

Diabetes aufgefrischt

Folge 25: Von der Pathophysiologie zur Therapie

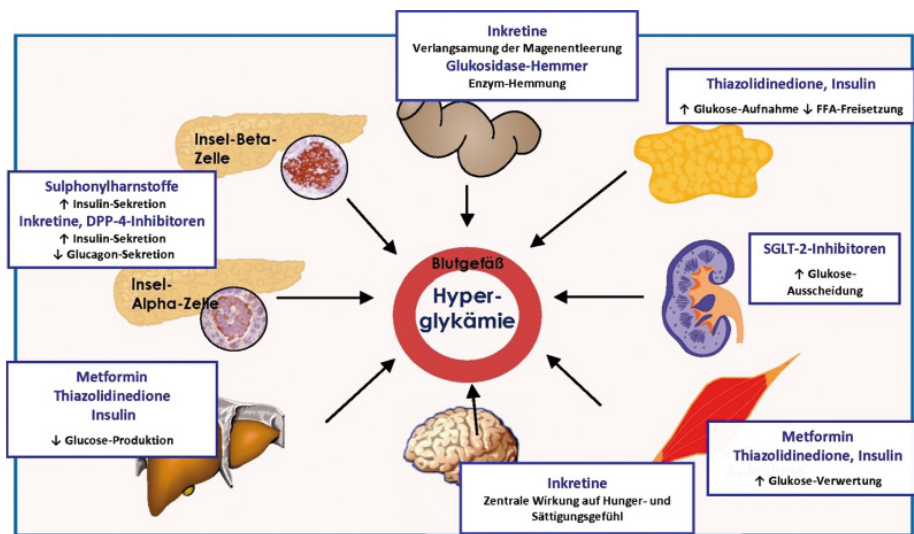


In den letzten Jahren zeigte sich ein erheblicher Erkenntniszuwachs zur Pathophysiologie des Diabetes mellitus. Dies hat das Arsenal der Therapeutika deutlich ausgeweitet. Über Jahrzehnte wurden β -Zelle, Muskel und Leber (das „Triumvirat“ nach DeFronzo) als die entscheidenden Akteure erachtet. Als primäre Ursache des Typ 2-Diabetes wurde

bei dem einen Teil der Patienten ein Defekt der β -Zelle mit gestörter Insulinfreisetzung, bei den anderen (vornehmlich den übergewichtigen Patienten) eine gestörte Insulinempfindlichkeit des Gewebes, u. a. von Muskulatur und Leber, angesehen. Tritt eine der Störungen auf, bedingt sie im Verlauf der Erkrankung automatisch auch die andere. Als dieses

Konzept 1988 publiziert wurde, standen als Therapeutika einerseits Metformin zur Behandlung der Insulinresistenz, andererseits Glibenclamid (als Sulfonylharnstoff) und Insulin zum Ausgleich der unzureichenden Insulinsekretion zur Verfügung.

DeFronzo selbst erweiterte sein Kon-



zept 2009 auf acht Teilaspekte, zum „bedrohlichen Oktet“ („ominous octet“). Die Erkenntnisse hatten sich dahingehend erweitert, dass nicht nur das Triumvirat aus β -Zelle (gestörte Insulinfreisetzung), Muskulatur (erniedrigte Glukoseaufnahme) und Leber (gesteigerte Glukoneogenese) wichtige Rollen einnehmen. In die Genese des Typ 2-Diabetes sind auch die Fettzelle (vermehrte Lipolyse), der Gastrointestinaltrakt (Inkretinmangel / -resistenz), die α -Zelle (vermehrte Glukagonfreisetzung), die Niere (gesteigerte Glukosereabsorption) und das Gehirn (Insulinresistenz mit verstärktem Hunger- und verringertem Sättigungsgefühl) eingebunden.

Aus diesem verbesserten Verständnis heraus entwickelten sich die nun verfügbaren neuen Substanzklassen. Nach den α -Glukosidasehemmern (Darm) und Gliniden (β -Zelle) kamen die Glitazone (Fett, Muskel, Leber). Die Inkretinbasierten Therapeutika wirken sowohl auf die β - als auch auf die α -Zellen des Pankreas, die GLP 1-Analoga zusätzlich auf Darm und Gehirn. Als letzte Substanzklasse sind nun die SGLT 2-Hem-

mer mit der Niere als Wirkort verfügbar.

Ganz aktuell wurde das Bild des „bedrohlichen Oktet“ von Schwartz et al. zu den „ungeheuerlichen Elf“ („egregious eleven“) erweitert. Als neue pathophysiologische Komponenten wurden das Immunsystem (systemische Inflammation), das veränderte Darm-Mikrobiom sowie die gestörte Amylinsekretion der β -Zelle hinzugefügt. Mit Pramlintide ist in den USA bereits ein Amylin-Analagon zugelassen. Immunmodulatoren sowie Pre- und Probiotika sind nun denkbare weitere Therapieansätze. Letztendlich ist der Typ 2-Diabetes ein hervorragendes Beispiel dafür, wie ein sich verbesserndes pathophysiologisches Verständnis einer Erkrankung in neue Therapieansätze und dann in die Entwicklung neuer Substanzklassen geführt, somit die medikamentöse Bandbreite erweitert und eine individualisiertere Therapie ermöglicht hat. ND

Norbert Demandt
Helmut Kleinwechter

diabetologikum kiel
arzt@diabetologikum-kiel.de