

AMB 2008, 42, 60

## **Die Rolle von Lipiden in der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2: Eine Erörterung mit therapeutischen Konsequenzen**

Zu diesem Thema erschien im JAMA ein interessanter Kommentar von R.H. Unger (1). In den USA und in Europa sind zunehmend mehr Menschen adipös als Folge von Überernährung und unzureichender körperlicher Bewegung. Parallel dazu nehmen Inzidenz und Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 (DM 2) zu. Zwei drastische Beispiele zeigen die entscheidende Bedeutung des Übergewichts für die Manifestation des DM 2:

- Im US-Staat Arizona und in den Bergen Nord-Mexikos leben Pima-Indianer mit erheblichem genetischem DM 2-Risiko. Die Prävalenz des DM 2 ist bei den meist überernährten in den USA lebenden Indianern über 30%, während sie bei den infolge einer frugalen Diät schlanken mexikanischen Indianern < 10% ist (2).
- Viele extrem adipöse Menschen, bei denen zur Gewichtsreduktion das Magenvolumen chirurgisch reduziert wird (bariatrische Chirurgie, z.B. „gastric banding“), haben einen DM 2. Nach drastischem postoperativem Gewichtsverlust verschwindet der manifeste DM bei über 70% der Patienten (3).

Bei adipösen Nicht-Diabetikern ist die Plasma-Insulinkonzentration meist erhöht, sowohl nüchtern als auch postprandial. Sie benötigen also zur Erhaltung der Euglykämie mehr Insulin, ein Zustand, den man Insulinresistenz nennt. Auch übergewichtige Patienten mit DM 2 haben trotz Hyperglykämie initial meist erhöhte Insulinkonzentrationen im Plasma. Die Ursache der Hyperinsulinämie und Insulinresistenz bei Zunahme der Körperfettmasse war lange ein Rätsel. Das Fettgewebe sezerniert selbst einige Peptide (Leptin, Resistin, Adiponectin), die die Wirksamkeit von Insulin behindern. Eine wichtigere Rolle scheinen aber bei Adipösen außerhalb des Fettgewebes (ektop), z.B. in Muskeln und Leber, abgelagerte Lipide und freie Fettsäuren (fFS) im Plasma zu spielen. Die Plasmakonzentration fFS ist bei Adipösen und bei DM 2 erhöht. fFS hemmen die Glukoseaufnahme in den Muskel dadurch, dass sie die durch Insulin bewirkte Translokation des Glukosetransporters GLUT 4 in die Plasmamembran hemmen. In der Leber, wo Insulin postprandial normalerweise die Glukoneogenese und Glykogenolyse unterdrückt, wird durch fFS dieser Insulineffekt ebenfalls behindert. Die verminderte Glukoseaufnahme in

Muskelzellen und die behinderte Unterdrückung der hepatischen Glukoseproduktion sind die wichtigsten Ursachen der Hyperglykämie bei Diabetikern.

Bei länger bestehendem DM 2 nimmt die Insulinsekretion meist ab. Als Ursache hierfür wird u.a. die Hyperglykämie angesehen, die die Betazellen des Pankreas schädigt („Glukosetoxizität“). Lee et al. zeigten jedoch schon 1994, dass sich bei adipösen diabetischen Ratten auch in den Pankreasinseln ektope Lipide anhäufen, die zu einer toxischen Destruktion von Betazellen führen können (4).

Da die Lipogenese im Fettgewebe und in der Leber durch Insulin gefördert wird, sollte bei Insulinresistenz eigentlich weniger Fett in diesen Organen akkumulieren. Paradoxerweise stimuliert Insulin aber einen Transkriptionsfaktor (SREBP-1c), der die Lipogenese fördert (5), d.h. der lipogenetische Effekt von Insulin ist von der Resistenz ausgespart.

Die pathogenetische Beziehung zwischen einer erhöhten Energiebilanz und DM 2 scheint folgende Sequenz zu haben: Kalorischer Überschuss → Hyperinsulinämie als Folge erhöhter fFS → vermehrte Fettsynthese → ektope Fettablagerung (Muskel, Leber) → Hyperglykämie, verstärkt durch spätere Betazell-Lipotoxizität. In diesem Lichte könnte man teleologisch die verminderte Glukoseaufnahme in die Zellen als eine kompensatorische Anpassung sehen, durch die weniger lipogenes Substrat (Glukose) in die Zellen aufgenommen wird, jedoch um den Preis der Hyperglykämie.

Die therapeutischen Konsequenzen dieses Konzeptes sind nahe liegend: *Erste* Priorität muss die Beseitigung der positiven Energiebilanz durch Ernährungsumstellung und vermehrte Muskelarbeit haben. Muskelarbeit vermindert zudem die Insulinresistenz in den beteiligten Muskeln. Ziel soll bei adipösen DM 2-Patienten die Gewichtsabnahme sein, um welchen Betrag auch immer. Auch die Verhinderung einer weiteren Gewichtszunahme ist schon ein Erfolg. An *zweiter* Stelle steht im Rahmen einer pathophysiologisch sinnvollen Therapie zunächst nichts. An *dritter* Stelle kommen Medikamente, die die Verminderung des Körperfetts erleichtern, z.B. Metformin. Hier kämen auch Appetitzügler und Verdauungshemmer wie Orlistat und Alpha-Glukosidase-Hemmer in Betracht, doch haben sie alle im AMB mehrfach besprochene UAW. Thiazolidindione (Glitazone) verbessern zwar die

Insulinresistenz, haben aber ebenfalls bedenkliche UAW und sind sehr teuer. Im Lichte dieses Konzepts kommen Insulinstimulanzien wie Sulfonylharnstoffe oder Glinide und auch Insulin selbst nicht gut weg. Bei Patienten mit bereits hochgradig reduzierter Insulinsekretion führt natürlich kein Weg an einer Insulintherapie vorbei. Auch gibt es ältere, meist nicht oder wenig übergewichtige DM 2-Patienten, die einen primären Insulinmangel haben, verursacht durch erst später manifestierte genetische Defekte oder durch Inselzell-Autoantikörper wie beim DM Typ 1. Für solche Patienten ist die Insulintherapie eine echte Hormonsubstitution. Die von uns kürzlich besprochene ACCORD-Studie (6) hat gezeigt, dass eine forcierte Normalisierung des HbA1c-Werts bei meist übergewichtigen DM 2-Patienten zu einer höheren Sterblichkeit führt im Vergleich mit dem Ziel, einen HbA1c-Wert von ca. 7% zu erreichen. Der Grund der häufigeren Todesfälle ist noch unklar. Als nächst liegende Ursache kommen Hypoglykämien infrage, jedoch könnte auch eine durch die Insulintherapie weiter geförderte ektope Fettablagerung in Muskeln, Herz und Leber eine Rolle spielen.

**Fazit:** Die „lipozentrische Theorie“ des Diabetes mellitus Typ 2 b basiert u.a. auf der Beobachtung, dass die hyperglykämische Störung bei übergewichtigen DM 2-Patienten nach Gewichtsabnahme voll in Remission gehen kann. Primäres Ziel der Therapie muss deshalb eine Reduzierung der Körperfettmasse sein (s.a. 7).

### **Literatur**

1. Unger, R.H.: JAMA 2008, **299**, 1185.
2. Ravussin, E., et al.: Diabetes Care 1994, **17**, 1067.
3. Dixon, J.B., et al.: JAMA 2008, **299**, 316.
4. Lee, Y., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, **91**, 10878.
5. Shimomura, I., et al.: Mol. Cell. 2000, **6**, 77.
6. Gerstein, H.C., et al. (ACCORD = **A**ction to **C**ontrol **C**ardi**O**vascular **R**isk in **D**iabetes): Am. J. Cardiol. 2007, **99**, 34i; s.a. AMB 2008, **42**, 27 und AMB 2008, **42**, 59.
7. Erdmann, J., et al.: Med. Welt 2008, **59**, 83.