

# Diabetes mellitus Typ 2: Das Problem heisst Adipositas

RICHARD ALTORFER

Der Diabetes ist in seiner Entstehung viel komplexer als erwartet. Was für eine Rolle spielt das Fettgewebe? Was für eine das Hirn? Fragen, denen wir uns langsam nähern und deren Beantwortung immer auch die Therapie beeinflusst. Immerhin steht eines heute fest: Je früher die Therapie einsetzt, desto erfolgversprechender ist sie.

## Epidemiologie und Epidemie

Die Leute, die es wissen müssen, weil sie tagtäglich damit befasst sind, können es nicht oft und eindringlich genug wiederholen: Der Diabetes mellitus Typ 2 hat epidemische Ausmasse angenommen – bei wachsender Tendenz. Waren vor acht Jahren weltweit noch 135 Millionen Menschen von der Krankheit betroffen, werden es 2025 über 300 Millionen sein. Für diese Entwicklung, so Giatgen A. Spinas in seinem einleitenden Referat, ist in erster Linie die Zunahme von Übergewicht und Adipositas verantwortlich. «Globesity» wird das Phänomen heute genannt:

die Globalisierung der Obesitas. Nicht nur in den Vereinigten Staaten, auch in Europa nimmt, so die Prognosen, die Zahl der Adipösen von 35 Millionen im Jahr 2000 auf 56 Millionen im Jahr 2025 zu. In den USA wird es in 20 Jahren 80 Millionen massiv Übergewichtige geben.

Besonders auffällig ist der Trend bei den Kindern: zwischen 1970 und 1990 hat sich deren Adipositasinzidenz verfünffacht! Wobei alle Untersuchungen zeigen, dass die Adipositas bei Kindern und Jugendlichen direkt mit dem Mass des Fernsehkonsums korreliert. Jene, die vier Stunden täglich vor dem TV-Apparat verbringen, sind zweimal häufiger adipös als jene, deren TV-Konsum nur bei einer Stunde täglich liegt.

Mindestens ebenso bedenklich stimmt die Beobachtung, dass Adipositas und im Gefolge der Typ-2-Diabetes vor allem in den Entwicklungsländern die stärksten Zuwachsraten aufweisen. Am deutlichsten ist die Entwicklung in Asien zu beobachten. In diesen Regionen wird der Diabetes mellitus zu einem volkswirtschaftlichen Problem ersten Ranges.

## Ist das Fett schuld?

Professor Eric Ravussin, ein Schweizer Forscher, zurzeit am Pennington Biomedical Research Center in Baton Rouge, Louisiana, tätig, liess keinen Zweifel daran: Das Fett in Form des Übergewichts eines Grossteils der Bevölkerung spielt eine zentrale Rolle. In allen Regionen der Welt ist zu beobachten, dass die zunehmende Adipositasinzidenz einige Jahre später von einer gesteigerten Diabetes-mellitus-Typ-2-Inzidenz gefolgt ist.

Es ist das «fat at the wrong place», das zum Problem wird: das viszerale Fett vor allem, das Fett in der Leber und das Fett

## Merk-sätze

- Der Diabetes mellitus Typ 2 mit all seinen Facetten ist eine überaus komplexe Erkrankung.
- Die Betazellen des Pankreas sind zwar entscheidend als Produzenten des Insulins. Diese Produktion und vor allem die Wirkung des Insulins an den Organen hängt jedoch vom Zusammenspiel sehr vieler weiterer Faktoren ab.
- Die antidiabetischen Medikamente könnten schon heute fast alle Komplikationen verhindern oder zumindest weit hinauschieben, wenn sie optimal genutzt würden.

in den Muskelzellen und die vom Fettgewebe abhängigen beziehungsweise von ihm teilweise produzierten Hormone: Leptin, Adiponektin, Resistin und – noch spekulativ – Vasfatin. Wo kommt das falsch platzierte Fett her, und warum und wie wird es am falschen Ort abgelagert, eingelagert oder aufgebaut? Neben der vermehrten Aufnahme von Fett mit der Nahrung sind die verringerte Fettoxidation und eine gestörte Adipogenese ursächlich. Dies vor dem Hintergrund, dass ältere Menschen wegen einer reduzierten mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung ohnehin dazu tendieren, mehr hepatisches und intramuskuläres Fett aufzubauen.

Der Zusammenhang zwischen Fett und Diabetes ist pathophysiologisch komplex. Grundsätzlich führt das «falsche» Fett auf

## Diabetes mellitus Typ 2: Das Problem heisst Adipositas



Professor Eric Ravussin



Professor Eleuterio Ferrannini



Professor Thomas A. Buchanan

verschiedenen Wegen zu einer Insulinresistenz. Die fettlose Maus ist dafür ein gut untersuchtes Beispiel. Wird genetisch fettlosen Mäusen Fettgewebe transplantiert, werden sie wegen des vom fremden Fettgewebe blockierten Leptins diabetisch. Erwiesen ist auch, dass intramuskuläres Fett einen direkten Zusammenhang aufweist mit der Insulinresistenz, und zwar unabhängig von Körpergewicht und körperlicher Fitness.

Dass Leptin auch beim Menschen wichtig ist, konnte Ravussin eindrücklich an einer Familie mit Leptindefizit-Syndrom aufzeigen. Die parenterale Applikation von Leptin führte bei drei massiv adipösen Familienmitgliedern innerhalb kürzester Zeit (drei Monate Therapie) zu dramatischen Gewichtsverlusten (rund 50 Prozent). Her-

vorgerufen wurde dieser Gewichtsverlust einerseits durch eine (nicht durch Diätberatung oder andere begleitende Massnahmen induzierte) verminderte Aufnahme von Fett mit der Nahrung sowie durch eine um über 50 Prozent verstärkte Fettoxidation. Um keine ungerechtfertigten Hoffnungen aufkommen zu lassen, betonte Ravussin, dass diese Behandlung bei nicht Leptin-defizitären Patienten ohne Wirkung zu sein scheint.

### Ist das Hirn schuld?

Professor Eleuterio Ferrannini vom CNR Institute of Clinical Physiology in Pisa machte auf die oft verkannte Tatsache aufmerksam, dass Insulinrezeptoren überall vorkommen – auch im Hirn, sowohl in der Glia wie in den Neuronen –, dass Insulin vom Plasma durch die Blut-Hirn-Schranke tatsächlich ins Hirn transportiert wird und dass das Insulin dort auch Wirkung entfaltet. Es beeinflusst im Mittelhirn die Nahrungsaufnahme und den Energiehaushalt, im limbischen System das emotionale Gedächtnis und in den kortikalen Regionen das Langzeitgedächtnis. Damit stellt sich die Frage: Kann man ein Insulinresistenz-Syndrom direkt übers Hirn provozieren? Die provokative Antwort Ferranninis: Ja! Zumindest experimentell ist das möglich. Im Hirn herrscht ein Gleichgewicht von Faktoren, die – einmal aus der Balance geraten – die Ausbildung einer Insulinresistenz begünstigen können.

Ein weiterer interessanter Zusammenhang: Postprandial steigt – wegen des Insulins – die Herzfrequenz an. Dies ist Ausdruck eines Ungleichgewichts zwischen sympathischer und parasympathischer Aktivität. Hinzu kommen tendenziell ein erhöhter Blutdruck, ein gesteigertes Schlagvolumen, ein erhöhter kardialer Auswurf und ein erniedrigter vaskulärer Widerstand – entsprechend dem kardiovaskulären Bild bei Übergewicht. Darüber hinaus wird durch Insulin die Bildung verschiedener Hormone gefördert oder gehemmt: Adrenalin, Noradrenalin, Kortisol, CRH (Corticotropin Releasing Hormone) und Prolaktin steigen an, das TSH sinkt. Mit den Worten von Ferrannini: Insulin ist ein Stresshormon.

Vielleicht sieht die Insulinresistenz deswegen bei verschiedenen Patienten so unterschiedlich aus: weil sie an zahlreichen Orten im Organismus entstehen kann. «Das Hirn», so Ferrannini zum Schluss, «ist zumindest nicht ganz unschuldig».

### The earlier the better

Den praktischen Aspekt, mit Daten untermauert, brachte Professor Thomas A. Buchanan, USC Keck School of Medicine, Los Angeles, in die Diskussion ein. Er betonte ein weiteres Mal: Schlüsselfaktor für den Diabetes mellitus Typ 2 ist – bei genetischer Disposition – die Adipositas. Er stellte aber auch klar, dass die Krankheit eine Entwicklung über viele Jahre durchmacht, weit vor der klinischen Diagnose einsetzt und dann progressiv voranschreitet, mit zunehmendem Ausfall der Betazellen. Betazellfunktionsstörung und Insulinresistenz führen nach Jahren zum diagnostizierbaren pathologischen Glukosetoleranztest und schliesslich zum manifesten Diabetes.

In verschiedenen Studien liess sich gemäss Buchanan nachweisen, dass die Entwicklung beeinflussbar ist. Die Behandlung von nichtschwangeren Frauen mit vorangegangenen Gestationsdiabetes (also Risikopatientinnen für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2) mit Troglitazon in der TRIPOD (Troglitazon In the Prevention Of Diabetes)-Studie zeigte deut-

## Diabetes mellitus Typ 2: Das Problem heisst Adipositas

lich, dass die medikamentöse Therapie den Diabetes zumindest aufhalten kann. Unter Troglitazon entwickelten in dieser Studie innerhalb von fünf Jahren 55 Prozent weniger Patientinnen einen Diabetes als unter Plazebo, das heisst, nur 5,4 statt 12,1 Prozent wurden pro Jahr zuckerkrank. Wie zu erwarten war, erhöhte sich unter dem Glitazon die Insulinsensitivität signifikant gegenüber Plazebo. Nicht ganz erwartet war hingegen, was anschliessend an die Studie folgte. Die Wirkung des Glitazons hielt nämlich über das Studienende hinaus an. Während die jährliche Diabetesinzidenz bei den Plazebo-patientinnen weiterhin hoch war (21%), blieb sie bei den zuvor mit dem Glitazon behandelten Frauen niedrig, nämlich bei 3 Prozent; was einer Risikoreduktion von 92 Prozent entspricht!

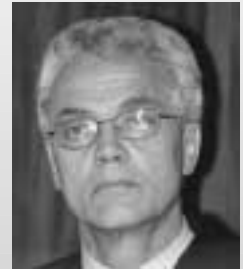
Buchanan resumierte die TRIPOD-Studie: Eine Reduktion der sekretorischen Anforderungen (weniger Insulinresistenz bedeutet einen geringeren Bedarf an Insulin) an die Betazellen erhält die Betazellfunktion und verzögert oder verhindert einen Typ-2-Diabetes.

Mit der Folgestudie TRIPOD II konnte noch etwas Weiteres gezeigt werden: Je früher die medikamentöse Therapie einsetzt, desto besser bleiben die Betazellen vor Überforderung geschützt, beziehungsweise umso mehr Betazellfunktion lässt sich erhalten.

Die Frage, ob die mit Troglitazon erzielten positiven Resultate sich auf die Glitazone generell übertragen lassen, wird sich erst nach Abschluss der laufenden DREAM-Studie mit Rosiglitazon (Avandia®) und der PIPOD-Studie mit Pioglitazon (Actos®) beantworten lassen.

Schon heute muss man allerdings eine den jüngsten Erkenntnissen angepasste therapeutische Strategie formulieren: Gal-

Prof. Dr. med. Giatgen A. Spinas hat einmal mehr – dieses Jahr bereits zum vierten Mal – ein überaus hoch stehendes Symposium mit erstklassigen Referenten aus der ganzen Welt organisiert. Keines mit banalen «Take Home Messages», sondern eines, das anspruchsvolle, aber interessante Referate (und didaktisch brillante Referenten) bot, Einblicke in die Pathophysiologie der Diabetesentwicklung erlaubte und aufzeigte, in welche Richtungen sich die Diabetesforschung bewegt. Dass die Pharmakotherapie im Rahmen des Managements des Typ-2-Diabetes eine wichtige Rolle spielt, ging zwar an diesem Symposium nicht unter, dennoch: eine von den Interessen der Sponsoren (GlaxoSmithKline und Novo Nordisk) wohltuend wenig geprägte Veranstaltung.



Prof. Giatgen A. Spinas

ten früher erhöhte Glukosewerte und ein pathologischer Glukosetoleranztest als Risikofaktoren, so sind sie heute die «Krankheiten», die wir zu behandeln haben. Der Diabetes ist folgerichtig ein Zustand nach verpasster oder verspäteter Therapie. Aber schon morgen, so Buchanan, wird vielleicht die – dannzumal messbare – progressive Betazell-dysfunktion die zu behandelnde Krankheit sein.

### Fazit

Der Diabetes mellitus Typ 2 mit all seinen Facetten ist eine überaus komplexe Erkrankung. Dies ist eine der Einsichten. Die Betazellen des Pankreas sind zwar entscheidend als Produzenten des Insulins. Diese Produktion und vor allem die Wirkung des Insulins an den Organen hängt jedoch vom Zusammenspiel so vieler Faktoren ab, dass es nicht wundert, dass wir die Krankheit bei weitem noch nicht verstehen. Dieser Mangel an Verständnis darf den Praktiker allerdings nicht daran hindern, die heute zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten so gut wie möglich zu nut-

zen und die Behandlungsmassnahmen schrittchenweise den neuen Erkenntnissen der Physiologen anzupassen.

Die antidiabetischen Medikamente könnten, so eine weitere Schlussfolgerung, schon heute fast alle Komplikationen verhindern oder zumindest weit hinausschieben, wenn sie optimal genutzt würden. Optimal heisst heute: So früh wie möglich (was auch bedeutet, die Diagnose so früh wie möglich zu stellen) und so konsequent wie möglich behandeln. ●

*Nach Referaten am «4th National Symposium on Insulin Resistance and its Consequences» vom 8. Mai 2003 in Zürich.*

**Richard Altorfer**

Interessenlage: Dieser Bericht entstand mit finanzieller Unterstützung von GlaxoSmithKline AG. Die Firma hat auf die Berichterstattung keinen Einfluss genommen.