

Diagnostik und Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2

Roger Lehmann, Giatgen A. Spinaz

Departement für Innere Medizin, Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsspital Zürich



Diagnostik und Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2

Quintessenz

● Der Begriff «Diabetes mellitus» umfasst eine Gruppe von metabolischen Störungen, welche alle mit einer Hyperglykämie einhergehen. Die amerikanische Diabetesgesellschaft (ADA) hat 1997 und 2003 neue diagnostische Kriterien und ein aktuelles Klassifikationsschema für Diabetes ausgearbeitet. Diese Diagnosekriterien sind auch von der WHO weitgehend übernommen worden. Die Diagnose des Diabetes mellitus kann aufgrund einer Nüchternplasmaglukose (NPG) von ≥ 7 mmol/L, einer Gelegenheitsplasmaglukose von $\geq 11,1$ mmol/L (sowie der typischen Symptomatik) oder einem Zweistunden-Plasmaglukosewert von $\geq 11,1$ mmol/L nach einem oralen Glukosetoleranztest (oGGT) gestellt werden. Die Bestimmung der NPG ist der einfachste Test, wobei Werte von $< 5,6$ mmol/L als normal gelten.

● An der Pathogenese sind die verschiedensten molekularen Mechanismen beteiligt. Das Fettgewebe ist keine inerte Speichermasse, sondern ein aktives Organ, welches Hormone und Zytokine produziert. Das Gehirn und die mitochondriale Dysfunktion, deren Rolle man lange unterschätzt hat, sind für die Entstehung des Diabetes von zentraler Bedeutung.

● Der Diabetes Typ 2 ist – oder vielmehr war – eine Krankheit des Alters mit einem Inzidenzmaximum jenseits des 60. Lebensjahres. Die höchste Inzidenz findet sich in der Alterskategorie zwischen 65 und 69 Jahren. Die grösste absolute Zunahme der Prävalenz tritt im Alter von 70 bis 79 Jahren auf. Die wachsende Verbreitung der Adipositas bei immer jüngeren Patientengruppen leistet einer altersmässigen Verschiebung des Diabetes mellitus Typ 2 nach unten Vorschub.

Diagnostic et pathogenèse du diabète de type 2

Quintessence

● *Le terme de «diabète» comprend tout un groupe de troubles métaboliques, tous accompagnés d'une hyperglycémie. L'association américaine du diabète (ADA) a élaboré en 1997 et 2003 de nouveaux critères diagnostiques et un schéma de classification actuel du diabète. Ces critères de diagnostic ont pratiquement tous été repris par l'OMS. Le diagnostic de diabète peut être posé avec une glycémie à jeun (NPG) ≥ 7 mmol/L, une glycémie à n'importe quel moment $\geq 11,1$ mmol/L et après une épreuve de tolérance au glucose orale (oGGT). Le dosage de la NPG est le plus simple, des valeurs $< 5,6$ mmol/L étant considérées comme normales.*

● *Toutes sortes de mécanismes sont impliqués dans sa pathogenèse. Le tissu adipeux n'est pas une masse de stockage inerte, mais bien un organe actif, produisant des hormones et des cytokines. Le cerveau et la dysfonction mitochondriale, dont le rôle a été longtemps sous-estimé, ont une importance centrale dans la genèse du diabète.*

● *Le diabète de type 2 est – ou plutôt était – une maladie de l'âge avec une incidence maximale à partir de 60 ans. Son incidence maximale se trouve dans la classe d'âge de 65 à 69 ans. L'augmentation absolue la plus importante de sa prévalence se produit entre 70 et 79 ans. L'augmentation de l'obésité chez des patients de plus en plus jeunes fait baisser la moyenne d'âge de l'apparition du diabète de type 2.*

Traduction Dr G.-A. Berger

Diagnosis and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus

Summary

● Diabetes mellitus comprises a group of metabolic disorders marked by hyperglycaemia. In 1997 and 2003 the American Diabetes Association (ADA) published new diagnostic criteria and a new classification for diabetes. The diagnostic criteria were largely adopted by the WHO. Diabetes mellitus can be diagnosed on the basis of fasting plasma glucose (≥ 7 mmol/L), occasional plasma glucose of $\geq 11,1$ mmol/L (plus typical symptoms) or a 2-hr plasma glucose value of $\geq 11,1$ mmol/L after an oral glucose tolerance test (oGTT). Fasting plasma glucose determination is the simplest test and a value of $< 5,6$ mmol/L is regarded as normal.

● The most varied molecular mechanisms are involved in pathogenesis. Fatty tissue is no longer a mere inert storage mass but an active organ producing hormones and cytokines. The role of the brain and mitochondrial dysfunction in the development of diabetes was long underestimated, but is of enormous importance.

● Type 2 diabetes is, or at least was, a disease of the elderly with a peak incidence in the over-60s. The incidence is highest in the 65–69 age group. The largest absolute increase in prevalence is found in the 70–79 age group. Today, with increasing obesity, type 2 diabetes mellitus is affecting ever younger patient groups.

Translation R. Turnill, MA

Einleitung

Ein erhöhter Blutzuckerspiegel ist der zentrale Hinweis auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2. An der Pathogenese der Hyperglykämie sind verschiedene Organsysteme beteiligt: Pankreas, Leber, Skelettmuskulatur, Fettgewebe und Gehirn.

Aufgrund epidemiologischer Studien weiss man schon seit geraumer Zeit, dass das Risiko für diabetische Folgeerkrankungen bei einer postprandialen Plasmaglukose von $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dl) stark ansteigt. Dieser Wert wird auch für die Diagnose des Diabetes mellitus verwendet, welcher sich mittels eines oralen Glukosetoleranztests ermitteln lässt. Die gleichen epidemiologischen Studien zeigten jedoch auch, dass der bis anhin für die Diabetesdiagnose ausschlaggebende Höchstwert für die Nüchternplasmaglukose (NPG) mit 7,8 mmol/L eindeutig zu hoch angesetzt war. Aus diesem Grund hat sich 1995 eine internationale Expertengruppe unter dem Patronat der amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) formiert und 1997 neue diagnostische Kriterien sowie ein aktuelles Klassifikationsschema für den Diabetes ausgearbeitet, die 2003 noch einmal leicht angepasst wurden [1]. Diese Diagnosekriterien wurden von der WHO weitgehend übernommen [2]. Die globale Inzidenz von Diabetes wird sich bis ins Jahr 2025 auf über 300 Millionen Personen verdoppeln, und viele davon werden junge Erwachsene und Personen aus Entwicklungsländern sein.

Definition, Diagnose und Epidemiologie des Diabetes mellitus und des metabolischen Syndroms

Definition

Diabetes mellitus umfasst eine Gruppe von metabolischen Störungen, welche durch eine Hyperglykämie charakterisiert ist. Mindestens drei Faktoren spielen bei der Pathogenese des Diabetes mellitus eine wichtige Rolle:

1. genetische Prädisposition (konkrete Gendefekte sind aber nur in etwa 10% der Fälle bekannt, meist handelt es sich dabei um Mutationen des Glukokinasegens und verschiedener Transkriptionsfaktoren [MODY 1–6: Maturity Onset Diabetes of the Young], der mitochondrialen DNA, des Insulinrezeptors usw. Bei bekanntem Gendefekt wird die entsprechende Diabetesform einer der spezifischen Diabetesgruppen zugeordnet);
2. Insulinresistenz (Skelettmuskulatur, Leber, Fettgewebe, Gehirn);
3. Defekt der Insulinsekretion der pankreatischen Betazelle.

Diagnose

Die Diagnosekriterien des Diabetes mellitus sind in Tabelle 1 dargestellt. Es gibt drei Möglich-

keiten, um einen Diabetes zuverlässig zu diagnostizieren. Wie aus verschiedenen Studien hervorgeht, erfassen die beiden Bestimmungsverfahren (NPG-Test und oraler Glukosetoleranztest [oGTT]) nicht die gleichen Personen; insbesondere entspricht die mittels NPG diagnostizierte Patientenkategorie mit einer gestörten Nüchternplasmaglukose (GNG) nicht der mittels oGTT eruierten Population mit einer gestörten Glukosetoleranz (GGT). Es wurde festgestellt, dass relativ viele Patienten mit einer gestörten Nüchternplasmaglukose nach Durchführung eines oGTT als Diabetiker einzustufen wären.

Es existieren drei ausschlaggebende Kriterien für die Diabetesdiagnose:

1. Plasmaglukose zu einem beliebigen Zeitpunkt $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dl) und typische Symptome eines Diabetes mellitus; oder
2. NPG (d.h. nach > 8 h Fasten) ≥ 7 mmol/L (126 mg/dl); oder
3. Plasmaglukose im oGTT (d.h. 2 h nach oraler Glukosebelastung mit 75 g Glukose) $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dl).

Die Diagnose ist an einem anderen Tag anhand einer der drei genannten Methoden zu bestätigen. Dies gilt vor allem für asymptomatische Personen. Eine Hyperglykämie, die im Zusammenhang mit schweren Infektionskrankheiten, Traumata, kardiovaskulären Episoden (Myokardinfarkt, Apoplexie) oder anderen Stressfaktoren entdeckt wird, kann transitorisch sein und ist nicht diagnostisch für einen Diabetes mellitus. Im Jahr 2003 wurden von einem Expertenkomitee der ADA die Normalwerte für die NPG von $< 6,1$ auf $< 5,6$ mmol/L gesenkt [1]. Damit versuchte man der Tatsache Rechnung zu tragen, dass das Risiko einer koronaren Herzkrankheit bereits ab einer NPG von 5,6–6,1 mmol/L um das 1,8fache ansteigt [3] und die Makroangiopathie schon im normoglykämischen Bereich beginnt und nicht erst bei einem Hb-A_{1c} von 7%, wie dies in der «Diabetes Control and Complications Trial» (DCCT) für mikrovaskuläre Folgekrank-

Tabelle 1. Diagnostische Kriterien eines Diabetes mellitus im Vergleich zu den Normalwerten.

Kategorie	Test	
	NPG (mmol/L)	oGTT (2-h-Wert in mmol/L)
normal	$< 5,6$	$< 7,8$
GNG	5,6–6,9	–
GGT	–	7,8–11
Diabetes*	7	11,1

Zwischen diesen Normalwerten und den Werten für eine Diagnose auf Diabetes mellitus bewegen sich die Testergebnisse, die auf eine gestörte Nüchternplasmaglukose (GNG) oder eine gestörte Glukosetoleranz (GGT) hindeuten.

* Die Diagnose auf Diabetes mellitus muss zur Verifikation an einem anderen Tag wiederholt werden und darf nicht unter Stressbedingungen erfolgen (Infektion, akuter Myokardinfarkt, Apoplexie usw.).

heiten deutlich gezeigt wurde [4]. Diese Massnahme, die auf einen Schlag die Zahl der Fälle von gestörter Glukosehomöostase von 10 auf 35 Millionen allein in den USA ansteigen liess, war nicht ganz unumstritten.

Einwände wurden laut, die neuen Werte würden künstlich eine Diabetespandemie herbeiführen bzw. das Vorgehen entbehre jeglicher «Logik» und «Evidenz» [5]. Der Nüchternwert (Basalwert) der Plasmaglukose liegt normalerweise bei $<5,6$ mmol/L, oft sogar bei <5 oder $<4,4$ mmol/L. Piché et al. stellten bei Personen mit einem unteren ($\leq 4,9$ mmol/L), mittleren ($5-5,3$ mmol/L) oder oberen Normalwert für Nüchternzucker ($5,4-6,1$ mmol/L) signifikante Unterschiede bei der Insulinsekretion und -sensitivität fest. Wichtige vor kurzem veröffentlichte prospektive Studien lassen vermuten, dass ein progressiver Anstieg des Blutzuckerwertes über 5 mmol/L mit einer schweren Beeinträchtigung der Betazellfunktion assoziiert ist. Bei Personen mit normaler Glukosetoleranz (NGT) und Nüchternzuckerwerten von $<6,1$ mmol/L, die einen Diabetes Typ 2 entwickeln, ist die Plasmainsulinantwort nach Stimulation bereits um $>50\%$ reduziert. Bei Personen mit GGT ist diese noch stärker beeinträchtigt. Unter den vielen biochemischen und hormonellen Markern, die einen aktiven diabetogenen Mechanismus nahelegen, gibt es drei Parameter, die als Kriterium für die Früherkennung eines Diabetes Typ 2 verwendet werden können:

1. hoher Proinsulinwert bzw. hohes Verhältnis Proinsulin/Insulin-Verhältnis;
2. schwache Plasmainsulinantwort;
3. niedrige Plasmakonzentrationen von Adiponectin.

Trotz breiter Diskussionen in der Fachliteratur hat eine in acht verschiedenen ethnischen Gruppen durchgeführte Metaanalyse eine klare Übereinstimmung zwischen der NPG (älterer Normalwert: $>6,1$ mmol/L) und dem oGGT ergeben. Rund 16% der untersuchten Personen waren sowohl bei der NPG als auch beim 2-h-Wert nach einem oGTT ($\geq 7,8$ und $<11,1$ mmol/L) positiv. Rund 23% wiesen lediglich eine gestörte Nüchternglukose ($\geq 6,1$ und $<7,0$ mmol/L), 60% eine gestörte Glukosetoleranz ($\geq 7,8$ und $<11,1$ mmol/L) auf. Wenn der Cut-off-Wert der NPG von 6,1 auf 5,6 mmol/L gesenkt wird, bedeutet dies, dass der Anteil der Personen, die von einer GNG betroffen sind, um 20% ansteigt. Rund 30% leiden dann an einer GNG *und* an einer GGT (vorher 16%), während 31% *nur* eine GNG (vorher 23%) und 39% *nur* eine GGT (vorher 60%) aufweisen. Rund 80% der Personen des «Diabetes Prevention Programs» mit einer GGT zeigen auch eine GNG ($\geq 5,6$ und <7 mmol/L).

Das Risiko einer Progression von GNG oder GGT zu Diabetes ist bei beiden Gruppen gleich hoch, auch wenn absolut gesehen weniger Personen eine normale Glukosetoleranz und eine GNG


haben als eine normale Nüchternplasmaglukose in Verbindung mit einer GGT.

Die kumulative Inzidenz von Diabetes über 5–6 Jahre kann folgendermassen eingeteilt werden:


- NPG und oGTT normal: tief (4–5%)
- GNG und normaler oGTT: intermediär (20–34%)
- GGT und normale NPG: intermediär (20–34%)
- Kombination von GGT und GNG: hoch (38–65%)

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Bestimmung der Nüchternplasmaglukose einfacher und billiger ist als die Durchführung eines oGTT. Sowohl die NPG als auch ein oGTT können als Screening für Prädiabetes eingesetzt werden. Eine mögliche, aber bedeutend kompliziertere Alternative würden logistische Regressionsmodelle mit multiplen Risikofaktoren und die Berechnung von Risikoscores darstellen.

Der neugefasste Richtwert der NPG auf $<5,6$ mmol/L identifiziert etwas weniger Leute mit einer GNG als der oGTT hinsichtlich einer GGT. Absolut gefasst ist deshalb die Progression zu Diabetes bei der GGT höher als bei der GNG. Die Differenzen bei der Diagnose von GGT und GNG weisen darauf hin, dass damit Personen erfasst werden, die verschieden ausgeprägte Störungen der Insulinresistenz und Betazellsekretion haben und deshalb unterschiedliche NPG- oder Glukosewerte nach einer Belastung aufweisen. Ein Herabsetzen der Schwelle für eine GNG auf 5,6 mmol/L (100 mg/dl) bedeutet, dass die NPG und der oGTT über eine ähnliche Sensitivität und einen vergleichbaren prädiktiven Wert verfügen, aber nicht notwendigerweise, dass die gleichen Individuen identifiziert werden.

Ebenfalls konnte klar gezeigt werden, dass der Hb-A_{1c}-Wert von 7%, der beim DCCT von 1993 [4] und bei der «UK Prospective Diabetes Study» von 1998 eindeutig mit diabetischen Komplikationen assoziiert war, nicht auf makrovasculäre Vorfälle angewandt werden kann. Wie Abbildung 1  zeigt, steigt das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse mit jedem Prozent, welches das Hb-A_{1c} über 5% liegt, um 20%, das Mortalitätsrisiko gar um 24% [6].

Epidemiologie

Der Diabetes Typ 2 ist – oder war zumindest – eine Alterskrankheit (Abb. 2 ) mit einem Inzidenzmaximum jenseits des 60. Lebensjahres [7]. Neuere Daten aus den USA belegen, dass 15% der über 20jährigen von einer gestörten Glukosehomöostase (GNG oder GGT) oder einem Diabetes betroffen sind.

Etwa 30–40% des Diabetes Typ 2 wird auch in westlichen Ländern mit hoher Ärztedichte nicht diagnostiziert. So betrug in der grossen europäischen «Decode»-Studie die Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus Typ 2 5%, jene

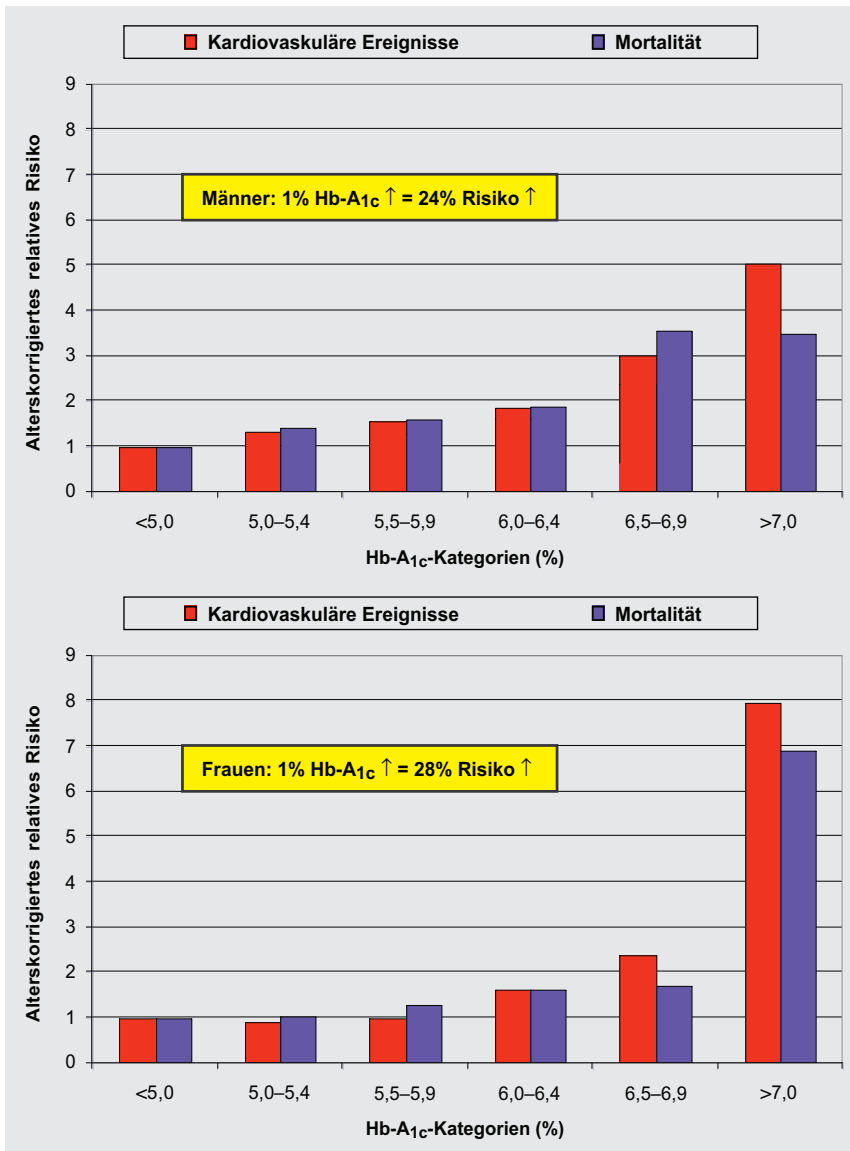


Abbildung 1.

Alterskorrigiertes relatives Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität bei 10032 Personen im Alter von 45 bis 79 Jahren in England [6] während einer prospektiven Untersuchung von 1995 und 2003. Die obere Abbildung zeigt das Risiko für Männer, die untere Abbildung dasjenige von Frauen.

des nicht diagnostizierten Diabetes mellitus 3,4% (40%). Zusätzlich ist der Diabetes Typ 2 mit vielen anderen kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert (metabolisches Syndrom). In den USA beträgt die Prävalenz einer gestörten Glukosehomöostase und eines Diabetes bei der über 50jährigen Bevölkerung 43%.

Adipositas und Gewichtszunahme stellen einen wesentlichen Risikofaktor für eine Diabetesentwicklung dar. Bereits ein Kilogramm Gewichtszunahme ist mit einer Steigerung der Diabetesprävalenz um 9% verbunden. Insgesamt leiden in der Schweiz 30% der Bevölkerung an Übergewicht oder Adipositas. Was jedoch sehr kritisch stimmt, ist, dass bereits 24% der Schweizer Kinder im Alter zwischen 6 und 12 Jahren übergewichtig und 10% adipös sind

[8]. Früher war der Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern praktisch unbekannt [7]. Während der letzten Dekade hat sich jedoch ein Wandel vollzogen, und man beobachtet eine stetige Zunahme von Diabetes Typ 2 bei Kindern, vor allem bei Adoleszenten und Minoritätsgruppen. Die neuesten Erhebungen aus den USA belegen, dass bereits 8–45% aller Diabetesfälle bei Kindern und Adoleszenten auf den Diabetes Typ 2 zurückgeführt werden können. Das heisst, die Altersverteilung beim Diabetes mellitus Typ 2 wird sich zusehends nach unten verschieben (Abb. 2).

Screening auf Diabetes mellitus Typ 2

Alle Personen ab 45 Jahren, vor allem diejenigen mit einem BMI von ≥ 25 sollten auf das Vorliegen eines Diabetes untersucht werden. Bewegen sich die Werte der Nüchternplasmaglukose ($< 5,6$ mmol/L) oder des oralen Glukosetoleranztests ($< 7,8$ mmol/L) im Normalbereich, genügt es, das Screening alle drei Jahre zu wiederholen. Das Screening sollte aber auch bei jüngeren Personen in Betracht gezogen und insbesondere bei Übergewicht (BMI von ≥ 25) häufiger durchgeführt werden, falls einer der folgenden Risikofaktoren besteht:

1. körperliche Inaktivität;
2. Familienanamnese von Diabetes (Eltern oder Geschwister);
3. besonders gefährdete Ethnie (Schwarze, Asiaten, Lateinamerikaner, Bewohner der Pazifischen Inseln usw.);
4. bestehende GNG oder GGT;
5. Anamnese von Gestationsdiabetes oder Geburt eines Kindes ≥ 4 kg;
6. Hypertonie ($\geq 140/90$ mm Hg);
7. HDL-Cholesterin $\leq 0,9$ mmol/L (35 mg/dl) und/oder Triglyzeride $\geq 2,8$ mmol/L (250 mg/dl);
8. polyzystisches Ovarialsyndrom;
9. andere klinische Syndrome, welche mit Insulinresistenz assoziiert sind (z.B. Akanthosis nigricans);
10. Anamnese von vaskulärer Erkrankung.

Bei Kindern sollte ein Screening vorgenommen werden, wenn der BMI über der 85. Perzentile für Alter und Geschlecht oder über der 85. Perzentile für Gewicht liegt und zwei der folgenden Risikofaktoren vorliegen:

1. Familienanamnese von Diabetes (Eltern oder Geschwister);
2. besonders gefährdete Ethnie (Schwarze, Asiaten, Lateinamerikaner, Bewohner der Pazifischen Inseln usw.);
3. Zeichen von Insulinresistenz oder Krankheiten, die mit einer Insulinresistenz assoziiert sind (Hypertonie, Dyslipidämie, Akanthosis nigricans oder polyzystisches Ovarialsyndrom);

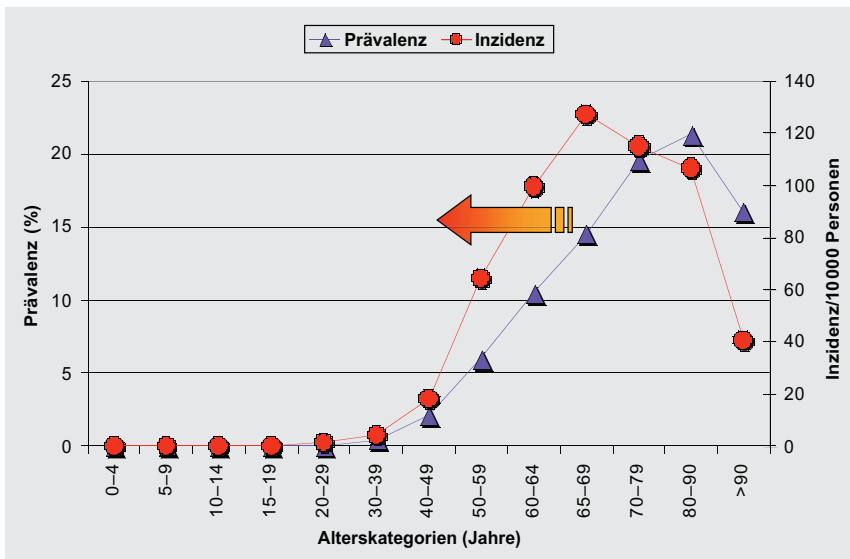


Abbildung 2.

Prävalenz und Inzidenz gemäss Alterskategorien (in 5- bzw. 10-Jahres-Gruppen) in den Niederlanden. Die Abbildung ist adaptiert [7] und wurde für den Anteil von nicht diagnostiziertem Diabetes (31–44%) korrigiert. Die höchste Inzidenz findet sich in der Alterskategorie der 65–69jährigen, die grösste absolute Zunahme der Prävalenz in jener der 70–79jährigen. Das Durchschnittsalter der Bevölkerung mit Diabetes beträgt $67,7 \pm 12,6$ Jahre (für den Bereich von 19 bis 102 Jahre). In der Schweiz existieren keine epidemiologischen Zahlen.

Mit der Zunahme von Adipositas und Bewegungsarmut werden sich Inzidenz und Prävalenz in Zukunft immer mehr in Richtung der tieferen Alterskategorien verschieben (Pfeil).

Das Screening sollte mit 10 Jahren oder zu Beginn der Pubertät einsetzen und alle zwei Jahre durchgeführt werden, bevorzugterweise mittels der Bestimmung der Nüchternplasmaglukose. Für das Screening und für die Diagnose eignen sich ein NPG und ein oGTT in gleicher Weise. Trotz zum Teil widersprüchlicher Aussagen ist das Hb-A_{1c} sowohl für das Screening als auch für die Diagnose eine Diabetes nicht zu empfehlen. Hb-A_{1c}-Werte sind bei gesunden Probanden schlecht reproduzierbar, und es besteht eine beträchtliche interindividuelle Variation von 1 bis 2% bei identischen Blutzuckerwerten. Das unterschiedlich lange Überleben der Erythrozyten scheint ein Hauptfaktor für die schlechte Reproduzierbarkeit zu sein. Auch eine höhere Standardisierung der Methoden zur Hb-A_{1c}-Messung wird die Tauglichkeit des Hb-A_{1c} für Diagnose und Screening von Diabetes nicht verbessern. Bei erstmals erhöhten Blutzuckerwerten in akuten Stresssituationen (z.B. akuter Myokardinfarkt) schliesst ein Hb-A_{1c} <5,2% einen bereits bestehenden Diabetes aus.

Das Hb-A_{1c} lässt sich hingegen gut für die Einschätzung der Risiken für Diabetes, kardiovaskuläre Ereignisse sowie für die Mortalität verwenden.

Die Inzidenz von Diabetes pro 100 Personenjahre beträgt bei einem normalen Hb-A_{1c}-Wert von $\leq 5,5\%$ 0,8, bei einem hoch-normalen Wert von 5,6 bis 6% bereits 2,5 und bei einem erhöhten Wert von 6,1 bis 6,9% 7,8 [9]. Wie schon eingangs

erwähnt, gehört das Hb-A_{1c} mittlerweile auch zu den etablierten Indikatoren für kardiovaskuläre Ereignisse. Wie aus Abbildung 1 ersichtlich, steigt das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen mit jeder Erhöhung des Hb-A_{1c} um 1%; bei einer Erhöhung von $\geq 5\%$ liegt es gar bei 20% [6].

Neuere Erkenntnisse und Zusammenhänge bei der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2

Der Diabetes mellitus Typ 2, an dem 85–90% der Patienten mit Diabetes leiden, ist ein genetisch heterogenes Krankheitsbild, bei dem genetische Defekte der Insulinwirkung und der -sekretion in Verbindung mit erworbenen Faktoren zu einer Störung der Glukosehomöostase, aber auch des Fettstoffwechsels führen.

Die wahrscheinlich einfachste Erklärung für die Epidemie von kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes Typ 2 ist die hohe Zunahme der Adipositas und die körperliche Inaktivität, und zwar nicht nur in der industrialisierten Welt, sondern immer mehr auch in Entwicklungsländern. Adipositas spielt eine direkte Rolle bei der Entwicklung einer Insulinresistenz. Falsche Ernährung und erhöhte Kalorienzufuhr kombiniert mit mangelnder Aktivität tragen zur Adipositas bei, indem verschiedene die Insulinresistenz fördernde Faktoren (Adipokine) von der vergrösserten Fettmasse, insbesondere der viszeralen Fettmasse, produziert werden. Körperliche Inaktivität reduziert die adäquate Verwertung von Kalorien und die Insulinsensitivität der Skelettmuskulatur.

Genetik

Genetischen Faktoren kommt bei der Entstehung des Diabetes Typ 2 eine wesentliche Bedeutung zu. Konkordanzraten bei monozygoten Zwillingen erreichen diesbezüglich bis zu 90%. Dementsprechend haben Zwillinge aufgrund ihrer identischen genetischen Prädisposition nahezu das gleiche Risiko, an einem Diabetes Typ 2 zu erkranken, wobei Umwelteinflüsse wie Ernährung, Bewegungsverhalten und Gewichtszunahme für die Manifestation der Krankheit eine zentrale Rolle spielen. Auch bei Geschwistern von Patienten mit einem Diabetes Typ 2 ist die Prävalenz von Diabetes hoch, ferner gibt es sicherlich gewisse Personen mit noch nicht erkannten mono- oder digenen Störungen, die bislang dem Diabetes Typ 2 zugeordnet werden. Allgemein geht man davon aus, dass sich der Diabetes Typ 2 auf dem Boden mehrerer zusammentreffender Gendefekte entwickelt (Polygenie), und dass die Art dieser genetischen Krankheitsdisposition keineswegs einheitlich ist, sondern selbst von Fall zu Fall variieren kann. Der

Zusammenhang zwischen tiefem Geburtsgewicht und Diabetes lässt sich hingegen übergreifend bei den verschiedensten Ethnien belegen [10].

Eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese des Diabetes Typ 2 spielen ebenfalls die Insulinresistenz und eine defekte Insulinsekretion. In der folgenden Übersicht werden ohne Anspruch auf Vollständigkeit einige wichtige Punkte diskutiert.

Insulinresistenz

Die Insulinresistenz ist das erste messbare Zeichen bei Personen mit erhöhtem Risiko für einen Diabetes Typ 2 und geht der Manifestation eines Diabetes im allgemeinen 10–20 Jahre voraus. Verursacht wird die Insulinresistenz durch eine reduzierte Fähigkeit der peripheren Zellgewebe (v.a. der Muskulatur), auf normal zirkulierende Insulinspiegel zu reagieren, die das Resultat von Defekten der muskulären Glykogensynthese, der Hexokinase und des GLUT-4 (des wichtigsten insulinstimulierten Glukosetransporters) ist. Kürzlich erhobene Studien haben jetzt eindeutig gezeigt, dass ein Defekt des Glukosetransports als Hauptfaktor bei der insulinstimulierten Glukoseaufnahme in der Muskulatur betrachtet werden muss. Dieses Phänomen ist höchstwahrscheinlich auf eine Störung des intramyozellulären freien Fettsäurenmetabolismus zurückzuführen.

Insulinresistenz und mitochondriale Defekte


Neuere Daten legen eine defiziente mitochondriale ATP-Synthese in den Skelettmuskelzellen als Ursache der Insulinresistenz nahe. Bereits bei normalgewichtigen insulinresistenten Kindern von Eltern mit einem Diabetes mellitus Typ 2 fand man eine um 30% eingeschränkte mitochondriale ATP-Produktion (Phosphorylierung), was zu einem um 80% erhöhten intramyozellulären Lipidgehalt und einer um 60% reduzierten Glukoseaufnahme führte.

Insulinresistente Individuen verfügen auch über weniger Muskelfasern vom Typ I, welche mehr Mitochondrien enthalten und die Energieversorgung mittels Oxidation gewährleisten, während die Muskelfasern vom Typ 2 glykolytisch funktionieren. Eventuell haben die betroffenen Personen weniger Mitochondrien in der Muskulatur, was durch eine reduzierte Expression von peroxisomproliferator-aktiviertem Rezeptorkoaktivator 1 α und 1 β (PGC-1 α + PGC-1 β) hervorgerufen werden könnte. PGC-1 α -responsive Gene sind bei Übergewicht, Glukoseintoleranz und Diabetes vermindert. Defekte der ATP-Synthese werden zum Teil auch für das eingeschränkte Ansprechen des Glukosesensors der Betazelle verantwortlich gemacht [11].

Betazelldefekt

Nur eine kompensatorische Hyperinsulinämie kann bei einer Insulinresistenz eine Normoglykämie und eine normale Anzahl freier Fettsäuren im Plasma garantieren. Beim Diabetes Typ 2 sind die Betazellen nicht mehr in der Lage, diese Hyperinsulinämie aufrechtzuerhalten, weil die Betazellmasse abnimmt und damit die Zellen in ihrer Funktion gestört sind. Dieser Umstand führt zu einem Ansteigen der Plasmaglukose und der freien Fettsäuren, zu einer gesteigerten hepatischen Glukoneogenese sowie zu einer vermehrten hepatischen VLDL-Produktion. Eine erhöhte Konzentration von Glukose und freien Fettsäuren wiederum bewirkt über die Glukose- und Lipotoxizität eine Schädigung und Apoptose der Betazellen (siehe unten) und eine erhöhte Insulinresistenz [12]. Man nimmt heute an, dass beim Diabetes Typ 2 betazelleigene intrinsische Störungen der Insulinsekretion und -produktion vorliegen, so dass eine dauerhafte Insulin(mehr)sekretion zur Überwindung der Insulinresistenz nicht mehr geleistet zu werden vermag und es zum progredienten Versagen der Betazellfunktion kommt.

Die Pathogenese des Diabetes Typ 2 geht ebenfalls mit einer vermehrten Bildung von Amyloidplaque einher, die noch zusätzlich zu einer Funktionsstörung und einer Reduktion der Betazellmasse führt.

Unter physiologischen Bedingungen verläuft die Insulinsekretion in zwei Phasen. Nach einem Glukosestimulus kommt es in den ersten 5–10 Minuten zu einer raschen, exzessiven Insulinsekretion (first phase insulin secretion). Dieser ersten Phase folgt dann eine zweite, langsam ansteigende Insulinausschüttung, die so lange andauert, wie der Glukosereiz besteht. Eine der ersten Betazelldefekte beim Diabetes Typ 2 ist das Wegfallen der Frühphase der Insulinsekretion, was sich klinisch in einem übermässigen postprandialen Blutzuckeranstieg äussert (Abb. 3 ). Diese Störung kann zumindest teilweise auf die Bildung von freien Sauerstoffradikalen bei einer, auch nur kurzzeitigen, Hyperglykämie zurückgeführt werden [13].

Beim Erwachsenen wird die Betazellmasse durch verschiedene Mechanismen kontrolliert: Replikation (mitogene Teilung) von bestehenden Betazellen, Neogenese (Entstehung neuer Betazellen aus Stammzellen, z.B. aus den dukталen Epithelzellen des Pankreas), Hypertrophie oder Neogenese und Apoptose.

Die Summe von Betazellreplikation, Betazellgrösse und -neogenese abzüglich der Betazellapoptose ergibt die Nettowachstumsrate der Betazellen. Eine gesteigerte Apoptose ist ein wichtiger Faktor für den Betazellverlust und das Auftreten eines Diabetes [14].

Etwa ein Drittel aller stark Übergewichtigen entwickelt in der Regel einen Diabetes Typ 2. Falls

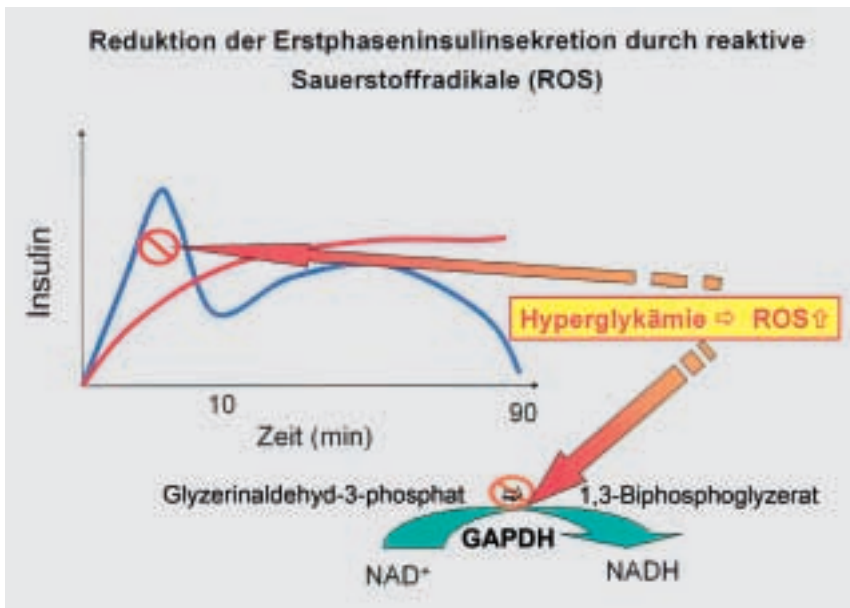


Abbildung 3.

Normalerweise wird Glukose durch die Glukokinase in der Betazelle phosphoryliert und durch Glykolyse in Pyruvat konvertiert, welches in den Mitochondrien in den Krebszyklus eingeschleust wird. In der mitochondrialen Atmungskette führt dies zu einer vermehrten Produktion von ATP. Ein erhöhtes ATP/ADP-Verhältnis bewirkt über eine Depolarisation der Zellmembran schliesslich ein Einströmen von Kalzium, was wiederum einer Insulinsekretion aus den Insulinsekretgranula nach sich zieht. Aber nicht nur der Krebszyklus, sondern auch das NADH-Transportsystem ist für die Insulinsekretion wichtig, vor allem für die normale Erstphaseninsulinsekretion (blaue Kurve), welche schon früh bei der Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2 aussetzt (rote Kurve). Durch eine auch nur kurzfristige Hyperglykämie (15–180 min) kommt es zu einer vermehrten Bildung von intrazellulären reaktiven Sauerstoffradikalen (ROS), welche die Erstphaseninsulinsekretion deutlich reduzieren, während die Zweitphasensekretion und die Insulinsekretion durch Sulfonylharnstoffe unbeeinflusst bleiben (rote Kurve). Diese Hemmung geschieht zumindest teilweise aufgrund einer Hemmung der GAPDH (Glyzerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase) durch reaktive Sauerstoffradikale [13].

die Apoptose, die beim Diabetes Typ 2 erhöht ist, nicht mehr durch Replikation, Hypertrophie oder Neogenese kompensiert werden kann, kommt es zum Diabetes. Verschiedene Mechanismen können an der verstärkten Apoptose zusammenspielen: Hyperglykämie, Hyperlipidämie, oxidativer Stress und gewisse Zytokine.

Wie verursacht Adipositas Diabetes?

Früher wurde Fettgewebe als passives Fettdepot betrachtet. Heute weiss man, dass Fettgewebe ein wichtiges endokrines Organ ist, welches mit dem Hirn und peripheren Geweben kommuniziert, indem es Hormone und Zytokine produziert, die das Appetitverhalten und den Metabolismus regulieren.

Evolutionstheorien, die einen Überlebensvorteil durch sogenannte «thrifty genes» postulieren, heute jedoch, im Zeitalter des Überflusses, als völlig deplaziert erscheinen, sind zwar interessant, aber sehr schwer zu beweisen (siehe Abschnitt «Genetik»). Der beste Kandidat für ein «thrifty gene» ist Leptin, ein Hormon, das vom

Fettgewebe produziert wird und dessen Fehlen zu Übergewicht und Insulinresistenz führt. Es ist ein Signal der Energiespeicher (volle Energiespeicher = viel Leptin), die Nahrungszufuhr zu hemmen und den Energiemetabolismus zu fördern, während Hunger (kein oder wenig Leptin) zu vermehrtem Appetit und reduziertem Energieverbrauch führt.

Adipositas, vor allem viszerales Fett steht in einer negativen Korrelation mit der Insulinsensitivität. Eine erhöhte Lipolyse von viszeralem Fett vermehrt die Anzahl freier Fettsäuren im Plasma, die nicht nur, wie oben geschildert, die Insulinsensitivität auf der Ebene der Muskulatur reduzieren, sondern durch – kürzlich identifizierte – adipozytenspezifische chemische Botenstoffe, den sogenannten Adipozytokinen (z.B. der Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α , Kachektin), Adiponektin, Leptin, Resistin, Angiotensinogen, PAI-1, MCP-1, Serum-Amyloid-A oder der neueste Faktor Visfatin), die zugrundeliegende Insulinresistenz modulieren [15].

Diabetes, Adipositas und das Gehirn

Schon vor mehr als 150 Jahren stellte der Physiologe Claude Bernard fest, dass sich durch eine Punktion des Bodens des vierten Ventrikels im Gehirn ein Diabetes bei Tieren auslösen lässt. Obwohl diese sehr interessante Beobachtung darauf hinweist, dass das Gehirn bei der Glukosehomöostase wesentlich beteiligt sein könnte, ging diese wichtige Einsicht nach der Entdeckung von Insulin im Jahr 1923 wieder verloren. Wichtige neue Erkenntnisse über die Gehirnfunktionen hinsichtlich einer Insulinresistenz sind die folgenden:

1. Das Gehirn ist nicht insulininsensitiv; vielmehr braucht es hormonelle (Insulin, Leptin) und nahrungsabhängige Signale, um das Körperfett und die Insulinsensitivität der Leber zu regulieren.
2. Eine durch diese afferenten Signale ausgelöste verminderte neuronale Aktivität verursacht Hyperphagie, Gewichtszunahme und sind an der Entwicklung der hepatischen Insulinresistenz beteiligt.
3. Adipositas ist stark assoziiert mit einer Resistenz gegen Insulin und Leptin.
4. Eine defekte Insulinsekretion ist die Bedingung für das Entstehen eines Diabetes Typ 2 und führt wahrscheinlich auch zu einer reduzierten Insulinkonzentration im Gehirn.

Falls nun die Insulinsekretion sinkt und die Exposition des Gehirns gegenüber Insulin abnimmt, fördert dies eine Gewichtszunahme und die hepatische Insulinresistenz. Schreitet die Adipositas fort, vergrössert sich die Insulinresistenz weiter, und schliesslich beginnt der Blutzuckerspiegel zu steigen. Ist die Fähigkeit der Be-

tabelle, auf diesen Reiz zu reagieren, erschöpft, kommt es letztlich zur Hyperglykämie. Falls nun die Adipositas eine Insulinresistenz sowohl im Gehirn als auch in den peripheren Geweben verursacht, beschleunigen sich die Gewichtszunahme und die hepatische Insulinresistenz wie in einem Teufelskreis gleichermaßen, was zum Ausbruch eines Diabetes führt [16].

Ausblick

Die Diagnose auf einen Diabetes mellitus beruht auf dem Nachweis einer erhöhten Plasmaglukose. Der Schwellenwert wurde aufgrund von epidemiologischen Studien auf einen Nüchternwert von ≥ 7 mmol/L und einen Toleranzwert von $\geq 11,1$ mmol/L festgelegt, und zwar, weil ab diesen Werten die mikrovaskulären Komplikationen wie Retinopathie, Neuropathie oder Nephropathie deutlich ansteigen. Beim Diabetes mellitus Typ 2 sind hingegen die makrovaskulären Vorfälle wesentlich bedeutungsvoller, vor allem in Kombination mit dem metabolischen Syndrom. Diese makrovaskulären Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Apoplexie oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit sind bereits im oberen Normalbereich erhöht. Dies ist das wichtigste Argument zur Rechtfertigung einer Senkung des Normalwerts für die

Nüchternglukose auf $< 5,6$ mmol/L. Ab diesem Punkt und ab einem Hb-A_{1c}-Wert von 5% beginnt das Risiko für kardiovaskuläre Vorfälle und Tod stark zuzunehmen. Die Identifikation mutmasslicher Risikogruppen in einem frühen Stadium öffnet auch den Weg für eine Prävention von makro- und mikrovaskulären Erkrankungen.

Die Bemühungen zur Aufdeckung der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 haben in den letzten Jahren riesige Fortschritte erzielt. Viele verschiedene Mutationen, die zu einem Diabetes führen, wurden entdeckt. Ein wesentlicher Faktor für die epidemische Verbreitung des Diabetes in unserem Jahrtausend ist die zunehmende Adipositas. Es konnten verschiedene vom Fettgewebe produzierte Stoffe identifiziert werden, welche die Insulinresistenz positiv oder negativ modulieren. Zusätzlich fand man heraus, dass die Mitochondrien und das Gehirn eine bedeutende Rolle bei der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 spielen, und schliesslich wurden auch wesentliche neue Erkenntnisse betreffend die Erhaltung der Zellen und den Verlust der Betazellmasse gewonnen. In bezug auf den Stand der Erforschung von Pathogenese und Genetik des Diabetes lässt sich daher abschliessend mit Winston Churchill sagen: «Das ist nicht das Ende, es ist auch nicht der Anfang vom Ende, aber vielleicht ist es das Ende vom Anfang.»

Literatur

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(Suppl 1):S4–S36.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Genf: WHO; 1999.
Das Dokument ist im Volltext online verfügbar unter http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf.
- Jesudason DR, Dunstan K, Leong D, Wittert GA. Macrovascular risk and diagnostic criteria for type 2 diabetes. Implications for the use of FPG and HbA(1c) for cost-effective screening. *Diabetes Care* 2003;26:485–90.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977–86.
- Schriger DL, Lorber B. Lowering the cut point for impaired fasting glucose. Where is the evidence? Where is the logic? *Diabetes Care* 2004;27:592–5.
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults. The European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;141:413–20.
- Ubink-Veltmaat LJ, Bilo HJG, Groenier KH, Howeling ST, Rischen RO, Meyboom-de Jong B. Prevalence, incidence and mortality of type 2 diabetes mellitus revisited. A prospective population-based study in the Netherlands (ZODIAC-1). *Eur J Epidemiol* 2003;18:793–800.
- Zimmermann MB, Hess SY, Hurrell RF. A national study of the prevalence of overweight and obesity in 6–12 y-old Swiss children. Body mass index, body-weight perceptions and goals. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:568–72.
- Edelman D, Olsen MK, Dudley TK, Harris AC, Oddone EZ. Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. *J Gen Intern Med* 2004;19:1175–80.
- O'Rahilly S, Barroso I, Wareham NJ. Genetic factors in type 2 diabetes. The end of the beginning? *Science* 2005;307: 370–3.
- Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 2005;307:384–7.
- Maedler K, Spinass GA, Lehmann R, Sergeev P, Weber M, Fontana A, et al. Glucose induces beta-cell apoptosis via up-regulation of the Fas receptor in human islets. *Diabetes* 2001;50:1683–90.
- Sakai K, Matsumoto K, Nishikawa T, Suefuji M, Nakamaru K, Hirashima Y, et al. Mitochondrial reactive oxygen species reduce insulin secretion by pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;300:216–22.
- Rhodes JC. Type 2 diabetes – a matter of beta-cell life and death? *Science* 2005;307:380–4.
- Lazar MA. How obesity causes diabetes. Not a tall tale. *Science* 2005;307:373–5.
- Schwartz MW, Porte DJ. Diabetes, obesity, and the brain. *Science* 2005;307:375–9.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Roger Lehmann
Departement für Innere Medizin
Abteilung für Endokrinologie und
Diabetologie
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
Tel. 044 255 36 20
roger.lehmann@usz.ch