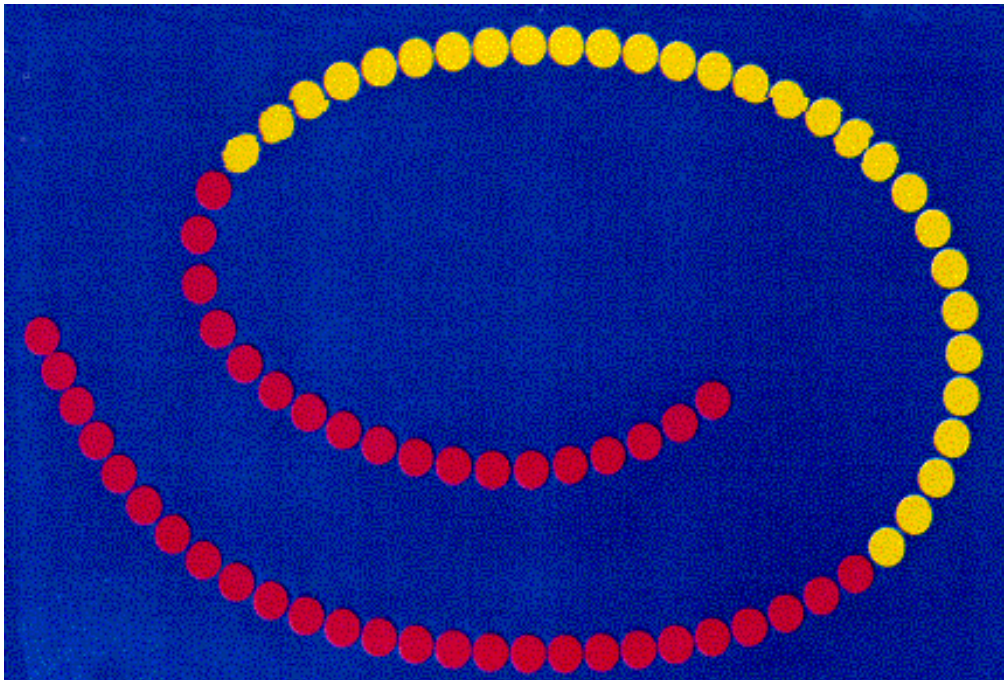


Katrin Jung

*Ursachen und Krankheitsbild des Diabetes mellitus unter
besonderer Berücksichtigung neuerer
Behandlungsmethoden*

(Facharbeit in Biologie, 1999)



Inhaltsverzeichnis :

1. epidemiologische Bedeutung des Diabetes mellitus

2. Bedeutung der Glukose im menschlichen Körper

2.1. Verarbeitung von Kohlenhydraten aus der Nahrung und normaler Kohlenhydratstoffwechsel

2.2. Regulation des Glukosestoffwechsels

2.2.1. Insulin

2.2.2. Gegenspieler des Insulins

3. Diabetes mellitus

3.1. Symptome und Komplikationen des Diabetes mellitus

3.2. Klassifikation des Diabetes mellitus

3.2.1. Diabetes mellitus Typ I

3.2.2. Diabetes mellitus Typ II

3.2.3. Sonstige Diabetesformen

4. Behandlungsmethoden

4.1. Behandlungsmethoden für den Typ-I-Diabetes

4.1.1. Insulinpräparate

4.1.2. Insulintherapieformen

konventionelle Insulintherapie

intensivierte konventionelle Insulintherapie

Insulinpumpentherapie

4.1.3. Transplantationen

4.2. Behandlungsmethoden für den Typ-II-Diabetes

4.2.1. Gewichtsreduktion

4.2.2. Orale Antidiabetika (OAD)

Acarbose und Miglitol

Biguanide

Sulfonylharnstoffe

Thiazolidindione

4.2.3. Sekundärversagen

5. Methoden der Glukosemessung

6. Prävention des Diabetes mellitus

7. Anhang (zu den Graphiken)

1. epidemiologische Bedeutung des Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus (im Volksmund Zuckerkrankheit genannt) gehört auch in Deutschland zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Weltweit sind mehr als 100 Millionen Menschen betroffen. In Deutschland gibt es derzeit etwa vier Millionen Diabetiker:

(~ 5 % der Bevölkerung), von denen etwa 800 000 mit Insulin behandelt werden. Davon leiden 200 000 an einem insulinabhängigen Typ-I-Diabetes (jugendlicher Diabetes). Quantitativ hat der nicht-insulinabhängige Typ-II-Diabetes die größte Bedeutung. Anhand von Vergleichszahlen aus anderen Ländern gehen Epidemiologen von einer Dunkelziffer von zusätzlich ca. 1,5 Millionen Diabetikern aus. Für den Typ I lässt sich aufgrund seiner Vererbung ein Nord-Süd-Gefälle nachweisen.

Typ-II-Diabetes ist eine altersbezogene Krankheit, die gehäuft in der Gruppe der über 60jährigen auftritt. Aufgrund veränderter Lebensgewohnheiten in den Industrienationen verbunden mit zunehmender Überernährung und geringerer körperlicher Bewegung (Fernsehkonzum) kommt es in steigendem Ausmaß zur Diabetesmanifestation bei jüngeren Menschen. In den USA erkranken mittlerweile mehr Schulkinder an Diabetes mellitus Typ II als an Typ I. Die Zunahme der Lebenserwartung ist eine weitere Ursache für eine dramatische Entwicklung: Da etwa 20 % der Bevölkerung in Deutschland die genetische Disposition für Diabetes mellitus Typ II besitzen, rechnen Experten kurz nach der Jahrtausendwende mit mehr als 10 Millionen Erkrankten allein in Deutschland, von denen viele frühzeitig an schwerwiegenden Folgeerkrankungen leiden und sterben werden.

2. Bedeutung der Glukose im menschlichen Körper

2. 1. Verarbeitung von Kohlenhydraten aus der Nahrung und normaler Kohlenhydratstoffwechsel

In westlichen Industrienationen bestehen rund 45 % der Nahrung aus Kohlenhydraten¹. Die täglich zugeführte Menge an Kohlenhydraten liegt bei etwa 250 - 800 g². Diese bestehen zu 60 % aus Polysacchariden (Pflanzenstärke), zu 30 % aus Saccharose (Disaccharid aus Glukose und Fruktose) und zu 10 % aus Laktose (Disaccharid aus Glukose und Galaktose)². Zusätzlich werden geringe Mengen an tierischer Stärke (Glykogen) und Monosacchariden wie Glukose und Fruktose aufgenommen.

Speichel- und Pankreasamylase spalten die Polysaccharide zunächst in Oligosaccharide auf. Durch die Oligosaccharidasen der Bürstensaummembran des Dünndarms erfolgt die weitere Aufspaltung in Monosaccharide². Die schließlich resorbierbaren Endprodukte sind Glukose (80 %), Fruktose

(15 %) und Galaktose (5 %) ¹. Glukose und Galaktose können von den Darmzellen aus direkt ins Blut transportiert werden, und geringe Mengen an Fruktose werden von ihnen in Glukose umgewandelt. Werden grössere Mengen an Fruktose zu sich genommen, so kann auch die Fruktose direkt von den Darmzellen aufgenommen werden.

Kohlenhydrate und Lipide sind die wichtigsten Energiequellen der Zellen. Die Glucose ist der Grundbaustein vielkettiger Kohlenhydrate und wird in Form von tierischer Stärke (Glykogen) hauptsächlich in Leber- und Muskelzellen gespeichert. Die Bildung von Glykogen aus Glukose nennt man Glykogensynthese oder Glykogenese. Die Speicherung von Glukose (Traubenzucker) selbst ist wegen des hohen osmotischen Wertes der Glucose nicht möglich. Das unlösliche Glykogen hingegen ist osmotisch kaum aktiv ³.

Bis zu 450 g Glykogen kann der menschliche Organismus speichern, davon ein Drittel in der Leber und fast den gesamten Rest in der Muskulatur ⁴. Während das Glykogen der Muskelzellen als Energiereserve für die Muskeln dient, hat das Leber-Glykogen die Aufgabe, den Blutzuckerspiegel konstant zu halten:

Daher wird bei niedrigen Blutglukosewerten die Leber veranlasst, Glykogen abzubauen und wieder in Glucose umzuwandeln (Glykogenolyse). Die stark verzweigte Struktur des Glykogens ermöglicht die rasche Freisetzung von Zuckerresten, da das Enzym Glykogen-Phosphorylase von den Enden her Reste als Glukose-1-phosphat abspaltet ³. Je verzweigter das Glykogenmolekül und je grösser die Zahl der Enden, desto mehr Phosphorylase-Moleküle können gleichzeitig Enden abspalten. Die Bildung von Glucose-1-phosphat statt Glukose hat den Vorteil, dass kein ATP benutzt werden muss, um die Weiterverarbeitung des Zuckers zu ermöglichen ³.

Der Abbau von Glucose geht in der Glykolyse vonstatten. Durch stufenweisen Abbau entsteht bei der anaeroben Glykolyse Pyruvat (Brenztraubensäure), das dann zu Laktat (Milchsäure) vergoren wird. Diese anaerobe Glykolyse läuft z. B. bei einer Minderversorgung des Gewebes mit Sauerstoff (Gewebshypoxie) ab, sodass dann überwiegend Laktat als Endprodukt der anaeroben Glykolyse entsteht. Schlüsselenzym der anaeroben Glykolyse ist die Phosphofruktokinase, die dem Einfluß verschiedener Aktivatoren und Inhibitoren unterliegt.

Der Energiegewinn bei anaerober Glykolyse ist mit zwei ATP im Vergleich zur aeroben Glykolyse (36/38 ATP) gering. In Organen, die eine hohe Energie benötigen, da sie z. B. eine große Menge an Fettsäuren bilden, wird diese Energiemenge durch Abbau der Glukose in der aeroben Glykolyse gewonnen. Der erste Schritt von Glucose zu Glucose-6-phosphat (Pyruvat) ist bei der aeroben und anaeroben Glykolyse identisch. Die weiteren Schritte der aeroben Glykolyse werden oxidative Decarboxylierung, Zitronensäurezyklus und Endoxidation genannt. Diese drei Reaktionsschritte zusammen werden auch als Pentosephosphatzyklus bezeichnet und laufen bei Sauerstoffpräsenz in den Mitochondrien ab. Produkt der oxidativen Decarboxylierung ist das Acetyl-Coenzym A (aktivierte Essigsäure), das anschliessend in den Zitronensäurezyklus (auch: Zitratzyklus/Tricarbonsäurezyklus) eingebracht wird. Die darauf folgende Endoxidation (Atmungskette) oxidiert den bei der Glykolyse freiwerdenden Wasserstoff mit von aussen aufgenommenem Sauerstoff zu Wasser und führt zu den Stoffwechsellendprodukten Fruktose-6-phosphat und Glycerinaldehyd-3-phosphat.

Die meisten Gewebe können Fettsäuren als Hauptenergiequellen oder sogar als alleinige Quellen nutzen. Das Zentrale Nervensystem (ZNS) jedoch benötigt konstante Mengen an Glukose als Energielieferanten und kann erst nach längerer Fastenzeit die Fettoxidation zur Gewinnung von zusätzlicher Energie nutzen. Auch die Erythrozyten (rote Blutkörperchen) sind auf Glukose angewiesen, da sie ATP ausschließlich aus der anaeroben Glykolyse beziehen. Ruhender Skelettmuskel benutzt vorwiegend Lipide als Energiequelle, aber bei körperlicher Betätigung wird im Muskel gespeichertes Glykogen in freie Glukose umgewandelt und verbrannt. Fettzellen wiederum benötigen Glucose, um Fette aufbauen zu können.

Die Glukoneogenese, die Neusynthese von Glukose in der Leber, ist deshalb ein wichtiger Stoffwechselweg, da sie die lebensnotwendige Bereitstellung der Glukose auch dann gewährleistet, wenn Kohlenhydrate nicht in ausreichender Menge aus der Nahrung bezogen werden können. Sie läuft überwiegend in der Leber und zu einem kleinen Teil in der Niere ab ⁵.

Bausteine zur Glukoseneubildung sind Aminosäuren (vor allem Alanin aus der Muskulatur), Laktat (z. B. aus der anaeroben Glykolyse der Muskulatur) sowie Glyzerin (z. B. aus dem Fettgewebe). Die Glukoneogenese ist ein Vorgang, der bestimmte Reaktionen der Glykolyse in umgekehrter Richtung und einen Teil des Zitratzyklus verwendet. Reaktionen der Glukoneogenese werden ebenso wie die zuvor beschriebenen Stoffwechselwege der Glykolyse und des Pentosephosphatzyklus durch verschiedene spezifische Enzyme in mehreren Schritten katalysiert. Um ein Molekül Glukose über den Weg der Glukoneogenese aus zwei Molekülen Pyruvat (Milchsäuregärung → Laktat) zu gewinnen, muss viel Energie (6 ATP) aufgewendet werden ⁵, die z. B. aus der Fettsäureoxidation gewonnen werden kann. Um die Bausteine und die Energie für die Glukoneogenese bereitzustellen, müssen also Proteine aus dem Muskelgewebe und Lipide aus dem Fettgewebe abgebaut werden, und somit kann eine Fastenzeit überbrückt werden.

2.2. Regulation des Glukosestoffwechsels

Grundlage des Lebens ist ein geregelter Fluss der Stoffwechselprodukte durch anabole (aufbauende, auch: antikatabol) und katabole (abbauende) Stoffwechselwege der Zelle. Dies wird durch verschiedene Hormone reguliert. Die Menge des jeweiligen Hormons wird durch Synthese und Sekretion der entsprechenden endokrinen Drüsen, sowie Transportart im Blut und Abbaurate bestimmt. An der Zellmembran angelangt binden die für die Regulation des Glukosestoffwechsels nötigen Hormone an spezifische Rezeptoren und starten mithilfe bestimmter Mechanismen eine Reaktionskette innerhalb der Zelle (Schlüssel-Schloss-Prinzip).

Dabei spielen auch verschiedene Enzyme eine wichtige Rolle. Sie beeinflussen durch Variation ihrer absoluten Menge und Aktivität die erwähnten Stoffwechselreaktionen, die bestimmte im Zytoplasma gelöste, aktivierte Enzyme benötigen um ablaufen zu können. Die enzymatischen Veränderungen werden von Hormonen gesteuert:

Ein Hormon kann auf verschiedene Zellen in verschiedener Art und Weise wirken. Es wird hierbei unterschieden zwischen Sofort- und Langzeitwirkungen der Hormone auf die Zellen der Zielorgane, wobei mit Soforteffekten vor allem Wirkungen auf den Membrantransport (Änderung von Transportgeschwindigkeit für Zucker, Aminosäuren und Ionen) gemeint sind, und Langzeiteffekte vor allem Wirkungen auf die RNA-Synthese im Zellkern bedeuten. Veränderungen der RNA-Synthese haben Veränderungen der Art und Menge der im Zytoplasma vorhandenen Enzyme zur Folge.

Auch Metabolite (Stoffwechselprodukte) beeinflussen die Stoffwechselregulation. Hohe Konzentration an ATP und Zitrat hemmen die Glykolyse, wohingegen AMP, ein Signal für ATP-Mangel, die Glykogenolyse aktiviert und die Glukoneogenese hemmt ⁶.

2.2.1. Insulin

Insulin ist ein Peptidhormon, das in den β -Zellen der Langerhans'schen Inseln im Pankreas (Bauchspeicheldrüse) produziert wird. Dabei wird zunächst im Endoplasmatischen Retikulum aus Präproinsulin (Peptidkette aus 107 Aminosäuren) Proinsulin (81 AS) gebildet, welches im Golgi-Apparat in ein zweikettiges Insulinmolekül (51 AS) und ein biologisch inaktives C-Peptid gespalten wird. Menschliches Insulin besteht aus einer A-Kette (21 AS) und einer B-Kette (30 AS), die durch zwei Disulfidbrücken miteinander verknüpft sind. Die A-Kette besitzt außerdem eine weitere Disulfidbrücke. Das Insulin wird in Sekretionsvesikeln der β -Zellen als Zinkkomplex (Hexamer) in

einer wasserunlöslichen Depotform gespeichert ⁷. Diese Vesikel geben nach Fusion mit der Zellmembran ihren Inhalt in den extrazellulären Raum ab. Dieser Freisetzungsvorgang ist an die Gegenwart von Ca^{2+} -Ionen gebunden ⁷.

Insulinsekretion sowie Biosynthese des Hormons werden durch einen Anstieg der Glukosekonzentration in der extrazellulären Flüssigkeit verursacht und werden in Abhängigkeit von der Glukosekonzentration in zwei Phasen gesteuert. Der erste Insulinpeak ist schon nach einer Minute erreicht und die längere zweite Phase dauert an bis die Glukosekonzentration wieder normalisiert ist.

Auch andere Zucker, Aminosäuren, Fettsäuren, Ketonkörper, das vegetative Nervensystem und gastrointestinale Hormone (Gastrin, Sekretin) stimulieren die Insulinsekretion. Die fördernde Wirkung auf anabole Stoffwechselfvorgänge wie die Glykogenese bei gleichzeitiger Hemmung von Glukoneogenese und Glykogenolyse wird durch eine gezielte Steuerung der Aktivität von Schlüsselenzymen koordiniert.

Insulin fördert die Glykogenese, mehrere Enzyme der Glykolyse, unterdrückt gleichzeitig die Synthese von Schlüsselenzymen der Glukoneogenese ⁶ und hemmt die Glykogenolyse. Ein weiterer entscheidender Mechanismus der Insulinwirkung ist der Membraneffekt, der die Glukoseaufnahme bzw. -verwertung in Leber-, Muskel- und Fettgewebszellen steuert. Diese Organe können Glukose nur in Gegenwart von Insulin aufnehmen, da die Poren, die die Glukose transportieren sich nur öffnen, wenn ein Insulinmolekül an ihren Rezeptor gebunden ist. Andere Organe, wie das ZNS, periphere Nerven, Blutgefäße, Herz, Erythrozyten und Nieren nehmen Glukose insulinunabhängig auf ⁸.

Auch Lipid- und Proteinstoffwechsel werden vom Insulin beeinflusst. Die Insulinsekretion begünstigt die Aufnahme freier Fettsäuren aus dem Blut in die Gewebe und die Aufnahme von Aminosäuren in die Zelle durch Erhöhung der Permeabilität der Zellmembran. Es aktiviert weiterhin die Enzyme der Lipidbiosynthese und fördert die Proteinsynthese.

Eine Insulineinheit entspricht circa 45 μg kristallisierten Insulins, wobei der Tagesbedarf eines gesunden Menschen etwa 40 Einheiten (1,8 mg) beträgt ⁷.

2.2.2. Gegenspieler des Insulins

Glukagon wird in den α -Zellen der Langerhans'schen Inseln gebildet und ist wie Insulin ein Polypeptidhormon. Die Glukagonsekretion wird hauptsächlich durch ein Absinken des Glukosespiegels verursacht. Glukagon ist direkter Antagonist des Insulins und hat entgegengesetzte Wirkung. Es verstärkt die Synthese von Enzymen der Glukoneogenese, unterdrückt die Synthese der Pyruvat-Kinase, ein Schlüsselenzym der Glykolyse, inaktiviert Enzyme der Glykogenese ⁶ und fördert die Glykogenolyse.

Die Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin (Aminosäureabkömmlinge), die u. a. im Nebennierenmark produziert werden, können die schnelle Mobilisierung energiereicher Substrate erreichen, indem sie Glykogenolyse in Leber und Muskulatur sowie die Glukoneogenese in der Leber fördern. Sie wirken in ähnlicher Art und Weise wie das Glukagon und sind auch direkte Antagonisten des Insulins. Die Glukoseaufnahme bestimmter Gewebe wird unter dem Einfluss dieser Stresshormone gehemmt.

Das Wachstumshormon Somatotropin (STH) wird im Hypophysenvorderlappen produziert, ist ebenfalls ein Antagonist des Insulins und führt über eine Verstärkung der Glukoneogenese zum Anstieg des Glukosespiegels.

Somatostatin (Gegenspieler des Somatotropins) ist ein in den Langerhans'schen δ -Zellen und dem Hypothalamus synthetisiertes Hormon, das die vom Glukosespiegel abhängige Insulinsekretion sowie die Freisetzung von Glukagon hemmt:

Die in der Nebennierenrinde gebildeten Glukokortikoide (hauptsächlich Cortisol) führen als Antagonisten des Insulins zu einer vermehrten Bildung der Schlüsselenzyme der Glukoneogenese und der Enzyme des Aminosäure-Abbaus, wodurch die Glukoneogenese-Vorstufen bereit gestellt werden ⁶.

Darüber hinaus können Schilddrüsenhormone zur vermehrten Glukoseneubildung beitragen und auch Östrogene haben eine kontrainsulinäre Wirkung.

3. Diabetes mellitus

Dem Diabetes mellitus liegt eine Kohlenhydratstoffwechselstörung zugrunde, wobei ein absoluter oder relativer Insulinmangel zu einem erhöhten Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie) führt. Aufgrund oben erwähnter Zusammenhänge zwischen Insulin und Lipid- sowie Proteinstoffwechsel ergibt sich eine komplexe Stoffwechselstörung:

3.1. Symptome und Komplikationen

"Diabetes" (griech.: diabanein = durchgehen; röhrenförmiger Stechbecher; Siphon) bedeutet : alles " was der Patient trinkt, wird unmittelbar, als wenn es ein Rohr passiert, ausgeschieden " (Aretaus, 30 n. Chr.) ⁹. "Mellitus" (lat. = honigsüß) bedeutet, daß der Urin des Erkrankten süß schmeckt. Der Name der Krankheit bezeichnet zugleich also das auffälligste Symptom: Die Niere scheidet möglichst viel Zucker mit dem Urin aus, um den erhöhten Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie) wieder zu senken. Da die Menge der im Urin gelösten Glukose eine bestimmte Konzentration nicht überschreiten kann, scheidet der Patient sehr viel Urin aus, was einen übermäßigen Durst verursacht.

Weitere mögliche Symptome der Hyperglykämie sind stetiger Hunger durch mangelnde Glukoseversorgung bei gleichzeitigem Gewichtsverlust. Außerdem kann es zu allgemeinem Unwohlsein, Müdigkeit, Leistungsminderung, körperlicher Schwäche, Immunschwäche, trockener und gereizter Haut, Wundheilungsstörungen, schlecht verheilenden Hautinfektionen und einer gestörten Sehschärfe kommen. Da Zucker auch in den Glaskörper des Auges gelangt und eine stark osmotische Wirkung hat, saugt sich der Glaskörper hierbei mit Wasser voll. Das kann sogar zur vorübergehenden Erblindung führen. Der hohe osmotische Wert der Glukose kann auch zu einem intrazellulären Kaliummangel führen:

Bewusstseinsstörungen und der Bewusstseinsverlust (Coma Diabeticum) aufgrund der Hyperglykämie beruhen oftmals auf einer diabetischen Ketoazidose: Da den Zellen die Glukose fehlt, werden Fettsäuren verbrannt, wobei dann Ketone als Stoffwechselprodukte in die Blutlaufbahn und in den Urin gelangen. Bei anhaltender Hyperglykämie kommt es dadurch zu einer Übersäuerung des Blutes, die letzten Endes zum Koma führt, welches unbeeinflusst meist tödliche Folgen hat.

Wird der Diabetes nicht oder nur unzureichend behandelt, so kommt es bei ständiger Hyperglykämie zu erheblichen Folgeerkrankungen, die schon recht früh im Krankheitsverlauf auftreten können.

Überschüssige Blutglukose lagert sich unter anderem an den Gefäßwänden ab, die sie auf die Dauer zerstört. Auch andere Stoffe - insbesondere Lipide - lagern sich an den Gefäßwänden ab, sodass es zu Gefäßverschlüssen kommen kann. Gefäßerkrankungen werden allgemein als Angiopathie bezeichnet. Hierbei wird unterschieden zwischen der Mikroangiopathie, die die kleinen Blutgefäße betrifft, und der Makroangiopathie, die sich auf die großen Blutgefäße bezieht und das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall bei Diabetikern massiv erhöht. Die Erkrankungen verschiedener Nerven, die als Folgeschäden des Diabetes auftreten können, fasst man zusammen unter dem Begriff Neuropathie oder Polyneuropathie. Häufigste Form der Neuropathie ist das

diabetische Fußsyndrom. Da besonders die Nerven der Füße und Beine funktionsgestört sind, werden Verletzungen und Entzündungen nicht bemerkt. In der Folge kann es zu so schweren Gewebeerstörungen kommen, dass eine Amputation erforderlich wird (ca. 30000 pro Jahr in der BRD).

In den Bereich der Mikroangiopathie gehören die Retinopathie und die Nephropathie. Bei der Retinopathie kommt es zu Gefäßveränderungen am Augenhintergrund sowie zu Blutungen und Ablagerungen auf der Netzhaut. Es entstehen dann neue Gefäße, die auch in den Glaskörper des Auges hineinwachsen und dort zu Blutungen führen können. Die diabetische Retinopathie ist mittlerweile die Hauptursache für Erblindungen. Auch Nierenerkrankungen (Nephropathie) bis hin zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz (Nierenversagen) können Folge einer langfristigen Hyperglykämie sein.

Auch bei der Behandlung des Diabetes mit Insulin oder zuckersenkenden Tabletten (orale Antidiabetika) kann es zu Komplikationen in Form einer Hypoglykämie (Unterzuckerung) oder einem hypoglykämischen Schock (Bewusstlosigkeit durch Unterzuckerung) kommen. Die Symptome der leichten Hypoglykämie werden durch Gegenregulationsmechanismen des Körpers hervorgerufen. Mögliche Symptome hierbei sind Schweißausbrüche, Zittern, Herzklopfen, Heißhunger, Kribbeln der Finger und Lippen, pelziges Gefühl um den Mund, Blässe, weiche Knie, Nervosität, Angst- und Druckgefühl und Kopfschmerzen¹⁰. Die Symptome der schweren Unterzuckerung hingegen werden durch einen Glukosemangel im Gehirn hervorgerufen und können sein: Konzentrationsstörungen, Sprachstörungen, Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen, Verständnisschwierigkeiten beim Lesen oder Zuhören, Sehstörungen und Doppelbilder, Schwindelzustände, Aggressivität oder Albernheit, nächtliche Alpträume und Bewusstseinsstrübung bis hin zu Krampfanfällen und Bewusstlosigkeit¹⁰, aus der ohne fremde Hilfe nicht mehr herausgefunden werden kann.

3.2. Klassifikation des Diabetes mellitus¹¹

Der Diabetes mellitus wird in verschiedene Krankheitsformen unterteilt. Gemeinsam sind diesen die Symptome der Hyperglykämie mit ihren Kurz- und Langzeitfolgen. Sie unterscheiden sich jedoch wesentlich voneinander in den Ursachen, der Behandlung und dem Verlauf der Krankheit.

3.2.1. Diabetes mellitus Typ I

Der Typ-I-Diabetes wird auch als IDDM (Insulin Dependent Diabetes Mellitus) oder als juveniler Diabetes bezeichnet, da er insulinpflichtig ist und sich meist in jungem Alter manifestiert. Diese Krankheit ist ein Insulinmangelsyndrom (absoluter Insulinmangel), das auf einer Autoimmunerkrankung beruht und irreversibel ist. Die krankhaften Immunreaktionen, an denen vorrangig sogenannte T-Lymphozyten und Makrophagen beteiligt sind, richten sich wahrscheinlich gegen natürliche Membranstrukturen der β -Zellen, gegen ungewöhnliche Strukturen auf gestressten Zellen oder gegen Virusantigene auf den Inselzellen¹². Es finden sich im Blut von Typ-I-Diabetikern charakteristische Antikörper (z. B. gegen Inselzellen, Glutamatdecarboxylase und Insulin):

Dauert dieser Zustand an, so kommt es zu einer chronischen, fortschreitenden Entzündung der Langerhans'schen Inseln (Insulinitis), die die Zerstörung der β -Zellen zur Folge hat. Die Krankheit entwickelt sich bei einer genetischen Prädisposition, die durch bestimmte Merkmale der Lymphozytenoberflächenstrukturen (HLA-System) gekennzeichnet ist, im Zusammenwirken mit noch weitgehend unbekanntem Umweltfaktoren. Die Umweltbedingungen (z. B. Nahrung) der ersten Lebensjahre scheinen dabei das individuelle Diabetesrisiko zu erhöhen. Weiterhin wird angenommen, dass eine ernstere Viruserkrankung oder Umweltgifte eine Inselzellentzündung

auslösen. Möglich wäre auch, dass die Insulitis bereits in den ersten Lebensjahren beginnt und negative Umweltbedingungen lediglich den Fortschritt des β -Zellverlustes beschleunigen.

Studien ergaben jedoch, dass sich der Prozess der Zellzerstörung im letzten halben Jahr vor der Manifestation nicht beschleunigt¹³. Letztendlich führt eher der Stress, den eine Viruserkrankung oder belastende Umweltfaktoren auslösen durch eine gewisse Insulinresistenz und somit einen erhöhten Insulinbedarf zur Diabetesmanifestation.

Die klinische Manifestation des Typ-I-Diabetes mit den klassischen Symptomen eines akuten Insulinmangels erfolgt erst nach Zerstörung von 80 - 90 % der β -Zellmasse¹². Nach Beginn der Insulintherapie setzt üblicherweise eine mehr oder weniger starke Remissionsphase ein, in der die Insulinsekretion des Körpers etwas ansteigt. Ursachen dafür sind die Abnahme der Insulinresistenz aufgrund der Normalisierung des Stoffwechsels sowie eine leichte Erholung der Funktion der β -Zellen¹². Auch eine Abnahme der Insulinresistenz und des damit einhergehenden Insulinbedarfs aufgrund einer Reduzierung des Stresses ist denkbar¹³. In den folgenden Jahren kommt die zerstörende Entzündung der letzten noch β -Zellen enthaltenden Inseln zum Ende, und die Insulinproduktion geht auf ein Minimum zurück. Dann können auch die Inselzellantikörper (ICA) kaum mehr nachgewiesen werden.

3.2.2. Diabetes mellitus Typ II

Diverse Defekte und Fehlsteuerungen auf ganz unterschiedlichen Ebenen der Glukose-regulation können für die Entstehung und Entwicklung des Typ-II-Diabetes verantwortlich sein, der ein Stoffwechselsyndrom darstellt. Der Typ II wird auch als NIDDM (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus) bezeichnet, obwohl es auch insulinpflichtige Diabetes Typ II Patienten gibt. Eine weitere Bezeichnung ist der Begriff "Altersdiabetes", der auf die Häufung der Erstdiagnose dieser Form in höherem Alter (> 60) hinweist.

Der NIDDM kann unterteilt werden in den selteneren Typ II a, der durch einen Insulinmangel und einen häufigen Typ II b, der durch eine Insulinverwertungsstörung gekennzeichnet ist. Die betroffenen Patienten sind bei Typ II a normal- bis leicht übergewichtig, während Patienten vom Typ II b deutlich bis massiv übergewichtig sind. Da sich die Diabetes-erkrankung Typ II langsam entwickelt, wird sie meist erst nach Jahren (oftmals anhand der Folgeschäden) erkannt.

Die beim Typ II b vorhandene, genetisch bedingte Insulinresistenz (verminderte Insulinempfindlichkeit des Zielgewebes), die besonders das Muskel- und Fettgewebe betrifft, führt zu einem Hyperinsulinismus: Durch eine verstärkte Insulinausschüttung versucht der Organismus, die Insulinresistenz des Zielgewebes auszugleichen und den Blutzuckergehalt zu normalisieren. Mit der Zeit bleibt diese gesteigerte Insulinsekretion jedoch nicht ohne Folgen. Zum einen fördert sie Adipositas (Übergewicht/Fettsucht), zum anderen findet im Zielgewebe eine sogenannte "down regulation" statt. An der Membran der Erfolgszellen verringert sich die Anzahl der Insulinrezeptoren. Zusätzlich zu der angeborenen, primären Insulinresistenz entwickelt sich so eine sekundäre Insulinresistenz. Biochemisch erklärt sich die Insulin-resistenz durch verschiedene Rezeptordefekte, die derzeit erst teilweise erforscht sind.

Neben den genannten Vorgängen, die sich auf der Rezeptorebene abspielen, werden beim Typ-II-Diabetes auch Störungen im Bereich der Postrezeptorebene, das heißt bei der Aufnahme von Glukose in die Zelle, beobachtet.

Bei Gesunden läuft dieser Vorgang folgendermaßen ab :

Durch die Rezeptorbindung von Insulin wird die Synthese intrazellulärer Glukosetransport-proteine aktiviert. Jene Proteine wandern zur Zellmembran und bilden dort einen Tunnel, durch den der Zucker in die Zelle gelangen kann.

Bei den Typ-II-Diabetikern besteht nun ein Mangel an diesen Transportproteinen. Damit der Blutglukosespiegel von Leber und Pankreas "gemessen" werden kann, muss Glukose mithilfe von Transportproteinen in jene Organe eindringen. Aufgrund des Mangels an Transportproteinen, wird ein niedriger Blutzuckerspiegel gemessen, was die Glukoneogenese und die Glykogenolyse anregt und in der Bauchspeicheldrüse zu einer inadäquaten Insulinsekretion führt. Außerdem kann nur relativ wenig Glukose in die Zielzellen dringen, eine Glukose-Intoleranz, die zunächst durch eine gesteigerte Insulinsekretion kompensiert werden kann, ist die Folge.

Da ein erhöhter Insulinspiegel in Zusammenhang mit einer gestörten, verzögerten Insulinfreisetzung ein Hungergefühl auslöst, wird dadurch die Adipositas weiter begünstigt, was wiederum die Insulinresistenz verstärkt.

Die Kombination von Insulinresistenz, Hyperinsulinismus (à Glukose-Intoleranz), Fettstoffwechselstörung und Hypertonie wird als **metabolisches Syndrom** ("tödliches Quartett") bezeichnet. Wenn Fehlernährung und körperliche Inaktivität hinzukommen, folgt eine manifeste **Glukose-Intoleranz** und damit die **diabetische Stoffwechsellage** mit erhöhten Blutzuckerwerten (Hyperglykämie). Somit ist die zum Teil genetisch prädisponierte Adipositas ein wichtiger Entstehungsfaktor des Diabetes Typ II b. Die Hyperglykämie bewirkt ihrerseits eine weitere Steigerung der Insulinsekretion. Es kommt zur erneuten "down regulation" und der Teufelskreis **Hyperglykämie/Hyperinsulinismus** und verstärkte **Insulinresistenz** schliesst sich. Folglich leiden fettsüchtige Diabetiker unter einem relativen Insulinmangel, obwohl bei diesen Patienten die Insulinspiegel erhöht sind:

Die gesteigerte Insulinsekretion führt auch zu Veränderungen im Fettstoffwechsel und erhöht die Blutfettwerte, wodurch Erkrankungen des Herzens gefördert werden. Koronare Herzkrankheit und Arteriosklerose werden außerdem durch den Bluthochdruck (Hypertonie) begünstigt. Der Hochdruck entsteht unter anderem dadurch, dass der Hyperinsulinismus die Sympathikusaktivität steigert¹⁴.

3.2.3. Sonstige Diabetesformen

Der **MODY** (maturity onset diabetes in young people) stellt eine Unterform des NIDDM dar, der durch familiär gehäufte Genmutationen bedingt ist. In der Regel findet sich beim MODY ein Defekt der Insulinsekretion, der bei einem Teil der Patienten von einer gestörten Glukosemessung der β -Zellen vermittelt wird. Eine genetische Veränderung des Enzyms Glukokinase, das in Leber- und Pankreaszellen freie Blutglukose in Glukose-6-phosphat umwandelt, ist dafür verantwortlich. Da der Erbgang dieser Mutationen dominant ist, ist das Erkrankungsrisiko für Verwandte sehr hoch.

Der **Malnutrition-related Diabetes mellitus** (MRDM) wird aufgrund seines Vorkommens in den tropischen Ländern der Dritten Welt auch als Tropical-Diabetes bezeichnet¹⁵. Er wird unterteilt in zwei verschiedene Formen. Bei der einen kommt es zu einer Pankreatitis (Entzündung der gesamten Bauchspeicheldrüse), die andere Form resultiert aus einer Insulinresistenz. Voraussetzung für das Auftreten des MRDM ist eine schwere Unterernährung.

Der **Gestationsdiabetes** (Schwangerschaftsdiabetes) wird erstmals während einer Schwangerschaft festgestellt und endet nach der Schwangerschaft oder geht in eine manifeste Diabeteserkrankung über. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Hormonelle und metabolische Veränderungen im Verlauf der Schwangerschaft können z. B. eine Insulinresistenz auslösen und Gestationsdiabetikerinnen sind oftmals nicht in der Lage, den erhöhten Insulinbedarf zu decken. Bei schlechten Blutglukosewerten während der Schwangerschaft kann das Kind bleibende Schäden davontragen.

Zu pathologischen Veränderungen der mitochondrialen DNA kommt es beim **mitochondrialen Diabetes mellitus** (MDM). Der molekulare Defekt dürfte zu einer verminderten ATP-Produktion der Mitochondrien der β -Zellen führen und bedingt folglich eine zu schwache und deutlich verzögerte Insulinsekretion auf den Glukosereiz (Stimulus) hin¹⁶.

Sind die Funktionen des Pankreas gestört, so kommt es durch absoluten Insulinmangel zur diabetischen Stoffwechsellage in Verbindung mit Verdauungsstörungen, da das Sekret der Bauchspeicheldrüse Enzyme für die Fett- und Kohlenhydratverdauung enthält. Mögliche Gründe für den Ausfall der Bauchspeicheldrüse sind Pankreatitis (ausgelöst durch Alkoholmissbrauch, erhöhte Blutfettwerte oder ein Gallensteinleiden) oder Operationen, bei denen wegen eines Unfalls oder Tumors das Pankreas entfernt werden musste¹⁷.

Es gibt eine Vielzahl weiterer Diabetesformen, die durch genetisch bedingte Syndrome, genetisch bedingte Veränderungen am Insulin- oder Insulinrezeptormolekül, durch Antirezeptor-Antikörper-Reaktionen, Enzymdefekte, toxische Substanzen oder andere Erkrankungen ausgelöst werden.

4. Behandlungsmethoden

4.1. Behandlungsmethoden für den Typ-I-Diabetes

4.1.1. Insulinpräparate

Zur Insulinsubstitution bei Typ-I-Diabetes und zur ergänzenden Insulinbehandlung beim Typ-II-Diabetes stehen zahlreiche Insulinzubereitungen zur Verfügung. Während früher tierisches Insulin (Rinderinsulin unterscheidet sich in 3 AS, Schweineinsulin in einer AS vom menschlichen Insulin) gespritzt wurde, ist man heutzutage zu enzymatisch (aus Schweineinsulin durch Austausch einer AS) oder gentechnologisch hergestellten Humaninsulinen übergegangen.

Die Insulinpräparationen werden nach ihrer Wirkdauer in kurzwirksame, intermediär- oder mittellangwirksame und langwirksame Insuline eingeteilt. Die nach Entdeckung des Insulins 1922 zunächst ausschliesslich zur Verfügung stehenden Insuline waren Lösungen des unveränderten Insulins (Normal-/Altinsulin) mit kurzer Wirkdauer. Diese Insuline werden nach subkutaner Injektion (ins Unterhautfettgewebe) relativ rasch absorbiert. Der blutzucker-senkende Effekt tritt rasch ein und klingt auch schnell wieder ab. Mehrmalige Injektionen pro Tag waren/sind erforderlich, um eine ausreichende und anhaltende Blutzuckersenkung zu erzielen.

Um die Zahl der Injektionen zu verringern, wurden Verzögerungs- oder Depotinsuline entwickelt, bei denen die Absorption des Insulins aus dem subkutanen Injektionsdepot verlangsamt statt findet. Damit wird über eine längere Zeitdauer eine Insulinspiegelerhöhung im Blut und folglich ein länger anhaltender blutzuckersenkender Effekt aufrecht erhalten.

Langwirksame oder mittellangwirksame Insuline sind Insulin-Zink-Suspensionen, bei denen Zink als Depotsubstanz dient und zur Ausfällung von Insulin führt. Das ausgefällte Insulin geht nur langsam in Lösung und in die Blutbahn, wodurch der lang anhaltende Depoteffekt bewirkt wird. Diese Insuline sollen nicht mit anderen gemischt werden, da die Wirkung des zugegebenen Insulins sowie der Zinksuspension dadurch verändert wird.

Zur Herstellung mittellang wirksamer Insuline wird überwiegend die Mischung mit NPH (Neutrales Protamin Hagedorn) bevorzugt. Diese NPH-Insulinen bestehen zur Hälfte aus Insulin und zur Hälfte aus Protamin (basisches Protein) und haben eine mittelschnelle Auflösungs-geschwindigkeit. NPH-Insuline lassen sich in jedem Verhältnis mit Normalinsulin mischen und passen sich so den individuellen Bedürfnissen des Patienten an. Die Industrie bietet zahlreiche Mischpräparate an.

Einen neuen Aspekt bietet die Möglichkeit, gentechnologisch Insuline herzustellen, die in ihrer Primärstruktur verändert sind und dadurch günstigere kinetische Eigenschaften (verändertes Resorptionsverhalten) besitzen. Normalinsulin bildet in höherer Konzentration Hexamere, die zu groß sind, um rasch in die Kapillaren zu diffundieren. Sie müssen am Injektionsort in besser

resorbierbare Dimere und Monomere gespalten werden. Gentechnologisch gelingt es nun, in ihrer Primärstruktur derart veränderte Insulinanaloge herzustellen, die auch in höherer Konzentration keine Hexamere bilden und somit nach subkutaner Injektion schneller absorbiert werden:

Wichtigstes Beispiel hierfür ist Lispro, bei dem die Positionen B28 und B29 (Prolin und Lysin) vertauscht sind. Da Lispro Trimere bildet, wird es rascher absorbiert, sodass kein Spritz-Ess-Abstand erforderlich ist. Auch Aspart-Insulin (B 28: Asparagin anstelle von Prolin), das sich z. Zt. in der klinischen Erprobung befindet, ist ein schnell wirksames Insulinanalogon.

Ein 24-Stunden-wirksames Insulinanalogon ist das HOE 901, das zum Anfang des Jahres 2000 in den Handel kommen wird. Dieses Analogon ist im sauren Milieu (pH4) löslich und fällt nach subkutaner Gabe im neutralen Gewebe bei pH 7 rasch aus.

4.1.2. Insulintherapieformen

Bei allen subkutanen Applikationen ergibt sich das Problem der Verteilung im Körper. Bei Nichtdiabetikern findet sich die höchste Insulinkonzentration in der Pfortader und eine geringere Konzentration befindet sich im peripheren Gewebe.

Bei subkutan injiziertem Insulin verhält es sich jedoch umgekehrt, was zu Wirkprofilen führt, die bei der Therapie berücksichtigt werden müssen.

CT (konventionelle Insulintherapie)

Grundlage der konventionellen Insulintherapie ist eine zweimalige tägliche Insulingabe. Meist wird eine Mischung aus Normal- und Verzögerungsinsulin vor dem Frühstück und vor dem Abendbrot eingesetzt (Mischungsverhältnisse meist 30/70 oder 50/50). Da bei der CT dem Patienten eine feste Insulindosierung vorgegeben wird, muss der Diabetiker sich mit seinen Mahlzeiten und Lebensgewohnheiten nach dem Wirkungsprofil des eingesetzten Insulins richten.

ICT (intensivierte konventionelle Insulintherapie)

In den meisten Fällen wird bei der intensivierten konventionellen Insulintherapie morgens und immer spätabends vor dem Schlafengehen **Verzögerungsinsulin** (z. B. NPH-Insuline) gespritzt. Diese Insulinmengen werden täglich weitgehend konstant gehalten (**Basalrate**). Zusätzlich werden jeweils vor den Hauptmahlzeiten Normalinsulin oder ein noch kürzer wirkendes Insulinanalogon injiziert. Die Rate wird dabei angepasst an den präprandial gemessenen Blutzuckerwert, an Art und Menge der geplanten Nahrungsaufnahme und an die geplante körperliche Betätigung. Die Gabe von **Mahlzeiteninsulin** zusammen mit einer Insulinmenge zur Korrektur erhöhter Blutzuckerwerte wird als **Bolusgabe** bezeichnet. Bei erhöhter körperlicher Aktivität muss die Insulindosis reduziert werden.

Die ICT ermöglicht dem insulinpflichtigen Diabetiker mehr Flexibilität bei der Wahl von Zeit, Art und Menge der Nahrungsaufnahme. Sie kann aber nur korrekt durchgeführt werden, wenn der Patient vor jeder Injektion den Blutzucker misst und die Bolusrate selbständig anpasst.

Insulinpumentherapie

Aus einer Ampulle, die sich in einer am Körper tragbaren Pumpe befindet, werden Normalinsulin oder Lispro über einen Katheter in das Unterhautfettgewebe abgegeben. Basalraten werden pulsatil (alle 3-4 Minuten wie bei den β -Zellen) abgegeben und lassen sich individuell programmieren. Die Bolusgabe wird vom Patienten individuell und situationsbedingt vor dem Essen abgerufen.

Diese **kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII)** bietet die Möglichkeit den Insulinspiegel und damit den Stoffwechsel weitgehend an die natürliche, kontinuierliche Insulinsekretion anzugleichen.

Bei der **kontinuierlichen intraperitonealen Insulininfusion (CPII)** wird das Insulin in den Bauchraum injiziert, wo es schnell vom Bauchfell (Peritoneum) absorbiert werden kann, direkt in den Portalkreislauf gelangt und der Leber zugeführt wird. Dadurch wird der periphere Hyperinsulinismus reduziert. Aufgrund technischer Komplikationen ist das Prinzip der intraperitonealen Insulinpumpe jedoch nicht praktikabel.

Auch mit **implantierten Insulinpumpen** wird zur Zeit noch experimentiert. Sie weisen noch eine extrem hohe Komplikationsrate auf. Außerdem muss nach Erschöpfung der Batterie das Implantat wieder heraus operiert werden. Neu entwickelte Sensoren zur kontinuierlichen Glukosemessung sollen dabei helfen, den Traum vom künstlichen Pankreas wahr zu machen.

4.1.3. Transplantationen

Patienten, die Transplantate tragen, müssen lebenslang mit einer immunsuppressiven Therapie behandelt werden, da der Körper das Transplantat als körperfremd erkennt und mithilfe der Immunabwehr den Fremdkörper zu beseitigen versucht. Diese Immunsuppression schwächt das ganze Immunsystem und hat daher etliche Nebenwirkungen.

Bekommt ein Diabetiker eine Niere implantiert, so muss er sowieso immunsuppressiv behandelt werden und es ist daher sinnvoll, die Nierentransplantation mit einer Pankreastransplantation zu kombinieren, um die neue Niere vor einer Nephropathie zu schützen. Diese Operation ist jedoch technisch sehr schwierig, aber mittlerweile ist die Erfolgsquote der nach einem Jahr noch funktionierenden Bauchspeicheldrüsen der Erfolgsquote bei Nierentransplantationen ähnlich.

Auch Inselzelltransplantationen werden in wenigen Fällen praktiziert. Die Inseln müssen dabei lediglich in ein Blutgefäß (z. B. Pfortader) gespritzt werden. Lange Zeit bestand das Problem darin, dass für eine Transplantation 500 000 Inseln¹⁸ mühsam isoliert werden mussten. Mittlerweile gibt es automatische Zellsortiermaschinen¹⁸, die dies übernehmen. Es wird versucht, die Immunreaktionen zu vermeiden, indem Inselzellen aus Schweinepankreas implantiert werden, die eine schwächere Immunreaktion auslösen. Ein weiterer Weg besteht darin, die Inselzellen sozusagen in winzige Kapseln zu verpacken, durch deren Poren zwar das Insulin hinaus kann, die Abwehrzellen aber nicht hinein gelangen können¹⁸.

4.2. Behandlungsmethoden für den Typ-II-Diabetes

4.2.1. Gewichtsreduktion

Um das metabolische Syndrom zu bekämpfen, müssen übergewichtige Typ-II-Diabetiker ihr Gewicht reduzieren, indem sie ihre Ernährung umstellen und sich körperlich betätigen. Regelmäßige (tägliche) Bewegung erhöht den Energiegrundumsatz. Jeden Tag 20 Minuten Ausdauersport zu machen ist dabei effizienter als einmal die Woche zwei Stunden lang Hochleistungssport zu betreiben. Wird täglich vermehrt Energie verbraucht, so stellt sich der Körper darauf ein. Grundprinzipien der Diabetesernährung bestehen im Erreichen des Normalgewichtes (nach Body-Mass-Index) und Vermeiden der Hyperglykämien durch fettarme Ernährung, vermehrte Ballaststoffzufuhr, Verteilung der Nahrungsmenge auf mehrere Mahlzeiten und Meiden schnell resorbierbaren Kohlenhydraten. Die Diabetiker müssen also lernen, auf die Bestandteile ihrer Nahrung zu achten und sollten wissen, welche Lebensmittel für sie am besten geeignet sind. Dieses Wissen muss ihnen in Schulungen vermittelt werden.

4.2.2. Orale Antidiabetika (OAD)

Acarbose und Miglitol

Im Dünndarm werden Disaccharide mithilfe von Enzymen (α -Glukosidasen) zu Monosacchariden gespalten. Acarbose, ein biotechnologisch hergestelltes Oligosaccharid, verbindet sich mit α -Glukosidasen. Da Acarbose keine reaktive Gruppe besitzt, kann das Enzym mit seinem aktiven Zentrum keine Reaktion katalysieren und bleibt an das Oligo-saccharid gebunden. Acarbose wirkt also als Inhibitor der α -Glukosidasen und verzögert so die Resorption von Kohlenhydraten im Darm. Miglitol ist eine Weiterentwicklung der Acarbose.

Biguanide

Erste pharmakologische Studien mit Biguaniden wurden bereits in den 20er Jahren durchgeführt. Zwei Biguanide (Synthalin A und B) wurden überwiegend in der Diabetestherapie angewendet. Aufgrund häufiger Nebenwirkungen der Synthaline fanden die Biguanide erst in den 60er und 70er Jahren breitere therapeutische Anwendung.

Durch Substitution der beiden Reste entstanden die drei Biguanidgruppen Buformin, Metformin und Phenformin. Die Reste des Metformins sind zwei Methylgruppen (CH_3)¹⁹. Da bei Diabetikern unter Biguanid-Behandlung häufig Laktatazidosen beobachtet wurden, wurden Buformin und Phenformin 1978 aus dem Handel genommen¹⁹. Metformin blieb im Handel und wird seit einigen Jahren wieder verstärkt eingesetzt. Bei schlechter Nierenleistung oder schwerem Sauerstoffmangel kann auch Metformin eine Laktatazidose auslösen, weshalb zahlreiche Kontraindikationen die Anwendung beschränken.

Der Wirkungsmechanismus der Biguanide setzt an mehreren Punkten an. Sie hemmen die Glukoseresorption und die Glukoneogenese, senken den Lipidspiegel, erhöhen den Glukoseumsatz im Muskel- und Fettgewebe und tragen somit zur Senkung der Blutzuckerwerte und des Übergewichtes bei. Biguanide können nur in Gegenwart von körpereigenem oder zugeführtem Insulin (Kombinationstherapie) wirken.

Sulfonylharnstoffe

1955 wurde bei der Entwicklung von Antibiotika zufällig die blutzuckersenkende Wirkung als Nebenwirkung eines Sulfonamidpräparates entdeckt. Durch Variation der beiden Reste sind inzwischen über 10 verschiedene blutzuckersenkende Sulfonylharnstoffe weltweit im Handel.

Die Wirkung der Sulfonylharnstoffe ist an noch sekretionsfähige β -Zellen gebunden. Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer Stimulierung der β -Zellen zur verbesserten Ausschüttung von Insulin. Die Insulinwirkung selbst bleibt von den Sulfonylharnstoffen weitgehend unbeeinflusst.

Thiazolidindione

Thiazolidindione (auch Glitazone genannt) sind Insulinsensitizer. Sie binden an die Insulinrezeptoren und aktivieren sie. So wird die Insulinresistenz bekämpft, indem das Gewebe für das körpereigene Insulin sensibilisiert wird. Glitazone erhöhen die Glukoseaufnahme und die Kapazität für die Lipidspeicherung und vermindern die Lipolyse, die Verfügbarkeit von freien Fettsäuren sowie die Glukoseproduktion in der Leber, da die Aktivierung der Insulinrezeptoren die Bildung und Aktivierung der am Glukose- und Lipidmetabolismus beteiligten Proteine begünstigt²⁰. Leider haben Glitazone auch eine Adipositas fördernde Wirkung. Zur Zeit sind Thiazolidindione in Deutschland noch nicht verfügbar, aber Rosiglitazone, das zu dieser Gruppe gehört, wird vermutlich Anfang 2000 zugelassen, während Troglitazone im Herbst 1998 kurz vor der Markteinführung wegen schwerwiegender Leberkomplikationen zurück gezogen wurde.

4.2.3. Sekundärversagen

Lässt sich der Blutzuckerspiegel nicht mehr mit Diät und OAD einstellen, so kommt es zum Sekundärversagen. Der Typ-II-Diabetiker wird dann insulinpflichtig. Die Entwicklung des

metabolischen Syndroms, die vorher noch aufzuhalten war, ist dann irreversibel. Besonders Sulfonylharnstoffe beschleunigen das Fortschreiten des metabolischen Syndroms, indem sie die β -Zellen zur vermehrten Insulinausschüttung stimulieren und sie somit ausreizen bis sie nach einiger Zeit kein Insulin mehr produzieren können. Eine vermehrte Insulinsekretion verursacht außerdem Hunger und treibt den Teufelskreis des metabolischen Syndroms voran.

5. Methoden der Glukosemessung

Die vielfältigen Möglichkeiten der individuell angepassten Therapie, die uns heutzutage zur Verfügung stehen, sind nur möglich geworden durch technische Voraussetzungen, die dazu geführt haben, dass der Blutzucker sicher, genau, rasch und für jeden Laien einfach zu bestimmen ist. Anfang der 60er Jahre wurden **Urinteststreifen** eingeführt, mit deren Hilfe der Patient den Harnzucker abschätzen konnte. In den 70er Jahren gab es erste **Blutzuckermessgeräte**, die jedoch relativ groß und in ihrer Bedienung störanfällig waren. Seit Mitte der 80er Jahre gibt es kleine, handliche und weniger störanfällige Geräte, die nach wie vor auf dem **photometrischen Weg** (Photometrie = Lichtmessung) den Blutzuckergehalt bestimmten. Seit Mitte der 90er Jahre wird der Glukosegehalt **elektrosensorisch** bestimmt. Hierbei wird die Veränderung des elektrischen Widerstands analog zum Glukosegehalt genutzt. Glukosesensoren zur kontinuierlichen subkutanen, elektrosensorischen Glukosemessung kommen vermutlich in einem Jahr in den Handel. Zuverlässig funktionierende Geräte befinden sich z. Zt. im Zulassungsverfahren ²¹.

Die Glukosesensoren werden wie Insulinpumpen getragen und eignen sich hauptsächlich zum gelegentlichen Blutzuckertagesprofil, anhand dessen die Insulintherapie optimiert werden kann.

6. Prävention des Diabetes mellitus

Bei Verwandten ersten Grades von Typ-I-Diabetikern kann mittels **Bestimmung von Autoantikörpern** gegen Inselzellen, Insulin und Glutamatdecarboxylase eine Frühdiagnostik erstellt werden (z. B. Screening Neugeborener in Finnland). Werden zwei verschiedene Arten von Autoantikörpern gefunden, so ist die Voraussage möglich, dass mit 50%iger Wahrscheinlichkeit in den nächsten fünf Jahren mit der Manifestation des Diabetes mellitus Typ I zu rechnen ist, falls keine Behandlung erfolgt. Bekommt der Patient **niedrig dosiert Insulin** (u. U. auch nasal), so können die Antikörper abgefangen und die Diabetesmanifestation zumindest verzögert werden.

Um der Entwicklung des Typ-II-Diabetes vorzubeugen, ist es wichtig, die Bevölkerung über die Zusammenhänge und Konsequenzen der Erkrankung aufzuklären. Der Diabetes mellitus ist eine heimtückische Krankheit, da er oft von Vorurteilen belastet ist und als "milder Altersdiabetes" bezeichnet wird. "Mild" ist er aber nur in den Anfangsstadien, in denen seine Entwicklung unter Eigenverantwortung der Patienten aufgehalten werden kann. Da viele Menschen erst eigenverantwortlich handeln, wenn sie unter Symptomen leiden, muss ausdrücklich vor **Folgeerkrankungen** gewarnt werden.

Besonders in intensiven **Schulungen** lernen Diabetiker aller Formen, richtig mit ihrer Krankheit umzugehen, da sie sich selber therapieren und genau über ihre Behandlung Bescheid wissen müssen. Auch in **Selbsthilfegruppen** werden Diabetiker informiert und motiviert, ihre Krankheit nicht zu vernachlässigen.

1989 wurde unter der Schirmherrschaft der WHO (World Health Organisation) und der International Diabetes Federation ein Manifest erlassen (*Deklaration von St. Vincent*), das gezielte Maßnahmen zur Prävention, Diagnose und Therapie des Diabetes mellitus auf europäischer, nationaler und regionaler Ebene vorsieht. Die Ziele sind insbesondere die Verringerung der Häufigkeit des Nierenversagens bei Diabetikern, der diabetischen bedingten Erblindungen, der Zahl

der Amputationen und der diabetisch bedingten Herz-Kreislauf-erkrankungen. Die damals gesetzten Ziele sind jedoch bei Weitem noch nicht erreicht, da viele Ärzte nicht ausreichend informiert sind, Diabetiker ihre Symptome nicht beachten und nicht die Disziplin und Eigenverantwortung besitzen, die zur Diabetesbehandlung nötig sind. Dabei beeinträchtigt die moderne Therapie kaum die Lebensqualität des Patienten, sondern steigert im Gegenteil das körperliche Wohlempfinden und verhindert effektiv Folgeschäden.

In London, Ontario (Kanada), der Stadt, in der Professor Banting 1922 das Insulin entdeckte, steht "The Flame Of Hope", die Flamme der Hoffnung, die so lange brennen wird bis der Diabetes mellitus definitiv heilbar ist.

7. Anhang :

Die Geschichte des Insulins ²²

- 1869 Paul **Langerhans** entdeckt die nach ihm benannten Zellen im Pankreas
- 1899 Oskar **Minkowski** und Joseph v. **Mering** führen in Straßburg erste Experimente mit pankrektomierten Hunden durch.
- 21.06.1906 Georg **Zülzer**, Berlin, injiziert Pankreasextrakte in diabetische Kaninchen und Hunde. Er wagt eine erste Injektion von Pankreasextrakt bei einem fünfjährigen Jungen. Der erfolgreiche Therapieversuch muß mangels Extrakt abgebrochen werden.
- 1910 **Sharpey-Shafer**, Edinburgh, stellt die Hypothese auf, dass bei Diabetikern nur eine einzige Substanz fehlt. Er nennt diesen Stoff "Insulin".
- 1911/12 E.L. **Scott**, Chicago, gelingt die Isolation des inkretorischen Pankreashormons
- 31.10.1920 Frederick **Banting** hat die Idee, das inkretorische Pankreashormon diabetischen Hunden zu injizieren.
- 11.01.1922 Der 14jährige **Leonard Thompson**, der seit 1919 an Diabetes leidet, bekommt in Toronto als erster Patient ein gereinigtes Pankreasextrakt von Rindern mit Erfolg gespritzt.
- 23.01.1923 Unter dem Namen "Isletin" lassen sich F. **Banting**, Charles **Best**, J.J.R. **Macleod** und J.B. **Collip** ihre Entdeckung patentieren, stellen sie aber weltweit kostenlos zur Verfügung.
- Anfang 1923 Die Firma **Eli Lilly**, Toronto, beginnt weltweit mit der ersten industriellen Herstellung von Insulin.
- Dez. 1923 Gemeinsam mit der Fa. Lilly, Toronto, einigt man sich auf den Namen "Insulin" für das neue Hormon.

- 31.10.1923 In Deutschland beginnt die Fa. **Hoechst** mit der Insulinherstellung.
- 1926 Insulin wird als erstes Protein in Reinform von **J.J. Abel** kristallisiert.
- 1936 **H.Ch. Hagedorn** stellt durch Zusatz von Protamin das erste Insulinpräparat mit Depotwirkung her.
- 1938 **Surfen-Insulin** kommt als "**Depotinsulin**" in den Handel.
- Ende der 30er Mit dem Ziel die Injektionshäufigkeit zu verringern, wird die heute "CT" (konventionelle Insulintherapie) genannte Therapieform mit Verzögerungsinsulinen entwickelt.
- 1955 **F. Sanger** gelingt die erste Analyse der Aminosäuresequenz eines Proteins, des Insulins.
- 1963 **Helmut Zahn**, Dt. Wollforschungsinstitut in Aachen, gelingt die erste Totalsynthese des Rinderinsulins.
- 1967 Einführung von "Monospezies-Insulinen" (Schwein oder Rind) wegen allergischer Reaktionen auf Insuline gemischten Ursprungs.
- 1976 **R. Obermeier** und **R. Geiger** gelingt die erste chemische Semisynthese von Humaninsulin aus Rinderinsulin.
- 1977 **Goeddel** stellt als erstes Protein Insulin biotechnologisch her.
- 1982 Weltweite Verbreitung des "**Huminsulins®**", des aus Schweineinsulin biotechnologisch hergestelltem und dem natürlichen Insulin identischen Präparats.
- 1983 **J.P. Palmer** entdeckt die **Insulinautoantikörper**.
- 1989 Die Standardisierung der Antikörpertestung ermöglicht die Frühdiagnostik des Typ-I-Diabetes. Erste **Immuninterventionsstudien zur Prävention** des Typ-I-Diabetes werden begonnen.
- 1993 **P.E. Lacy**, **K. Federlin** und **E.G. Bretzel** führen die ersten erfolgreichen Inselzelltransplantationen am Menschen durch.
- 1996 Einführung des ersten Insulinanalogons "**Humalog®**" (Lispro-Insulin) der Fa. E. Lilly, das schneller wirkt als Humaninsulin.
- 1999 Umstellung der Produktionsanlagen der Fa. Hoechst in Deutschland auf "**Insuman®**", einem völlig biotechnologisch hergestelltem Insulin in Deutschland.
- 2000 Geplante Einführung von "**HOE 901**" und von "**Novorapid®**", einen 24-Stunden wirksamen und einem sehr rasch wirksamen Insulinanalogon der Firmen Hoechst und NovoNordisk.

Medikamentenliste

α -Glucosidase-Hemmer:

Acarbose = Glucobay® (Bayer)

Miglitol = Diastabol®/ (Sanofi)

Sulfonylharnstoffe:

Glibenclamid = Euglucon® (Hoechst)

Glimepirid = Amaryl® (Hoechst)

Repaglinide = NovoNorm® (Novo) (schnell wirksam)

Biguanide:

Metformin = Glucophage® (Bayer), Mediabet® (Medice)

Thiazolidindione (Glitazone):

Rosiglitazone (ab 2000) = Arandia® (SmithKlineBeecham)

Pioglitazon (ab 2000/2001) = Actos® (Takeda)

Troglitazone = Rezulin® (Glaxo)

(nur in USA und Japan zugelassen)

Insulinanaloga:

Lispro (seit 1997) = Humalog® (Lilly)

Aspart (ab 2000) = NovoRapid® (Novo)

HOE 901 (ab 2000) = Glargine® (Hoechst)

Wörterklärungen :

Adipositas: Übergewicht

AMP: Adenosinmonophosphat

anabol/antikatabol: aufbauend

Analogon: ähnlich wirksames Medikament

Angiopathie: Erkrankung der Blutgefäße

Arteriosklerose: Gefäßverkalkung

AS: Aminosäure

ATP: Adenosintriphosphat

Azidose: Übersäuerung des Blutes

BBT: Basis-Bolus-Therapie

Biosynthese: Herstellung eines Stoffes im Körper

Epidemiologie: Lehre von der Krankheitsentwicklung und -verbreitung

Glukoneogenese: Glukoseneubildung in der Leber

Glukose-Intoleranz: verminderte Insulinempfindlichkeit kann noch durch vermehrte Insulinausschüttung kompensiert werden;

Glutamatdecarboxylase: GAD; Inselzellprotein, das Glutaminsäure decarboxyliert

Glykogen: tierische Stärke; wird in der Leber gespeichert

Glykogenese: Aufbau von Glykogen

Glykogenolyse: Abbau von Glykogen

Glykolyse: Abbau von Glukose

Hexamer: Komplex aus sechs Molekülen

Hyperglykämie: erhöhter Blutzuckerspiegel

Hyperinsulinismus/Hyperinsulinämie: vermehrte Insulinausschüttung und erhöhter Insulinspiegel im Blut

Hypertonie: Bluthochdruck

Hypoglykämie: Unterzuckerung

Insulinresistenz: verminderte Insulinempfindlichkeit der Zielzellen

Insulitis: Entzündung der Inselzellen

juvenil: jugendlich

katabol: abbauend

KHK (koronare Herzkrankheit): Erkrankung der Herzkranzgefäße

Laktose: Disaccharid aus Glukose und Galaktose

Langerhans'sche Inseln: in dem Pankreas wie in Inselgruppen angeordnet; bestehen aus α -, β - und δ -Zellen

Lymphozyten: gehören zu den Leukozyten (weiße Blutkörperchen); dienen der Immunabwehr

Metabolisches Syndrom: Adipositas, Hypertonie, Insulinresistenz, Glukose-Intoleranz, Hyperinsulinismus; Vorstufe des Diabetes mellitus Typ II

Monomer: einzelnes Molekül

Neuropathie: Nervenschädigung

Nephropathie: Nierenversagen

NI: Normalinsulin

Pankreas: Bauchspeicheldrüse

Pankreatitis: Entzündung des Pankreas

Pyruvat: Brenztraubensäure; Produkt der anaeroben Glykolyse

Retinopathie: Augenerkrankung, die zur Erblindung führen kann

Saccharide: Zucker

Saccharose: Disaccharid aus Glukose und Fruktose

Trimer: Komplex aus drei Molekülen

VI: Verzögerungsinsulin

Anmerkungen :

¹ <http://medtstgo.ucdavis.edu/endo/lecture/metGlucose.htm>; Glucose and Carbohydrate Homeostasis: Carbohydrate as a Food

² Diabetische Polyneuropathie(CD-Rom). Normaler Kohlenhydratstoffwechsel: Verdauung und Resorption

³ J. Koolman, Taschenatlas der Biochemie, S. 150

⁴ <http://medtstgo.ucdavis.edu/endo/lecture/metGlucose.htm>; Glucose and Carbohydrate Homeostasis

⁵ J. Koolman, Taschenatlas der Biochemie, S. 148

⁶ J. Koolman, Taschenatlas der Biochemie, S. 152

⁷ E. Buddecke, Grundriss der Biochemie, 9. Aufl. S. 331

⁸ Diabetische Polyneuropathie (CD-Rom). Normaler Kohlenhydratstoffwechsel: Insulinwirkung

⁹ <http://www.ummed.edu/dept/diabetes/handbook/chap01.htm>

¹⁰ R. Petzoldt, Sprechstunde Diabetes, S. 75

¹¹ nach Angaben der WHO (World Health Organisation) : Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. WHO Tech. Rep. Ser. (1985)

¹² M. Berger, Diabetes mellitus, S. 209

- ¹³ M. Berger, Diabetes mellitus, S. 211
- ¹⁴ MEDI DIDAC-COLLEG. 10/1995. Diabetes Typ II und metabolisches Syndrom, S. 7
- ¹⁵ M. Berger, Diabetes mellitus, S. 463
- ¹⁶ M. Jaksch, K.-D. Gerbitz, Mitochondrialer Diabetes mellitus, B 1105/Deutsches Ärzteblatt
- ¹⁷ G.-W. Schmeisl, Schulungsbuch für Diabetiker, S. 21
- ¹⁸ G.-W. Schmeisl, Schulungsbuch für Diabetiker, S. 248
- ¹⁹ E. W. Schmitt, Ein neues Prinzip in der Therapie des Diabetes mellitus, S. 56
- ²⁰ J. Nolan, Vielversprechende neue Ansätze in der Behandlung aus: Diabetes Observer
- ²¹ laut persönlicher Mitteilung von Dr. Look. Fa. Medimed. DDG-Tagung 1999
- ²² nach The Little Known History of Insulin und K. Federlin, 75 Jahre Insulin Hoechst

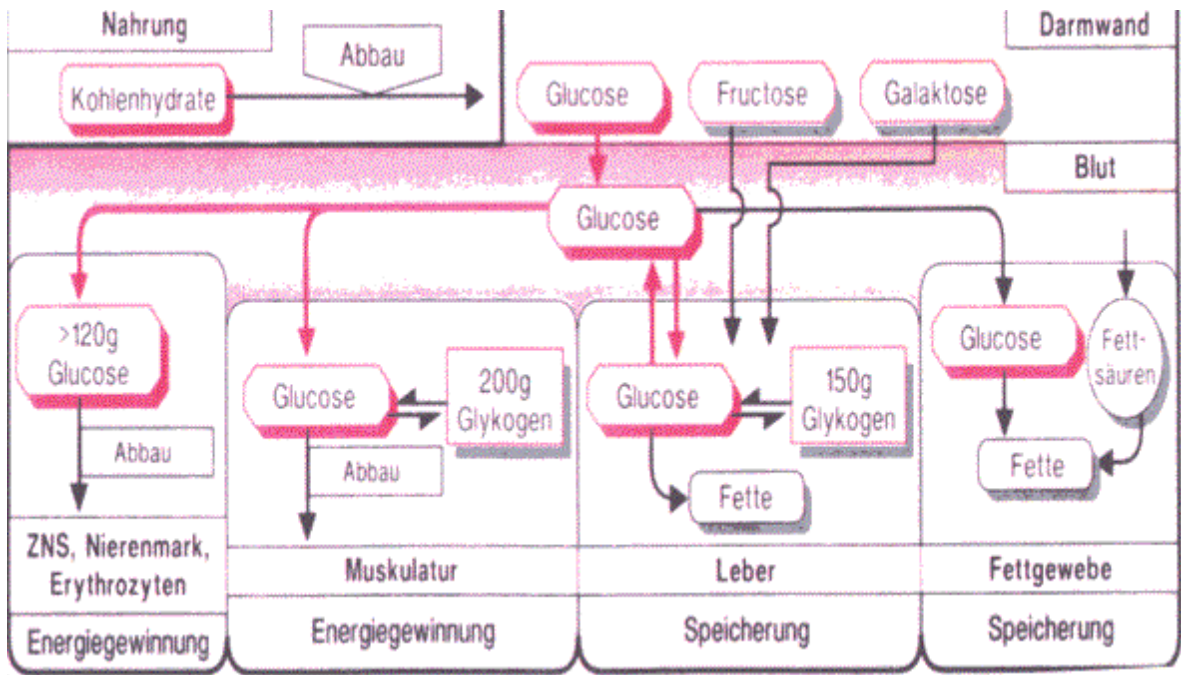
Literaturverzeichnis :

1. Asta Medica AWD (Hg.). Polyneuropathie: Spurensuche und Spurensicherung. Frankfurt, 1998 (CD-Rom)
2. Bayrhuber, Horst und Kull, Ulrich (Hg.). Linder Biologie: Lehrbuch für die Oberstufe. 20. Aufl. Hannover: Metzler, 1989
3. Berger, Michael (Hg.). Diabetes mellitus. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberger, 1995
4. Berger, Michael und Jörgens, Viktor. Praxis der Insulintherapie. 5. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1995
5. Bottermann, P. Insuline.-Präparate-Insulinanaloga, o. O., o. J.
6. Brar, Deepinder.; The Little Known History of Insulin.
7. Buddecke, Eckhart. Grundriss der Biochemie: Für Studierende der Medizin, Zahnmedizin und Naturwissenschaften. 4. Aufl. Berlin, New York: de Gruyter, 1974
8. Buddecke, Eckhart. Grundriss der Biochemie: Für Studierende der Medizin, Zahnmedizin und Naturwissenschaften. 9. Aufl. Berlin, New York: de Gruyter, 1994
9. Disetronic (Hg.). Die H-TRON ® plus: Gebrauchsanleitung
10. Federlin, Konrad. 75 Jahre Insulin Hoechst: Vom Naturstoff zum Designerprotein. o. O.: Hoechst Marion Roussel, o. J.
11. Flörkemeier, Volker (Hg.). Diabetes Typ II und metabolisches Syndrom: Low dose-Metformin-Therapie. MEDI-DIDAC-COLLEG 10/1995

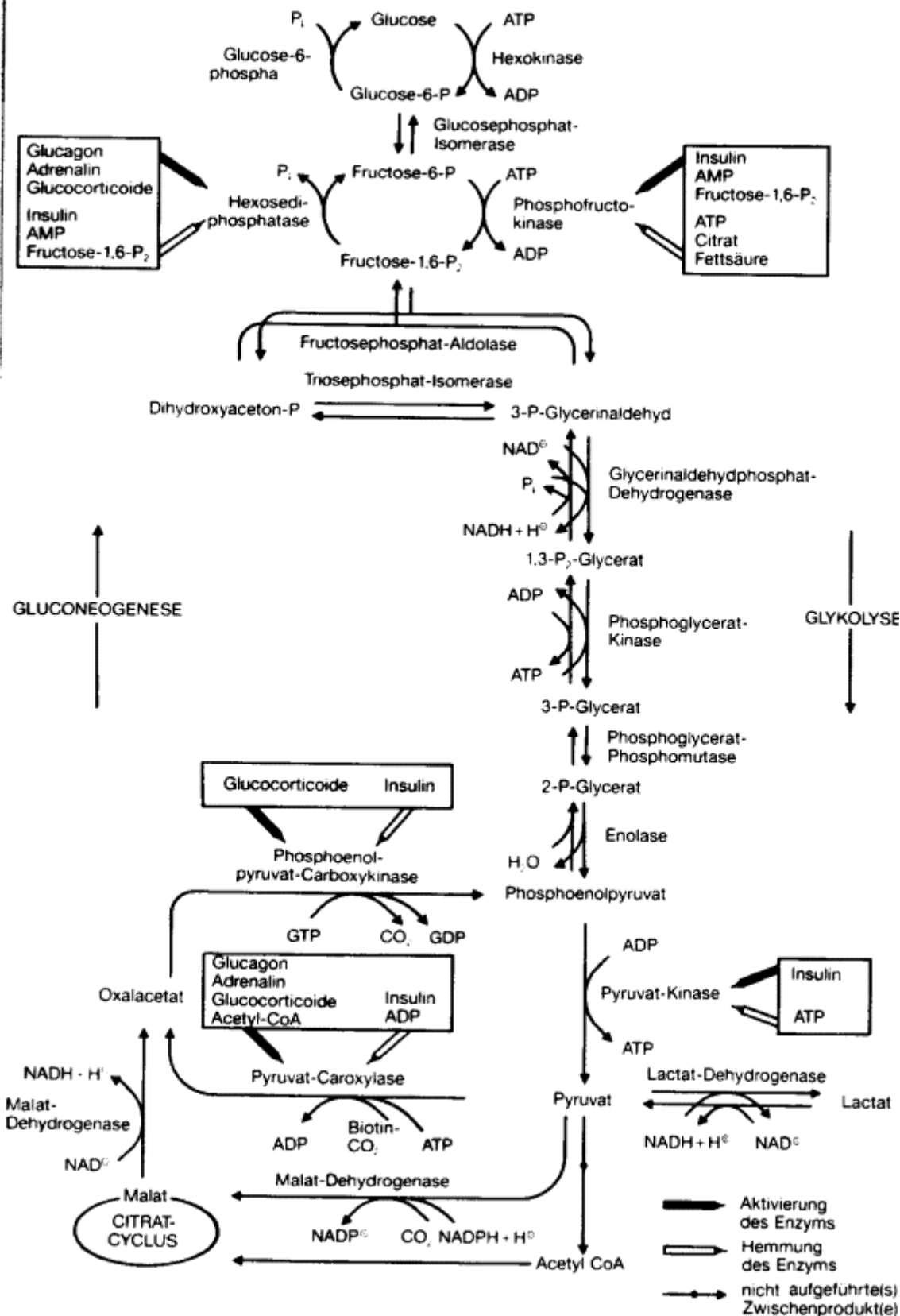
12. Häring, H. Pathophysiologie der Insulinresistenz
13. Hoechst (Hg.). Humaninsulin Hoechst ® (H- Insulin)/ Humaninsulin 100 Hoechst® für OptiPen®: Chemie, Herstellung, Wirkung, Anwendun
14. Hoechst (Hg.). VPD Fortbildung und Kommunikation: Der Insulinmangel
15. Hoechst (Hg.). VPD Fortbildung und Kommunikation: Hormonelle Steuerung des Stoffwechsels
16. Hoechst Marion Roussel (Hg.). HOE 901- das erste langwirksame Insulinanalogon: Aktuelle Beiträge zur klinischen Anwendung. 34. Jahrestagung der Deutschen Diabetesgesellschaft Frankfurt am Main, Mai 1999
17. <http://medtstgo.ucdavis.edu/endo/lecture/metGlucose.htm> Glucose and Carbohydrate Homeostasis
18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/disease/Diabetes.html>; Juvenile onset diabetes
19. Jaksch, Michaela und Gerbitz, Klaus-Dieter. Mitochondrialer Diabetes mellitus. in: Deutsches Ärzteblatt 93, Heft 21, 24. Mai 1996
20. Karlson, Peter. Kurzes Lehrbuch der Biochemie: für Mediziner und Naturwissenschaftler. 9. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1974
21. Koolman, Jan, Röhm, Klaus-Heinrich und Wirth, Jürgen. Taschenatlas der Biochemie. New York: Thieme, 1998
22. Martin, Stephan und Kolb, Hubert. Pathogenese und Immuntherapie des Diabetes mellitus Typ 1. in: Diabetes und Stoffwechsel: Zeitschrift für angewandte Diabetologie. Mainz: Kirchheim, 1/1998
23. Mehnert, Hellmut (Hg.). Diabetologie in Klinik und Praxis. 4. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme, 1999
24. Petzoldt, Rüdiger. Sprechstunde Diabetes: Rat und Hilfe bei allen Fragen von Typ-I- und Typ-II-Diabetikern, Die erfolgreiche Behandlung, Schutz vor Komplikationen. o. O.: Gräfe und Unzer, o. J.
25. Ratzmann, Klaus Peter. Diabetologische Praxis: Leitfaden für den Niedergelassenen Arzt. Mainz: Kirchheim, 1993
26. Rossini, Aldo A., Lundstrom, Ruth und Mordes, John P. <http://www.ummed.edu/dept/diabetes/handbook/chap01.htm>; The Healing Handbook for Persons with Diabetes
27. Scherbaum, W. A. Diabetes mellitus - eine Volkskrankheit !: Informationen für den Laien
28. Schlieper, Cornelia A. Grundfragen der Ernährung
29. Schmeisl, Gerhard.W. (Hg.). Schulungsbuch für Diabetiker. 2. Aufl. Jena, Stuttgart, Lübeck, Ulm: Gustav Fischer, 1997
30. Schmitt, E. W. Ein neues Prinzip in der Therapie des Diabetes mellitus: α -Glucosidase-Inhibition durch Acarbose. Leverkusen: Bayer AG, 1987
31. SmithKlineBeecham Pharma GmbH (Hg.). Diabetes Observer: European Association For The Study Of Diabetes, Barcelona, Nr. 1, 1998

32. Use, Götz. Aktuelles Wissen Hoechst. Reihe Diabetes mellitus: Diabetes-Therapie heute: Ein praktischer Leitfaden in Tabellen. Frankfurt : Hoechst, o. J.

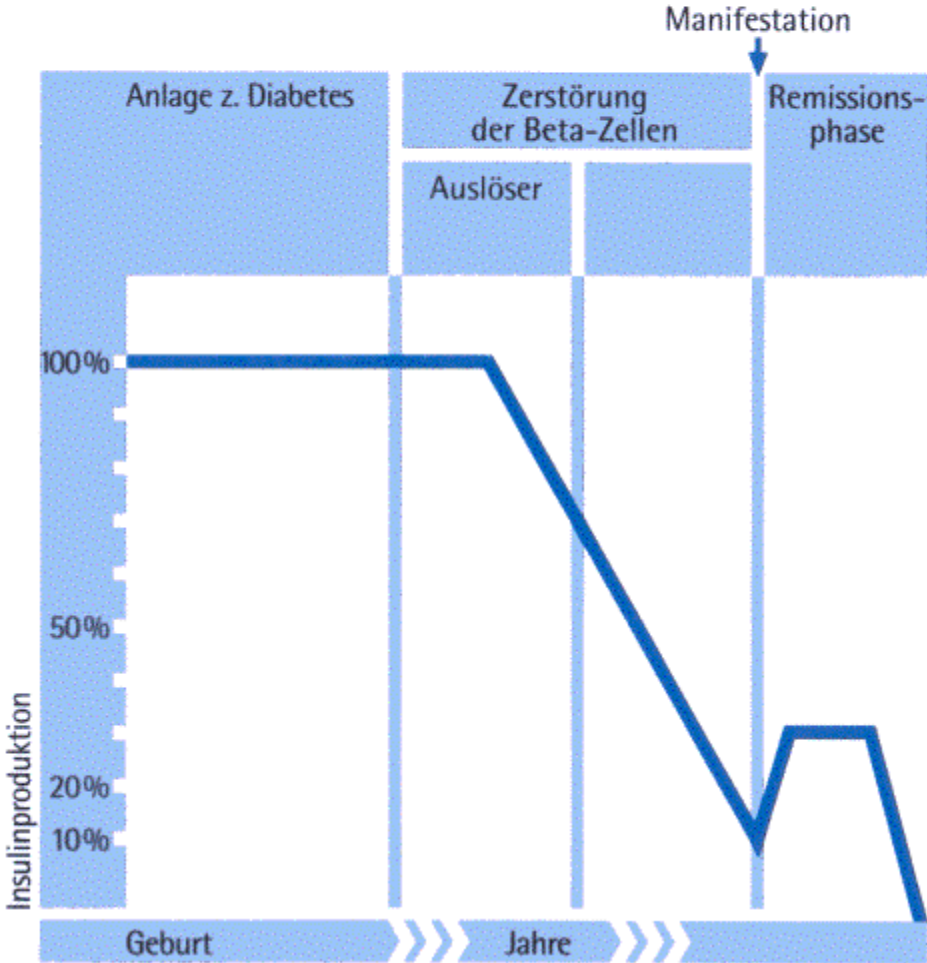
zu den Graphiken



Glucosestoffwechsel

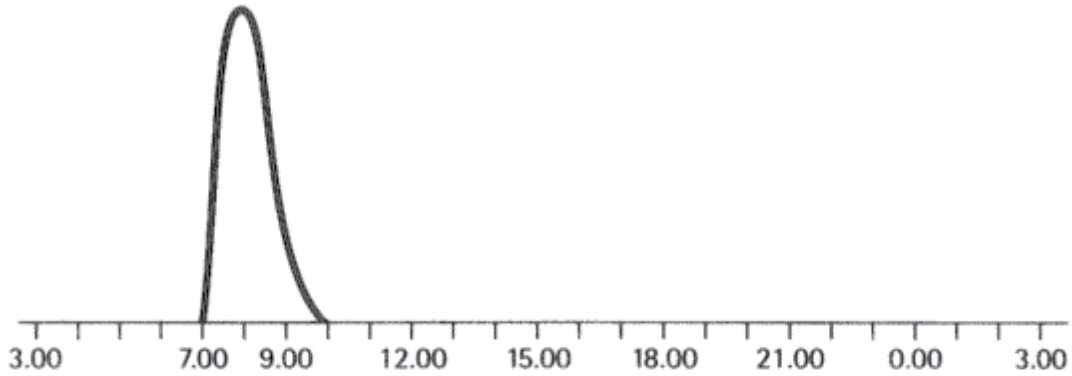


Typ-I-Diabetes

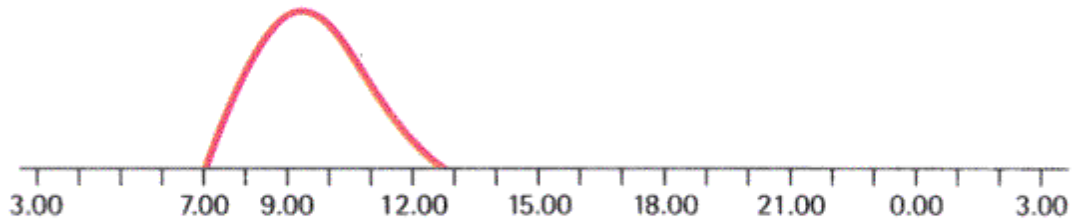


Insulinkurven

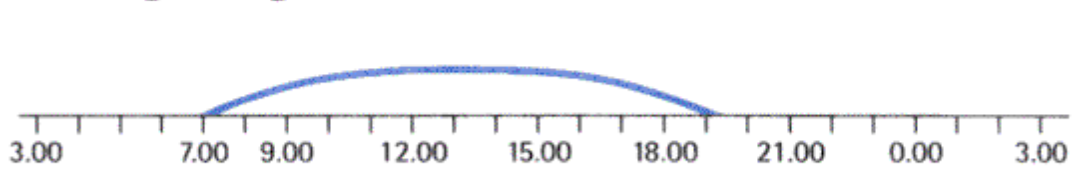
Insulin lispro



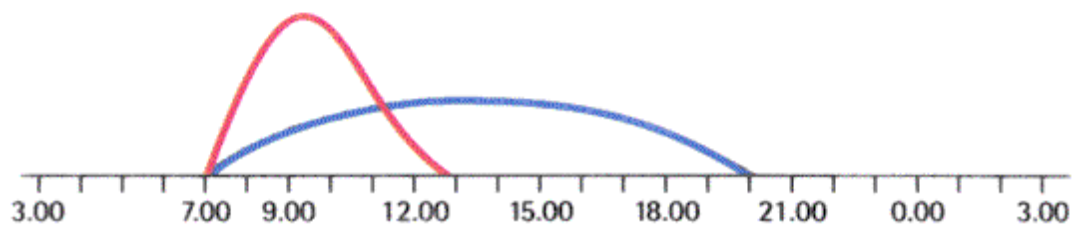
Normalinsulin



Verzögerungsinsulin (NPH)

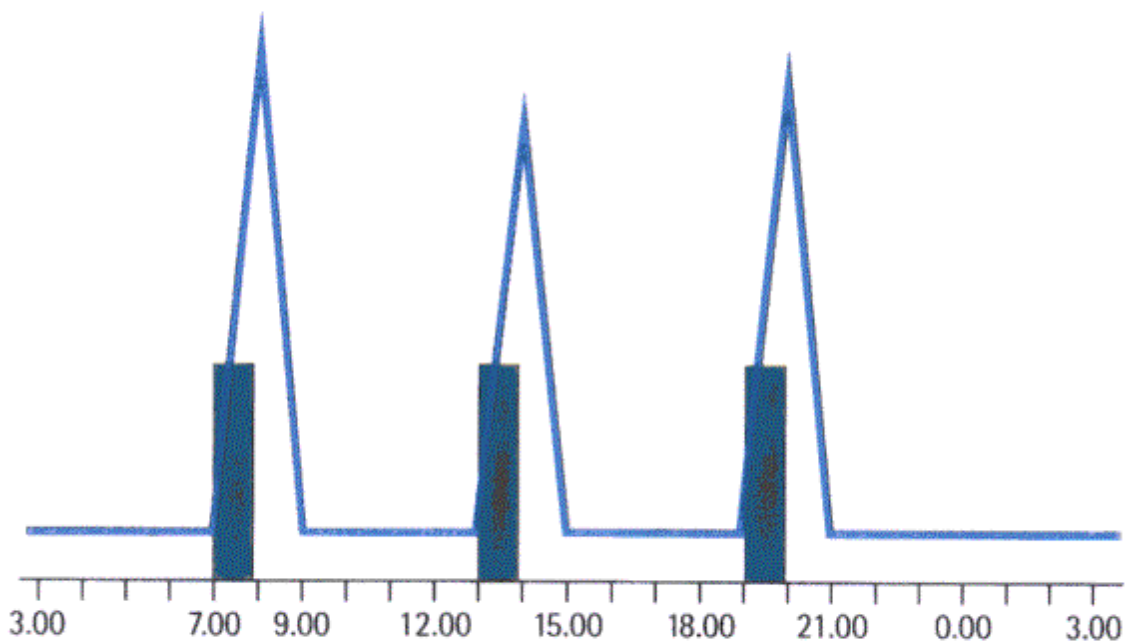


Mischinsulin

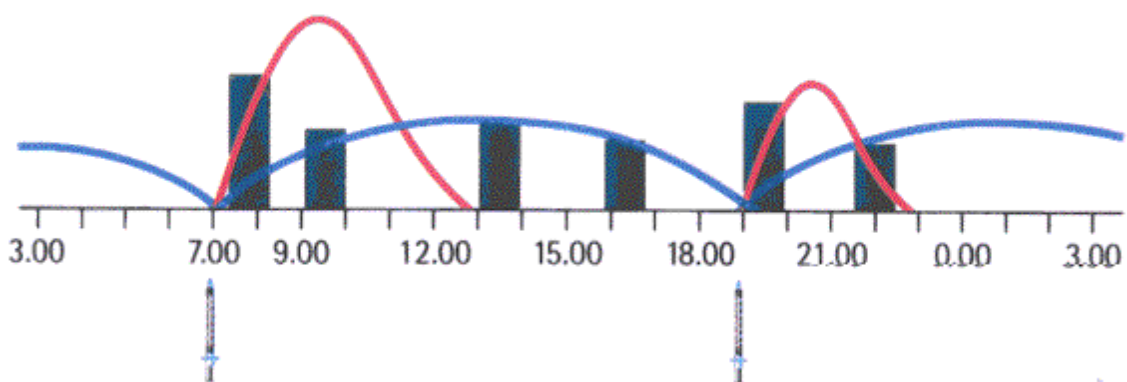


Insulinkurven und KH-Aufnahme

beim Nichtdiabetiker

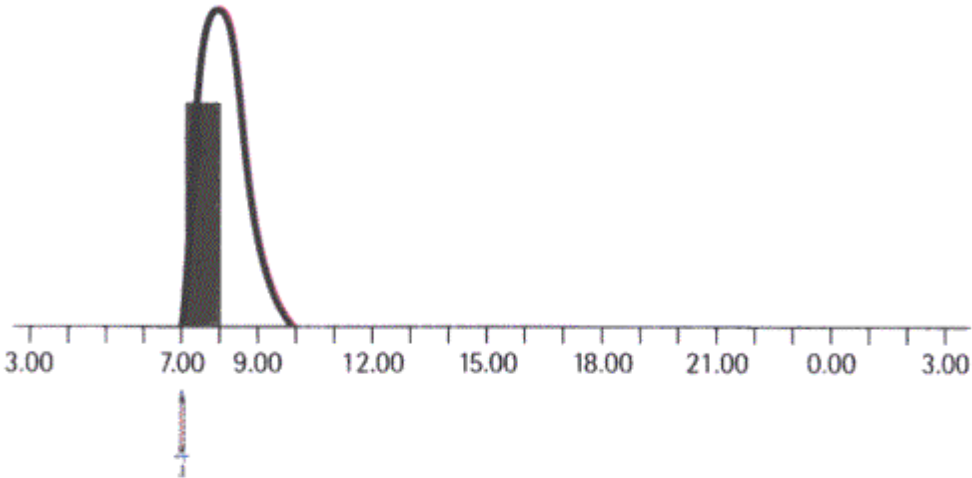


bei 2x Mischinsulin

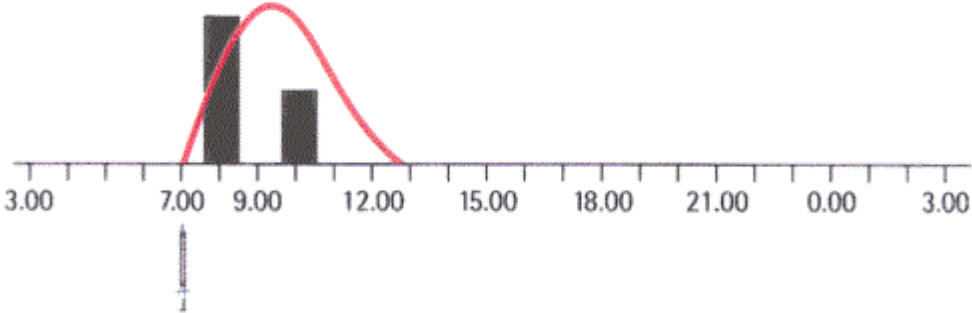


Insulinkurven und KH-Aufnahme

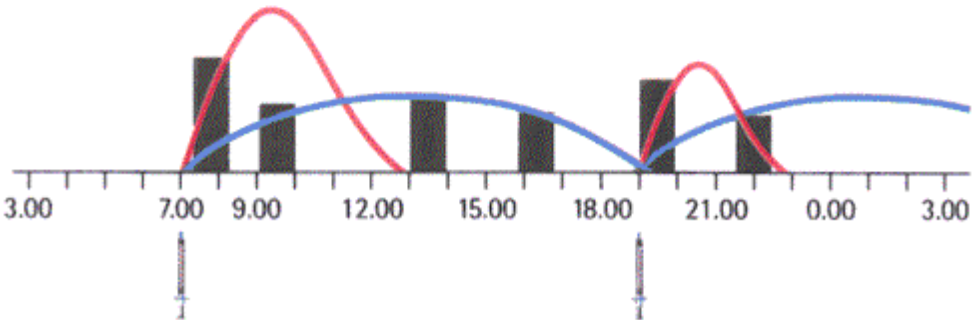
Insulin lispro



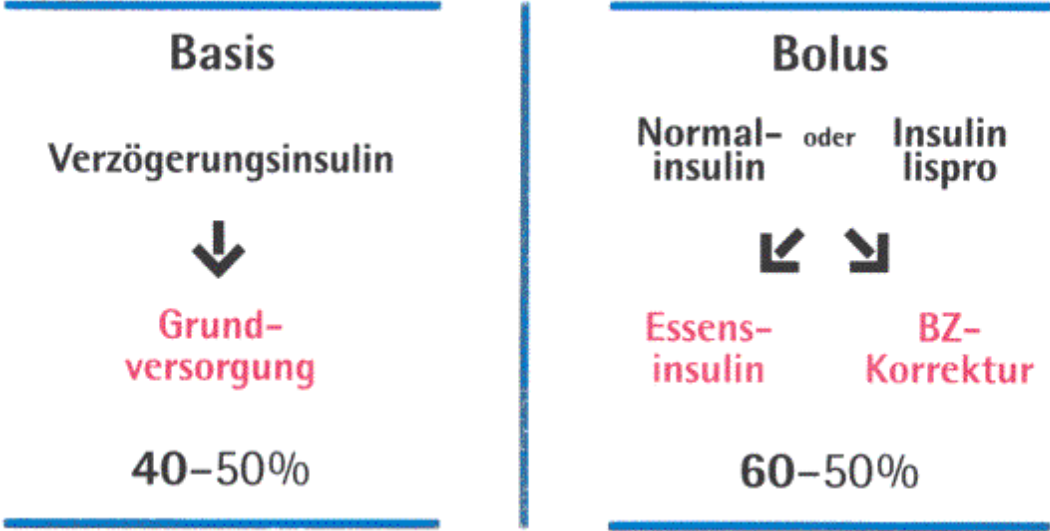
Normalinsulin



Mischinsulin

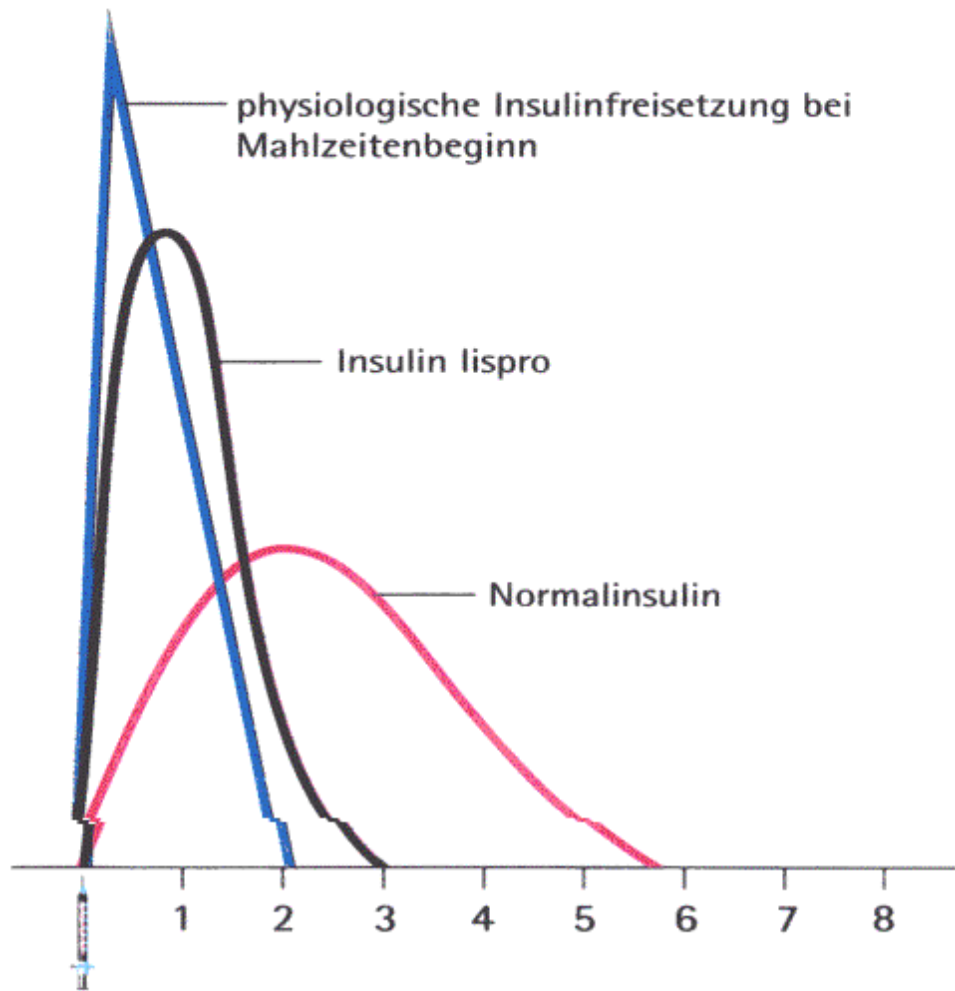


■ Kohlehydrate



getrennter Einsatz

Insulin lispro wirkt schneller als Normalinsulin



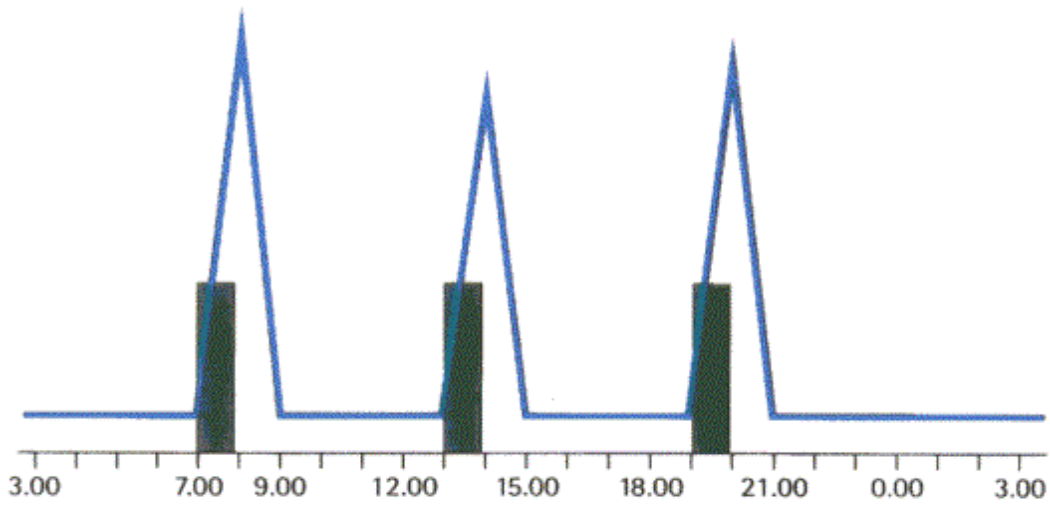
Insulinwirkung

| | Wirkungs- eintritt | stärkste Wirkung | Wirkdauer |
|--|-----------------------|---------------------|-------------------|
| Normal- insulin | nach 10–15 Min. | nach 2 Std. | ca. 4–6 Std.* |
| Insulin lispro | sofort | nach 1 Std. | ca. 2–3 Std. |
| Verzögerungs- insulin (NPH) | nach 2 Std. | nach 4–6 Std. | ca. 8–12 Std.* |

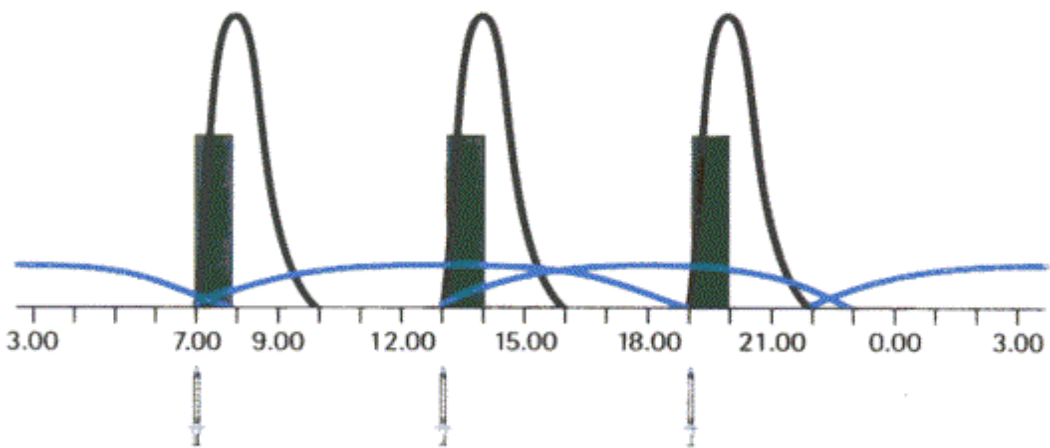
* größere Mengen wirken länger, kleinere kürzer

Insulinkurven und KH-Aufnahme

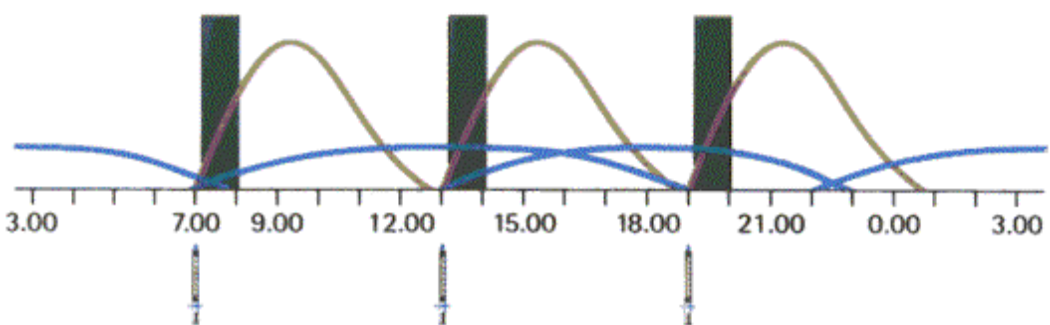
beim Nichtdiabetiker



bei BBT mit LP und VI

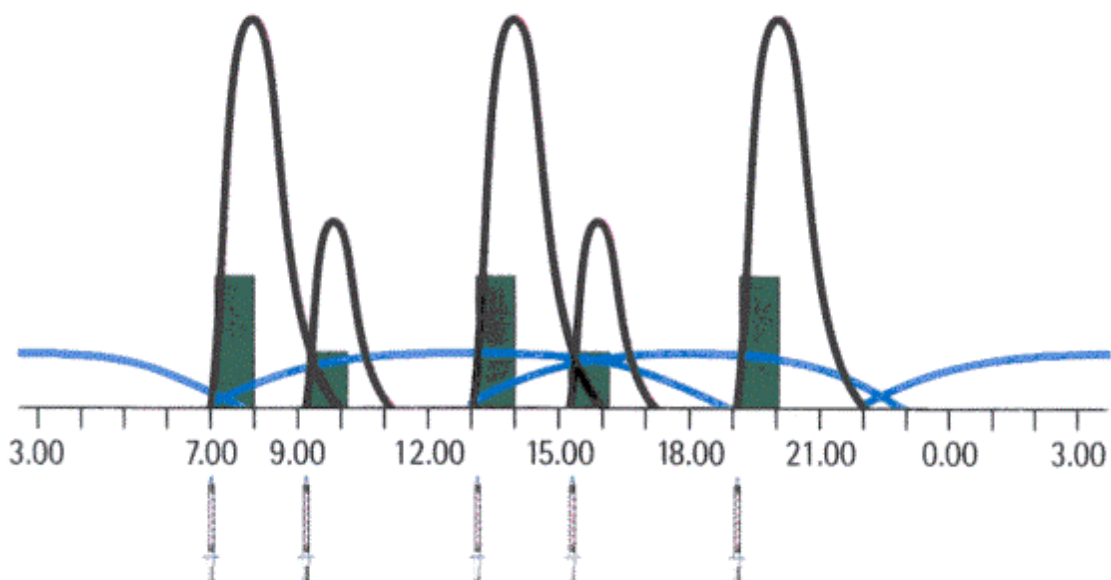


bei BBT mit NI und VI

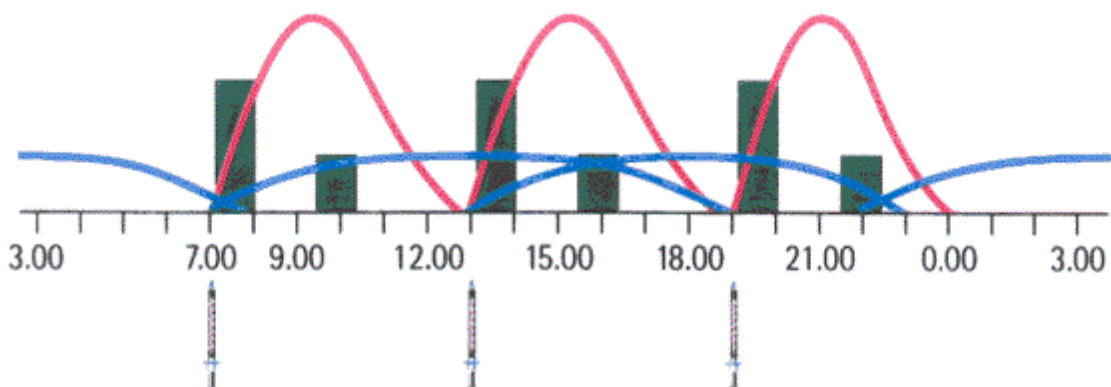


Insulinkurven und KH-Aufnahme

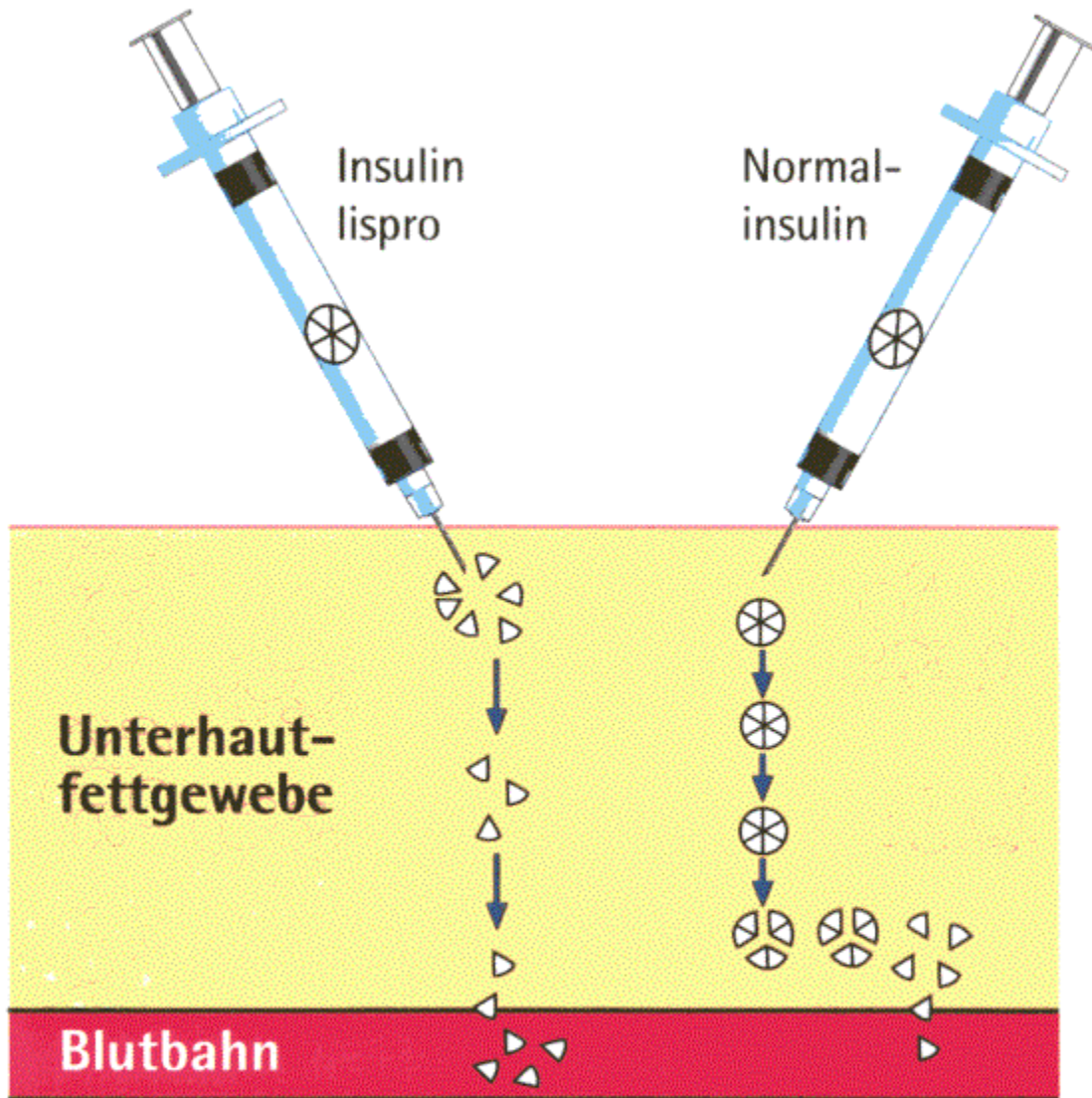
bei BBT mit LP und VI



bei BBT mit NI und VI



Insulin lispro wirkt schneller als Normalinsulin



Die 6er-Gruppe zerfällt **sofort** in einzelne Insulin-lispro-Moleküle

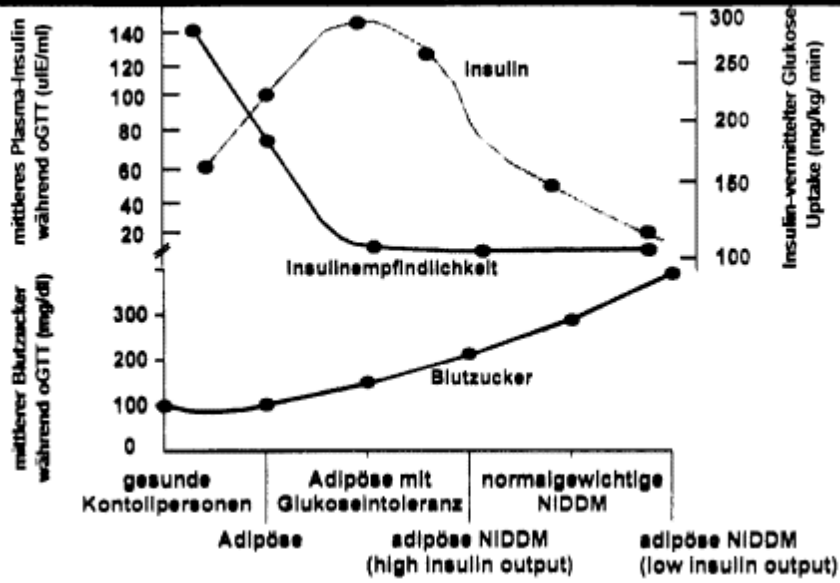
Die 6er-Gruppe zerfällt nur **sehr langsam** in drei 2er-Gruppen und dann in einzelne Insulin-Moleküle

Vergleich Insulin lispro/Normalinsulin

| | Insulin lispro | Normalinsulin |
|---|---|--|
| Wirkbeginn | sofort | nach 10–15 Min. |
| Stärkste Wirkung | nach 1 Stunde | nach 2 Stunden |
| Wirkdauer | 2–3 Stunden | ca. 4–6 Stunden* |
| Spritz-Eß- Abstand? | nein | sinnvoll |
| Zwischenmahlzeit | falls erwünscht separat zu berechnen und spritzen | in die BE Menge zur Hauptmahlzeit einzurechnen |
| Korrektur | nach 2–3 Std. | nach 4–6 Std. |
| Darreichungs- formen | Flaschen U100 Patronen U100 | Flaschen U40, U100 Patronen U100 |
| Mischen mit NPH-Insulin | möglich, aber sofort injizieren (Achtung! Nur mit U100) | möglich |
| Mischen mit zinkverzögerten Insulinen | möglich (Achtung! Nur mit U100) | nicht empfehlens- wert |

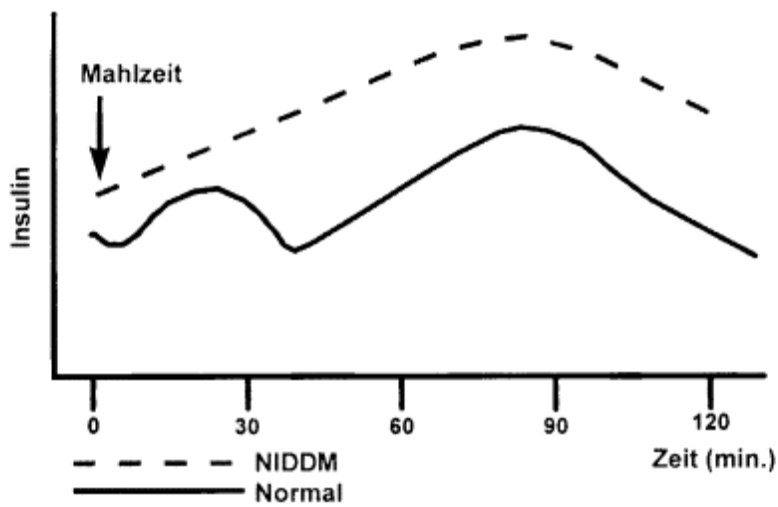
* größere Mengen wirken länger, kleinere kürzer

Beziehungen zwischen Blutzucker, Insulin und Insulinsensitivität (nach DeFronzo)



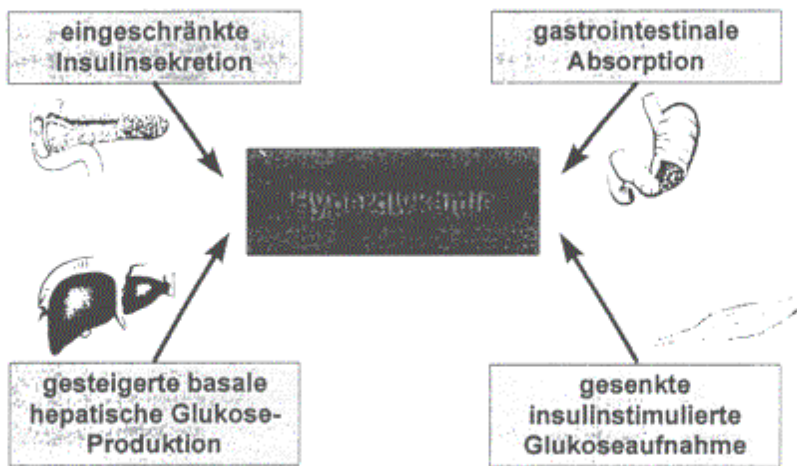
1

Phasen der Insulinsekretion bei Gesunden und NIDDM



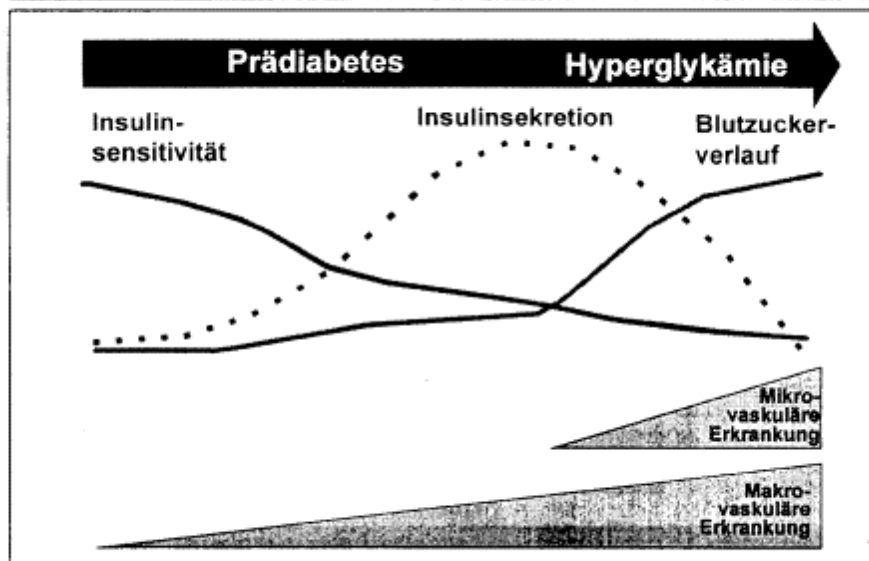
8

Pathogenese des NIDDM



3

Entwicklung des Typ II-Diabetes



nach Janka, H. U., Bremen

19