

Der Diabetes mellitus: Diagnose, Klassifikation und Pathogenese

G. A. Spinas, R. Lehmann

Diagnose und Klassifikation des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus umfasst eine Gruppe von metabolischen Störungen, welche durch eine Hyperglykämie charakterisiert ist. Die amerikanische Diabetes-Gesellschaft (ADA) hat 1997 neue diagnostische Kriterien und ein neues Klassifikationsschema für den Diabetes vorgeschlagen [1].

Abteilung Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsspital Zürich

Korrespondenz:
Prof. G.A. Spinas
Abteilung Endokrinologie und Diabetologie
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich

giatgen.spin@dim.usz.ch

Diagnostische Kriterien (ADA, WHO)

Die revidierten Diagnosekriterien sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Die ADA empfiehlt, die

Tabelle 1. Kriterien für die Diagnose eines Diabetes mellitus

Es existieren prinzipiell drei Möglichkeiten, um einen Diabetes mellitus zu diagnostizieren:

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

Nüchtern-Plasmaglukose

<6,1 mmol/l (<110 mg/dl)	kein Diabetes mellitus
$\geq 6,1$ mmol/l und <7 mmol/l (≥ 110 mg/dl und <126 mg/dl)	gestörte Nüchternglukose (gestörte Glukosehomöostase)
≥ 7 mmol/l (≥ 126 mg/dl)	Diabetes mellitus (provisorische Diagnose, die mittels 2. Messung bestätigt werden muss)

Die Diagnose ist an einem anderen Tag anhand einer der drei genannten Möglichkeiten zu bestätigen. Dies gilt vor allem für asymptomatische Personen. Eine Hyperglykämie, welche anlässlich von schweren Infektionskrankheiten, Traumen, kardiovaskulären Episoden (Myokardinfarkt, Apoplexie) oder anderen Stressfaktoren entdeckt wird, kann transitorisch sein und ist nicht diagnostisch für einen Diabetes mellitus.

Diabetesdiagnose mittels der Nüchternplasmaglukose (NPG) zu stellen und auf den oralen Glukosetoleranztest (OGTT), ausser in speziellen Situationen, zu verzichten [1]. Die WHO hat die von der ADA empfohlenen diagnostischen Kriterien weitgehend übernommen, geht jedoch nicht so weit wie die ADA, praktisch ganz auf den OGTT zugunsten der NPG zu verzichten; es wird empfohlen, die Diagnose aufgrund der NPG nur dann zu stellen, wenn die Durchführung eines OGTT nicht praktikabel ist [2]. Wie aus verschiedenen Studien hervorgeht, diagnostizieren die beiden Tests (NPG und OGTT) nicht die gleichen Personen. Insbesondere entspricht die mittels NPG diagnostizierte Patientenkategorie mit gestörter Nüchternglukose nicht der mittels OGTT diagnostizierten Population mit einer gestörten Glukosetoleranz (GGT). Es wurde festgestellt, dass relativ viele Patienten mit einer gestörten Nüchternglukose nach Durchführung eines OGTT als Diabetiker einzustufen wären [3]. Ferner haben epidemiologische Studien gezeigt, dass die gestörte Glukosetoleranz einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt, nicht jedoch die gestörte Nüchternglukose [4].

Klassifikation

Die neue Klassifikation teilt den Diabetes mellitus aufgrund der Ätiologie ein. Aus diesem Grund wurden die Begriffe «insulinabhängig» und «insulinunabhängig» (insulin-dependent diabetes mellitus; IDDM, non-insulin-dependent diabetes mellitus; NIDDM) fallengelassen. Ebenso sollten Begriffe wie Jugend- oder Altersdiabetes nicht mehr gebraucht werden, da 50% der Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus nach dem 20. Altersjahr diagnostiziert werden und die Inzidenz des Typ-1-Diabetes nach dem 20. Lebensjahr in jeder Dekade gleich hoch liegt bis ins hohe Alter. Auch der Begriff tropischer Diabetes (malnutrition-related diabetes mellitus) wurde fallengelassen und nur noch die fibrokalkulöse Pankreatopathie als Diabetessonderform beibehalten. Die vier Diabetes-Hauptgruppen sind in Tabelle 2 dargestellt. Im folgenden sollen nun die Ätiologie und Pathogenese des Typ-1- und Typ-2-Diabetes aus heutiger Sicht dargestellt werden.

Pathogenese des Typ-1-Diabetes mellitus

Der Typ-1-Diabetes mellitus wird durch eine autoimmunbedingte Zerstörung der β -Zellen in den Pankreasinseln verursacht. Bei klinischer Manifestation der Hyperglykämie sind bereits

80% der β -Zellen zerstört. Die autoimmune β -Zell-Zerstörung beginnt jedoch schon Jahre vor der Diabetesmanifestation (Abb. 1). Während dieser fortschreitenden Zerstörungsphase können bereits immunologische Veränderungen wie z.B. Autoantikörper und aktivierte Lymphozyten im peripheren Blut beobachtet werden. Mit zunehmendem Verlust der β -Zellmasse treten auch metabolische Störungen,

Abbildung 1.
Natürlicher Verlauf
des Typ-1-Diabetes.

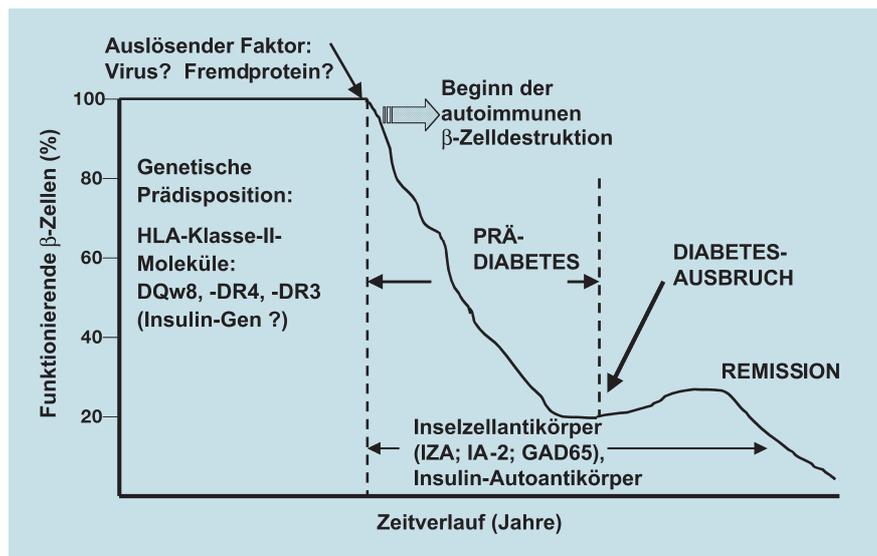


Tabelle 2. Ätiologische Klassifikation des Diabetes mellitus (gemäss ADA und WHO 1998)

1. Typ-1-Diabetes mellitus
 - a. Autoimmun (β -Zellzerstörung)
 - b. Idiopathisch (selten, ohne Hinweise für Autoimmunität)
2. Typ-2-Diabetes mellitus (Insulinresistenz und Insulinsekretionsdefekt)
3. Spezifische Diabetestypen
 - a. Genetischer Defekt der β -Zellfunktion (Maturity Diabetes of the Young [MODY]: gegenwärtig sind fünf verschiedene Defekte beim MODY-Diabetes bekannt).
MODY 1: Defekt des Hepatocyte nuclear factor 4 α (HNF-4 α),
MODY 2: Glukokinasedefekt,
MODY 3: Defekt des HNF-1 α ,
MODY 4: Defekt des IPT-1 (insulin promoter factor-1),
MODY 5: Defekt des HNF-1 β , mitochondrialer Diabetes, andere)
 - b. Genetischer Defekt in der Insulinwirkung (Typ-A-Insulinresistenz, Leprechaunismus, Rabson-Mendenhall-Syndrom: Insulinrezeptordefekt, lipoatropher Diabetes, andere)
 - c. Erkrankungen des exokrinen Pankreas (Pankreatitis, Neoplasmen, zystische Fibrose, Hämochromatose, fibrokalkulöse Pankreopathie, andere)
 - d. Endokrinopathien (Akromegalie, Cushing-Syndrom, Phäochromozytom, Conn-Syndrom, andere)
 - e. Medikamenten-induziert (Steroide, Pentamidin, Nikotinsäure, Diazoxid, Thiazide, Proteasehemmer, andere)
 - f. Infektionen (kongenitale Röteln, Masern, Coxsackievirus, Cytomegalievirus)
 - g. Seltene Formen von immunogenem Diabetes (Stiff-Man-Syndrom, Anti-Insulinrezeptor-Antikörper, andere)
 - h. Andere genetische Syndrome, welche mit Diabetes assoziiert sind (Trisomie 21, Klinefelter-Syndrom, Turner-Syndrom, myotone Dystrophie, andere)
4. Gestationsdiabetes

d.h. ein Verlust der Frühphasen-Insulinsekretion nach intravenöser Glukosegabe und später eine verminderte orale Glukosetoleranz auf. Diese prodromale Phase zwischen beginnender β -Zell-Destruktion und der klinischen Manifestation des Insulinmangels wird als Prädiabetes bezeichnet.

Grundsätzlich braucht es für die Entstehung eines Typ-1-Diabetes

- eine immungenetische Prädisposition, d.h. bestimmte HLA-Merkmale,
- einen auslösenden Faktor (Umweltfaktor?)
- und eine gegen die β -Zelle gerichtete Autoimmun-Reaktion, an der autoreaktive zytotoxische T-Lymphozyten, Zytokine und Autoantikörper beteiligt sind (Abb. 2).

Assoziation mit dem HLA-System

Bei Menschen wie auch bei den bisher bekannten Tiermodellen für Autoimmun-Diabetes (BB-Ratte, NOD-Maus) wird die Suszeptibilität für die Krankheit von Genen innerhalb des HLA-Systems determiniert. Beim Menschen sind dies vor allem HLA-Klasse-II-Merkmale der DR- und DQ-Subregion. So besitzen über 90% der Typ-1-Diabetiker die Merkmale DR3 und/oder DR4. Molekulargenetische Untersuchungen haben ergeben, dass DR4-positive Diabetiker gleichzeitig auch das DQ-Allel DQw8 (DQB1.0302) tragen, während bei den DR4-positiven Nichtdiabetikern dieses vor allem mit DQw7 (DQB1.0301) assoziiert ist.

Neben den Suszeptibilitäts-fördernden HLA-Haplotypen gibt es auch HLA-Konstellationen, die vor Diabetes schützen. So entwickeln DR2-DQB1.0602-positive Individuen sehr selten einen Typ-1-Diabetes.

Man glaubt, dass der Zusammenhang zwischen Diabetes-Suszeptibilität und Struktureigenschaften der DQ-Moleküle mit der Bindungsaffinität der Peptide, die von den HLA-Molekülen dem Immunsystem präsentiert werden, zusammenhängt [5]. Neben der Bedeutung der HLA-Klasse-II-Moleküle für die Diabetes-Suszeptibilität spielen aber auch andere genetisch determinierte Faktoren in- und ausserhalb des HLA-Komplexes eine Rolle, wie z.B. gewisse Polymorphismen im Interleukin-1- und Interleukin-1-Rezeptorgen etc. (Übersicht in [6]).

In der klinischen Routine spielt aber die Bestimmung von HLA-Markern weder für die Diagnosestellung noch für die Risikoabschätzung bei familiärer Belastung mit Typ-1-Diabetes eine Rolle. Die immungenetische Prädisposition allein genügt nicht, um einen Typ-1-Diabetes zu entwickeln. Damit die β -Zellzerstörung in Gang gesetzt wird, braucht es einen auslösenden Faktor (Trigger).

Umweltfaktoren

Als mögliche Auslöser des gegen die β -Zellen gerichteten Autoimmun-Prozesses werden vor allem Viren, insbesondere Retroviren, Mumps,

Rubella, Zytomegalie-Virus, Epstein-Barr-Virus und vor allem Coxsackie-B4-Virus postuliert. Als Mechanismus für eine Virus-Pathogenese wird angenommen, dass – bei prädisponierten Individuen – aufgrund einer «mole-

Abbildung 2.

Wechselwirkung zwischen Genetik, Umweltfaktoren und Immunsystem bei der autoimmunen β -Zell-Destruktion.

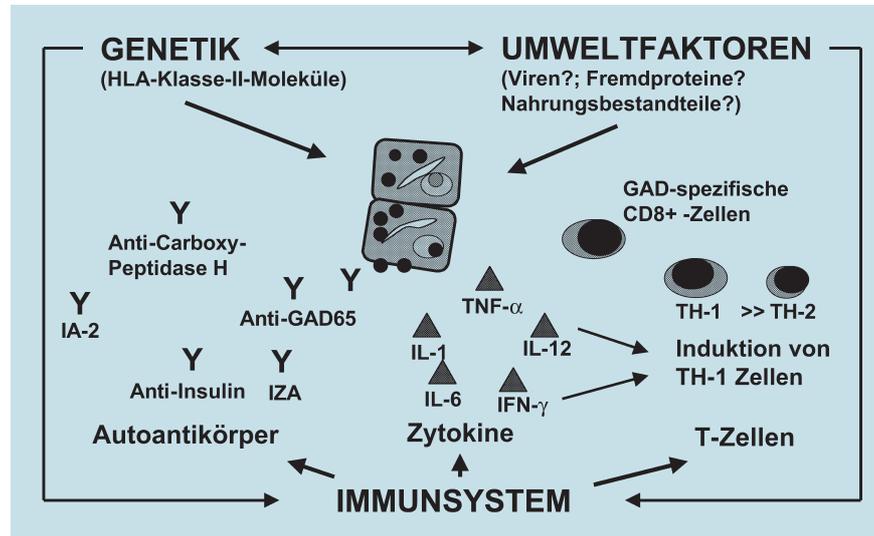


Tabelle 3. Insel- und β -zellspezifische Autoantikörper beim Typ-1-Diabetes.

Autoantikörper	Antigene, Nachweis, klinische Bedeutung
Zytoplasmatische Inselzell-Antikörper (IZA)	Antigen: Ganglioside in den Inselzellen, teilweise unbekannt Nachweis mittels Immunfluoreszenz auf humanem Pankreasgewebe (sehr aufwendig, spezielle Laboratorien) Quantifizierung in JDF (Juvenile Diabetes Foundation)-Units (relevanter Titer >20 JDF-U) Positiv bei 80% der Typ-1-Diabetiker Merke: Bestimmung weitgehend ersetzt durch Anti-GAD und Anti-IA-2
Anti-GAD-Antikörper (GADA)	Antigen: Glutaminsäuredecarboxylase (GAD60) Nachweis mittels Radioimmunoassay (RIA)* Quantifizierung in GAD-U/ml (international standardisiert) (Normbereich <70) Positiv bei 80% der Typ-1-Diabetiker Merke: zusammen mit Anti-IA-2 in >90% positiv
Anti-IA-2-Antikörper (IA-2A)	Antigen: Tyrosinphosphatase (34 kD-, 40 kD-Antigen) Nachweis mittels RIA* Quantifizierung in U/ml (Normbereich <15) Positiv bei 40–60% der Typ-1-Diabetiker Merke: zusammen mit Anti-GAD in >90% positiv
Insulin-Autoantikörper (IAA)	Antigen: Insulin, Proinsulin Nachweis mittels Radioimmunoassay (RIA)* Quantifizierung in U/ml (Normbereich <2) Positiv bei 20–90% der Typ-1-Diabetiker (altersabhängig, häufiger bei Kindern) Merke: beim Erwachsenen keine Bedeutung in der Diagnostik des Typ-1-Diabetes
Anti-Insulinrezeptor-Antikörper	
Anti-Carboxypeptidase-H	Experimentell als Autoantigene beim Typ-1-Diabetes identifiziert; zurzeit klinische Anwendung
Anti-Heat-Shock-Protein-65	
Anti-Peripherin	

* Die Bestimmung von Anti-GAD-, Anti-IA-2- und Anti-Insulin-Antikörpern sollte mittels RIA in Laboratorien mit validierten Assays (internationale Standardisierungsprogramme) erfolgen, da kommerzielle Immunoassays zum Teil grosse Unterschiede in der Sensitivität und Spezifität aufweisen können.

kularen Mimikry» zwischen Virusproteinen und Oberflächenstrukturen auf der β -Zelle die autoimmune Reaktion gegen die β -Zelle in Gang gesetzt werden könnte. Es gibt beispielsweise Sequenzhomologien zwischen Coxsackie-B4-Viren und dem von β -Zellen stark exprimierten Enzym Glutaminsäuredecarboxylase (GAD), so dass theoretisch gegen Coxsackie-B4-Viren gerichtete Immunzellen auch die β -Zellen angreifen könnten. Es gibt aber bis jetzt keine experimentelle und klinische Evidenz, dass solche Mechanismen beim menschlichen Typ-1-Diabetes eine Rolle spielen könnten.

Denkbar wäre auch, dass postnatale Virusinfekte bei der Entstehung eines Diabetes eine Rolle spielen könnten. So fand man in epidemiologischen Untersuchungen bei frisch manifestierten Typ-1-Diabetikern gehäuft Virusantikörper [7]. Es gibt einzelne Fallberichte, bei denen aus dem Pankreas von Patienten, die bei Diabetesausbruch verstorben sind, Viruspartikel isoliert werden konnten. Die Viruspathogenese bleibt aber trotz den überzeugenden experimentellen Tiermodellen – ausser im Falle der kongenitalen Röteln-Infektion – beim menschlichen autoimmunen Diabetes unbewiesen.

Neben Viren werden auch Nahrungsbestandteile als mögliche Auslöser der gegen die β -Zellen gerichteten Autoimmunprozesse postuliert. Ein immer wieder diskutierter diätetischer Faktor ist die Kuhmilch. Vorwiegend in Skandinavien wurde beobachtet, dass Säuglinge, die weniger als drei Monate lang gestillt wurden (und deshalb sehr früh mit Kuhmilch-Präparaten ernährt wurden), in späteren Jahren häufiger an Diabetes erkrankten und dass neu diagnostizierte diabetische Kinder gehäuft Autoantikörper gegen verschiedene Kuhmilch-Proteine (β -Laktoglobulin, bovines Serumalbumin) aufweisen (Übersicht in [6]). Es wurde postuliert, dass ein im bovinen Albumin enthaltenes Peptid (ABBOS), welches eine Sequenzhomologie zu einem Protein auf der Inselzelloberfläche (ICA-69) aufweist, eine Immunreaktion gegen die Inselzellen triggern könnte. Diese Hypothese konnte allerdings bisher nicht bestätigt werden, so dass eine kausale diabetesauslösende Rolle für die Kuhmilch (bzw. für darin enthaltene Proteine) nicht nachgewiesen ist. Andere diätetische Faktoren, die immer wieder als potentiell diabetogen diskutiert werden, sind Nahrungsmittel mit einem hohen Protein- und Nitrosamingehalt (Übersicht in [6]).

Das Immunsystem

Das histopathologische Bild beim Typ-1-Diabetes zeigt typischerweise mononukleäre Infiltrate in den Inseln («Insulitis»). Befunde bei Pa-

tienten, die kurz nach Diabetesausbruch verstarben oder von Pankreas-Biopsien frisch manifestierter Typ-1-Diabetiker zeigten, dass die Infiltrate vorwiegend aus zytotoxischen T-Lymphozyten bestehen. Als Folge der zellulären β -Zelldestruktion wurden Antigene freigesetzt und dem Immunsystem präsentiert, welches dann eine Vielzahl von Autoantikörpern gegen diese Insel- und β -Zell-spezifischen Autoantigene entwickelt. Diese Autoantikörper können bereits vor der klinischen Manifestation im Stadium des Prädiabetes vorhanden sein und zeigen somit die gegen die Inselzellen gerichtete Autoimmunreaktion an.

Zur Zeit sind etwa 20 Insel- bzw. β -Zell-spezifische Autoantigene identifiziert worden (Tab. 3). Häufig können diese aber nur mit sehr spezialisierten Methoden im Rahmen von Forschungsuntersuchungen bestimmt werden. Für klinische Fragestellungen werden heute routinemässig zytoplasmatische Inselzell-Antikörper (IZA), GAD-Antikörper, IA-2-Antikörper und Insulin-Autoantikörper (IAA) bestimmt (Tab. 3).

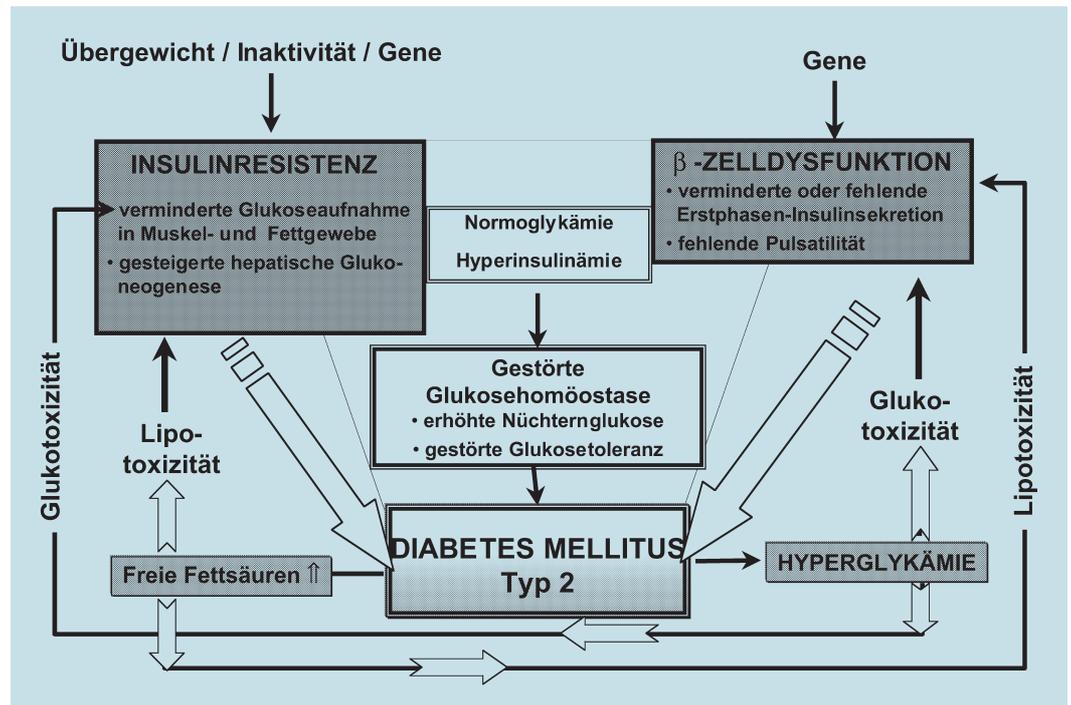
Für die Diagnose eines Typ-1-Diabetes ist die Bestimmung von Antikörpern nicht notwendig, da die klinischen Symptome und Befunde in der Regel eindeutig sind. In klinisch unklaren Fällen, wie z.B. bei schlanken «Typ-2-Diabetikern», die mit oralen Antidiabetika nicht einstellbar sind, oder bei jungen Patienten mit mildem Diabetesverlauf kann eine Antikörperbestimmung von diagnostischer Bedeutung sein. Der Nachweis von Inselzell-Antikörpern sichert bei solchen Patienten die Diagnose eines Typ-1-Diabetes, womit die Indikation zur Insulintherapie gegeben ist. Es ist wichtig, diese initial als «Typ-2-Diabetes»-imponierenden Typ-1-Diabetiker frühzeitig zu diagnostizieren, weil mit einer frühen Insulintherapie die noch vorhandene β -Zell-Reserve länger erhalten und die Prognose bezüglich Spätkomplikationen verbessert werden kann. Wenn Autoantikörper für die erwähnten klinischen Fragestellungen bestimmt werden, sollte man sich auf die Bestimmung von GAD- und IA-2-Autoantikörper beschränken. Diese radioimmunologisch einfach zu bestimmenden Autoantikörper haben heute den aufwendigen immunfluoreszenzoptischen Nachweis von zytoplasmatischen Inselzell-Antikörpern (IZA) weitgehend ersetzt.

Pathogenese des Typ-2-Diabetes mellitus

Der Typ-2-Diabetes mellitus, an dem 85–90% der Patienten mit Diabetes leiden, ist ein heterogenes Krankheitsbild, bei dem genetische

Abbildung 3.

Wechselwirkung zwischen Insulinresistenz, β -Zelldysfunktion sowie Gluko- und Lipotoxizität in der Pathogenese des Typ-2-Diabetes.



Defekte der Insulinwirkung und der Insulinsekretion in Verbindung mit erworbenen Faktoren zu einer Störung der Glukosehomöostase, aber auch des Fett- und Aminosäurestoffwechsels führen.

Genetik

Genetischen Faktoren kommt für die Entstehung des Typ-2-Diabetes eine wesentliche Bedeutung zu. Konkordanzraten bei monozygoten Zwillingen erreichen beim Typ-2-Diabetes bis zu 90%. Dementsprechend haben Zwillinge aufgrund ihrer identischen genetischen Prädisposition nahezu das gleiche Risiko, an einem Typ-2-Diabetes zu erkranken, wobei äussere Umstände wie Ernährung, Bewegungsverhalten und Gewichtszunahme für das Manifestwerden der Krankheit eine wesentliche Rolle spielen. Man geht davon, dass sich der Typ-2-Diabetes auf dem Boden von mehreren zusammen treffenden Gendefekten entwickelt (Polygenie) und dass die krankheitsdisponierenden Gendefekte selbst von Typ-2-Diabetes zu Typ-2-Diabetes verschieden sein können (Übersicht in [8]).

Periphere Insulinresistenz

Die periphere Insulinresistenz bzw. die periphere Insulin-Insensitivität ist ein zentraler Faktor in der Pathogenese des Typ-2-Diabetes mellitus. Eine Insulinresistenz liegt dann vor, wenn eine normale Insulinkonzentration zu

einer subnormalen biologischen Antwort führt. Insulin ist ein metabolisch pleiotropes Hormon und wirkt im Kohlenhydrat-, Protein- und Lipidstoffwechsel. Hinsichtlich des Kohlenhydratstoffwechsels bewirkt eine Insulin-Insensitivität nicht nur eine ungenügende Glukoseverwertung in Muskel- und Fettgewebe, sondern auch eine gesteigerte endogene Glukoseproduktion durch die Leber. Im Bereich des Protein- und Fettstoffwechsels führt die Insulin-Insensitivität zu einer verminderten intrazellulären Aufnahme von Aminosäuren und einem gesteigerten Fettabbau mit Erhöhung der zirkulierenden freien Fettsäuren.

Die periphere Muskulatur gehört (neben dem Gehirn) zu den quantitativ bedeutendsten Glukoseverwertern und nimmt insulinabhängig etwa 25% der Blutglukose auf [9]. Die Aufnahme von Glukose in die Muskelzelle erfolgt via erleichterte Diffusion über Glukosetransporter (GLUT). Das hauptsächliche Glukosetransportermolekül in der Muskulatur ist die insulinabhängige Isoform GLUT4. GLUT4-Moleküle sind im Ruhezustand in intrazellulären Mikrovesikeln eingebettet und werden erst auf ein Insulinsignal hin an die Zelloberfläche gebracht. Beim Typ-2-Diabetes ist die GLUT4-Translokation vom Zellinneren an die Zelloberfläche eingeschränkt und hauptsächlich für die gestörte Glukoseverwertung verantwortlich (Übersicht in [8]). Die genaue molekulare Charakterisierung des Defektes gelang aber bisher nicht.

Neben der verminderten peripheren Glukoseutilisation trägt beim Typ-2-Diabetes auch eine gesteigerte hepatische Glukoseproduktion zur

Hyperglykämie bei. Die hepatische Glukoseproduktion (hepatische Glykogenolyse und Glukoneogenese) wird normalerweise durch Insulin inaktiviert. Beim Typ-2-Diabetes mit Insulinresistenz ist die hepatische Glukoneogenese ungenügend supprimiert, was sich in einer erhöhten Nüchternglukose äussert.

Die β -Zelldysfunktion

Der Typ-2-Diabetes ist nicht nur eine Krankheit der gestörten peripheren Insulinsensitivität, sondern im gleichen Masse auch eine Krankheit der gestörten β -Zelle. Man nimmt heute an, dass beim Typ-2-Diabetes β -zelleigene intrinsische Defekte der Insulinsekretion und -produktion vorliegen, so dass eine dauerhafte Insulin(mehr)sekretion zur Überwindung der Insulinresistenz nicht aufrechterhalten werden kann [8, 10] und es zu einem progredienten Versagen der β -Zellfunktion kommt.

Unter physiologischen Bedingungen verläuft die Insulinsekretion zweiphasig. Nach einem Glukosestimulus kommt es in den ersten 5–10 Minuten zu einer raschen, exzessiven Insulinsekretion (first phase insulin secretion). Diese erste Phase ist dann gefolgt von einer zweiten, langsam ansteigenden Insulinausschüttung, die so lange andauert, wie der Glukosereiz besteht. Eine der frühesten β -Zelldefekte beim Typ-2-Diabetes ist der Wegfall der Frühphase der Insulinsekretion, was sich klinisch in einem

übermässigen postprandialen Blutzuckeranstieg äussert. Erst im weiteren Verlauf der Krankheit nimmt die Insulinsekretion und -produktion ab, und es kommt, wie die UKPD-Studie gezeigt hat, zu einem progressiven Versagen der β -Zellreserve mit entsprechender Insulinbedürftigkeit.

Trotz aufwendiger Suche nach Kandidatengenen im komplexen intermolekularen Netzwerk der Insulinsekretions-Kaskade der β -Zelle konnte bislang kein spezifischer, für die β -Zelldysfunktion verantwortlicher molekularer Defekt identifiziert werden.

Gluko- und Lipotoxizität

Neben dem genetisch **vererbten** intrinsischen β -Zelldefekt sind im Zusammenhang mit Typ-2-Diabetes auch erworbene Defekte der Insulinsekretion als Folge der Gluko- und Lipotoxizität von Bedeutung. Eine langdauernde Hyperglykämie führt über eine «Desensitisierung» und später Apoptose der β -Zelle zu Glukotoxizität. Eine Exposition der β -Zellen mit hohen Konzentrationen an Fettsäuren (Hyperlipazidämie) führt nach anfänglich vermehrter Insulinsekretion zu einer sukzessiven Abnahme der Insulinspeicher-Reserve der β -Zellen.

Die Hyperlipazidämie ist eine Folge des gestörten Fettstoffwechsels beim insulinresistenten (und in der Regel adipösen) Patienten mit Typ-2-Diabetes. Unter physiologischen Verhältnissen hydrolysiert das Fettgewebe einen Teil seiner Speichertriglyzeride zu freien Fettsäuren und Glycerol, die dann ins Blut abgegeben werden. Beim übergewichtigen Typ-2-Diabetiker werden aufgrund der Fettgewebszunahme vermehrt freie Fettsäuren ins Blut abgegeben, die u.a. auch in der Muskulatur akkumulieren und dabei die Verstoffwechslung der Kohlenhydrate und die Glukoseutilisation beeinträchtigen [11] und so die Insulinresistenz verstärken. Zusätzlich führt das vermehrte Angebot von Fettsäurederivaten in der Leberzelle zu einer Steigerung der Glukoneogenese.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass der Typ-2-Diabetes ein heterogenes Krankheitsbild ist, welches einerseits durch eine Insulin-Insensitivität, andererseits durch eine β -Zell-Sekretions-Anomalie hervorgerufen wird. Sowohl die Insulinresistenz als auch die β -Zelldysfunktion werden durch Störungen im Bereich des Fettstoffwechsels verstärkt. Diese komplexe multifaktorielle Pathologie sollte bei der Therapie des Typ-2-Diabetes berücksichtigt werden.

Quintessenz

- Die Diagnose des Diabetes mellitus kann aufgrund der Nüchternplasmaglukose gestellt werden (>7 mmol/l). Ein oraler Glukosetoleranztest ist für die Diagnosestellung in der Regel nicht notwendig.
- Der Typ-1-Diabetes wird durch eine gegen die β -Zellen der Pankreasinseln gerichtete zelluläre Autoimmunreaktion hervorgerufen, wobei der immunogenetische Hintergrund (HLA-Merkmale) für die Prädisposition zur Krankheit eine zentrale Rolle spielt. Insel- und β -zellspezifische Autoantikörper (anti-GAD- und anti-IA2-Autoantikörper) zeigen die Autoimmunreaktion an und können in klinisch unklaren Fällen zur Differentialdiagnose zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes herangezogen werden.
- Die Pathogenese des Typ-2-Diabetes ist heterogen. Genetische Defekte der Insulinwirkung (periphere Insulinresistenz) und der Insulinsekretion (β -Zelldysfunktion) tragen zur Hyperglykämie bei und werden durch diese und die gleichzeitig vorhandene Fettstoffwechselstörung (Gluko- und Lipotoxizität) verstärkt. Für die Wahl der Therapiemodalität sollte die im Einzelfall vorherrschende pathophysiologische Störung berücksichtigt werden.

Literatur

- 1 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- 2 Alberti KG, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its compliance. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
- 3 Mannucci E, Bardini G, Ognibene A, Rotella CM. Comparison of ADA and WHO screening methods for diabetes mellitus in obese patients. *Diabet Med* 1999;579-85.
- 4 Glucose tolerance and mortality. Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group on behalf of the European Epidemiology Group. *Lancet* 1999;354:617-21.
- 5 Nepom GT. A unified hypothesis for the complex genetics of HLA associations with IDDM. *Diabetes* 1990;39:1153-7.
- 6 Spinas GA. Pathogenese des Typ 1 Diabetes. In: Böhm BO, Palitzsch K-D, Rosak C, Spinas GA, Hrsg. *Klinische Diabetologie*. Berlin: Springer; 2000, S.13-24.
- 7 Virtanen SM, Saukonen T, Savilathi E, Ylonen K, Rasanen L, Aro A, et al. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabetologia* 1994;37:38-7.
- 8 Palitzsch K-D, Bollheimer C. Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2. In: Böhm BO, Palitzsch K-D, Rosak C, Spinas GA, Hrsg. *Klinische Diabetologie*. Berlin: Springer; 2000, S.31-48.
- 9 DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997;5:877-94.
- 10 Kahn BB. Type 2 diabetes: when insulin secretion fails to compensate for insulin resistance. *Cell* 1998;92:593-6.
- 11 Randle PJ. Regulatory interactions between the lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev* 1998;14:263-83.