

Sind Typ-1- und Typ-2-Diabetes die gleiche Krankheit?

MarcY. Donath^a, Claudia Weder^a, Andrea Brunner^a, Cornelia Keller^a, Patrizia Zala^a, Beat Schwegler^b

^aKlinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich,

^bEndokrinologie/Diabetologie, Medizinische Klinik, Zuger Kantonsspital, Baar

Quintessenz

- Diabetes mellitus Typ 1 und 2 sind nicht die gleichen Krankheiten.
- Die sehr grobe Einteilung in zwei Typen unterliegt zahlreichen Zwischenformen.
- Weil alle Diabetestypen die Abnahme der funktionellen Betazellmasse gemeinsam haben, ist eine Insulinsubstitution immer korrekt.
- Die Insulinresistenz sollte bei jedem Diabetiker mit körperlicher Tätigkeit, Diät und Metformin behandelt werden.
- Zielssetzung neuer Therapien soll der Erhalt und die Regeneration der funktionellen Betazellmasse sein.

Einleitung

Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, die durch Hyperglykämie gekennzeichnet ist. Die aktuelle Klassifikation unterscheidet hauptsächlich zwischen Typ-1-Diabetes, charakterisiert durch eine Autoimmunzerstörung der Betazellen, und Typ-2-Diabetes [1]. Letzterer erstreckt sich von einer vorherrschenden Insulinresistenz mit relativem Insulindefizit bis hin zu einem überwiegenden Insulinsekretionsdefizit mit Insulinresistenz. Sowohl in der Forschung als auch im klinischen Alltag zeigt sich zunehmend, dass diese grobe Einteilung in zwei Typen häufig so nicht zutrifft und sogar irreführend sein kann [2–5]. In diesem Artikel wollen wir zeigen, dass es nicht nur zwei Diabetestypen, sondern viele Untertypen gibt, und dass diese untereinander mehr Gemeinsamkeiten haben, als bisher angenommen wurde (Tab. 1 ↻). Zudem wollen wir aufzeigen, warum die Einteilung in zwei Haupttypen sowohl in der Therapie als auch in der Forschung ein Nachteil sein kann.



MarcY. Donath

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Insulinitis kein «Privileg» des Typ-1-Diabetes

Die Insulinitis ist eine wohl akzeptierte Entität in der Pathologie des Typ-1-Diabetes, sie wird häufig sogar als pathognomonisch für diesen Typ betrachtet. Histologische Untersuchungen des Pankreasgewebes von Patienten mit Typ-1-Diabetes zeigen alle Merkmale einer Insulinitis, wenn auch das Ausmass viel weniger ausgeprägt ist als im Tiermodell. Erstaunlicherweise wird erst seit kurzem an eine Insulinitis beim Typ-2-Diabetes gedacht. Bei genauer Betrachtung histologischer Schnitte von Pankreasgewebe von Patienten mit Typ-2-Diabetes findet man tatsächlich alle Eigenschaften einer Entzündung [6]. Es ist

schon länger bekannt, dass man eine Art Fibrose in den Langerhans-Inseln von Typ-2-Diabetikern findet, die durch Amyloidablagerungen charakterisiert ist. Eine Fibrose ist typischerweise das Endstadium einer chronisch-inflammatorischen Reaktion und wäre eigentlich *per se* schon ein Beweis für eine stattgefundene Insulinitis. Weitere Daten zeigen, dass metabolischer Stress durch erhöhte Glukose, freie Fettsäuren, LDL-Cholesterin sowie Leptin einen Zelltod und somit eine Abnahme der Betazellmasse hervorrufen kann. Zudem hemmen diese Faktoren die Insulinproduktion und -sekretion direkt. Neuere Daten zeigen auch, dass Zytokine, Chemokine und Immunzellen (Abb. 1 📷) auch in den Inseln von Typ-2-Diabetikern erhöht sind. Damit sind alle Merkmale einer Entzündungsreaktion (die charakteristische Antwort von Gewebe auf einen Stressfaktor) vorhanden, nämlich Zytokine und Chemokine, Immunzellen, eine Funktionsstörung, eine Organzerstörung und eine Fibrose. Obwohl sich die Ätiologie der Insulinitis beim Typ-2-Diabetes von der Autoimmunentzündung des Typ-1-Diabetes unterscheidet, sind gewisse Effektor-Mechanismen durchaus bei beiden vorhanden. Insbesondere das Zytokin Interleukin-1 β , das am Ursprung vieler Entzündungskaskaden steht, scheint in der Genese beider Krankheiten eine Rolle zu spielen [7]. Es ist einerseits sehr gut denkbar, dass metabolischer Stress die autoimmune Entzündung des Typ-1-Diabetes begünstigt und andererseits beim Typ-2-Diabetes der Zelltod durch metabolischen Stress zur zytokinvermittelten Antigen-Präsentation und sekundären Autoimmunphänomenen führt. Somit ergeben sich erhebliche Gemeinsamkeiten auf der Ebene der Inseln zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes, die in beiden Fällen eine Abnahme von Betazellmasse und Insulinproduktion zur Folge haben.

Insulinresistenz spielt auch beim autoimmunbedingten Diabetes eine kritische Rolle

Insulinresistenz kein «Privileg» des Typ-2-Diabetes

Wie oben erwähnt, war die Insulinitis länger die Exklusivität des Typ-1-Diabetes. Im Gegensatz dazu war die Insulinresistenz Merkmal für den Typ-2-Diabetes. Zweifellos ist die Insulinresistenz weit vor der klinischen Manifestation eines Typ-2-Diabetes nachweisbar und verläuft jahrelang konstant, solange das Gewicht des Patienten stabil bleibt. Die Dynamik der Krankheit, von der Glukoseintoleranz über die manifeste Hyperglykämie und deren Progression bis zum exogenen Insulin-

Tabelle 1. Qualitativer Vergleich von Charakteristika, die mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes assoziiert sind [8].

Diabetestyp	Typ 1	Typ 2
Manifestationsalter		
Metabolischer Stress, Umgebungsfaktoren		
Genetische Prädisposition (Prävalenz bei Angehörigen)		
Versagen der Insulinsekretion (absolut bis relativ)		
Betazelltod und verminderte Betazellmasse		
Insulinitis (Zytokine, Chemokine, Immunzellen)		
Zirkulierende Inselzellantikörper		
Insulinresistenz		

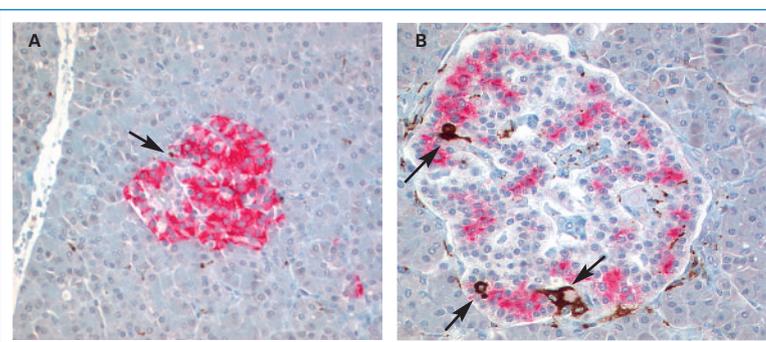
und stehen für eine Kontinuität von niedrig zu hoch und hoch zu niedrig.

kritische Rolle beim autoimmunbedingten Diabetes spielen kann. Es zeigt sich, dass mit der Zunahme der Insulinresistenz – vor allem durch Übergewicht verursacht – auch eine Zunahme des Typ-1-Diabetes zu beobachten ist. Interessanterweise wurde kürzlich gezeigt, dass die NOD-Maus, das wichtigste Tiermodell für den Typ-1-Diabetes, insulinresistent ist [8]!

Klinische Konsequenzen

Die heutige Einteilung in Diabetes mellitus Typ 1 und 2 stellt nicht selten eine Behinderung in der Entwicklung neuer Therapeutika dar. Gleichzeitig orientiert man sich aus therapeutischer Sicht immer weniger an dieser Einteilung. So konnte unlängst gezeigt werden, dass Interleukin-1 β , bisher als typisches Zytokin des Typ-1-Diabetes betrachtet, grundlegend an der Entwicklung von Typ-2-Diabetes beteiligt ist [9]. Eine andere Studie, welche die Wirkung eines neuentwickelten IL-1 β -Antagonisten mit längerer Halbwertszeit beim Typ-2-Diabetes untersuchte, hat erst kürzlich diese Erkenntnis bestätigt.

Im klinischen Alltag gibt es viele Fälle, in denen sich Patienten nicht eindeutig in die aktuelle Klassifikation einordnen lassen. Dafür schlagen wir folgende Vorgehensweise vor [3]: Zuerst sollte nach Hinweisen für eine Insulinresistenz gesucht werden. Für eine Insulinresistenz sprechen erhöhtes Körpergewicht und Bauchumfang, erhöhte Triglyzeride, erhöhte Nüchternblutzuckerwerte, positive Familienanamnese und bestimmte geografische «Ursprungsmerkmale». So haben Populationen aus Regionen, die sich durch Nahrungsmittelknappheit auszeichnen (Indien, Arabien oder Zentralamerika), meistens eine ausgeprägte Neigung zur Insulinresistenz und profitieren meistens von einer Therapie, welche die Insulinsensitivität verbessert. Wird eine Insulinresistenz vermutet, sollte mit Lifestyle-Intervention und einer Behandlung mit Metformin begonnen werden. Ist der Diabetes mit diesen Massnahmen noch ungenügend

**Abbildung 1**

Erhöhte Anzahl von Makrophagen in Langerhansschen Inseln bei Diabetes mellitus Typ 2. Pankreasgewebeschnitte von einer Person ohne Diabetes mellitus (A) und einem Patienten mit Typ-2-Diabetes (B): erhöhte Anzahl von Makrophagen in Langerhansschen Inseln, dargestellt mittels immunhistologischer Färbung für CD 68 (braun, Pfeile) und Insulin (rot). Für genauere Informationen siehe [13].

bedarf, wird durch den fortschreitenden Verlust der funktionellen Betazellmasse erklärt. Der Typ-2-Diabetes widerspiegelt die Unfähigkeit der Betazellen, sich an die Insulinresistenz anzupassen, genau so, wie die hypertensive Herzkrankheit die Unfähigkeit des Herzens zum Ausdruck bringt, sich der vaskulären Resistenz anzupassen. Vom adipösen Fettgewebe werden verschiedene Stoffe (freie Fettsäuren, Leptin und Zytokine) freigesetzt, die den Betazellen schaden können. Bis vor kurzem wurde angenommen, dass diese Mechanismen bei der Entstehung des Typ-1-Diabetes keine Rolle spielen. Aber sowohl epidemiologisch als auch im Tiermodell zeigen viele neue Studien, dass die Insulinresistenz auch eine

Das Zytokin Interleukin-1 β ist grundlegend an der Typ-2-Diabetes-Entwicklung beteiligt

die zur Regeneration der Betazellen führen. Auch bei den neueren GLP-1-Agonisten und DPP-IV-Inhibitoren liess sich bis jetzt beim Menschen noch kein «disease modifying»-Effekt nachweisen. Mindestens scheint diese Medikamentenklasse nicht die Abnahme der funktionellen Betazellmasse zu begünstigen.

Ob die Sulfonylharnstoffe einen Verlust der funktionellen Betazellmasse bewirken, wird kontrovers diskutiert. Eine Studie konnte bei gewissen Sulfonylharnstoffen einen negativen Effekt auf das Pankreas nachweisen [10]. In einer anderen Studie wurde hingegen gezeigt, dass Gliclazid eher einen Schutz der Betazellen vor Hyperglykämie-induzierter Apoptose bewirkt [11]. Entsprechend ist insbesondere bei jungen Patienten auf die korrekte Wahl des Sulfonylharnstoffs zu achten. Ausser bei

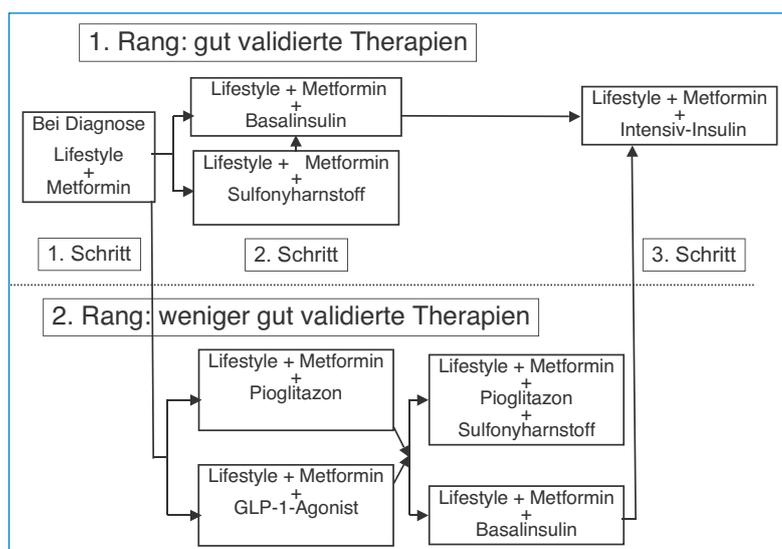


Abbildung 2
Algorithmus für die Therapie des Typ-2-Diabetes. Für die Details und konkrete Umsetzung, siehe [12].

Empfohlene Literatur

- Donath MY, Halban PA. Decreased beta-cell mass in diabetes: significance, mechanisms and therapeutic implications. *Diabetologia*. 2004; 47:581–9.
- Donath MY, Schumann DM, Faulenbach M, Ellingsgaard H, Perren A, Ehses JA. Islet inflammation in type 2 diabetes: from metabolic stress to therapy. *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl 2):S161–4.

den sehr seltenen Fällen eines Insulinrezeptor-Defektes sprechen Patienten mit Diabetes mellitus stets erfolgreich auf Insulin an. Aus historischen Gründen wurde zwar die Diabetologie von der Endokrinologie getrennt. Beide Fachgruppen befassen sich jedoch immer mit Hormonstörungen. Ebenso wie bei einer Nebennierenrindeninsuffizienz Kortison substituiert werden muss (auch wenn eine Übersubstitution Nebenwirkung hat), ist beim Diabetes mellitus eine Insulinsubstitution immer indiziert. Diese Empfehlungen stimmen auch mit den neuesten Richtlinien der Amerikanischen und der Europäischen Diabetes-Gesellschaft überein (Abb. 2 [12]).

Korrespondenz:

Prof. Marc Y. Donath
Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie und Klinische Ernährung
Departement für Innere Medizin
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
marc.donath@usz.ch

- Donath MY, Ehses JA. Type 1, type 1.5, and type 2 diabetes: NOD the diabetes we thought it was. *Proc Natl Acad Sci. U S A* 2006;103: 12217–8.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.