

Diabetes

Physiologie, Pathophysiologie

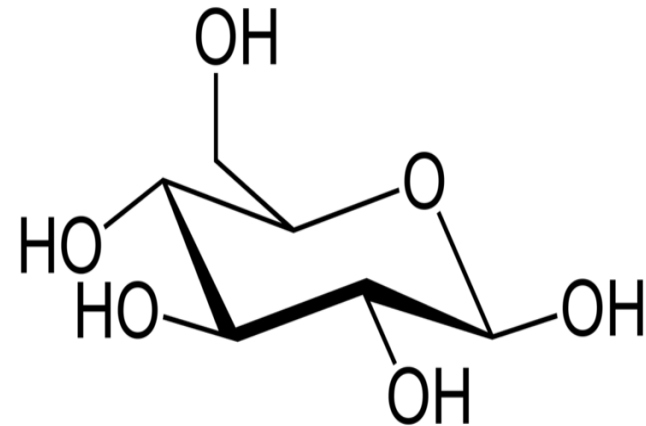
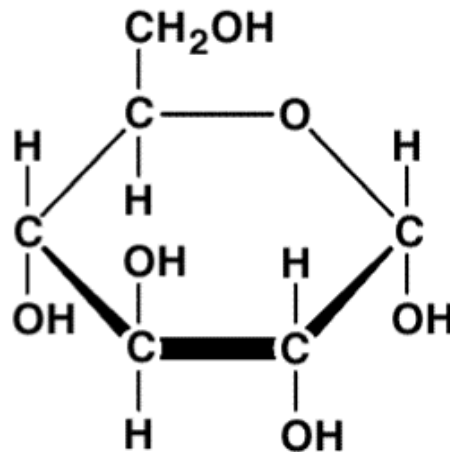
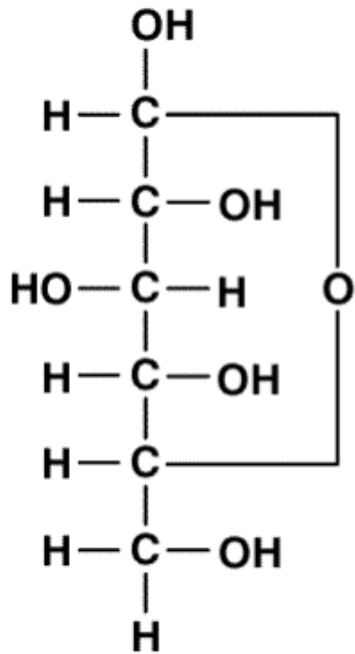
Emanuel Christ
Leiter Interdisziplinäre Endokrinologie
Universitätspoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie
und Metabolismus
Universitätsspital Basel

Physiologie

Lernziele

- Physiologie des Zucker (Kohlenhydrat-SW)
 - Glykogen-, Glykogenolyse, Glukoneogenese
- Insulin und seine Wirkungen
- Endokrine und exokrine Pankreas
- Pathophysiologie des Zuckers (Kohlenhydrat-SW)
- Pathophysiologie des Insulins
 - T1D
 - T2D
- Was ist der glykämische Index
- Was ist das HbA1C

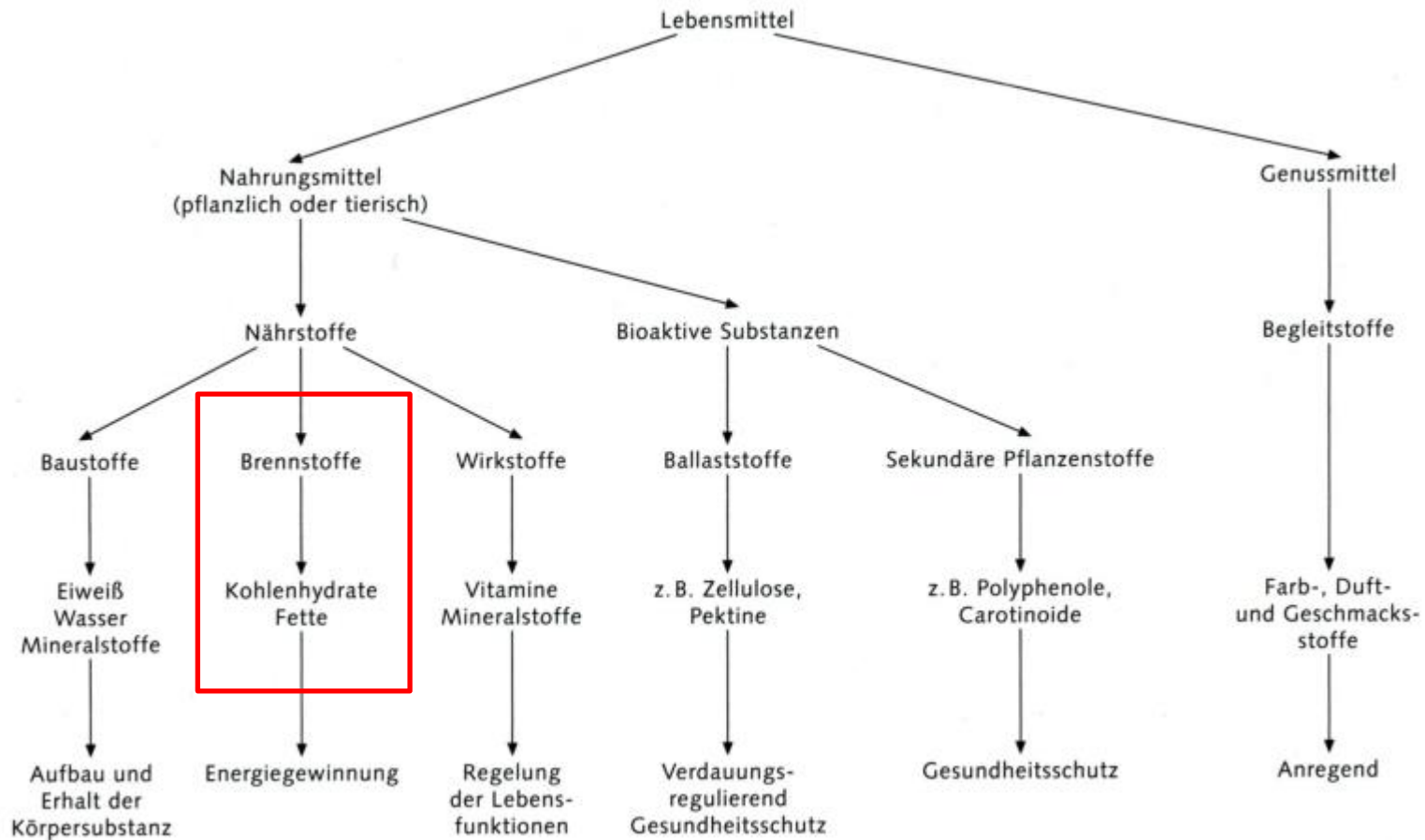
Was ist Glucose ?



Glucose

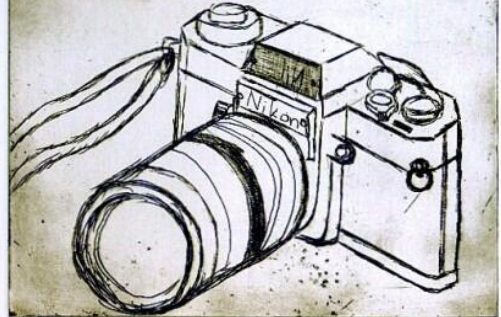
Woraus entsteht Glucose?

exogene Zufuhr



1g Fett = 9 kcal
1g CHO/EW = 4.5kcal

Konzentration = Photo



P/A

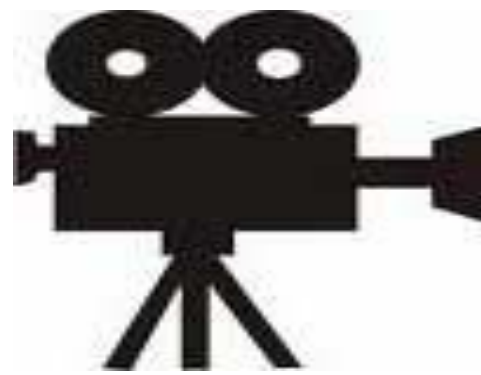
(Antony van Leeuwenhoek)

Exogen

Endogen: GN/GgL

Glucose
mmol/L
mg/dL (:18)

Elimination



Stoffwechsel = Film

Woraus entsteht Glucose?

- exogene Zufuhr - Nahrung

DVG Ernährungs-Pyramide

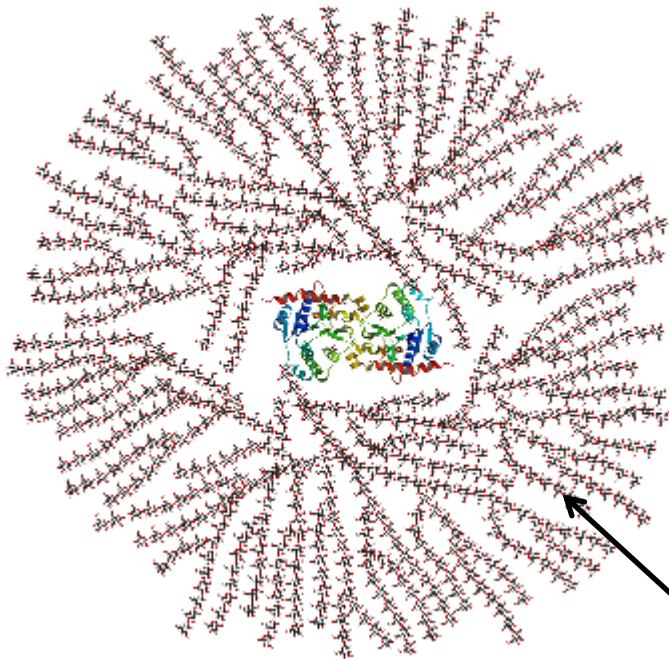


Tägliche regelmäßige körperliche Bewegung und Idealgewicht anstreben

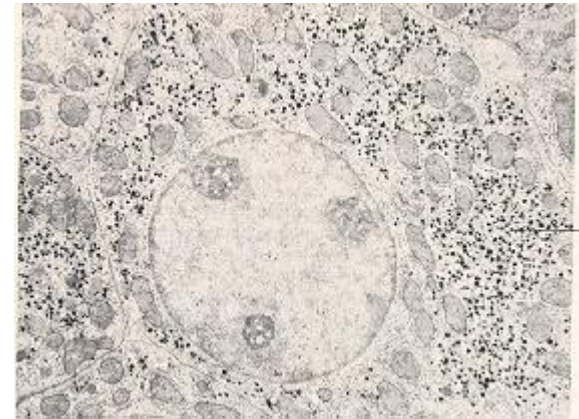
© Deutscher Verein für Gesundheitspflege e. V., 2005



Glykogen = Stärke



Glykogen = «Baum»

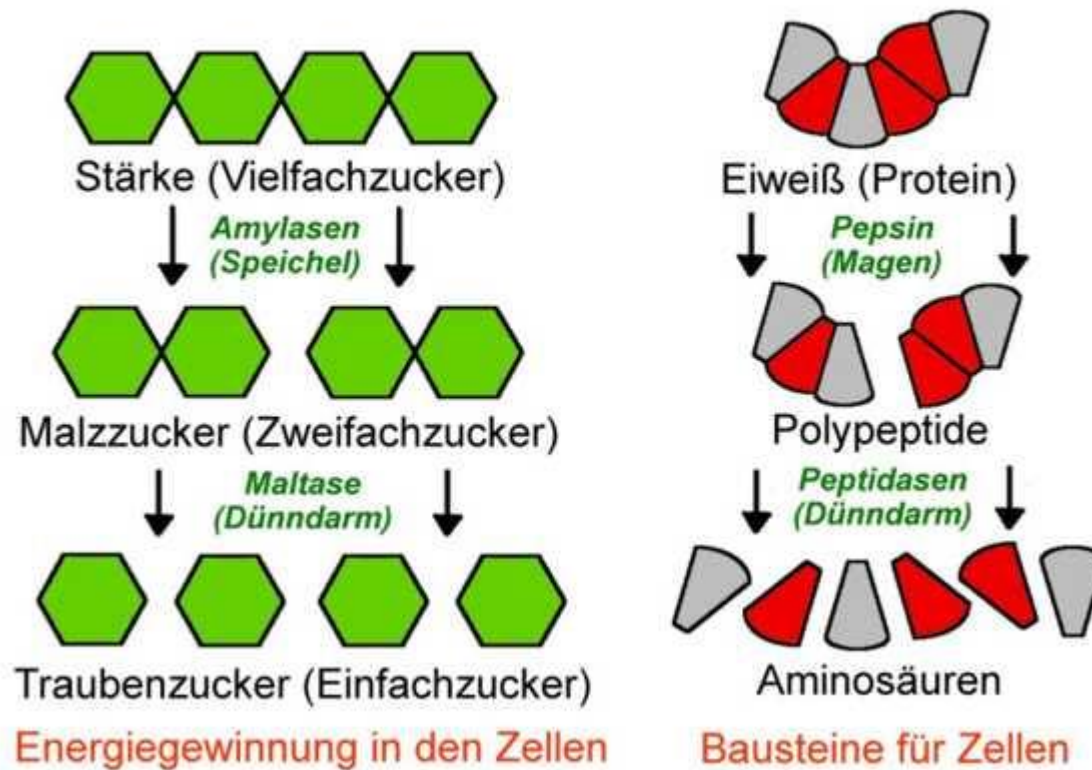


Leber mit Glykogen

Abbau durch Enzyme (Speichel, exokriner Pankreas, Dünndarm)

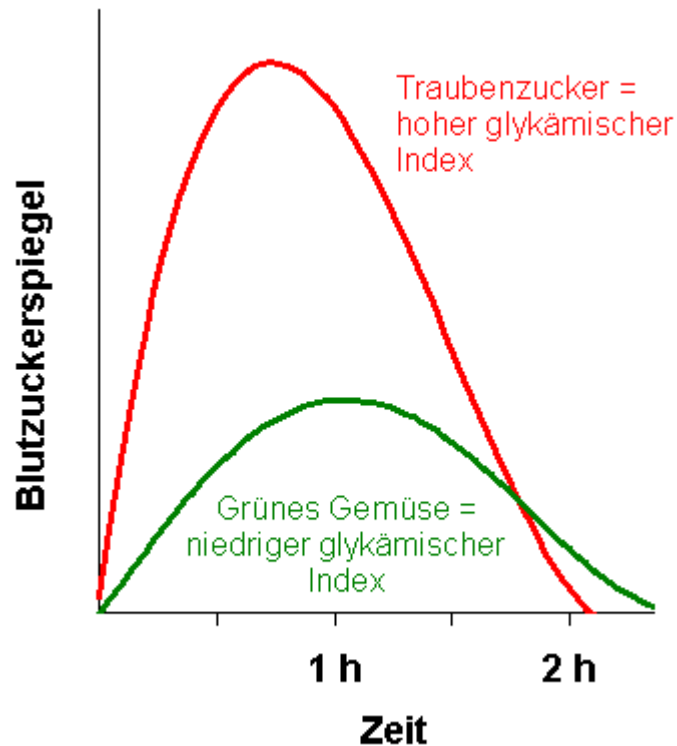
Glykogen

Die Verdauung von Stärke und Eiweiß



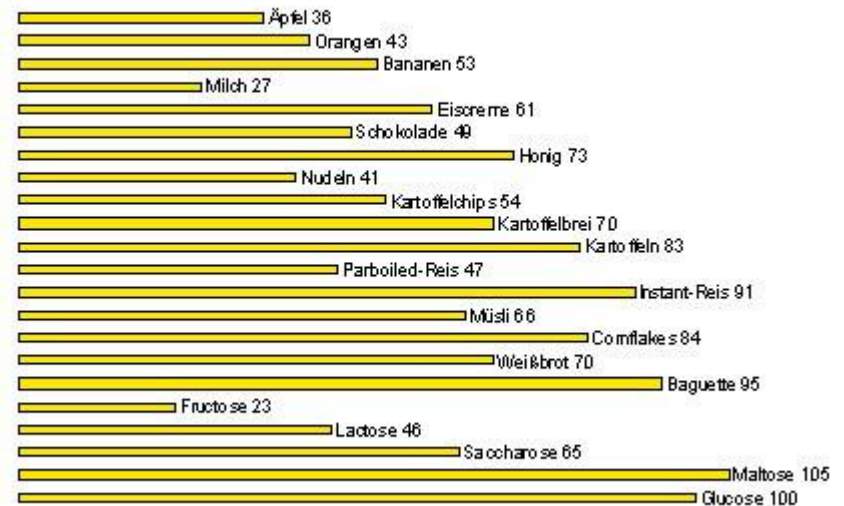
Glykämischer Index

«Toleranz-Test»



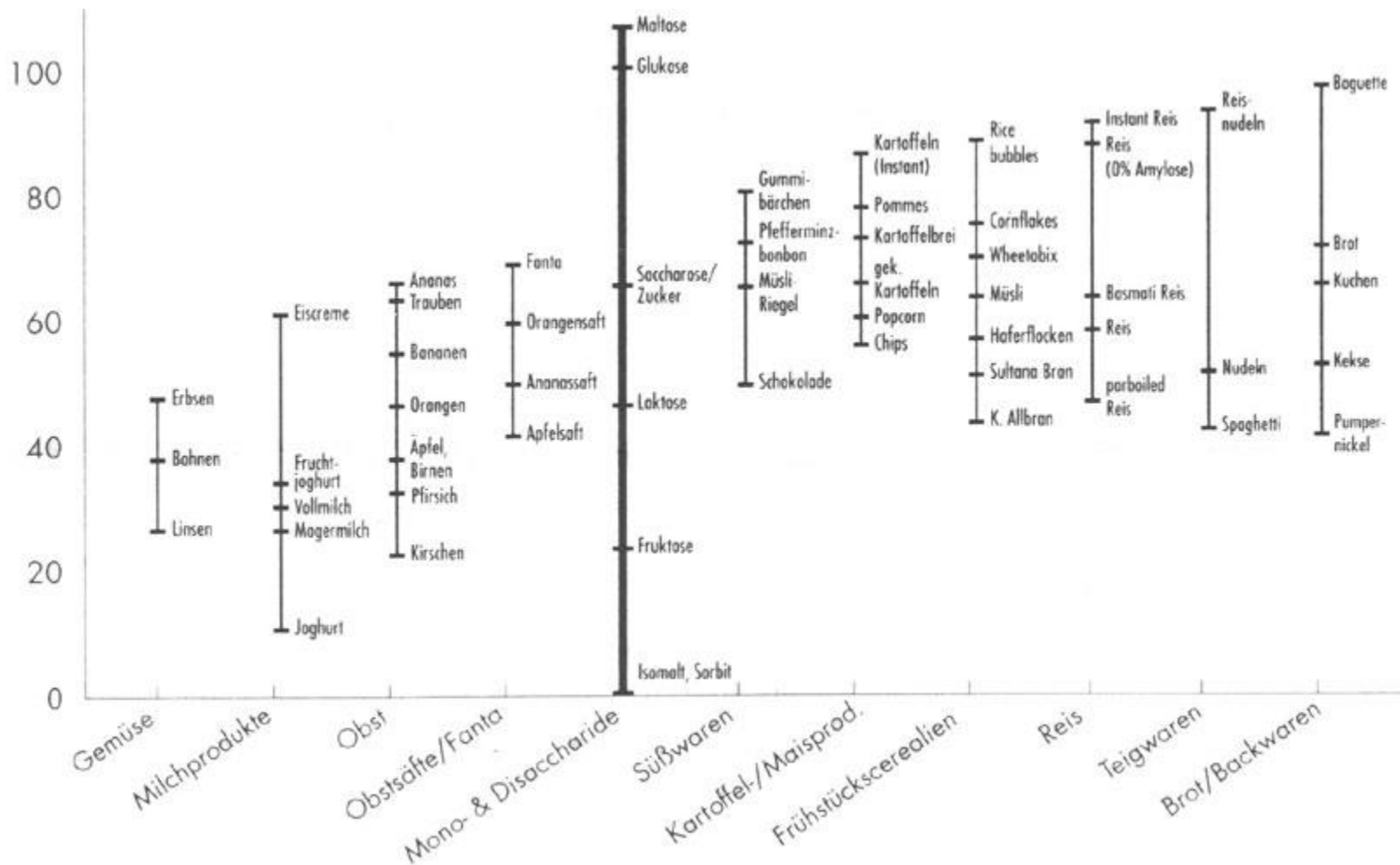
Liste

Glykämischer Index



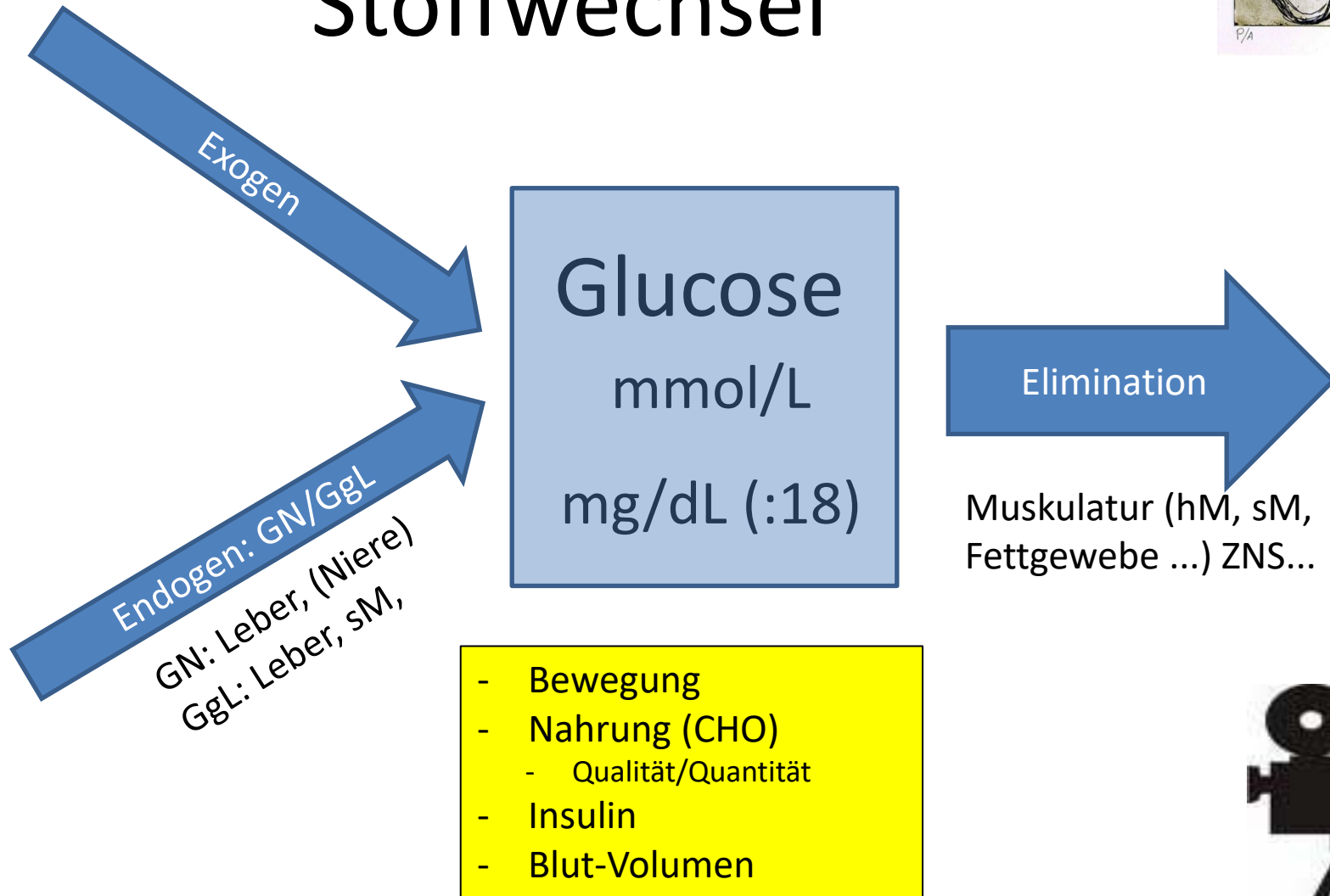
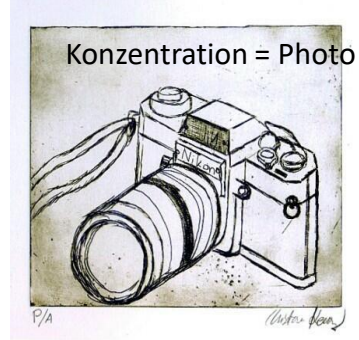
Quelle: Ernährung/Nutrition, Vol. 20/Nr. 4, 1996

Referenz: 50g Glucose = 100%



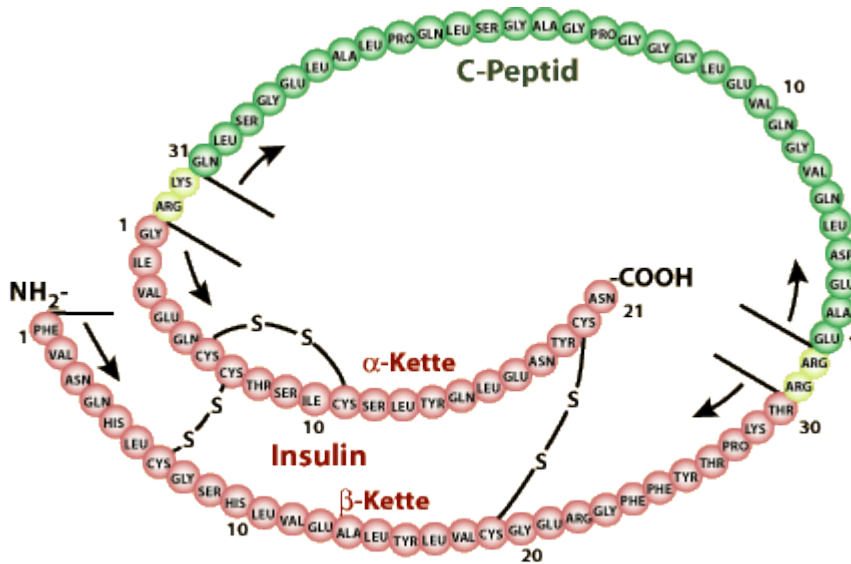
Kann individuell verschieden sein
CHO mit Fett: langsamere Resorption

Was beeinflusst den Glucose-Stoffwechsel

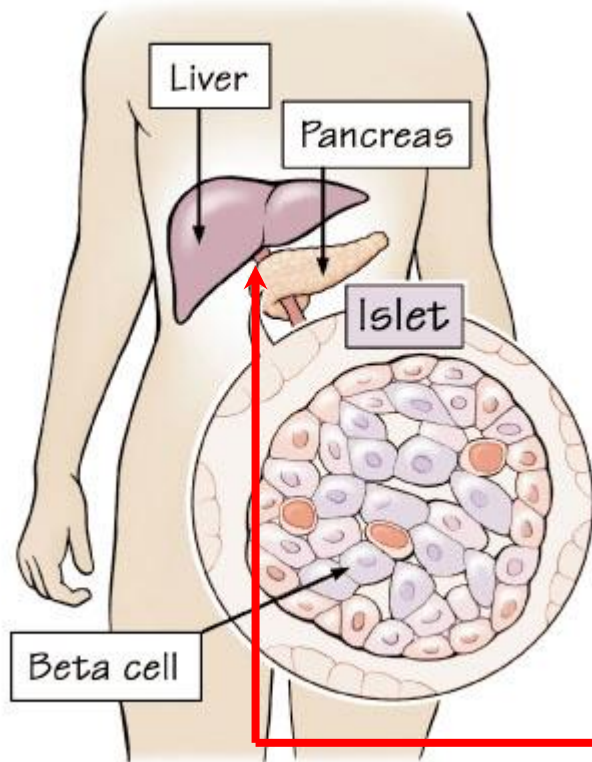


Stoffwechsel = Film

Insulin – C-Peptid



C-Peptid = «Abfallprodukt»
Mass für die endogene
Insulinproduktion

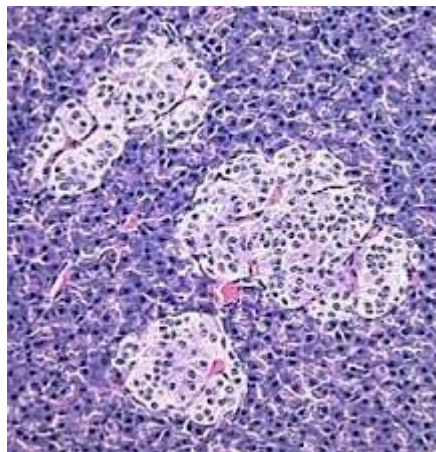
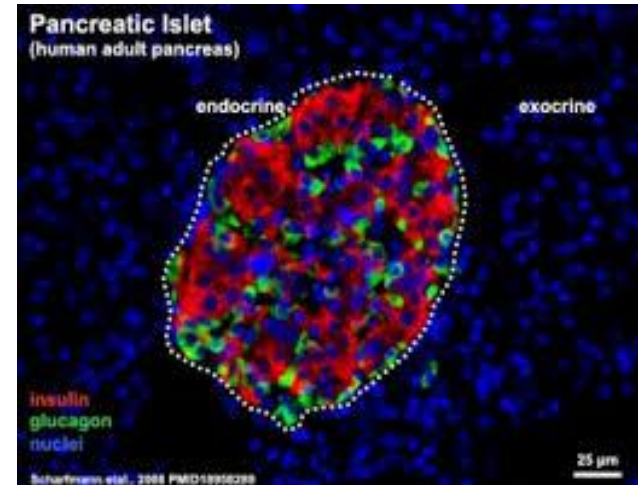
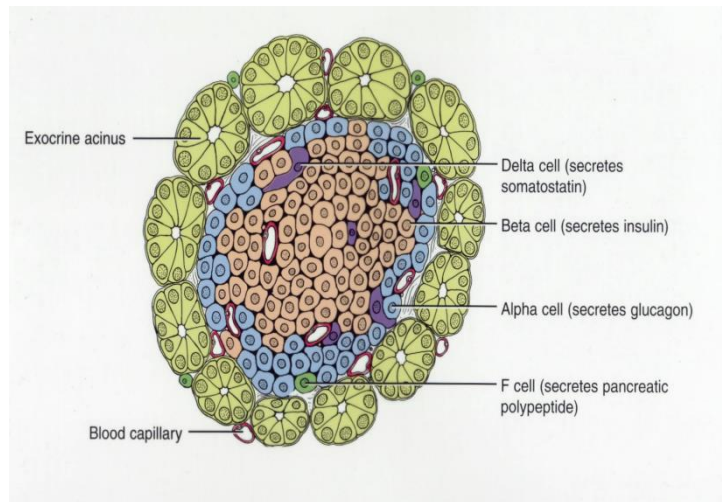


Funktionen der pankreatischen Beta-Zellen ?

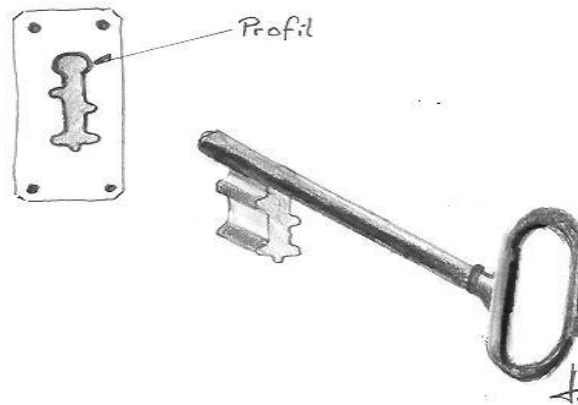
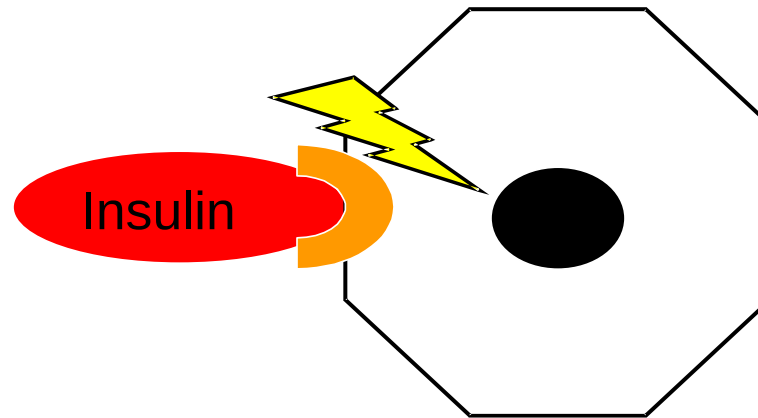
1. Glucose - Messen
2. Ausschütten des vorfabrizierten Insulins
Wohin?

Portales System vs peripheres Gefäßsystem

Pankreatische Inseln



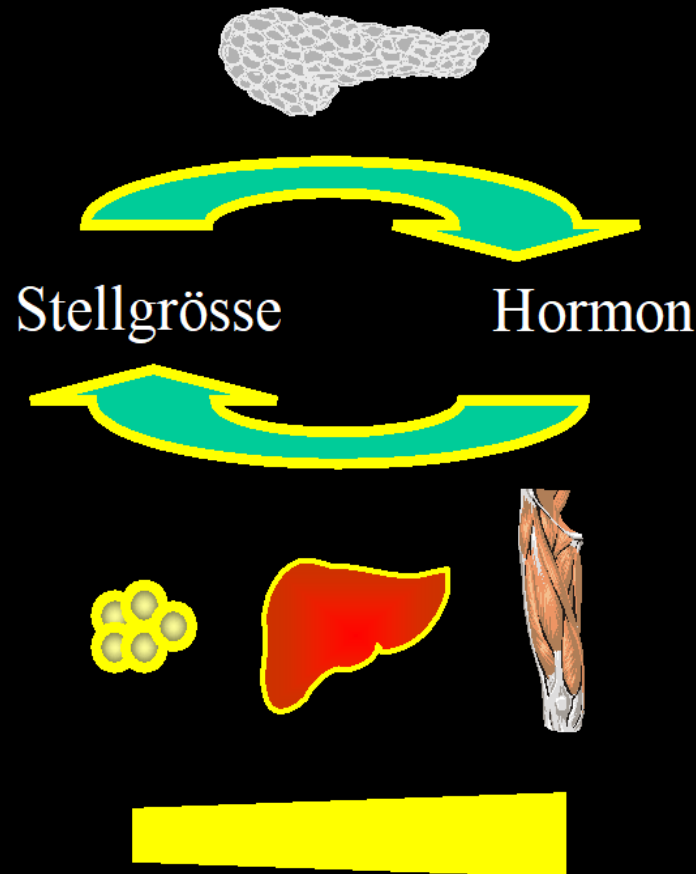
Wirkweise von Insulin (und anderen Hormonen)



Insulin-Wirkung

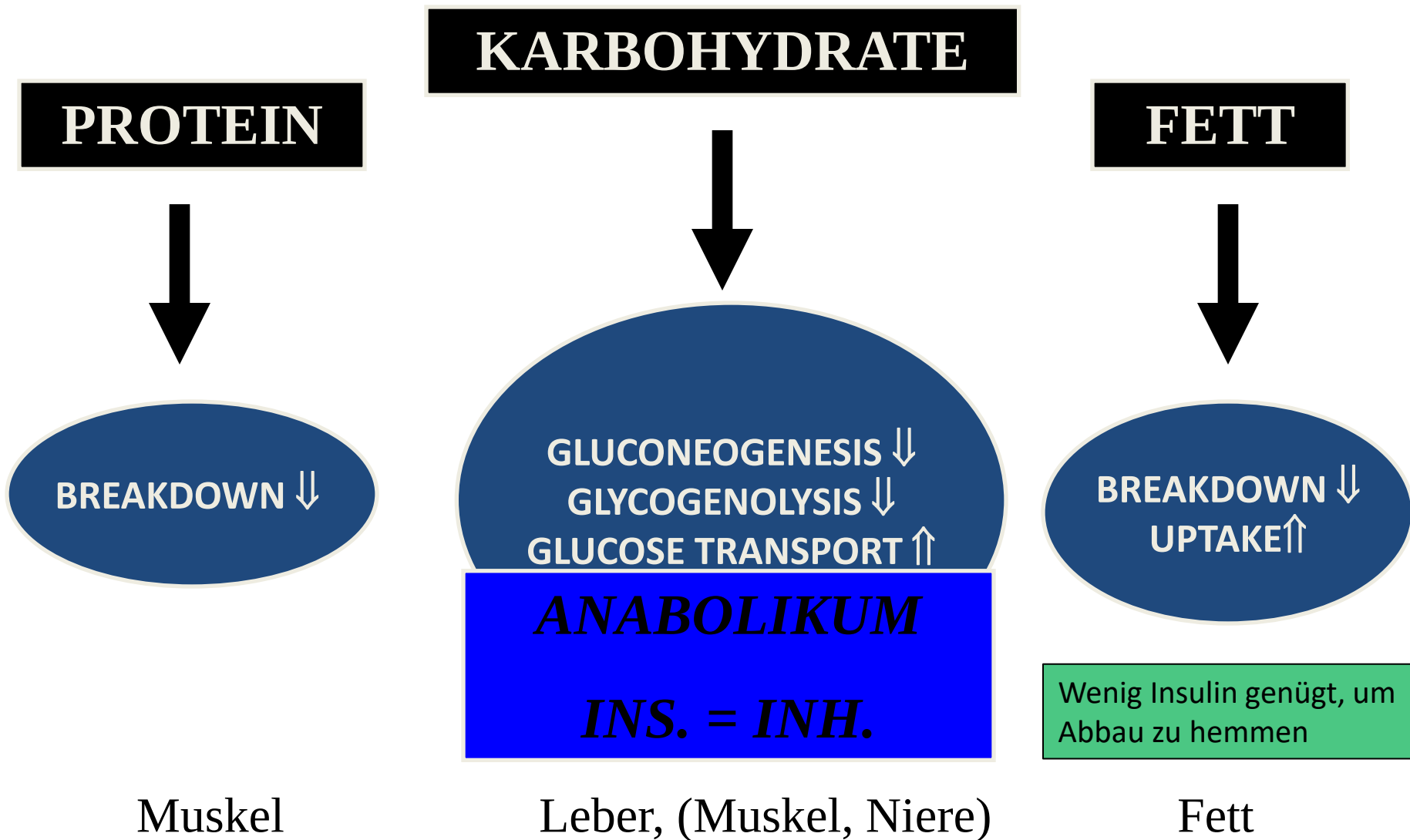
Stoffwechsel

- Kohlenhydrate
- Fett
- Eiweiss



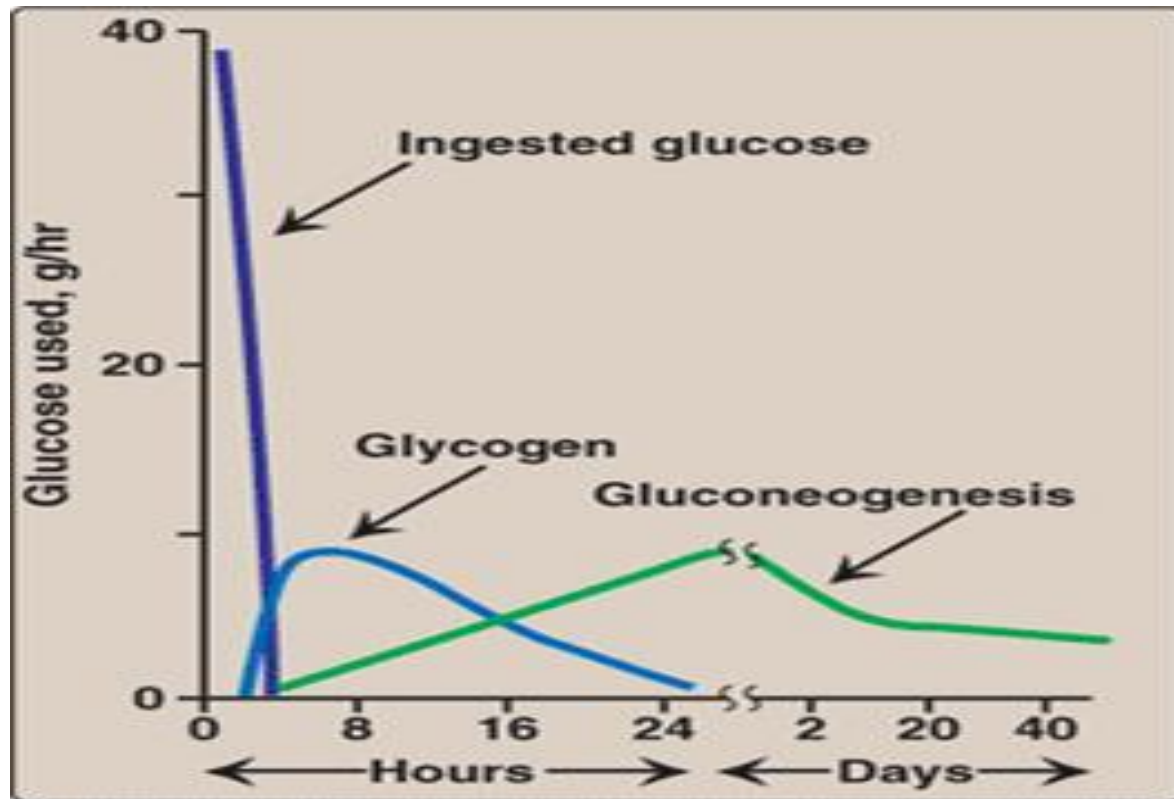
Insulin

Insulin – Stoffwechsel-Wirkung



Interpretation?

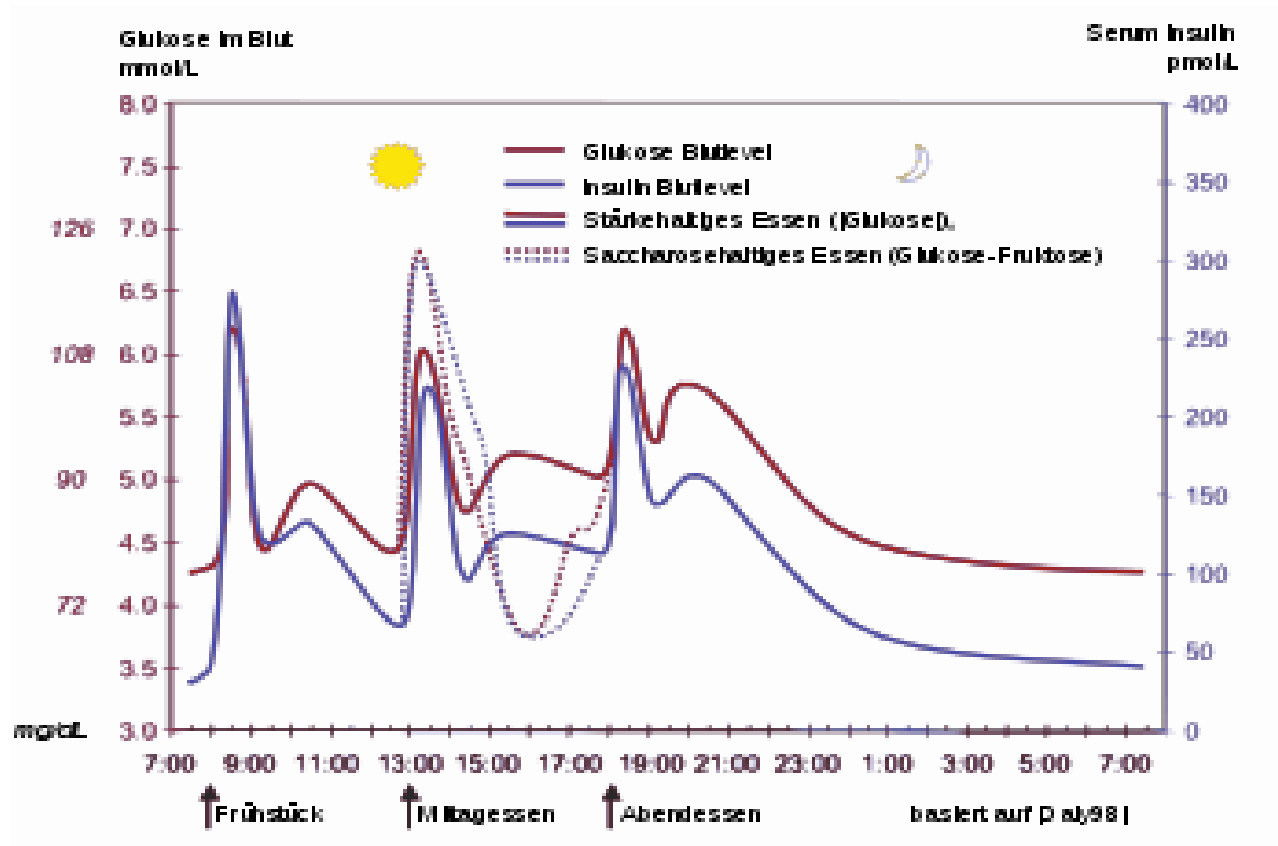
Welche Stoffwechselwege («Film») sind wichtig, um eine stabile Glucosekonzentration zu erreichen?



Normal: keine Hypoglykämien auch nach längerem Fasten, weshalb?

GN: aus Abbauprodukten des CHO-und EW-SW

Interpretation?



~~«Nachspritzschema»~~

«Insulin-Therapie»

Insulin - Gegenspieler

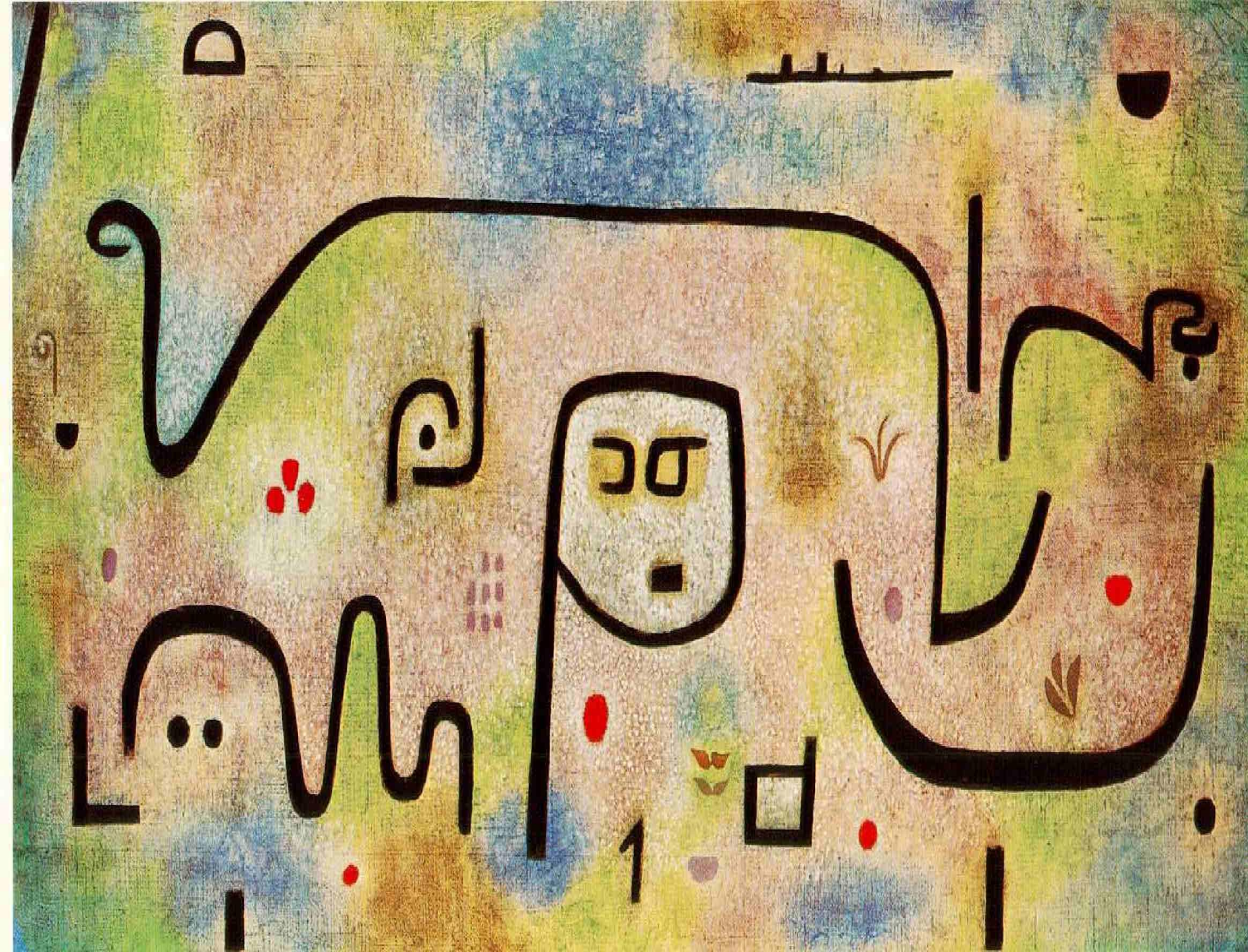


Weshalb so viele Gegenspieler?

Prinzip des sekundären Diabetes ? – Diabetes bei endokrinen Krankheiten

Zusammenfassung - Physiologie

- Kohlenhydrate – Glucose - Glykogen: Definitionen
- Exogene Kohlenhydrate: glykämischer Index
- Kohlenhydrate – Glucose: Stoffwechsel
(Glukoneogenese, Glykogenolyse, Elimination in sM;
Fett, ZNS)
- Insulin – C-Peptid
- Regelkreis: Glucose – Insulin – portales/peripheres KL-System
- Insulin-sensitive Gewebe
- Wirkung von Insulin auf den gesamten Stoffwechsel
- Gegenspieler von Insulin



Pathophysiologie

Definition Diabetes – Perspektive Glucose: «gültige Definition»

Tabelle 2
Kriterien für die Diagnose
eines Diabetes mellitus.

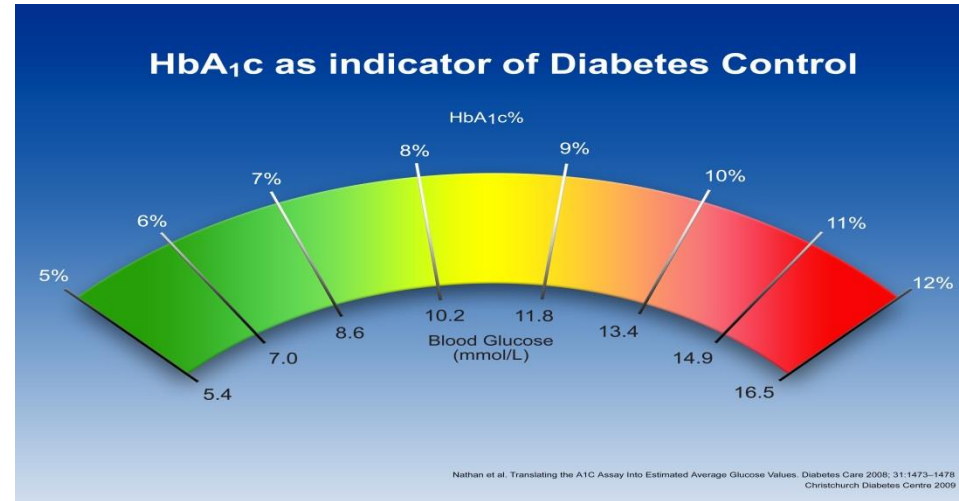
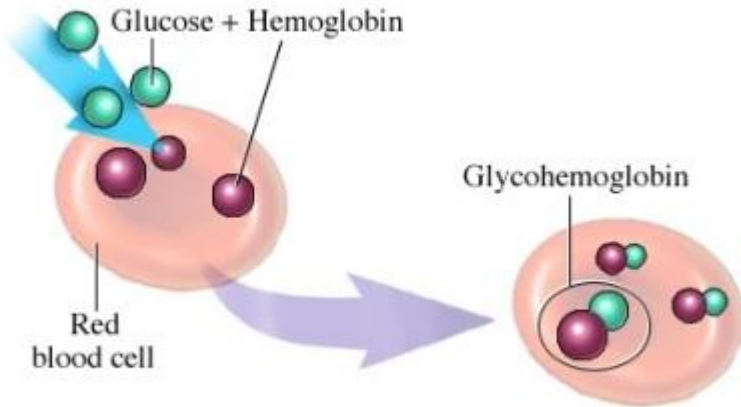
Stadium	Nüchtern-Plasmaglukose (NPG)	Gelegenheits-Blutzucker	oraler Glukose-Toleranz-Test (oGTT; wird nicht mehr empfohlen)
Diabetes	≥7,0 mmol/l (≥126 mg/dl)	≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl) und Symptome	2-h-Wert ≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl)
«gestörte Nüchtern-Glukose» («impaired fasting glucose», IFG)	≥6,1 und <7,0 mmol/l (≥110 und <126 mg/dl)		
verminderte Glukose-Toleranz			2-h-Wert ≥7,8 und <11,0 mmol/l (≥140 und <200 mg/dl)
normal	<6,1 mmol/l (<110 mg/dl)		2-h-Wert <7,8 mmol/l (<140 mg/dl)

Neu: 5.6 mmol (2007), weshalb?

CV (Coeff. Variation) – Praxis relevant? intra-individual : nüchtern Glucose: 6.5%;
Postprandial: >10%

Neu 2009: HbA1C (seit 2009): >6.5% = Diabetes;
5.7 – 6.4 Glucose Intoleranz (weshalb jetzt? Weshalb nicht früher schon als Dg ?)

Was ist das HbA1C



- Entspricht dem Anteil des Hb, dessen Beta-Kette (N-terminal) irreversibel glykosiliert ist
- Abh. von der Lebensdauer der Ec.
- Falsch tief
 - Anämie
 - Verkürzte Lebensdauer der Ec.
 - Verändertes Hb.



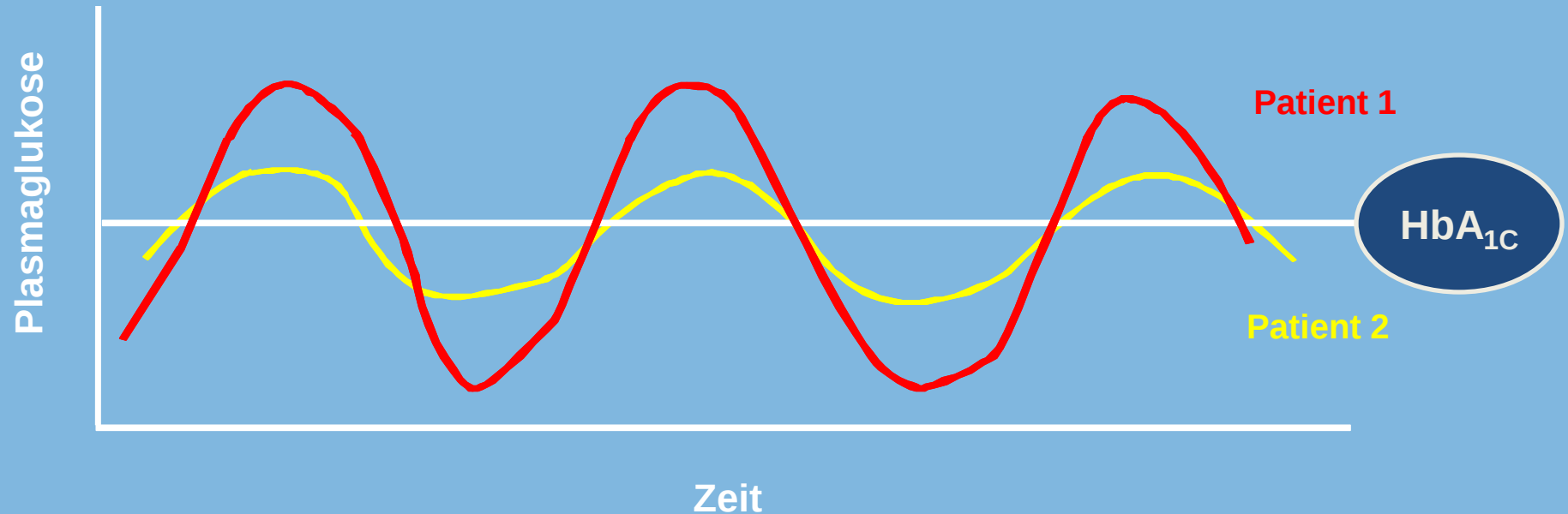
Umrechnungsformel auf neue HbA_{1c}-Werte

<u>neue</u> Maßeinheit	<u>alte</u> Maßeinheit
↓	↓
$\text{HbA}_{1c} [\text{mmol/mol}] = (10 * \text{HbA}_{1c} [\%] - 21.52) / 0.9148$	

neuer Normbereich: 28 - 38 mmol/mol

HbA_{1c} und Glucose

Gleicher HbA_{1c} Wert trotz unterschiedlicher prandialer Glukosespitzen



Definition – Diabetes:

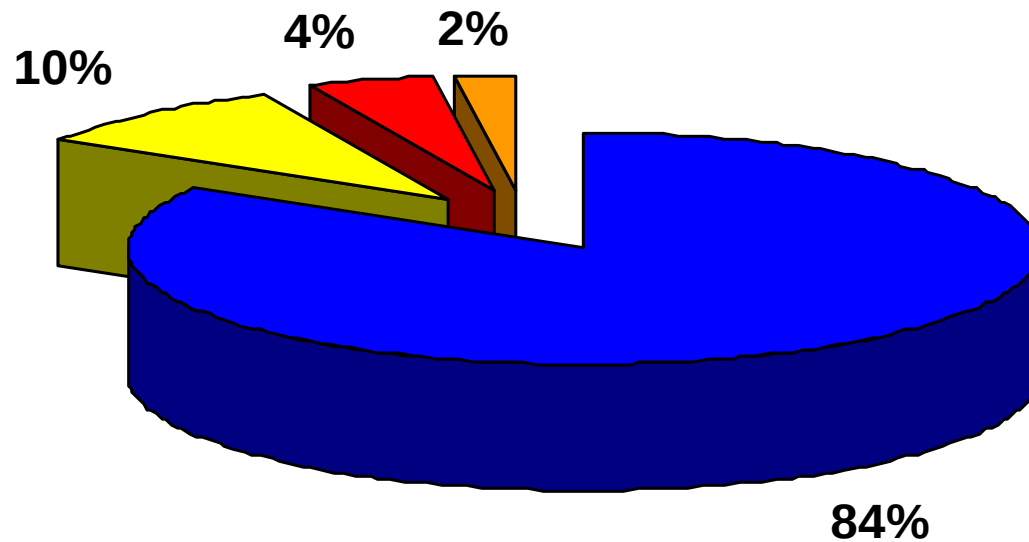
Perspektive Insulin

- Zu wenig Insulin-Wirkung
- Weshalb messen wir nicht Insulin?
- Konzept: Messung der Hormon-Konzentration im Blut vs. der Hormonwirkung am Gewebe
- Glucose ist ein Gewebemarker der Insulinwirkung

Epidemiologie

- Ca. jeder 10. Erwachsene in der westlichen Welt (8 - 10%)
- Ca. 400'000 – 600'000 in der Schweiz
- Davon <1% Type 1 Diabetes
- Tendenz des Typ 2 Diabetes stark steigend

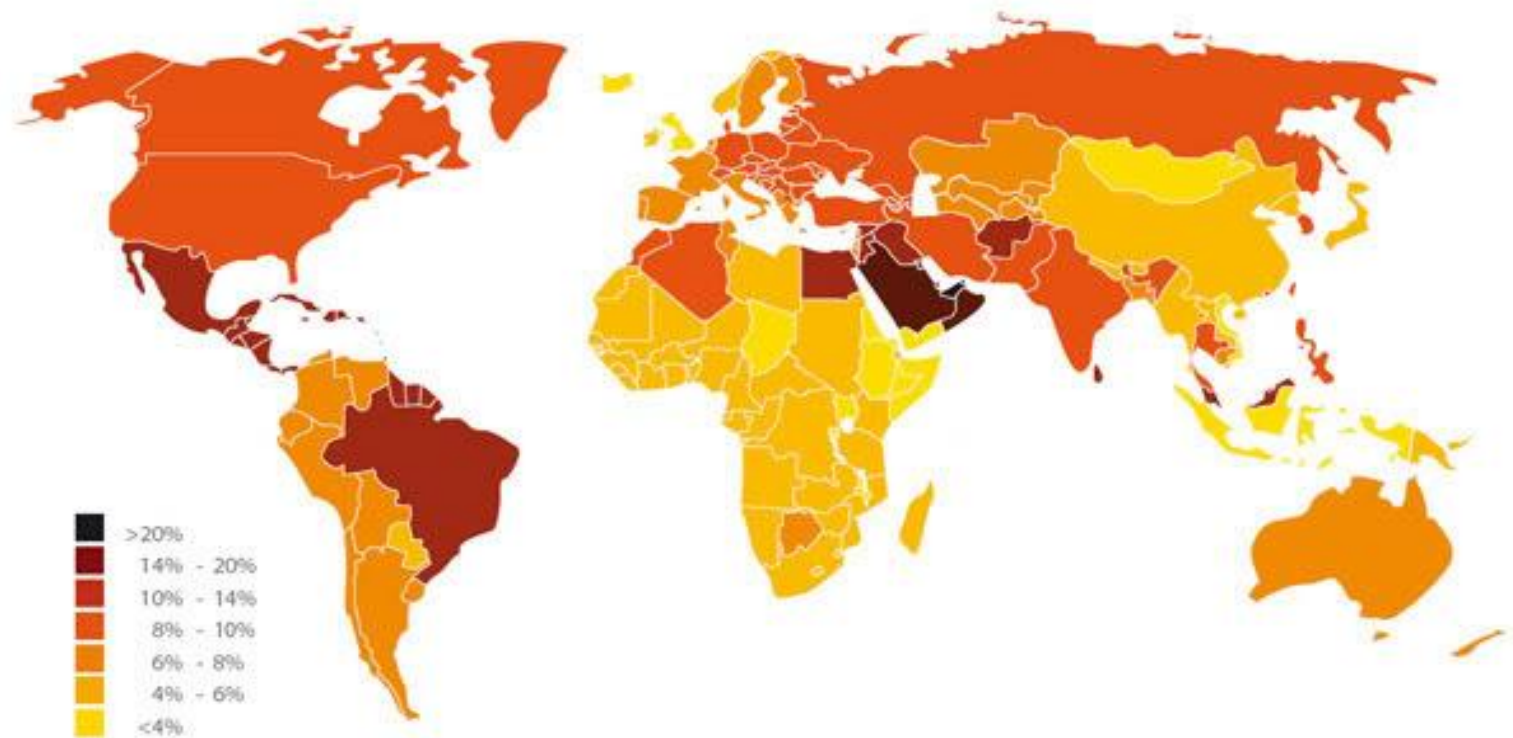
Glycémie à jeun et diabète (Glucose > 6.1 mmol/)



■ Glycémie normale
■ Diabète connu

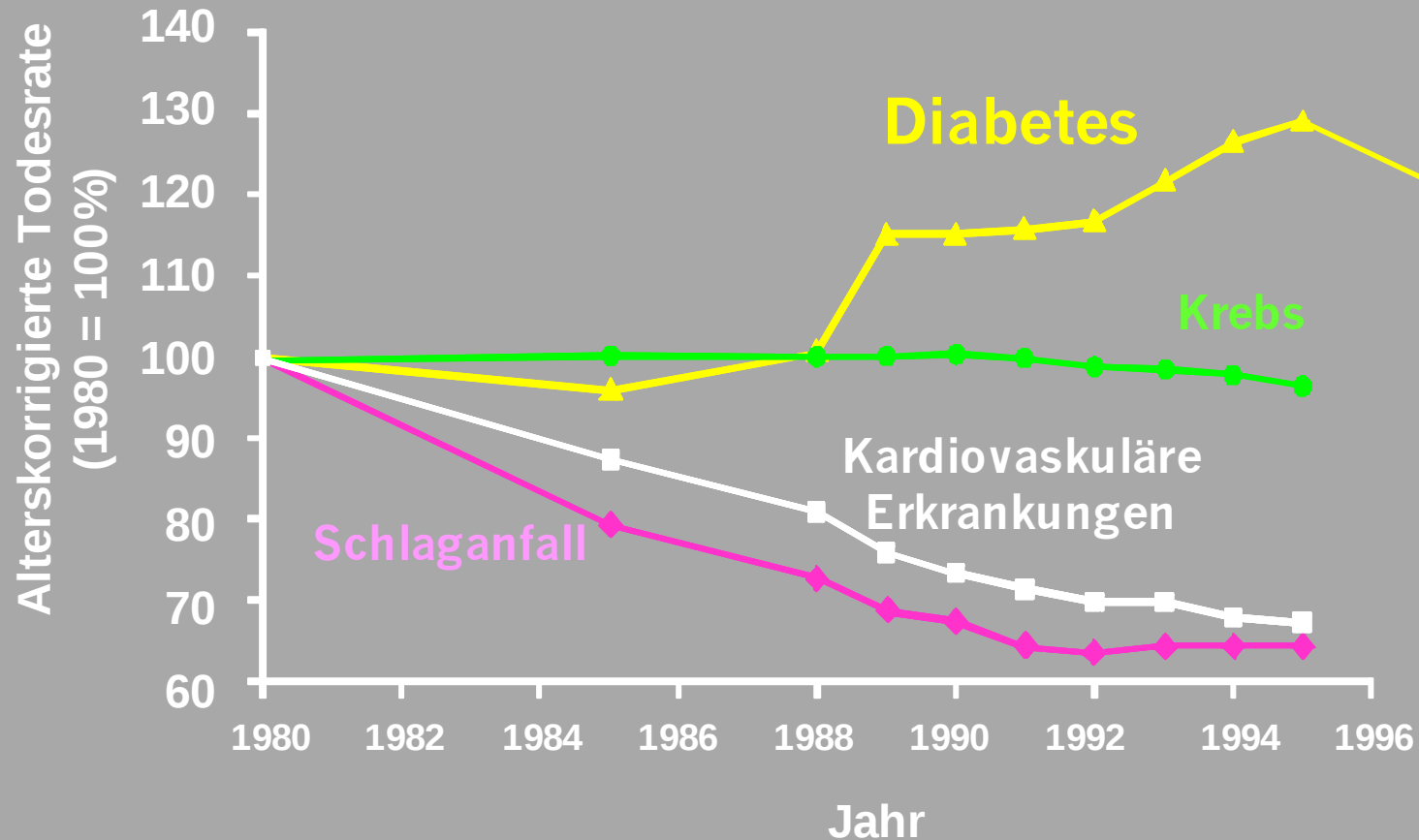
■ Glycémie à jeun anormale
■ Nouveau diabète

Prevalence estimates of diabetes, 2025



SOURCE: DIABETES ATLAS THIRD EDITION, © INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006

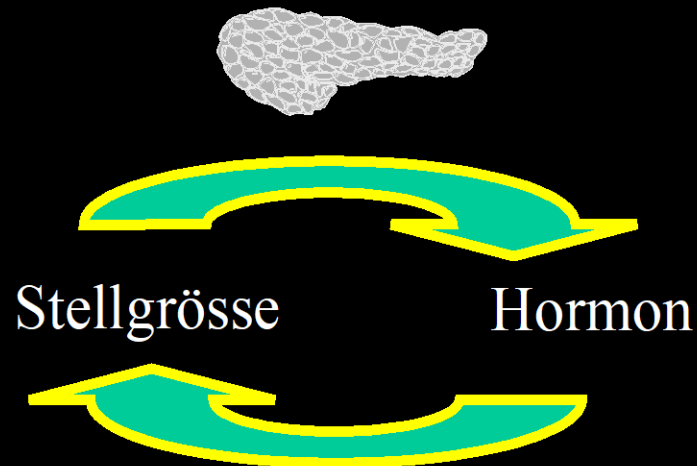
Steigende Todesrate an Typ-2-Diabetes



Ätiologie – «zu wenig Insulin-Wirkung»

Stoffwechsel

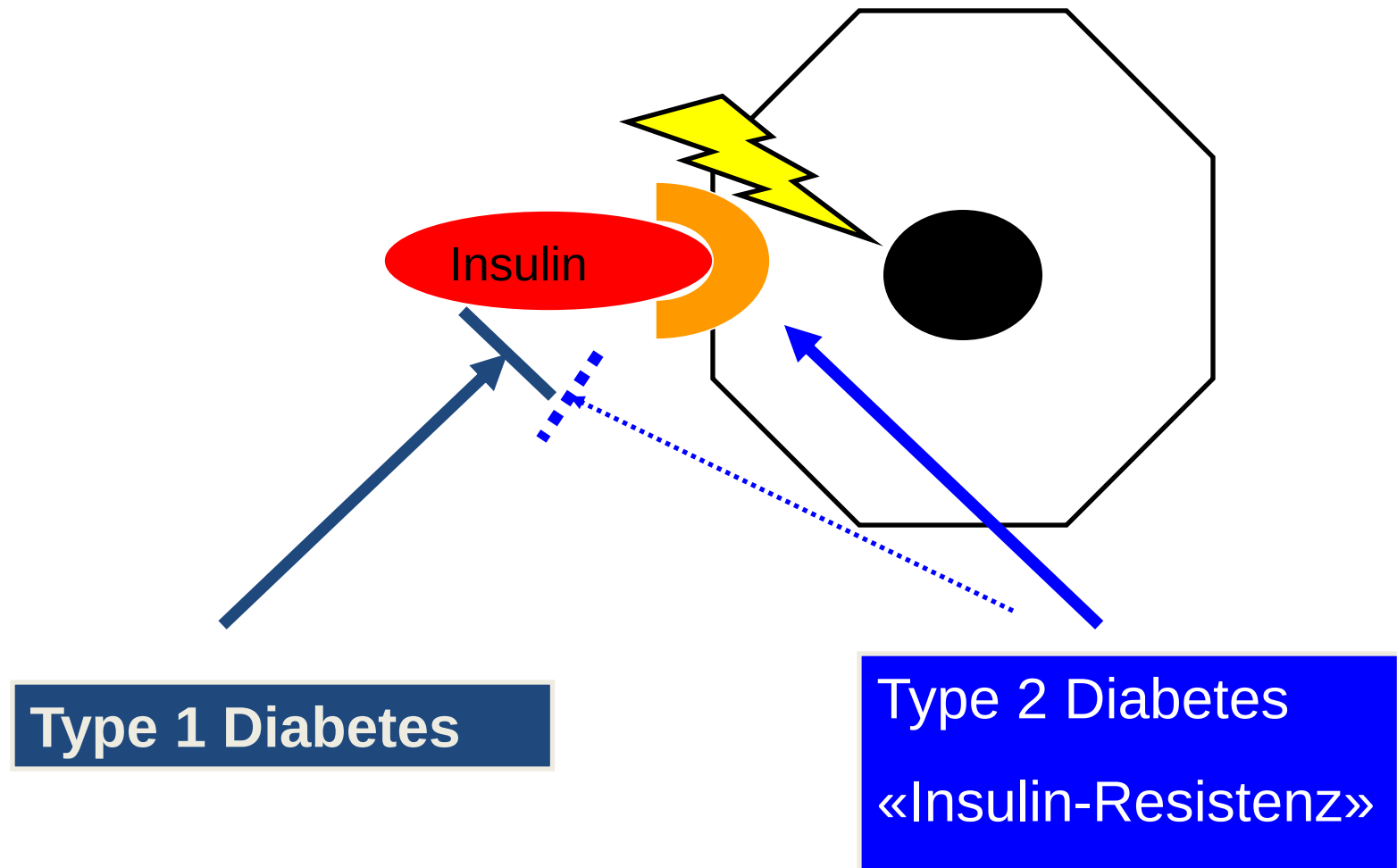
- Kohlenhydrate
- Fett
- Eiweiss



Insulin



Ursache - Prinzip



Klassifikation

1. Type 1 Diabetes

1A B-Zell-Destruktion, welche zu absoluten Insulinmangel führt

1B Insulinmangel, idiopathisch

2. Typ 2 Diabetes mellitus (Insulinresistenz +/- sekretorischen Defekt)

3. Andere

A. Genetische Defekte der Insulinsekretion

B. Genetische Defekte der Insulinwirkung

C. Krankheiten des exokrinen Pankreas

D. Endokrinopathien

E. Medikamente

F. Infektion

G. Seltene Form eines
immunvermittelten Diabetes

H. Andere gen. Syndrome

4. Gestationsdiabetes

Pathogenese Typ 1 Diabetes

Genetik

Umweltfaktoren

Virus-Infektion ?

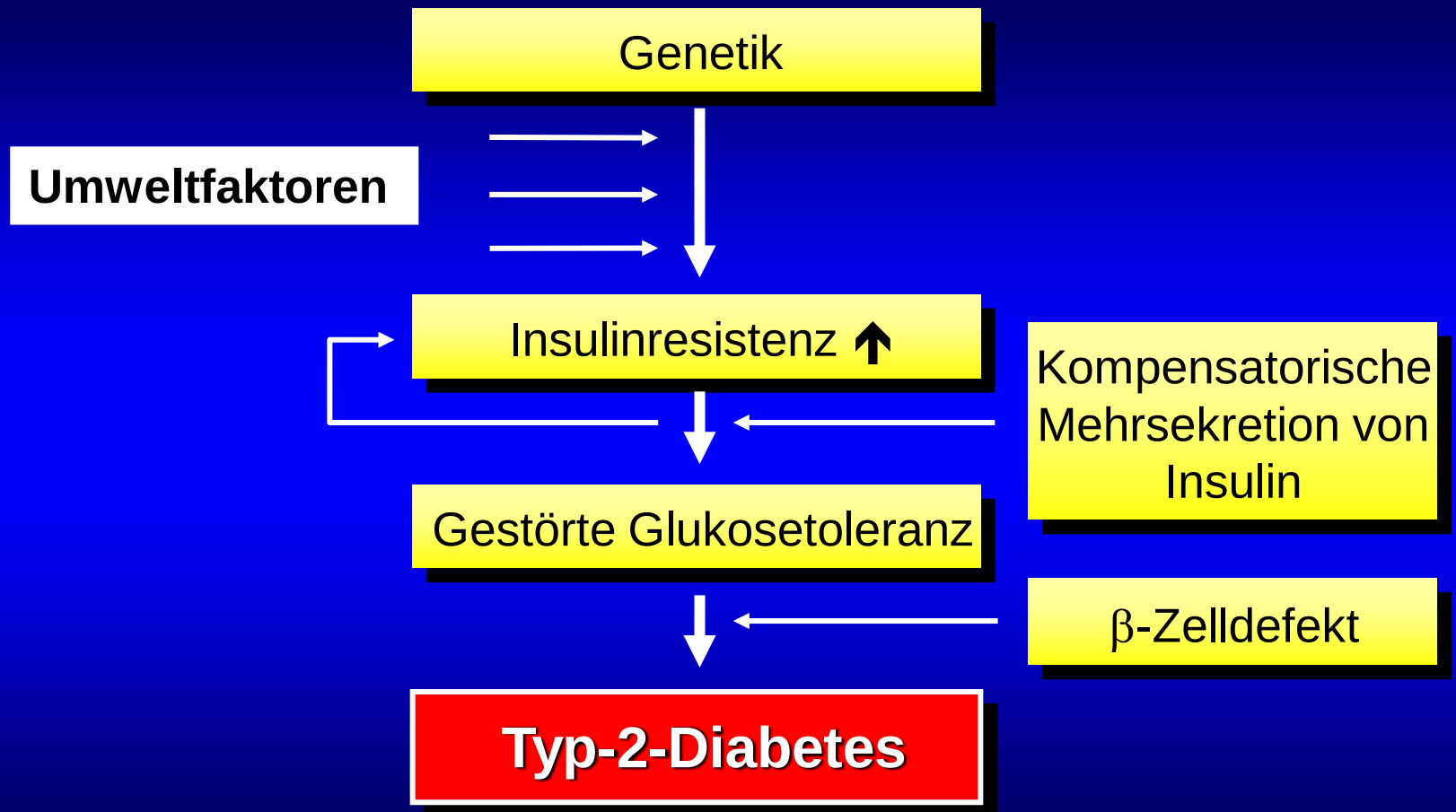
Stress ?

Nahrung (Kuhmilch) ?

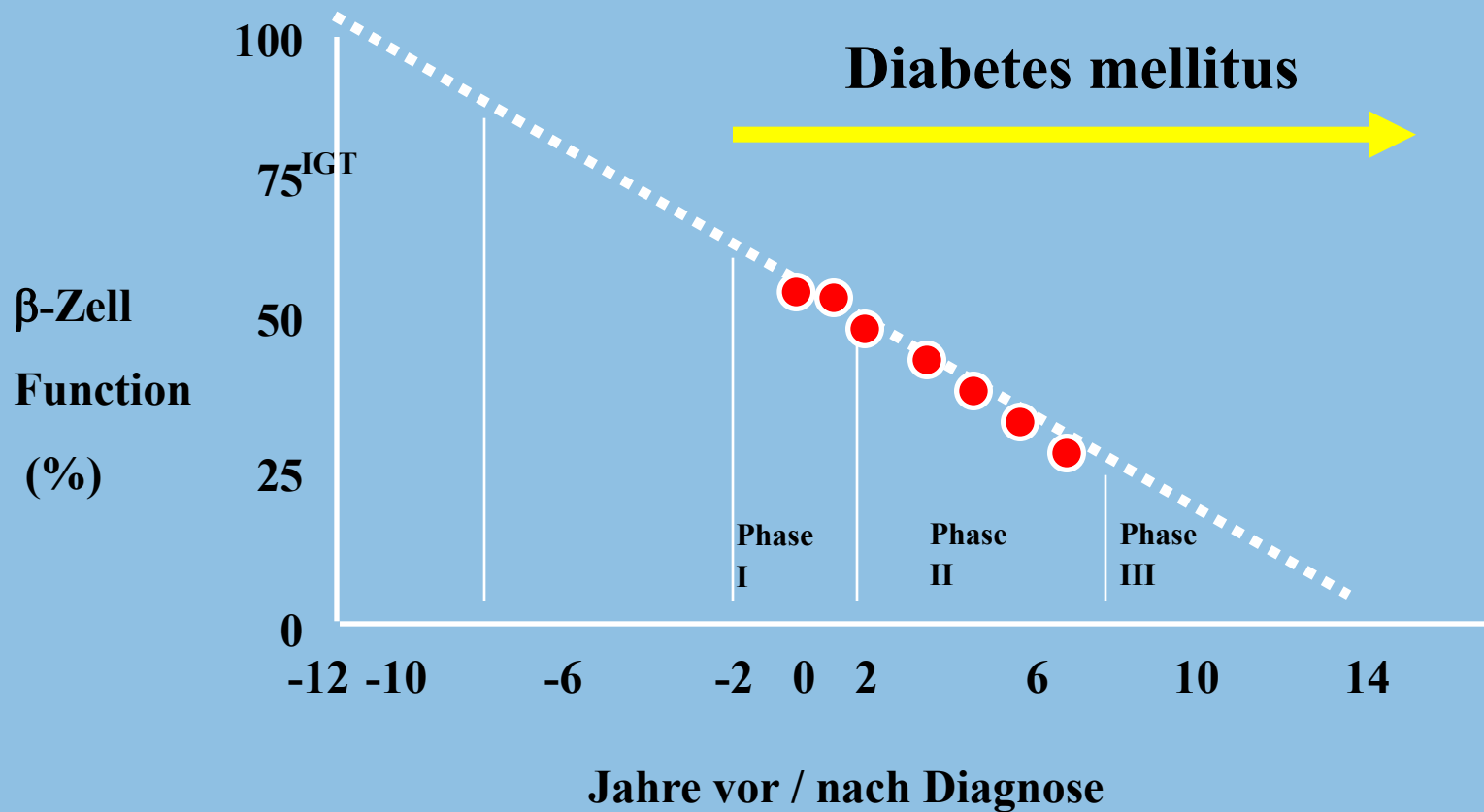
```
graph TD; A[Genetik] --> D[Autoimmunerkrankung  
(Beta-Zell Destruktion → Insulin-Mangel)]; B[Umweltfaktoren  
Virus-Infektion ?  
Stress ?  
Nahrung (Kuhmilch) ?] --> D;
```

Autoimmunerkrankung
(Beta-Zell Destruktion → Insulin-Mangel)

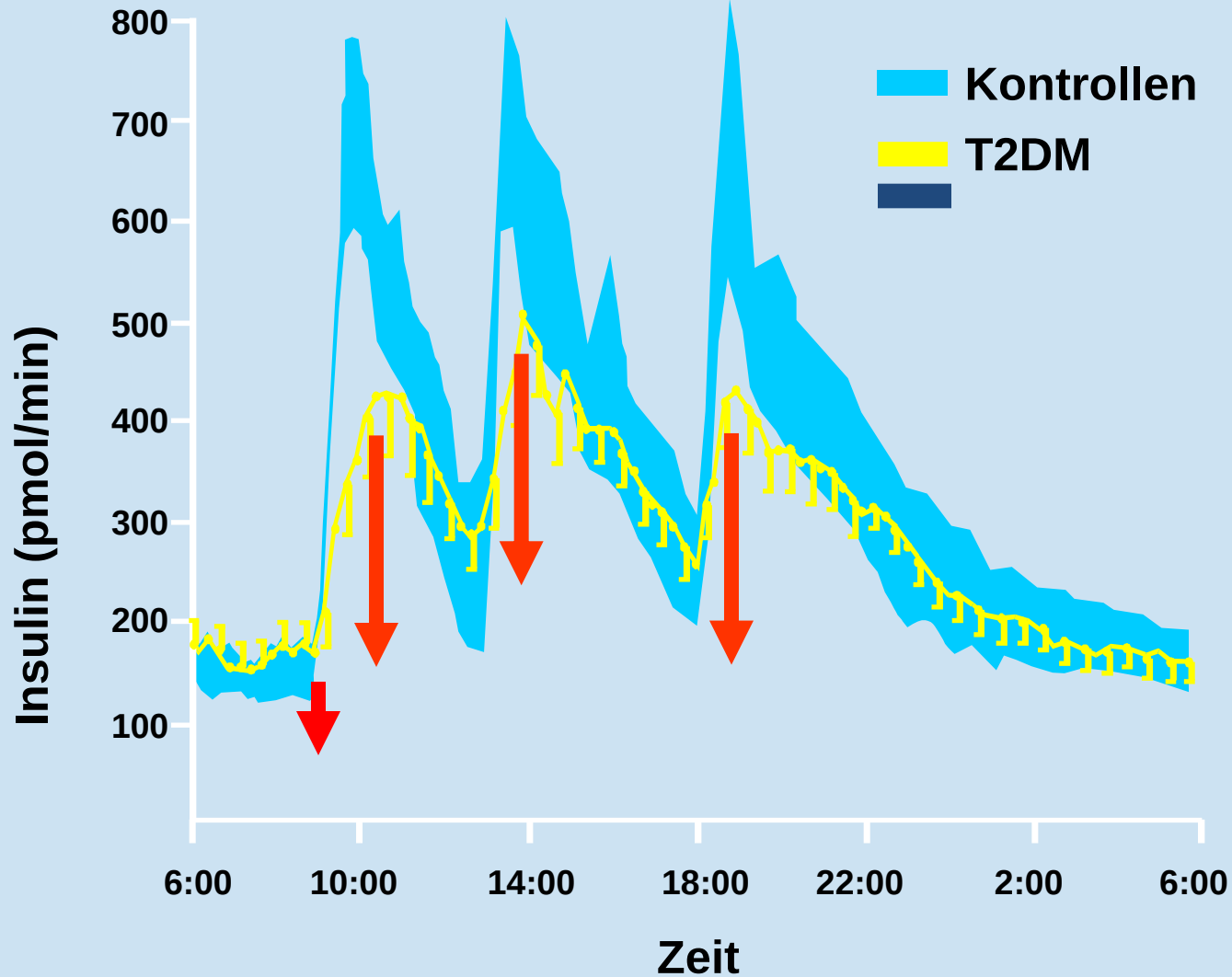
Pathogenese des Typ-2-Diabetes



β -Zellfunktion beim T2DM



Insulinsekretion beim Typ 2 Diabetes



Pathophysiologie des Typ 1

KARBOHYDRATE

PROTEIN

FETT

BREAKDOWN ↑

GLUCONEOGENESIS ↑
GLYCOGENOLYSIS ↑
GLUCOSE TRANSPORT ↓

Glucose ↑

BREAKDOWN ↑
UPTAKE ↓

↑ FFS, KK, Acidose

Muskelatrophie,
Adynamie, KG-
abnahme

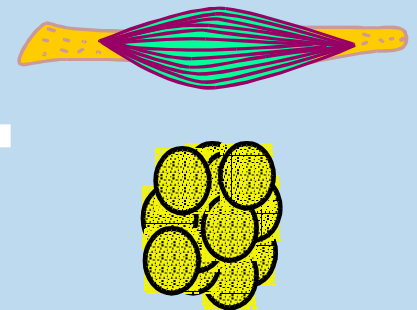
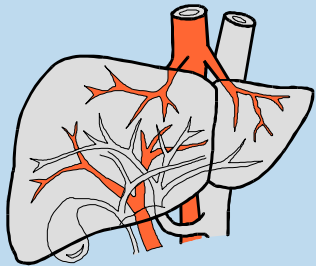
Polyurie, Polydypsie,
Sehstörungen,
Exsikkose,
Infektionen

Nausea,
Erbrechen

Pathophysiologie des Typ 2 Diabetes

Erhöhte hepatische GN/GgL (hepatische Resistenz)

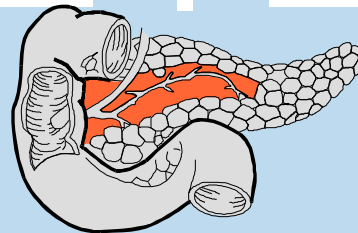
Periphere Insulinresistenz



Hyperglykämie

Veränderte Kinetik der Insulinsekretion

Verminderte Insulinsekretion



Funktionsstörung des Pankreas



Insulin-Deficiency



Insulin-Resistance

Vergleich Typ 1 und Typ 2 Diabetes

<i>Typ 1</i>		<i>Typ 2</i>
- Kind - junge Erwachsene	Alter	- ältere Erwachsene
Normal-Untergewicht	Gewicht	Übergewicht
Akute Klinik	Präsentation	Häufig Zufallsbefund
Andere Autoimmunkrankheiten	Assoziation	Hypertonie Dyslipidämie „metab. Syndrom“
(+)	Genetik	++
++	AK	.-.

Andere Diabetes-Formen - Stichworte

- Gestationsdiabetes
 - Was ist speziell ?
 - Tiefere Grenzwerte (weshalb?)
 - Zeitfaktor
 - Mit-Therapie des Fetus
- Pankreatopriver Diabetes:
 - Was ist speziell ?
 - Glucagon
 - Kachexie
 - Exokrine-Ersatz-Therapie

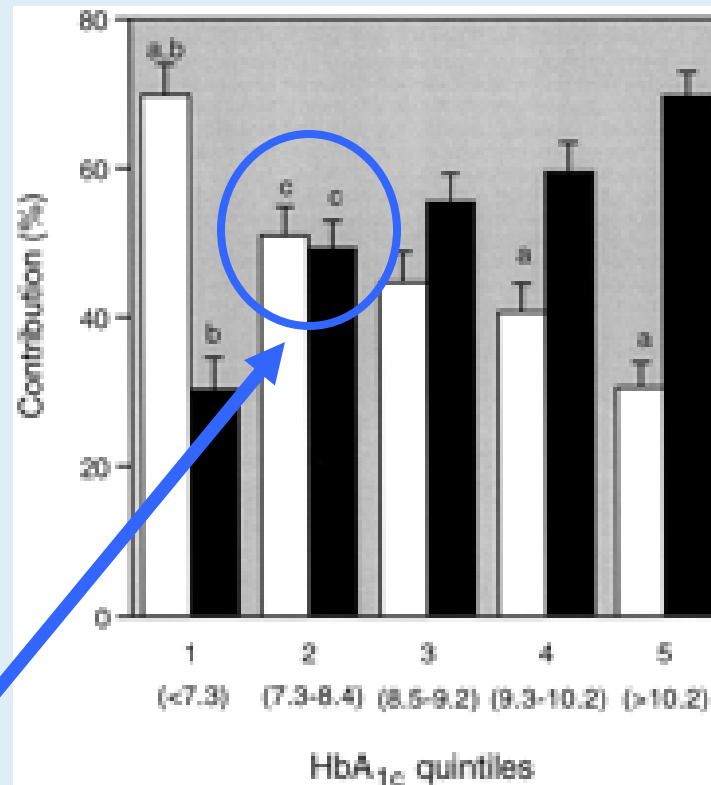
Perspektive - Stoffwechsel

- Was bedeutet ein erhöhter Nüchtern-Glucose Wert ?
- Was bedeutet ein erhöhter postprandialer Glucose-Wert ?

Anteil postprandiale Glucose am HbA1c

(Monnier L et al, Diabetes Care 2003)

□ postprandial
■ fasting



ca. 50%

HbA1c

7.3 – 8.4 %

Zusammenfassung - Pathophysiologie

- Definition: Glucose und HbA_{1c}-zentriert.
- Definition: Insulin-zentriert
- Grenzwerte aufgrund von Risiko für Komplikationen festgelegt
- Klassifikation
- Insulin-Mangel vs. Insulin-Resistenz
 - Ursache
 - Konsequenzen im gesamten Stoffwechsel
 - Vergleich
 - Beta-Zell Funktion
 - Hepatische vs. periphere Insulin-Resistenz
- Stichwörter zu anderen (häufigen) Diabetesformen
 - Schwangerschaftsdiabetes
 - Pankreatopriver Diabetes

