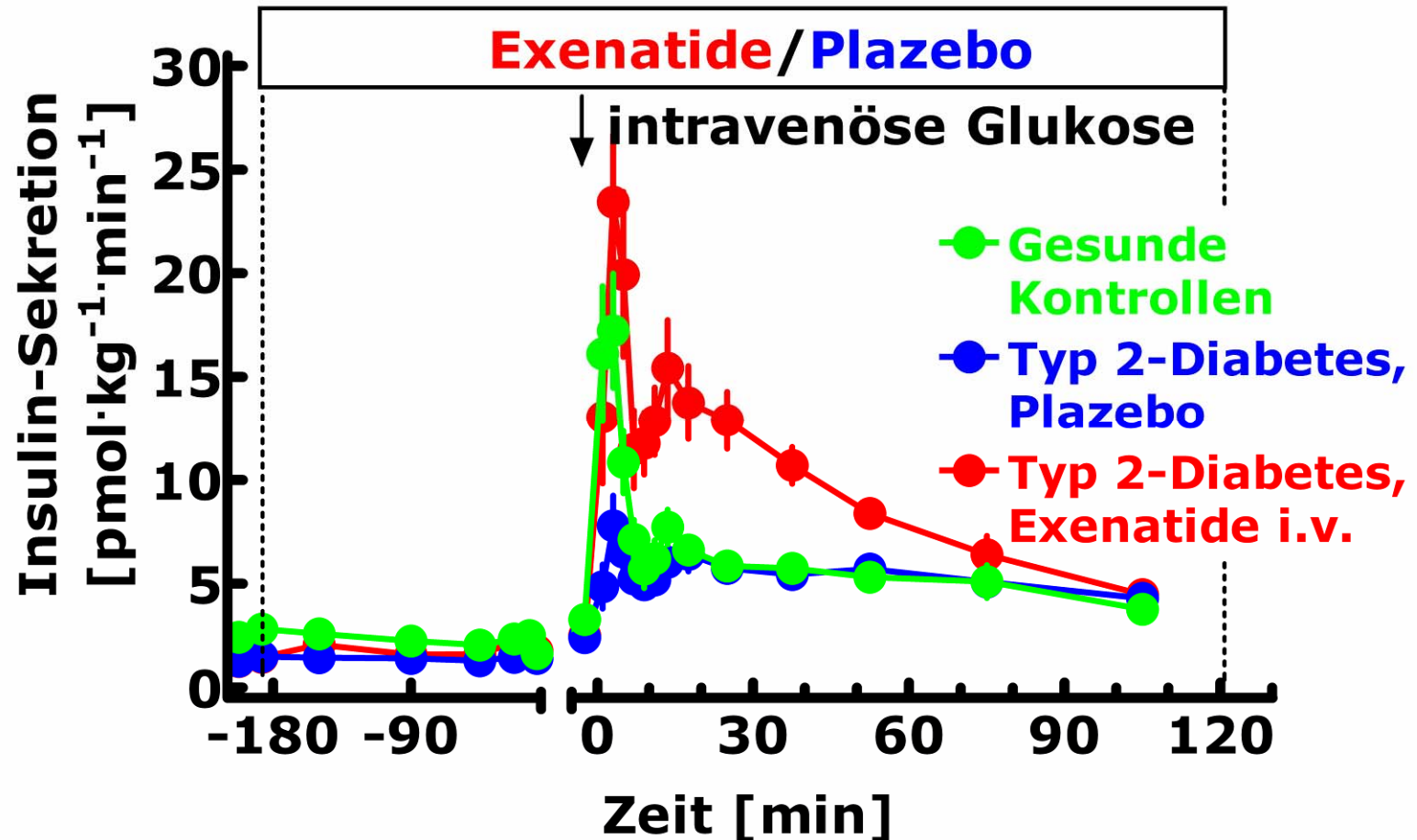
Die richtige Einstellung ...



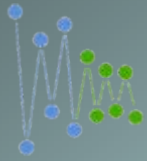
Exendin-4 und biphasische Insulinsekretion (Typ 2-Diabetes)



Die richtige Einstellung ...



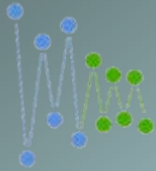
Neue Diabetesmedikamente 2007



Die richtige Einstellung ...

- Heutige Therapie des Typ 2-Diabetes
- Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1)
- Exenatide (Byetta[®]), das erste Inkretin-Mimetikum
- Siatgliptin (Januvia[®]), der erste DPP-4 (Dipeptidyl-Peptidase-4)-Hemmstoff
- Rimonabant (Endo-Cannabinoid-Rezeptoren-Blocker)

DPP-4-Hemmung

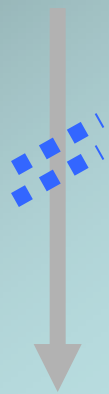


Die richtige Einstellung ...

GIP
[1-42]

GLP-1
[7-36 Amid]

**(biologisch
aktiv)**



**DPP-4-
Hemmung**

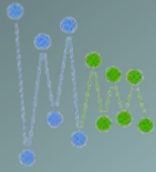
GIP
[3-42]

GLP-1
[9-36 Amid]

**(biologisch
inaktiv)**

Typ 2-Diabetes – Stufentherapie (Zukunft)

B



Die richtige Einstellung ...

Diagnose Typ 2-Diabetes

"Lifestyle"-Intervention + **Metformin** (Optional: + **DPP-4 Hemmer**)

?*

Zusätz. Basal-
Insulin -
am
wirksamsten

Zus. **Inkretin**
Mimetikum -
Gew.-Abnahme,
Dauerhaftigkeit

Zusätzl. **DPP-4**
Hemmer - keine
Hypogl., keine
Gew.-Zunahme

Zusätzl.
Sulfonyl-
harnstoff -
am billigsten

Zusätzl.
Glitazon -
keine
Hypoglykämie

?*

?*

?*

?*

?*

Intensivierte
Insulin-
Behandlung

Zusätzl. Basal-
Insulin

Zusätzl. **Glitazon**

Zusätzl. **Inkretin-**
Mimetikum

?*

?*

?*

?*

Zusätzl. Basal-**Insulin** oder
Intensivierte
Insulin-Behandlung

Nauck et al. 2007

Acomplia ®= Rimonabant= CB1 Blocker

- **Im Magen-Darm-Trakt** erhöht **Sättigungssignale**
- **In der Leber** erniedrigt **Fettaufnahme**
- **Im Muskel** erhöht **Glukoseaufnahme**
- **Fettgewebe** erniedrigt **Fettaufnahme**
- **Gehirn** reguliert und erniedrigt **Nahrungszufuhr**

Acomplia ®= Rimonabant= CB1Blocker

- **42% der Patienten mit Rimonabant 20 mg/d**
- **erzielten einen HbA1c-Wert < 6,5%**
- **NW:** Angst, Magen-Darm-Beschwerden
Erfolge wurden erreicht durch Kombination mit Kalorienreduktion (ca. - 600/Tag) und erhöhte körperliche Aktivität
- Wenn man die Tabletten absetzt, nimmt man wieder zu
- IQWiG hat die Tablette zum Lifestyle Präparat erklärt, so dass man es **nicht** auf Kassenrezept bekommt

Prävention/Vorbeugung

Finnische Studie über 3,2 Jahre:

- A) Ernährung und Sport
(Prinzipielle gesunde Grundlagen, 3x / Woche Bewegung)
- B) Intensive individuelle Ernährungs- und Sportberatung mit Gewichtsreduktion
(mindestens 5% unter 30% Fettanteil in der Ernährung; Hoher Ballaststoffanteil, mindestens 30 Min/Tag Ausdauersport)

Tuomilehto, J., et al.: N. Engl. J. Med. 344 (2001), 1343 - 1350

Prävention/Vorbeugung

Finnische Studie über 3,2 Jahre:

- Ergebnis:

58% der intensiv Betreuten konnten

Neuerkrankung an Diabetes verhindern

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

An underwater photograph showing a large, overweight woman in a bikini swimming towards the surface. Below her, a shark is swimming in the same direction. The scene is set in clear blue water with sunlight filtering through the surface.

Cornel Gley Thermo

Irgendwann nimmt man
nicht mehr irgendwas.

Machen Sie keine Kompromisse –
auch nicht am Kiosk.



marienhospital altenessen