

Big Baby



Makrosomie beim Kind einer Diabetikerin. Zu beachten sind u. a. die ödematöse Haut und der kräftige Haarwuchs.

Schwangerschaft ist unter anderem gekennzeichnet durch Insulinresistenz und Hyperinsulinämie. Deshalb entwickeln manche Frauen einen Diabetes mellitus während der Schwangerschaft. Die Insulinresistenz und die Hyperinsulinämie kommen dadurch zustande, dass die Plazenta diabetogene Hormone wie Somatotropin, Kortisol, Plazentalaktogen und Progesteron produziert. Diagnose und Therapie des Schwangerschaftsdiabetes sind wichtig, weil die Erkrankung Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie und Polyhydramnion begünstigt und das Risiko für metabolische Entgleisungen des Neugeborenen sowie für die Entstehung von sog. Big Babies (fetale Makrosomie) birgt.

Süße Träume

Der Zug Zürich–Stuttgart rollt an. Das Abteil ist fast leer. Andrea winkt ihrem Freund Henning noch einmal zum Abschied zu. Dann macht sie es sich bequem, schließt die Augen, legt die Hände auf ihren Unterbauch und träumt: Davon, wie es sein wird, wenn das Baby da ist. Bestimmt werden Henning und sie wunderbare Eltern sein. Sie wird nach Zürich ziehen, wo er jetzt seinen neuen Job angetreten ist. Henning hat gestern vor Freude einen Luftsprung gemacht, als er erfuhr, dass sie im dritten Monat schwanger ist. Die Schwangerschaft verändert Andreas Körper von Tag zu Tag. Sie hat in den vergangenen zwei Monaten

einige Kilogramm zugenommen und ist ein wenig schwerfälliger und müder als sonst. Besonders fällt ihr auf, dass sie seit etwa zwei Wochen häufiger Wasser lassen muss als sonst, oft Bauchschmerzen hat und ihr immer wieder schlecht ist. Ihr Hausarzt sagte, er wolle beim nächsten Termin ihren Nüchtern-Blutzuckerspiegel messen. Morgen geht sie in seine Sprechstunde.

Diagnoseweisend: Nüchtern-Blutzucker

„Haben Sie heute morgen auch wirklich nichts gegessen?“ fragt der frisch niedergelassene Hausarzt. Der Nüchtern-Blutglukosespiegel beträgt bei Andrea 130 mg/dl. Definitionsgemäß ist damit die Diagnose Diabetes mellitus gestellt. Da Andrea schwanger ist und bei ihr vorher kein Diabetes bekannt war, handelt es sich um einen Gestationsdiabetes. Die Klinik, die Andrea präsentiert, passt dazu: Müdigkeit und Muskelschwäche, Polyurie, unspezifische Oberbauchschmerzen und Übelkeit.

Wichtig: regelmäßige Blutzucker-Kontrollen

Der Arzt klärt die Patientin zunächst über mögliche Komplikationen für den Fötus durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel auf und rät Andrea, mindestens viermal täglich ihren Blutzucker zu messen: einmal nüchtern und jeweils eine Stunde nach jeder Mahlzeit. Er schickt sie weiterhin zu einer professionellen Diätberaterin, die ihren Kalorienbedarf ausrechnet und sie über die richtige Ernährung aufklärt. Andrea muss sich von nun an zudem ausreichend bewegen und Sport treiben. Weiterhin soll sie ihren Blutdruck und ihre Blutfette überwachen: sie müssen im niedrignormalen Bereich gehalten werden.

Übersteigt trotz all dieser Maßnahmen ihre Nüchtern-Blutglukosekonzentration 90 mg/dl oder die Blutglukosekonzentration eine Stunde nach dem Essen 120 mg/dl bei zwei oder mehr Messungen in der Woche, wird die junge Frau Insulin spritzen müssen. Denn orale Antidiabetika sind während der Schwangerschaft verboten: Sie können für den heranwachsenden Fetus schädlich sein und mit ihnen lässt sich der Blutzucker nicht gut steuern. Insulin dagegen überschreitet die Plazentaschranke nicht und der Blutzucker lässt sich viel besser kontrollieren.

11 Diabetes mellitus

11.1 Grundlagen



Key Point

Eine wirksame Pharmakotherapie des Diabetes mellitus reduziert nicht nur den erhöhten Blutzucker, sondern auch die schweren Organ- und Gefäßschäden, welche die Lebenserwartung eines Diabetikers um Jahre herabsetzt.

Beim **Diabetes mellitus** handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Stoffwechselstörungen mit Erhöhung der Blutzuckerkonzentration bzw. einer Verwertungsstörung zugeführter Kohlenhydrate infolge eines **relativen oder absoluten Insulinmangels**. Bei einem manifesten Diabetes mellitus ist der erhöhte Blutzucker bereits nüchtern nachweisbar, beim Prä-Diabetes jedoch erst nach Glukosebelastung, z. B. nach dem Essen oder beim oralen Glukosetoleranztest (oGTT, **Tab. 11.1**).

Die Diagnose Diabetes mellitus wird auch über den Nachweis einer chronischen Hyperglykämie erbracht. Dafür eignet sich der Nachweis von **glykiertem Hämoglobin (HbA_{1c})**: Glukose lagert sich konzentrationsabhängig an viele Proteine, wobei in einem letzten irreversiblen Schritt Ketoamine entstehen. Auch das langlebige Hämoglobin wird durch Glukose verändert, sodass sich im Blut neben mehr als 90% nicht glykiertem HbA (HbA₀) auch glykiertes HbA₁ findet. Hiervon stellt das HbA_{1c} mit ca. 6% die größte Untergruppe. Ein Anstieg auf 8% oder gar 10% bedeutet einen mittleren Blutzuckerwert von 200 bzw. 275 mg/dl. Damit verbunden ist auch eine dramatische Zunahme der Spätschäden.



Praxistipp

Der HbA_{1c} dient in der Praxis als Kontrollinstrument für die Effektivität einer eingeleiteten Therapie. Damit lässt sich eine Aussage über die Blutzuckereinstellung der letzten acht bis zehn Wochen treffen. So deutet z. B. ein gut eingestellter BZ bei deutlich erhöhtem HbA_{1c} darauf hin, dass der Patient sich nur anlässlich eines Arztbesuches kurzfristig therapiegerecht verhalten hat.

11.1.1 Insulin und Glukagon

Insulin

Synthese und Freisetzung | Insulin ist ein Peptidhormon, das in den **β-Zellen (B-Zellen) des Pankreas** aus dem Vorläufermolekül Proinsulin durch proteolytische Abspaltung eines Zwischenstücks, dem sog. **C-Peptid (connecting peptide)** gebildet wird.

Der physiologische Stimulus für die **Insulinsekretion** ist der **erhöhte Blutzuckerwert** nach Nahrungsaufnahme. Zur Freisetzung von Insulin ist eine Depolarisation nötig, die durch den Verschluss des Kalium-Kanals (K_{ATP}-Kanal) erreicht wird. Der Kaliumkanal wird durch zwei Signalwege geschlossen (**Abb. 11.1**):

- **direkte Wirkung der Glukose:** In Abhängigkeit von ihrer Blutkonzentration wird Glukose in die β-Zelle aufgenommen, wo es die Produktion von ATP stimuliert. ATP bindet dann an seine **ATP-Bindungsstelle am Kaliumkanal** und verschließt ihn.
- **Inkretin- bzw. GLP-1-abhängiger Verschluss:** Oral zugeführte Glukose setzt viel mehr Insulin frei als i. v. verabreichte Glukose, selbst wenn der Blutzuckerwert gleich ist. Ursache dafür ist die glukoseabhängige Freisetzung von Hormonen aus dem Intestinaltrakt, v. a. des **Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)**, das in Zellen des Jejunums vom Proglukagon-Protein abgespalten wird. GLP-1 aktiviert in der β-Zelle des Pankreas die Proteinkinase A (PKA), die den Kaliumkanal verschließt. Diese

Tabelle 11.1

Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus anhand der Blutzuckerwerte						
	nüchtern ¹		beliebiger Zeitpunkt		2-h-Wert im oGTT ²	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
Normalbefund	< 110	< 6,1			< 140	< 7,8
gestörte Glukose-Homöostase ³	110–125	6,1–6,9			140–199	7,8–11,0
Diabetes mellitus	≥ 126 (≥ 110)	≥ 7,0 (≥ 6,1)	≥ 200 ⁴ (≥ 200)	≥ 11,1 ⁴ (≥ 11,1)	≥ 200 (≥ 200)	≥ 11,1 (≥ 11,1)
angegebene Werte = Plasma-Glukose (in Klammern = Werte im kapillaren Vollblut)						
¹ nüchtern = keine Kalorienzufuhr in den letzten 8 h						
² oGTT = oraler Glukosetoleranztest (Durchführung in unklaren Fällen): über 3 Tage Ernährung mit mehr als 150 g Kohlenhydraten/Tag, dann nach 12 h Nüchternheit morgens (Zeitpunkt 0) Einnahme von 75 g Glukose oder Oligosaccharidgemisch in 250–300 ml H ₂ O innerhalb von 5 min. Blutzuckerbestimmung zu den Zeitpunkten 0 und nach 2 h (= 2-h-Wert)						
³ = Impaired Fasting Glucose bzw. bei pathologischem 2-h-Wert im oGTT = pathologische Glukosetoleranz						
⁴ + klassische Symptome = Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust						

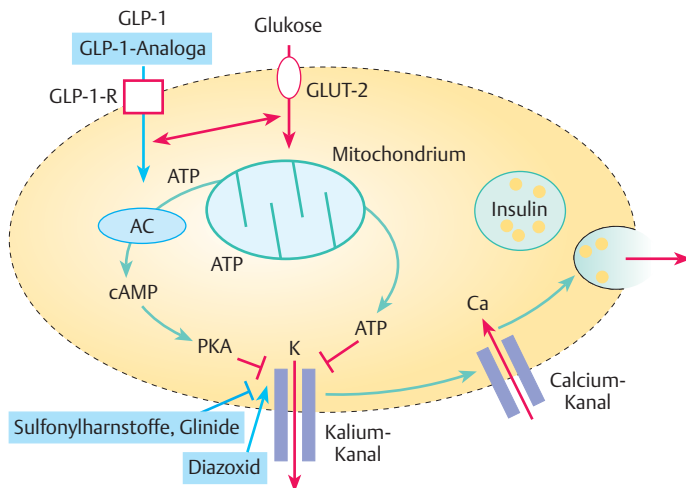


Abb. 11.1 Insulinfreisetzung aus dem Pankreas. Für die Freisetzung von Insulin (z. B. nach kohlenhydrathaltigem Essen) muss die β -Zelle depolarisiert werden. Dazu wird zunächst Glukose über den Glukosetransporter 2 (GLUT-2) insulinunabhängig in die β -Zelle aufgenommen. Dies führt u. a. zu einer vermehrten Bildung von ATP, das direkt den Kalium- (K_{ATP}) Kanal verschließt. In der Gegenwart von Glukose aktiviert GLP-1 seinen Rezeptor und stimuliert G-Protein-gekoppelt via Adenylatcyclase (AC) die PKA, die ebenfalls direkt den Kaliumkanal schließt. Der rote Doppelpfeil weist darauf hin, dass die Wirkung von GLP-1 glukoseabhängig ist und GLP-1 die Wirkung der Glukose verstärkt. Sulfonlharnstoffe und Glinide schließen, Diazoxid öffnet direkt den Kaliumkanal (s. S. 179, 64).

blockierende Wirkung der PKA ist abhängig von **niedrigen ADP-Spiegeln**, die im Nüchternzustand sehr hoch sind, aber unter Glukose auf ein Minimum fallen. GLP-1 hemmt auch die Sekretion von Glukagon und erhöht das Sättigungsgefühl nach Nahrungsaufnahme.

MERKE

- Die Freisetzung von Insulin durch Blockade der hyperpolarisierenden Kaliumkanäle und Öffnung der spannungsabhängigen Calciumkanäle erfolgt analog der Freisetzung von Transmittern aus der präsynaptischen Nervenendigung.
- Glukose verschließt mittels ATP, GLP-1 mittels PKA die Kaliumkanäle.

- hemmt die Lipolyse und fördert die Lipogenese
- fördert die intrazelluläre K^+ -Aufnahme durch Stimulation der Na^+K^+ -ATPase.

MERKE

Insulin hält als anaboles Hormon die Fette in den Depots und baut aus Glukose den Energiespeicher Glykogen auf.

Glukagon

Glukagon wird aus den **α -Zellen (A-Zellen) des Pankreas** freigesetzt und ist der **wichtigste Gegenspieler von Insulin**. Stimulus für die Freisetzung ist ein niedriger Blutzuckerspiegel. Glukagon

- hemmt die Glykolyse
- steigert die Glukoneogenese
- verstärkt die Lipolyse
- und erhöht so den Blutzuckerspiegel.

MERKE

Glukagon ist der wichtigste katabole Gegenspieler von Insulin. Es bildet Glukose, erhöht den Blutzuckerspiegel und setzt Fettsäuren aus den Fettdepots frei.

11.1.2 Klassifikation und Klinik

Die aktuelle Klassifikation des Diabetes mellitus beruht auf den Kriterien der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft:

- **Typ-1-Diabetes:** absoluter Insulinmangel durch Versagen der insulinsezernierenden β -Zellen in den Langerhans-Inseln des Pankreas. Beim immunologisch vermittelten Typ A lassen sich inselzellspezifische Autoantikörper nachweisen (Insulin-Autoantikörper, zytoplasmatische Inselzellantikörper, Antikörper gegen Glutamatdecarboxylase

Wirkungen des Insulins Die wichtigste Aufgabe von Insulin ist die **Senkung des Blutzuckerspiegels** und der anabole Aufbau von Energiereserven. Insulin

- induziert Enzyme der Glykolyse und Glykogenese und hemmt Enzyme der Glukoneogenese
- wirkt ausschließlich über seinen **Insulin-Rezeptor**, einen Tyrosinkinase-gekoppelten Rezeptor (Achtung: nicht mit dem *Insulin-like growth factor-receptor* zu verwechseln, der ebenfalls an die Tyrosinkinase gekoppelt ist)
- fördert die Speicherung von energiereichen Substraten (Glukose, Fettsäuren und Aminosäuren) v. a. in Muskel-, Fett- und Leberzellen
- fördert die Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettzellen über erleichterte Diffusion, indem es die Synthese und den Einbau insulinabhängiger Glukose-Transporter (**GLUT-4**) induziert. Beachte: In anderen Geweben wie Leber, Erythrozyten, ZNS etc. erfolgt die Glukoseaufnahme insulinunabhängig
- wirkt proteinanabol (positive Stickstoffbilanz)

[GAD] oder Antikörper gegen Tyrosinphosphatase [IA2]), was beim idiopathischen Typ B nicht gelingt. Diese neue Klassifikation berücksichtigt, dass auch beim Typ 2 die Gabe von Insulin erforderlich sein kann. Damit wird die alte Definition des insulinunabhängigen Typ-2-Diabetes dem klinischen Alltag angepasst.

- **Typ-2-Diabetes (häufigste Form):** beginnt meist erst im höheren Lebensalter. Ursächlich besteht hier ein Missverhältnis zwischen der Insulinsekretion, die relativ zu gering ist, und einer zunehmend schlechteren peripheren Insulinwirkung (Insulinresistenz, s. S. 172).
- **andere spezifische Typen:** z. B. medikamentös induzierter Diabetes mellitus, Diabetes im Rahmen endokrinologischer oder neurologischer Erkrankungen (z. B. Cushing-Syndrom) oder dominant vererbte MODY-Formen (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*). Wird die Klinik der β -Zellzerstörung erst im Alter manifest, spricht man vom *Latent Autoimmune Diabetes of the Adult* (LADA).
- **Gestationsdiabetes:** Blutzuckererhöhung in der Schwangerschaft bei vorher nicht bekanntem Diabetes mellitus.

BEACHTEN

40 % aller Typ-1-Patienten erkranken erst nach dem 20. Lebensjahr.

Klassische Symptome des Diabetes mellitus sind **Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust**. Als weitere Symptome treten, vor allem beim Typ 1, folgende Symptome auf: allgemeine Leistungsminderung, Muskelschwäche durch katabole Proteolyse, Inappetenz, Heißhunger (passagere Hypoglykämie infolge Hyperinsulinämie im Frühstadium des Typ-2-Diabetes), Zunahme der Infektanfälligkeit, gehäufte Hautinfektionen mit schlechter Heilungstendenz, Pruritus, Sehstörungen, nächtliche Wadenkrämpfe, Nachlassen von Libido und Potenz, Amenorrhö. Bei älteren Patienten kommt es vermehrt zu Verwirrheitszuständen, Schwindel und Stürzen. Es besteht eine Dyslipidämie mit Anstieg der freien Fettsäuren und nachfolgend gesteigerter Produktion von Ketonkörpern bis zur Ketoazidose (s. S. 185).

Pathogenese des Typ-2-Diabetes

Diese überwiegend im höheren Alter auftretende Störung der Insulinfunktion wird maßgeblich von einem ungesunden Lebensstil beeinflusst. Vor allem das Übergewicht spielt eine große Rolle, sodass umgekehrt Änderungen im Lebensstil eine wesentliche therapeutische Hilfe darstellen. Da sich Störungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels sowie Angiopathien gegenseitig verstärken (Abb. 11.3), verbessert

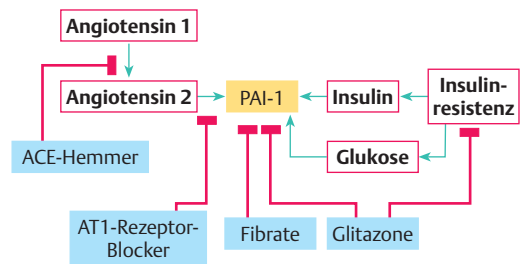


Abb. 11.2 Beziehung zwischen kardiovaskulären Störungen und diabetischen Veränderungen. Der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) verstärkt die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen und die Gerinnungsneigung infolge seiner Hemmung von Plasminogen, dem wichtigsten Gegenspieler des Thrombins. PAI-1 wird in seiner Bildung (u. a. im Fettgewebe) und Aktivität von prodiabetischen Faktoren verstärkt (Katecholamine, Angiotensin II, Hyperinsulinämie, Hyperglykämie), andererseits durch kardiovaskulär protektive bzw. antidiabetische Therapeutika abgeschwächt (ACE-Hemmstoffe, AT1-Blocker, Fibrat, Glitazone).

eine konsequente Therapie des Diabetes auch das oftmals begleitende metabolische Syndrom (s. S. 173). Das Vorliegen eines Diabetes mellitus **verstärkt die Atherosklerose** u. a. durch die **erhöhte Expression von TNF α** bzw. die **verminderte Synthese von Adiponectin**. Das aus Fettzellen freigesetzte TNF α wirkt katabol auf den Fettstoffwechsel (Zunahme freier Fettsäuren), hemmt die Informationsübermittlung am Insulinrezeptor (Insulinresistenz) und verstärkt die entzündlich-oxidative Pathologie des Gefäßendothels (Plaquerbildung). Insulinmangel bzw. -resistenz beeinträchtigen zudem die **Lipoproteinlipase-Aktivität (LPL)**, wodurch stark atherogene Fette wie VLDL und LDL akkumulieren (vgl. S. 191).

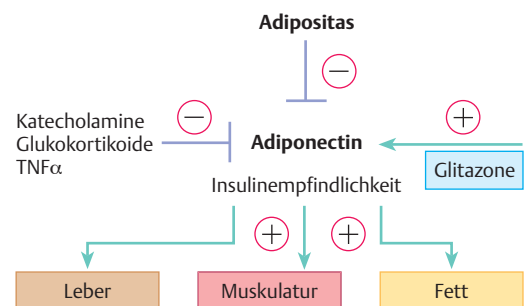


Abb. 11.3 Insulinresistenz, Stresshormone und Fettstoffwechsel. Adiponectin ist ein pro-insulinogener und antilipidämischer Faktor aus Fettzellen. Stresshormone wie Katecholamine und Glukokortikoide sowie proinflammatorische Faktoren wie TNF α vermindern die Wirkung von Adiponectin, während Glitazone die Freisetzung von Adiponectin erhöhen.

EXKURS

Therapie des Typ-1-Diabetes mit Immunsuppressiva

Aufgrund der autoimmunologischen Pathogenese wurden schon viele Immunsuppressiva wie Ciclosporin A, Tacrolimus, Steroide oder Zytostatika bei Typ-1-Diabetikern eingesetzt. Im besten Fall ergab sich unter der Therapie ein Stillstand des β -Zelltods, der nach Absetzen der Immunsuppressiva jedoch unvermindert fortschreitet. Möglicherweise verzögert die intravenöse Gabe von α -CD3-Antikörpern gegen T-Lymphozyten bei adulten Typ-1-Diabetikern (LADA) die Progression.

Insulinresistenz beim Typ-2-Diabetes

Drei **Charakteristika** prägen den **Typ-2-Diabetes**:

- Insulinresistenz
- gestörte Kinetik der Insulinsekretion
- postprandiale Hyperglykämie.

Zusätzlich ist mit zunehmender Progression ein vermehrtes Absterben von β -Zellen nachweisbar sowie mitochondriale Defekte in den β -Zellen bei jugendlichen Typ-2-Diabetikern.

Die **Insulinresistenz** beschreibt die Unfähigkeit des ausreichend vorhandenen Insulins, die Glukose in die Muskel-, Fett und Leberzellen zu transportieren (Abb. 11.3). Ursachen dafür sind:

- **gestörte Signaltransduktion** am Insulinrezeptor-Komplex, z. B. durch $\text{TNF}\alpha$ oder freie Fettsäuren, die beide bei Adipositas und metabolischem Syndrom erhöht sind
- **Bewegungsmangel** mit reduziertem Glukose-transport in die Muskelzellen (verminderte Expression von GLUT-4)
- verminderte Expression/Aktivität der AMP-aktivierten **Proteinkinase**, die den Muskelmetabolismus an die körperliche Aktivität anpasst (s. S. 178)
- **Adipositas und freie Fettsäuren**: Aus dem **Fettgewebe** werden freie Fettsäuren durch die lipolytische Wirkung des Sympathikus (z. B. bei Stress, Hypertonie, Herzinsuffizienz) freigesetzt, was durch die fehlende Anti-Lipolyse des Insulins verstärkt wird (Insulinresistenz des Fettgewebes). Freie Fettsäuren hemmen zudem die Insulinwirkung am Insulinrezeptor und wirken dem Insulin-effekt in der Leber entgegen.

MERKE

Die Normalisierung des Fettstoffwechsels reduziert die anti-insulinergeren und proatherogenen Effekte von freien Fettsäuren und von proinflammatorischen Molekülen wie $\text{TNF}\alpha$ aus dem Fettgewebe.

Auch die **Kinetik der Insulinsekretion** ist gestört: Im Vergleich zu Gesunden steigt die Insulinfreisetzung beim Diabetes Typ 2 nach einem Glukosereiz **langsamer**

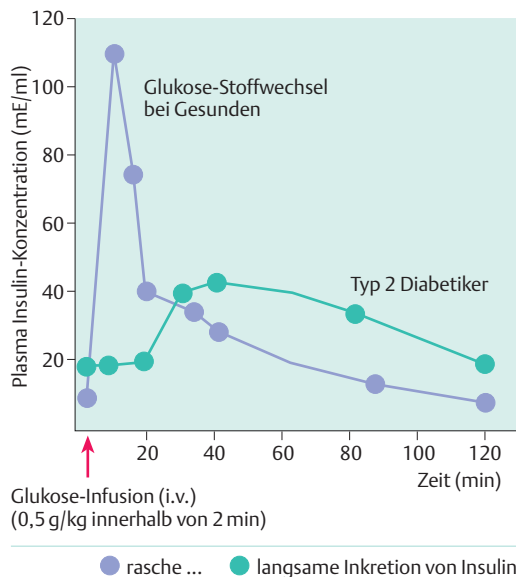


Abb. 11.4 Beim Typ-2-Diabetes verzögert sich die erste, schnelle, u. a. durch GLP-1 vermittelte Phase der Insulinfreisetzung (Folge: erhöhter postprandialer Blutzuckerspiegel), während die zweite Phase verlängert ist (Folge: vermehrte anabole Wirkung mit Gewichtszunahme).

mer an und bleibt **länger** erhöht (Abb. 11.4). Die absolute Menge des freigesetzten Insulins ist zwar annähernd gleich, aber die veränderte Kinetik hat zwei klinisch relevante Konsequenzen:

- Durch die initiale Verzögerung bleibt der **postprandiale Blutzuckerwert** länger erhöht. Er gilt als eigenständiger pathogenetischer Faktor für den Diabetes mellitus.
- Durch die prolongierte Freisetzung kommt es zu einem relativen Überschuss des anabolen Insulins, was zur **Gewichtszunahme** führt.

Die Freisetzung von Insulin wird nahrungs- bzw. blutzuckerabhängig durch bestimmte gastrointestinale Hormone, die **Inkretine**, gesteuert. Das potenteste Inkretin ist GLP-1. Es setzt glukoseabhängig rasch Insulin aus der β -Zelle frei und hemmt die Freisetzung von Glukagon. Beim Typ-2-Diabetes ist der Inkretin-Effekt vermindert (s. Abb. 11.1).

MERKE

Die Insulinresistenz einschließlich der abgeschwächten Inkretin-Wirkung lässt sich zumindest zu Beginn der Erkrankung durch Bewegung und Gewichtsabnahme durchbrechen.

11.1.3 Allgemeine Grundlagen der Therapie

Therapieziele sind Symptombefreiheit, Vermeidung von Stoffwechselentgleisungen (v. a. Hypoglykämie) und Spätkomplikationen. Die Grundlagen der Therapie richten sich nach der Diabetesform:

- **Typ-1-Diabetes:** Die Substitution des fehlenden Insulins ist die Grundlage jeder Therapie, ergänzt durch Ernährungsberatung.
- **Typ-2-Diabetes:** Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität bilden die Grundlage der Therapie. Nur wenn diese Basismaßnahmen nicht greifen, erfolgt eine medikamentöse Behandlung mit oralen Antidiabetika (s. S. 177) und/oder Insulin. Besonders wichtig ist die konsequente Therapie des oft begleitenden **metabolischen Syndroms**, das zusätzlich zum Diabetes ein Cluster kardiovaskulärer Risikofaktoren wie stammbetonte, abdominale Adipositas, Dyslipoproteinämie und arterielle Hypertonie umfasst.

11.2 Pharmakotherapie mit Insulin



Key Point

Für den korrekten Umgang mit Insulin bedarf es einer intensiven Schulung des Patienten, sowohl im Hinblick auf eine optimale Blutzuckereinstellung als auch zur Vermeidung von Hypoglykämien.

Insulin ist bei folgenden Erkrankungen indiziert:

- **Typ-1-Diabetes:** ausschließliche Substitution mit Insulin-Präparaten
- **Typ-2-Diabetes:** Insulingabe, wenn Diät + orale Antidiabetika nicht (mehr) zu einer guten Blutzuckereinstellung führen oder bei bestimmten Kontraindikationen für Antidiabetika (z. B. Schwangerschaft).

Der **Tagesbedarf** eines Erwachsenen an **Insulin** beträgt 0,5–1,0 IE/kg KG. Eine IE Insulin senkt den Blutzucker um 30–40 mg/dl.

1 IE Insulin entspricht ungefähr 0,04 mg Insulin bzw. 1 mg Insulin entspricht 25 IE.

11.2.1 Grundlagen

Die exogene Insulinzufuhr sollte idealerweise folgende Eigenschaften haben:

- **Nachbildung der körpereigenen Kinetik** einer bedarfsgerechten Insulinfreisetzung. Achtung: Dieses Ziel wird nicht erreicht, da keine stetige repräsentative Messung des Blutzuckers möglich ist.
- **Nachbildung der körpereigenen Insulinwirkung.** Auch dieses Ziel wird nicht erreicht, da das Insulin aus der Pfortader zuerst in der Leber wirkt und dort die Glykogenolyse hemmt. Das s. c. applizierte Insulin wirkt jedoch sofort in der Peripherie.

Kinetik

Insulin kann nur als **Monomer** die Kapillarmembran der Blutgefäße penetrieren und wirkt auch nur als Monomer an seinem Rezeptor. Insulinlösungen, die

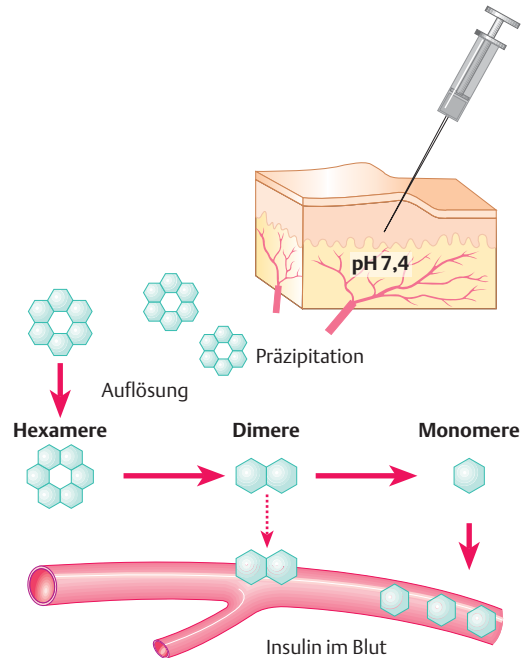


Abb. 11.5 Kinetik der Freisetzung aus dem Hautdepot. In Abhängigkeit von pH und Stabilisatoren wie Protamin aggregiert Insulin zu Hexameren, die sich in der Gewebsflüssigkeit mehr oder weniger schnell in Dimere und Monomere auflösen. Nur das Monomer kann durch die Kapillarmembran penetrieren.

unmittelbar Insulin als Monomere freisetzen, wirken schnell. Umgekehrt kann durch geeignete Zusätze die Neigung von Insulin provoziert werden, zu nicht-resorbierbaren Hexamer-Kristallen zu aggregieren, wodurch sich Freisetzung aus dem subkutanen Depot, die Penetration in Blutgefäße und damit die Wirkung verzögert (**Abb. 11.5**). Als **Zusätze** kommen das basische **Protamin**, das das saure Insulin neutralisiert, oder **Zinkionen**, die die Bildung von Hexameren unterstützen, zum Einsatz.

Applikation

Insulin ist ein Proteinhormon und kann nicht oral appliziert werden, da es intestinal degradiert wird. Mit Ausnahme von Normalinsulin, das als **einziges Insulin i. v.** gegeben werden darf, werden alle Insuline ausschließlich **subkutan** appliziert.

Die üblichen **Injektionsstellen** sind das subkutane Gewebe von Oberschenkel und Bauch, wobei kurzwirksame Injektionen am besten in den Bauch erfolgen (schnellere Resorption) und Basalinsuline in den Oberschenkel (langsamere Resorption). Üblich sind Injektionshilfen in Form von nachfüllbaren **Pens**. Der Patient sollte möglichst nicht in die gleiche Stelle applizieren, da sonst die Gefahr einer Lipodystrophie besteht.



Praxistipp

Die i. v. Applikation von Insulin kann tödliche Embolien durch Insulin-Aggregate verursachen (Ausnahme: Normalinsulin), die intramuskuläre Injektion kann Gewebnekrosen provozieren.

Lagerung

Angebrochenes Insulin ist bei Umgebungstemperatur bis zu 28 Tage applizierbar (Herstellerangaben). Lange Lagerung über 2 Jahre bzw. bei hohen Temperaturen (Mittelmeerländer) beschleunigt die **Desamidierung** des Aspargin in Position 21 (Desamidinsulin) mit Wirkungsverlust.

MERKE

Die Freisetzung und Wirksamkeit von Insulinen unterliegt sehr starken inter- und intraindividuellen Schwankungen.

Insulin-Arten

Kurzwirksame Insuline I

- **Normalinsulin** (früher Altinsulin): s. c. und i. v. applizierbar.
- **Insulinanaloge** (Insulin Lispro, Insulin Aspart): nur s. c. applizierbar, kein Spritz-Ess-Abstand notwendig.

Verzögerungsinsuline I

- **Intermediärinsuline** (NPH-Insulin = Neutral-Protamin-Hagedorn, mit Normalinsulin mischbar): nur s. c. applizierbar.
- **Langzeitinsuline**: nur s. c. applizierbar.

Mischinsuline I Mischinsuline bestehen aus kurzwirksamem und Intermediärinsulin und sind nur s. c. applizierbar (z. B. Actraphane®). Wirkungsbeginn und Spritz-Ess-Abstand sind vom kurzwirksamen Insulin abhängig, Maximum und Dauer vom Mischungsverhältnis. Die meisten Humaninsuline sind in U40- (40 IE/ml) oder U100-Konzentration (100 IE/ml) lieferbar, Insulinanaloge nur als U100-Präparate.

11.2.2 Humaninsulin

Ungefähr $\frac{2}{3}$ aller Insuline sind **Humaninsuline**, die entweder

- semisynthetisch aus Schweineinsulin mit Austausch von Alanin durch Threonin in Position 30 (Transpeptidierung) gewonnen werden oder
 - gentechnologisch aus *E. coli* oder *S. cerevisiae*.
- Der Eintritt und die Dauer der Wirkung des Humaninsulins wird durch verschiedene Zusätze bestimmt.

Normalinsulin

Normalinsulin, auch Altinsulin genannt, ist das unveränderte Humaninsulin. Es wird durch Zinkionen in einer klaren Lösung als Hexamere stabilisiert, die

Tabelle 11.2

Insulin-Präparate			
	Wirkung		Eigenschaften
	Beginn (min)	Dauer (h)	
Humaninsulin			
Normalinsulin (Altinsulin)	30–45	6–8	i. v. applizierbar
NPH-Insulin	60–120	15–20	– durch Protamin verzögerte Freisetzung – mischbar mit Normalinsulin – Problem: ungleichmäßige Freisetzung
Insulin-Analoga			
Insulin Lispro	15–30	1–2	schneller Wirkungseintritt
Insulin Aspart	15–30	1–2	schneller Wirkungseintritt
Insulin Glulisin	15–30	1–2	schneller Wirkungseintritt
Insulin Glargin	120–180	20–24	– verzögerte Freisetzung – nicht mischbar wegen seines sauren pH
Insulin Detemir	120–180	12–16	– bindet an Albumin – zweimalige Gabe pro Tag notwendig

sich durch die Gewebeflüssigkeit relativ schnell in Monomere auflösen (Tab. 11.2).

Mit intravenösem Normalinsulin wird ein erhöhter Blutzucker korrigiert, wie z. B. im Notfall beim diabetischen Koma (s. S. 185).

MERKE

Nur Normalinsulin darf als einziges Insulin intravenös appliziert werden!

Verzögerungsinsuline

Das **Neutrale-Protamin-Hagedorn- (NPH)-Insulin** ist das letzte auf dem Markt befindliche Verzögerungsinsulin, das über lange Zeit aus dem s. c.-Depot verzögert freigegeben wird. Die Beimischung von Protamin und Zink fördert die Aggregation und verzögert damit die Insulinfreisetzung. NPH-Insulin und Normalinsulin können in zahlreichen Verhältnissen gemischt werden, wobei die Wirkverläufe der einzelnen Komponenten erhalten bleiben. Diese fixen Mischungen kommen v. a. bei der **konventionellen Therapie** zum Einsatz (s. S. 176).

NPH-Insulin wirkt als **Basisinsulin** gegen die basale Glukose-Produktion (Tab. 11.2). Problematisch ist dabei die **ungleichmäßige Freisetzung**, denn initial wird deutlich mehr Insulin freigesetzt als nach 15

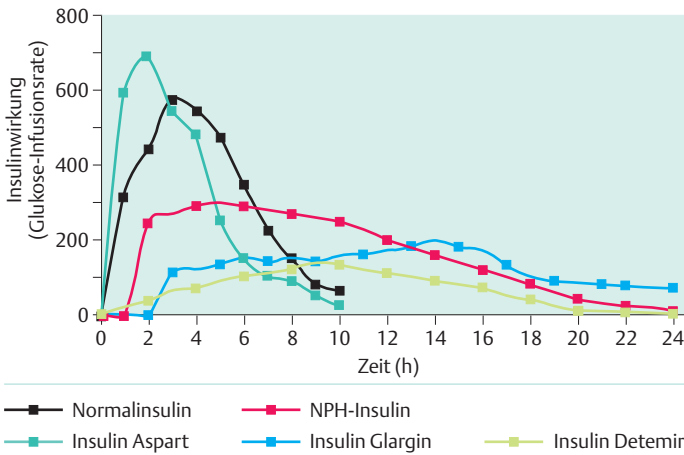


Abb. 11.6 Kinetik von Human- und Analoginsulinen. Mit der Clamp-Technik wird die Menge an Glukose bestimmt, die zur Aufrechterhaltung eines bestimmten Blutzuckerspiegels notwendig ist. Damit lässt sich das Wirkprofil bzw. die Potenz von Insulin vergleichen. So besitzt NPH-Insulin initial eine höhere Wirkung als am Ende; Insulin Detemir ist schwächer wirksam als NPH, während Insulin Glargin eine relativ gleichmäßige Wirkung zeigt. Insulin Aspart erreicht nach 1 h bereits sein Maximum, während Normalinsulin (Altsinsulin) als unverändertes Humaninsulin etwas langsamer wirkt.

Stunden (Abb. 11.6), was bei vorheriger Gabe von kurzwirksamen Insulinen zur Hypoglykämie führen kann (**Peak-Wirkung**). Außerdem ist nach 20 h keine ausreichende Senkung des Nüchternblutzuckers gewährleistet.

11.2.3 Insulin-Analoga

Insulinanaloga sind in ihrer Primärstruktur in der Abfolge von wenigen Aminosäuren gegenüber dem Insulin verändert (Tab. 11.3). Sie sollen eine möglichst

schnelle oder langdauernde Wirkung erreichen (Abb. 11.6). Im Vergleich zu den Normalinsulinen verbessern Insulin-Analoga zwar nicht die Stoffwechsellage (HbA_{1c} , Hypoglykämien), aber sie sind **besser steuerbar**. Trotz der veränderten Primärstruktur provozieren Insulin-Analoga keine nennenswerte Bildung von Antikörpern, was bei den Humaninsulinen häufiger vorkommt.

Tabelle 11.3

Veränderungen der Insulinstruktur bei Insulin-Analoga und tierischen Insulinen

A-Kette: Veränderungen gegenüber dem Humaninsulin									
	H ₃ N	— [AS] ₁₈ —	Tyr	Cys	Asn	COO			
Insulin-Analoga									
Insulin Glargin						Gly			
Tierische Insuline									
Rinderinsulin									
Position 8: Ala statt Thr; Position 10: Val statt Ile									
B-Kette: Veränderung gegenüber dem Humaninsulin									
	H ₃ N	— Phe—Val —	Asn	— [AS] ₂₄ —	Pro	Lys	Thr	COO	
Insulin-Analoga									
Insulin Lispro						Lys	Pro		
Insulin Aspart						Asp			
Insulin Glulisin			Lys				Glu		
Insulin Glargin								Arg	Arg—COO
Insulin Detemir						Lys	COO		
(B) Tierische Insuline									
Schweineinsulin							Ala		
Rinderinsulin							Ala		

Die fettgedruckten Aminosäuren (AS) geben Veränderungen gegenüber dem Humaninsulin wieder. [AS]₁₈ bzw. [AS]₂₄ stehen für eine Folge von 18 bzw. 24 Aminosäuren.

Rasch wirksame Insulin-Analoga

Insulin Lispro (Humalog®), **Insulin Glulisin** (Apidra®) und **Insulin Aspart** (NovoRapid®) sind schnell wirkende Insuline (Tab. 11.2), die sich besonders gut für die kontinuierliche Applikation mittels einer tragbaren Insulinpumpe eignen. Der schnelle Wirkungseintritt infolge eines Aminosäureaustausches (Namensgebung) (Tab. 11.3) ermöglicht auch eine Injektion noch während oder nach dem Essen. Bei hohem Blutzucker sollte jedoch ein ausreichender Spritz-Ess-Abstand eingehalten werden. Die schnellen Insulin-Analoga sind weder für i. v. Injektion noch für den Gestationsdiabetes zugelassen, wobei bisher bei einer großen Zahl von Schwangerschaften keine negativen Folgen beobachtet wurden.

Wegen des raschen Wirkungseintritts muss die Verfügbarkeit von Kohlehydraten bei Applikation der schnell wirksamen Insulinanaloga sichergestellt sein, damit es nicht zu einer Hypoglykämie kommt. Die schnellen Insulinanaloga ermöglichen ein Höchstmaß an Flexibilität beim Essen, sowohl was die Zahl der Mahlzeiten als auch die Art der Nahrung betrifft, und bei körperlicher Betätigung, erfordern aber auch eine entsprechend intensivisierte Schulung.

Verzögernde Insulin-Analoga

Indiziert sind die **Verzögerungsanaloga** als ein- oder zweimalig appliziertes Basisinsulin, das bei abendlicher Gabe bei den meisten Diabetikern eine (mittler-) nächtliche Injektion überflüssig macht und 20–24 h wirkt. Ein weiterer Vorteil gegenüber dem NPH-Verzögerungsinsulin ist der fehlende initiale Peak (s. Tab. 11.2).

Insulin-Glargin (Lantus®) erhält durch einen Aminosäureaustausch einen isoelektrischen Punkt nahe am physiologischen pH, sodass es in der neutralen Subkutis schwer löslich ist und nur langsam resorbiert wird. Dadurch entfällt der Zusatz von Verzögerungsstoffen. Weiterhin wird durch den Austausch von Asparagin in Position 21 (Tab. 11.3) die Bildung von Desamidoinsulin erheblich vermindert (bessere Haltbarkeit). Insulin Glargin zeigt eine gleichmäßigere Freisetzung gegenüber den NPH-Insulinen.

Insulin-Detemir (Levemir®) trägt am Lysin in Position 29 der B-Kette eine Myristinsäure. Über diese Fettsäure wird Insulin Detemir reversibel an das Albumin der Spritzstelle und des Blutes gebunden. Daher liegen nur 1 % des im Blut befindlichen Insulin Detemir frei vor (auch bei i. v. Gabe würde dieses Insulin wegen der Albuminbindung verzögert wirken). Nachteilig ist die schwache Bindung an den Insulin-Rezeptor, die eine höhere Konzentration im Vergleich zu anderen Insulinen notwendig macht. Außerdem ist oft eine zweimalige Gabe notwendig, da nach 20 h die effektive Konzentration zu niedrig ist.

MERKE

Insulin-Analoga sind besser steuerbar als Humaninsuline. Im Hinblick auf die Vermeidung von Spätschäden sind sie jedoch nicht wirksamer.

Nebenwirkungen betreffen neben der Hypoglykämie (s. S. 177) Unverträglichkeiten an der Injektionsstelle und selten eine Antikörperbildung gegen das zugeführte Insulin. **Kontraindikationen** gegen die Gabe von Insulin gibt es nicht, da Insulin essenziell ist und bei einem Mangel zugeführt werden muss. Bei Niereninsuffizienz muss die Dosis reduziert werden.

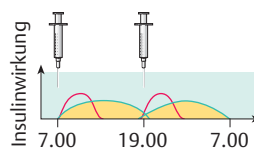
11.2.4 Angewandte Insulintherapie

Konventionelle Therapie I Starres Applikationsschema mit morgendlicher und abendlicher Gabe eines Mischinsulins (Normalinsulin + Verzögerungsinsulin, Abb. 11.7). Diese Therapieform kommt nur noch bei eingeschränkt schulbaren Typ-2-Diabetikern zum Einsatz. Eine strenge Diät muss eingehalten werden.

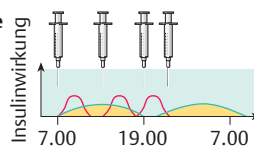
Intensivierte Therapie I Kurzwirksame Insuline werden als Bolus zum Essen gegeben; davon getrennt wird das basale Verzögerungsinsulin injiziert (**Basis-Bolus-Prinzip**). Diese Therapie erfordert eine intensive Schulung, auch im Hinblick auf den Umgang mit bzw. die Vermeidung von Hypoglykämien (Abb. 11.7).

Insulinpumpen-Therapie I Bei schwer steuerbarem Diabetes mellitus können Normalinsulin oder kurzwirksame Insulin-Analoga mittels programmierbarer Pumpen appliziert werden. Lange, subkutane Sensornadeln können dann als automatisches Feedback den Insulinbedarf an den Blutzucker anpassen. Zu achten ist auf eine Reduktion der Dosis bei geringer Nahrungsaufnahme oder bei Unterzuckerung.

konventionelle Insulintherapie
2 Injektionen,
Nahrungsaufnahme
fixiert



intensivierte konventionelle Insulintherapie
mindestens 4 Injektionen,
Trennung von Basal- und
Normalinsulin,
Nahrungsaufnahme flexibel



Insulinpumpentherapie
kontinuierliche subkutane
Insulininfusion mit
tragbaren Pumpen,
Nahrungsaufnahme frei

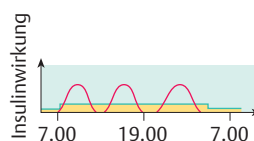


Abb. 11.7 Beispiele für verschiedene Schemata einer Insulintherapie
(gelb: Verzögerungsinsulin, rot: Normalinsulin)

Hypoglykämie beim Typ-1-Diabetiker

Hypoglykämien sind besonders schwer, wenn sie durch Insulininjektion ausgelöst werden. Beim Typ-1-Diabetiker sind die Gegenregulationen wie die Glukagon- oder Adrenalinantwort sowie die Wahrnehmung der Hypoglykämie-Symptome gestört, wahrscheinlich bedingt durch die „Gewöhnung“ an die stete exogene Insulingabe. Typ-1-Diabetiker müssen daher die **frühen Warnsymptome** kennen (Zittern, Herzklopfen, Hunger, Ängstlichkeit, Schwitzen) und immer rasch resorbierbare Kohlenhydrate mit sich führen. In der Regel genügen 30–50 g Traubenzucker bei einer beginnenden Hypoglykämie. Angehörige von insulinpflichtigen Diabetikern (z. B. Eltern von insulinpflichtigen Kindern) können **Glukagon-Kits** (0,5–1 mg s. c.) verabreichen. Notfallmäßig ist die i. v. Infusion von 20–40 ml einer **40 % Glukoselösung** am effektivsten.



Praxistipp

Glukagon s. c. oder Glukose i. v. normalisieren am schnellsten eine manifeste Hypoglykämie. Da Fett die Resorption von Glukose verzögert, ist Schokolade nicht als schnelle Glukosequelle geeignet.

EXKURS

Sport und körperliche Belastung

Körperliche Aktivität erfordert vom Patienten entweder die Reduktion von Insulin oder eine vermehrte Zufuhr von Kohlenhydraten, da durch die verbesserte Durchblutung das injizierte Insulin schneller resorbiert wird. Beispiel: bei morgendlicher sportlicher Betätigung wird mehr Glukose verbrannt als abends; der Bedarf an Insulin ist in diesem Fall morgens geringer als abends.

11.3 Orale Antidiabetika



Key Point

Orale Antidiabetika wirken nicht kausal, vermindern aber die Aufnahme von Kohlenhydraten und die Insulinresistenz bzw. verstärken die Insulinsekretion und Glukoseverwertung. Zu beachten sind ihre Nebenwirkungen, die unter anderem Symptome des begleitenden metabolischen Syndroms verstärken können.

Die medikamentöse Senkung des Blutzuckers sollte vor allem beim Typ-2-Diabetes immer von **diätetischen Maßnahmen und Änderungen des Lebensstils** (körperliche Bewegung, Stressreduktion) begleitet werden. Ebenso müssen die Begleiterkrankungen,

wie metabolisches Syndrom oder kardiovaskuläre Risikofaktoren, konsequent therapiert werden.

MERKE

Änderungen des Lebensstils bei Prädiabetes bzw. Risikopatienten für Diabetes mellitus sind jeder frühzeitigen Pharmakotherapie überlegen.

Orale Antidiabetika lassen sich nach ihrer **Wirkung** einteilen:

- Resorptionshemmung von Kohlenhydraten
- Verminderung der Glukoseproduktion bzw. Verbesserung der Glukoseverwertung
- Steigerung der Insulinsekretion
- Verminderung der Insulinresistenz.

11.3.1 Hemmung der Resorption von Kohlenhydraten durch Glukosidasehemmer

Wirkmechanismus I Acarbose (Glucobay®) und **Miglitol** (Diastabol®) sind Oligosaccharide, die infolge ihrer Ähnlichkeit mit den natürlichen Oligosacchariden zahlreiche intestinale **α -Glukosidasen** hemmen (Abb. 11.8). α -Glukosidasen spalten Disaccharide wie Maltose oder Trehalose in ihre Einzelzucker auf.

α -Glukosidase-Hemmer sind besonders in der **Frühphase** des Diabetes effektiv. Sie senken sowohl in Mono- wie Kombinationstherapie den postprandialen Blutzucker und langfristig den HbA_{1c}. Mit abnehmender Insulinsekretion lässt ihre Wirkung nach. Bei insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern senkt Acarbose den Bedarf an Insulin um 10–25 %, die Inzidenz für Myokardinfarkte und bessert die Blutfettwerte. Die Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus bei adipösen Patienten mit gestörter Gluko-

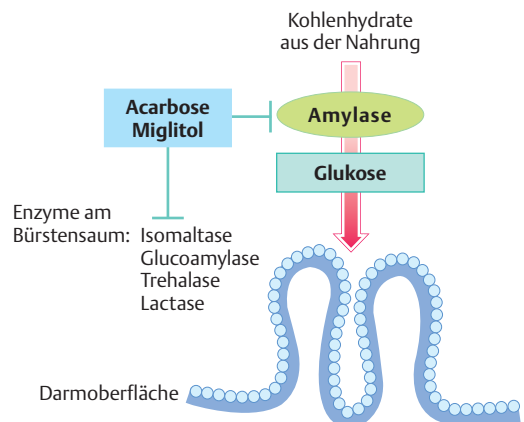


Abb. 11.8 Wirkung der α -Glukosidase-Hemmstoffe. Durch Hemmung der α -Glukosidasen wird der Abbau und damit die Resorption von komplexen Kohlenhydraten wie Haushaltszucker (Rohrzucker) aus der Nahrung verzögert bzw. eingeschränkt. Bei einer Hypoglykämie muss Traubenzucker gegessen werden, das unabhängig von α -Glukosidasen resorbiert wird.

setoleranz kann durch Acarbose hinausgezögert werden. Nach dem Absetzen ist jedoch mit einem *rebound* zu rechnen, d. h. einer beschleunigten Diabetesmanifestation.

Indikationen | s. S. 180, Tab. 11.6



Praxistipp

α -Glucosidase-Hemmstoffe senken den Blutzucker und sind besonders wirksam in der von Insulinresistenz geprägten Frühphase des Diabetes mellitus mit postprandialer Hyperglykämie.

Nebenwirkungen | Acarbose wird nicht resorbiert. Der vermehrte intestinale Ballast durch nicht resorbierte Kohlenhydrate führt zu Darmkrämpfen, Flatulenz, Durchfall etc., was viele Patienten zum Absetzen zwingt. Diese Nebenwirkungen lassen sich durch langsames Einschleichen vermindern.

Kontraindikationen | Chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen, schwere Niereninsuffizienz.

11.3.2 Verminderung der Glukoseproduktion durch Biguanide

Wirkmechanismus | **Metformin** (Glucophage®), das einzige Biguanid auf dem Markt, ist ein wirksamer **Hemmstoff der hepatischen Glukoneogenese** (Abb. 11.9). Es wird besonders gut von Hepatozyten aufgenommen, dort lagert es sich in die Mitochondrienmembran ein und blockiert die Atmungskette. Als Folge kommt es zur Verschiebung von der aeroben zur anaeroben Energiegewinnung. Durch vermehrt anfallendes Adenosin-Monophosphat (AMP) wird die **AMP-abhängige Proteinkinase (AMPK)** aktiviert. Diese Kinase hemmt Enzyme, die an der Produktion von Glukose, Triglyceriden sowie Lipiden beteiligt sind. Neben der Glukoseabgabe aus der Leber vermindert Metformin auch die **Insulinresistenz**, indem es die **Glukoseaufnahme** bzw. -verwertung in Muskel- und Fettgewebe ebenfalls AMPK-abhängig fördert.

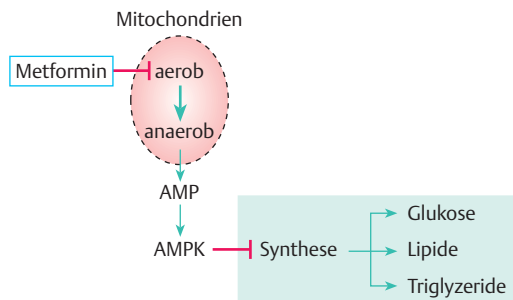


Abb. 11.9 Wirkung von Metformin. Metformin schwächt die aerobe Energiegewinnung in den Mitochondrien ab. Dadurch verstärkt sich die anaerobe Energiegewinnung, nachfolgend wird die AMP-Kinase (AMPK) aktiviert, welche die Synthese von Glukose und Fetten vermindert.

Schließlich besitzt Metformin ein **antiatherogenes Potenzial**, da es Triglyzeride senkt, HDL erhöht und indirekt die Fibrinbildung abschwächt. Metformin wird überwiegend **renal ausgeschieden**.

Metformin senkt den Blutzucker nur bei Diabetikern, nicht bei Stoffwechselgesunden, mit **Verzögerung** von einigen Tagen. Im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen treten weder Gewichtszunahme noch Hypoglykämien auf.

MERKE

Metformin ist die erste Wahl bei Typ-2-Diabetikern.

Indikation | s. S. 180, Tab. 11.6.

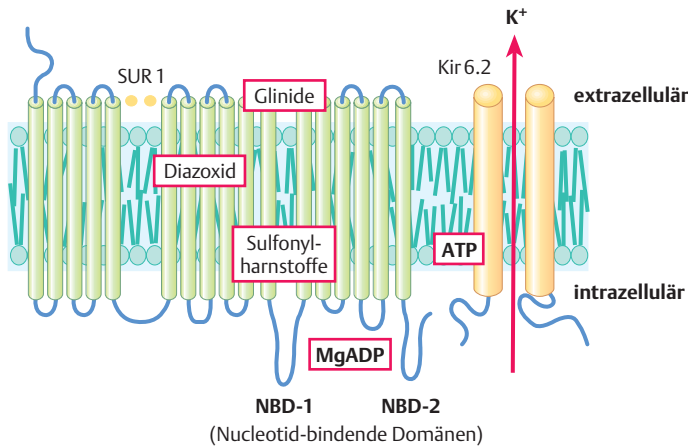
Nebenwirkungen, Kontraindikationen | Eine seltene, aber schwere Nebenwirkung ist die **Laktatazidose** (1 tödlicher Fall auf 100 000 Behandlungsjahre). Sie entwickelt sich bei hohen Konzentrationen von Metformin, wenn die Mitochondrienfunktion gehemmt und über den anaeroben Stoffwechsel mit glykolytischem Abbau von Glukose vermehrt Laktat gebildet wird. Aufgrund dieses verstärkten anaeroben Stoffwechsels ist Metformin bei allen ischämisch-hypoxischen Gewebeschäden kontraindiziert, wie pAVK, KHK, Myokardinfarkt und Linksherzinsuffizienz, sowie bei Kachexie und Leberfunktionsstörungen einschließlich Alkoholabusus. Zur Vermeidung der Laktatazidose wird Metformin außerdem 48 h vor großen operativen Eingriffen und Kontrastmittelgabe abgesetzt. Wegen der **Gefahr der Akkumulation** darf es bei Niereninsuffizienz nicht eingesetzt werden. Weitere Nebenwirkungen sind unspezifische gastrointestinale Beschwerden sowie eine Verminderung der Vitamin-B₁₂-Resorption (s. S. 242).

11.3.3 Steigerung der Insulinsekretion

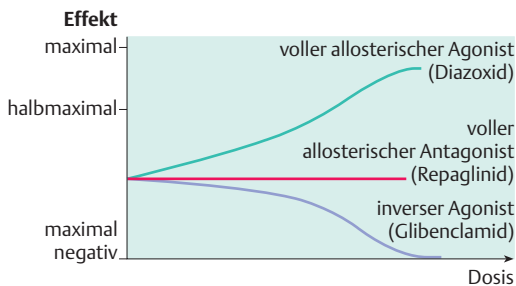
Wirkstoffe, die die **Freisetzung von Insulin** aus dem endokrinen Pankreas fördern, werden auch als **insulinotrope** Antidiabetika bezeichnet (Tab. 11.5).

Der ATP-sensitive Kalium-Kanal als Angriffspunkt für Sulfonylharnstoffe und Glinide

Wirkmechanismus | Die Hemmung des **K_{ATP}-Kanals der β -Zelle** des Pankreas steigert die Insulinfreisetzung (Abb. 11.10, Abb. 11.11). Dieser Kanal ist ein großer Komplex mit unterschiedlichen Bindungsstellen für endogene Moleküle und Xenobiotika. Die eigentliche Pore im K_{ATP}-Kanal wird von bestimmten Proteinen gebildet, die als Kir6.2-Kaliumkanal bezeichnet werden (Kir = *inward rectifying K⁺-channel*). Die Öffnung der Kir6.2-Pore wird über benachbarte Membranproteine reguliert, die **Sulfonylharnstoff-Rezeptoren (SUR1 und SUR2)**. Endogene Moleküle wie PKA oder ATP sowie iatrogene K_{ATP}-Hemmstoffe binden an spezifische Bindungsstellen, meistens am SUR1

**Abb. 11.10 Der K_{ATP} -Kanal.**

Vier Kir6.2-Proteine bilden die Pore, deren Öffnung von vier umgebenden SUR reguliert wird. Die endogenen und xenobiotischen Liganden haben individuelle Bindungsstellen am SUR1 und/oder SUR2, wie MgADP an den Nucleotid-bindenden Domänen, Sulfonharnstoffe im intrazellulären Bereich, ATP am Kir 6.2 Glinide und der Kaliumkanalöffner Diazoxid im extrazellulären Bereich.

**Abb. 11.11 Pharmakodynamik der K_{ATP} -Liganden.**

Physiologisch limitiert die Blutglukose die Insulinfreisetzung. Sulfonharnstoffe setzen Insulin aber auch bei Hypoglykämie weiter frei und können daher als inverse Agonisten des Kaliumkanals bezeichnet werden. Glinide dagegen hemmen den Kaliumkanal glukoseabhängig. Diazoxid öffnet den Kaliumkanal.

Tabelle 11.4

Sulfonharnstoff-Rezeptoren (SUR) am Kir6.2-Kaliumkanal		
Liganden	Organverteilung	
SUR1	– MgADP	α- und β-Zellen des Pankreas, Neuronen
	– Sulfonharnstoffe (Glimepirid)	
	– Glinide (Repaglinid, Nateglinid)	
	– Kaliumkanalöffner (Diazoxid, s. S. 64)	
SUR2	– Repaglinid	Skelett- und Herzmuskelzellen, glatte Muskelzellen (Gefäße)
	– Repaglinid	

(Tab. 11.4). Je höher die Affinität zu den SUR, desto potenter sind die insulinotropen Sulfonamid-Antidiabetika.

Indikation | s. Tab. 11.6.

Nebenwirkungen | Bei Freisetzung von Insulin besteht immer das Risiko einer **Hypoglykämie**, die entsprechend der protrahierten Bindung am K_{ATP} -Kanal

Tabelle 11.5

Insulinotrope Antidiabetika		
	Hypoglykämie-risiko	Eigenschaften
Sulfonharnstoffe		
Glibenclamid	+++	– Sulfonharnstoff der 2. Generation
Glimepirid	++	– Sulfonharnstoff der 3. Generation – vermindert die Insulinresistenz
Gliquidon	++	– auch bei Niereninsuffizienz indiziert
Glinide		
Repaglinid	+	– auch bei Niereninsuffizienz indiziert – wirkt gegen postprandiale Hyperglykämie
Nateglinid	+	– wirkt gegen postprandiale Hyperglykämie
Inkretin-Mimetika, Gliptine		
Exenatid	+	– wirkt gegen die postprandiale Hyperglykämie – hemmt Glukagon-Freisetzung; senkt das Körpergewicht
Sitagliptin	+	– ähnlich wie Exenatid, geringe Gewichtsabnahme

lange dauern kann. Diese Wirkung lässt sich auch bei Gesunden beobachten und pharmakodynamisch als **inverser Antagonismus** begreifen, da der Kalium-Kanal über seinen durch den Blutzucker regulierten Ruhezustand hinaus blockiert wird (s. S. 21). Begünstigt wird eine Hypoglykämie durch höheres Lebensalter, unregelmäßiges Essen, eingeschränkte Nierenfunktion sowie abendliche Gabe des Sulfonharnstoffs.

Die verstärkte Freisetzung des anabolen Hormons Insulin führt zur **Gewichtszunahme**. Da diese Nebenwirkung bei Typ 2-Diabetikern vermieden werden