

INSULINRESISTENZ



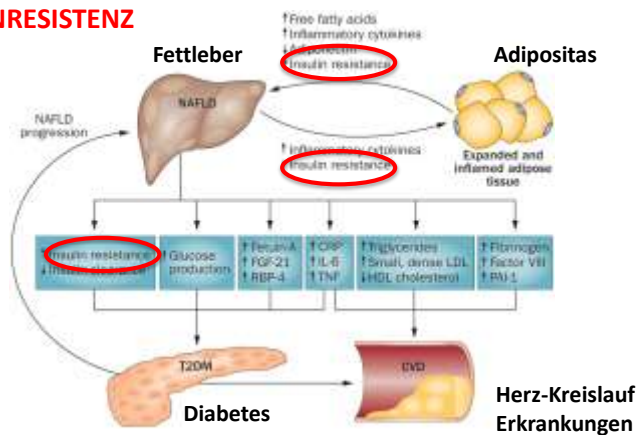
Swissmilk Symposium 14.9.2015

Dr. med. Lisa Sze Rogdo
 Endokrinologie/Diabetologie FMH
 Innere Medizin FMH

HORMON ZENTRUM ZÜRICH
 ENDOKRINOLOGIE UND DIABETOLOGIE
 HIRSLANDEN
 CLARENSTRASSE 10
 8002 ZÜRICH

Einleitung

INSULINRESISTENZ



The putative mechanisms underlying the contribution of NAFLD to the increased risk of developing CVD and T2DM
 Anstee *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013

HORMON ZENTRUM ZÜRICH
 ENDOKRINOLOGIE UND DIABETOLOGIE
 HIRSLANDEN
 CLARENSTRASSE 10
 8002 ZÜRICH

Inhalt

Insulin - Geschichte, Wirkung

Insulinresistenz

Definition

Ursachen und Entstehung

- Adipositas/ungesunder Lebensstil, Genetik
- Gegenspielerhormone des Insulins

Diagnostik

Folgen

- Diabetes mellitus
- Metabolisches Syndrom
- Karzinome
- PCOS

Therapie

INSULIN



Insulin

Frederick Banting isoliert Insulin 1921
Nobelpreis 1923

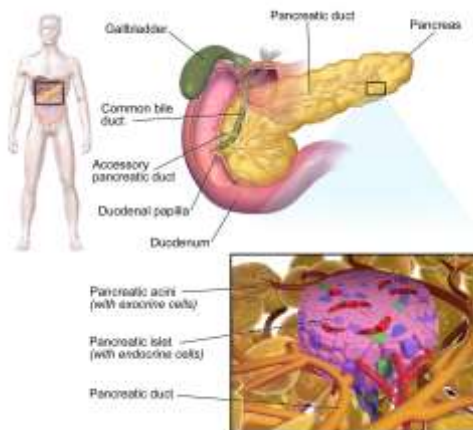


Erste lebensrettende
Anwendung 1922

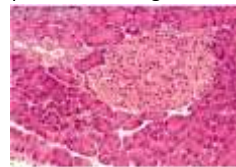


HORMON ZENTRUM ZÜRICH | HIRSLANDEN
ENDOKRINOLOGIE UND DIABETOLOGIE | KLINIK HIRSLANDEN

Insulinsekretion

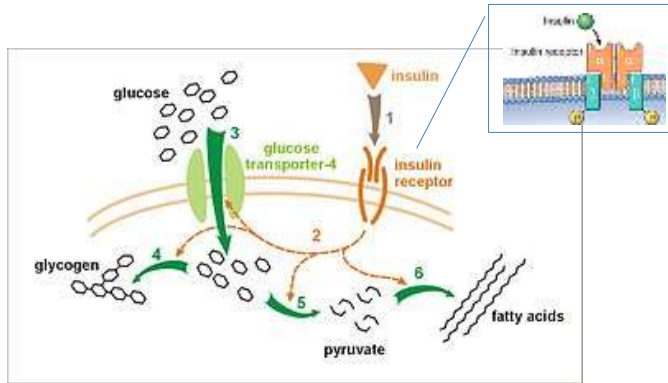


β -Zellen der Langerhans-Inseln



HORMON ZENTRUM ZÜRICH | HIRSLANDEN
ENDOKRINOLOGIE UND DIABETOLOGIE | KLINIK HIRSLANDEN

Insulinwirkung



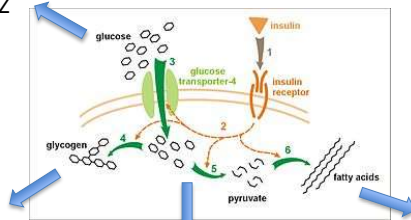
Insulin ist ein anaboles Hormon

HORMON ZENTRUM ZÜRICH | HIRSLANDEN
ENDOKRINOLOGIE UND DIABETOLOGIE | KLINIK HIRSLANDEN

Insulinwirkung

Absinken des BZ

füllt Glykogenspeicher



verhindert Fettabbau



Glucoseaufnahme in Muskel erhöht
 verhindert Muskelabbau

Glykolyse

HORMON ZENTRUM ZÜRICH | HIRSLANDEN
ENDOKRINOLOGIE UND DIABETOLOGIE | KLINIK HIRSLANDEN

Insulin als Dopingmittel



HORMON ZENTRUM ZÜRICH
 ENDOKRINOLOGIE UND DIABETOLOGIE

HIRSLANDEN
 KLINIK HIRSLANDEN

Insulinwirkung: Wachstum



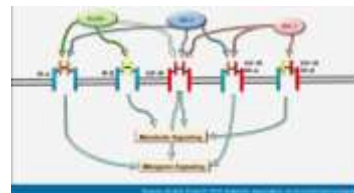
GH growth hormone (Wachstumshormon)
 aus Hypophyse (Hirnanhangsdrüse)



IGF-1 = **insulin like** growth factor – 1
 Produktion in Leber, welches an Endorganen wirkt



IGF-1 und Insulin-Rezeptoren sind ähnlich
 Insulin wirkt auch am IGF-1 Rezeptor



HORMON ZENTRUM ZÜRICH
 ENDOKRINOLOGIE UND DIABETOLOGIE

HIRSLANDEN
 KLINIK HIRSLANDEN

Insulinwirkung: Wachstum

Beispiel Lipodystrophien an Insulin Injektionsstellen



Bildquelle: „10 question sur les lipodystrophies“
Becton Dickinson Benelux n.v.

HORMON ZENTRUM ZÜRICH
STÖRCHENWEG 100 | 8002 ZÜRICH
HIRSLANDEN
KLINIK HIRSLANDEN

INSULINRESISTENZ URSACHEN, ENTSTEHUNG

HORMON ZENTRUM ZÜRICH
STÖRCHENWEG 100 | 8002 ZÜRICH
HIRSLANDEN
KLINIK HIRSLANDEN

Genetik

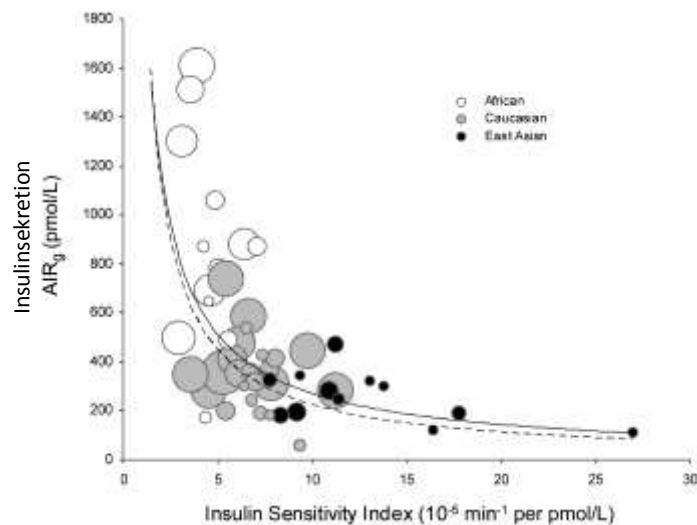
Insulinresistenz schon Jahre vor Ausbruch eines DM2 nachweisbar bei Patienten mit positiver Familienanamnese

bei einem 1°Verwandten mit DM2 ist Risiko 5-10x höher, ebenfalls an einem DM2 zu erkranken

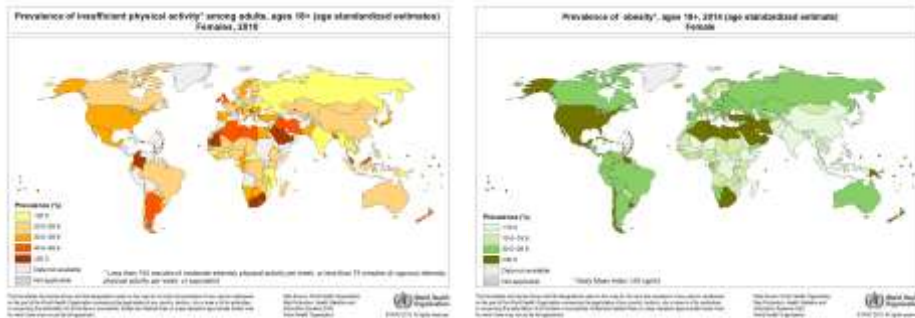
bei eineiigen Zwillingen sind zu 90% beide von einem DM 2 betroffen

40% der DM2 Patienten hat mind. einen betroffenen Elternteil

Ethnische Herkunft



Lebensstil/Adipositas



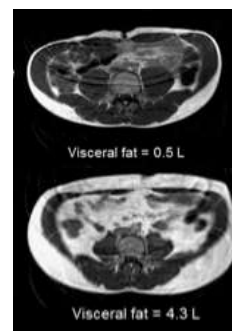
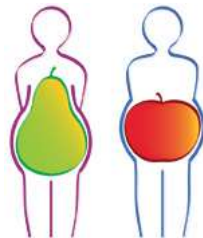
Definition Adipositas

Europäer BMI > 25kg/m²

China/Japan >24kg/m²

Indien >23kg/m²

Fettverteilung



Abdominales Fett ist Risikofaktor für
 Insulinresistenz, auch bei noch normalem Gewicht

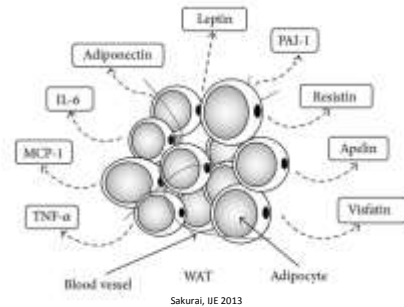
Bauchfett und Insulinresistenz

Adipokine (Hormone und Mediatorstoffe aus Fettzellen)

Adiponectin ↓: erhöht Insulin-Sensitivität

Leptin ↓: Sättigungshormon

TNF-alpha ↑: gestörte Insulinsekretion



© HORMON ZENTRUM ZÜRICH
ENDOCRINOLOGIE UND DIABETOLOGIE

HIRSLANDEN
KLINIK HIRSLANDEN

Geburtsgewicht

809 **übergewichtige** Kinder wurden mit 11 Jahren untersucht

Geburtsgewicht	niedrig	normal	hoch	Prevalence (S.E.M.)	
				SGA (n=35)	AGA (n=726)
Hypertension	43 (8.4)	24 (1.6)	21 (6.3)		0.032
Triglycerides >95th percentile	26 (7.4)	15 (1.3)	31 (7.1)		0.024
HDL-cholesterol <5th percentile	14 (5.9)	16 (1.4)	15 (5.5)		0.962
Impaired glucose tolerance ^b	51 (8.4)	18 (3.2)	25 (6.7)		<0.001
Metabolic syndrome ^b	40 (8.3)	17 (3.1)	25 (6.7)		0.018

Reinehr EJE 2009

Hyperglykämie der Mutter führt zu Insulinresistenz bei Kindern

Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht weisen hohes Risiko für Insulinresistenz/metabolisches Syndrom auf!

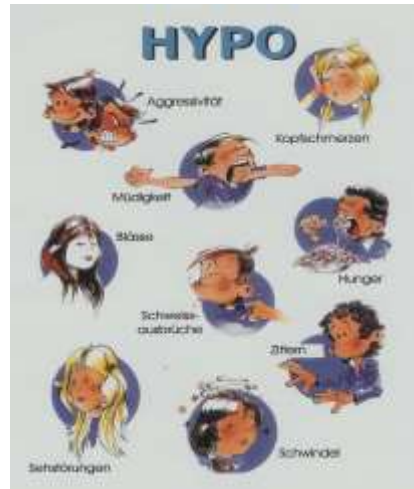
-> Thrifty („Sparsamkeits“)-Hypothese

© HORMON ZENTRUM ZÜRICH
ENDOCRINOLOGIE UND DIABETOLOGIE

HIRSLANDEN
KLINIK HIRSLANDEN

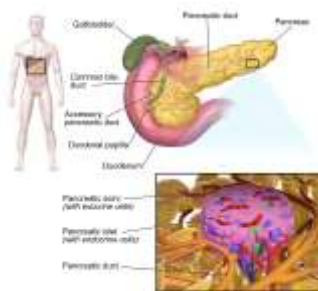
Gegenspieler-Hormone des Insulins

Glucagon
 Adrenalin
 Cortisol
 Wachstumshormon



HORMON ZENTRUM ZÜRICH | HIRSLANDEN
ENDOKRINOLOGIE UND DIABETOLOGIE | KLINIK HIRSLANDEN

Glucagon



α -Zellen der Langerhans-Inseln
 (Insulin aus β -Zellen)



direkter Gegenspieler
 des Insulins

Glucagon-Kit
 DM1 mit schwerer Hypoglykämie



HORMON ZENTRUM ZÜRICH | HIRSLANDEN
ENDOKRINOLOGIE UND DIABETOLOGIE | KLINIK HIRSLANDEN

Adrenalin

- Produktion in Nebennierenmark
- Puls und Blutdruck steigen
- Schwitzen, Zittern
- Blutzucker steigt



Stresszustände, Aufregung

Phäochromozytom: Adrenalin-produzierender Tumor der Nebenniere

Cortisol

Cushing Syndrom

- Gewichtszunahme
- typische Fettverteilung
- Blutzucker steigt, Diabetes
- Hoher Blutdruck
- Erhöhte Blutfette/Cholesterin

Osteoporose
Muskelschwäche
dünne Haut
verstärkte Blutungsneigung



Quelle: Netter-Atlas

Cortisol

Exogene Zufuhr (Cortison)



- Entzündungshemmend
- Rheumatologische Erkrankungen
 - Entzündliche Darmerkrankungen
 - Lungenerkrankungen (COPD, Asthma)

=> **Steroid-Diabetes!**

Endogene Produktion (Tumore)



Nebenniere



Hypophyse



Bildquell: Zeriky RK et al. (2008)
Nat Clin Pract Endocrinol Metab
 doi:10.1038/ncpendmet1039

HORMON ZENTRUM ZÜRICH
 ENDOCRINOLOGIE UND DIABETOLOGIE

HIRSLANDEN
 KLINIK HIRSLANDEN

Wachstumshormon

GH = growth hormone (Wachstumshormon)

- aus Hypophyse
- muskelaufbauend, fettabbauend
- erhöht Blutzucker



- GH-produzierender Tumor der Hypophyse
- Gigantismus (Kindes- und Jugendalter)
 - Akromegalie (Erwachsenenalter)

Doping
 anti-ageing

HORMON ZENTRUM ZÜRICH
 ENDOCRINOLOGIE UND DIABETOLOGIE

HIRSLANDEN
 KLINIK HIRSLANDEN

typische Situationen mit Insulinresistenz



Schwangerschaft
Oestrogen, Cortisol, and human placental lactogen

Gestationsdiabetes



Cortisontherapie

Steroid-Diabetes



Erkrankungszustände
(Infektionen, Operationen)

typische Situationen mit Insulinresistenz



Stress



Aufregung



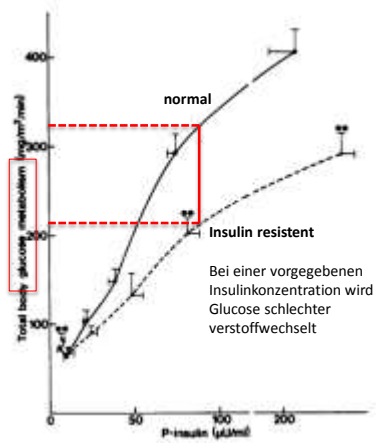
körperliche
Anstrengung

kurzfristiger Blutzuckeranstieg

INSULINRESISTENZ DIAGNOSTIK

Euglycemic insulin clamp

Goldstandard
 Forschung
 aufwändig
 Im klinischen Alltag nicht praktikabel



Group LC 1989 J Clin Invest

HOMA-Index

HOMA-Index (Homeostasis Model Assessment)

Insulin: µU/ml Insulin (uU/ml) x Glucose (mmol/l)
 Glucose: mmol/l 22.5

Resultat:

Stadium	HOMA-Index	Beschreibung
1	< 2.0	Insulinresistenz eher unwahrscheinlich
2	2.0 - 2.5	Hinweis auf eine mögliche Insulinresistenz
3	2.5 - 3.0	Insulinresistenz wahrscheinlich
4	> 3.0	Durchschnittswert bei Typ-2-Diabetikern

www.endokrinologie.kssg.ch

Problem:

- ungenau
- Insulinmessung nicht standardisiert
- keine sichere Korrelation zu Therapieerfolg

Diagnostik

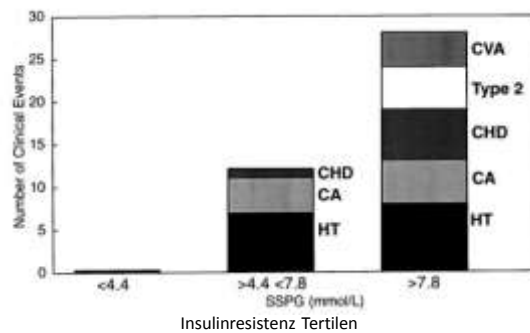
- Familienanamnese
- Lebensgewohnheiten
- Körperbau
- Hautveränderungen (Acanthosis nigricans)
- Begleiterkrankungen
(Lipide, Diabetes, Hypertonie)



INSULINRESISTENZ FOLGEN

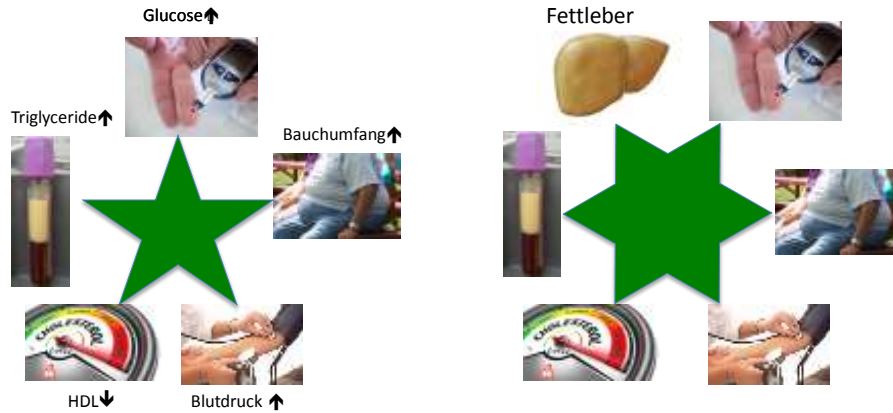
Folgeerkrankungen

Insulinresistenz hat hohen Voraussagewert für Auftreten von
 Kardiovaskulären Erkrankungen, DM2 und Krebs



208 Personen, BMI <30kg/m²
 Beobachtungszeit 4-11J

Metabolisches Syndrom (Insulinresistenz-Syndrom)



HORMON ZENTRUM ZÜRICH | HIRSLANDEN
ENDOKRINOLOGIE UND DIABETOLOGIE | KLINIK HIRSLANDEN

Ethnie

Bauchumfang für metabolisches Syndrom

Definition Adipositas

Europäer BMI > 25kg/m²

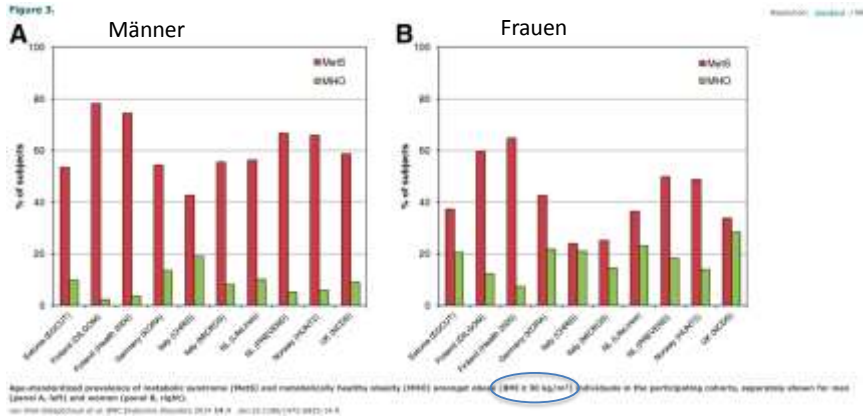
China/Japan >24kg/m²

Indien >23kg/m²

Country/Ethnic group		Waist circumference
Europeids* <small>In the USA, the ATP III values (102 cm male; 88 cm female) are likely to continue to be used for clinical purposes</small>	Male	≥ 94 cm
	Female	≥ 80 cm
South Asians <small>Based on a Chinese, Malay and Asian-Indian population</small>	Male	≥ 90 cm
	Female	≥ 80 cm
Chinese	Male	≥ 90 cm
	Female	≥ 80 cm
Japanese**	Male	≥ 90 cm
	Female	≥ 80 cm
Ethnic South and Central Americans	Use South Asian recommendations until more specific data are available	
Sub-Saharan Africans	Use European data until more specific data are available	
Eastern Mediterranean and Middle East (Arab) populations	Use European data until more specific data are available	

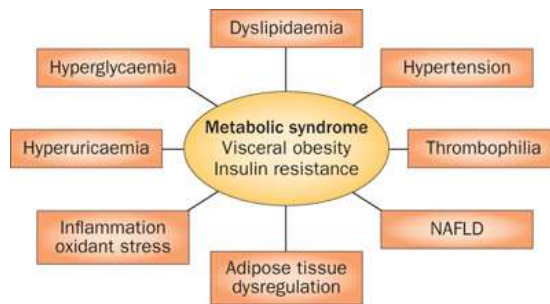
HORMON ZENTRUM ZÜRICH | HIRSLANDEN
ENDOKRINOLOGIE UND DIABETOLOGIE | KLINIK HIRSLANDEN

Prävalenz



NHANES Studie 1999-2002, 34.5-39% mit metabolisches Syndrom

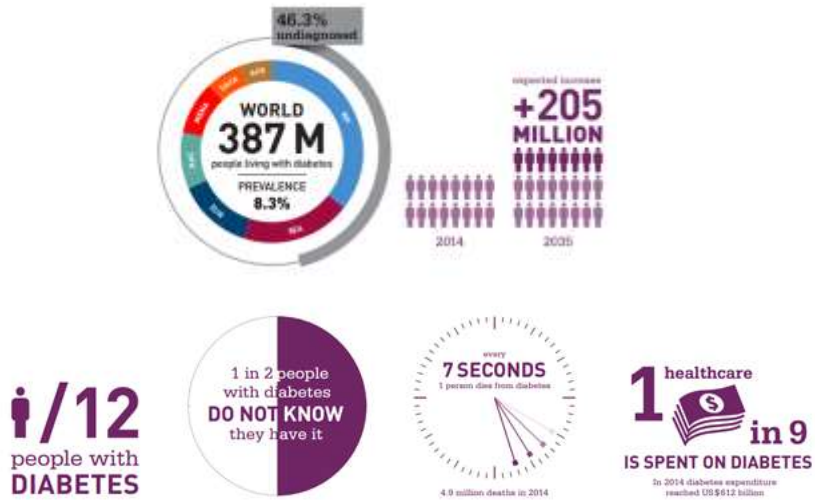
Metabolisches Syndrom



Bonora, E. (2012) Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.

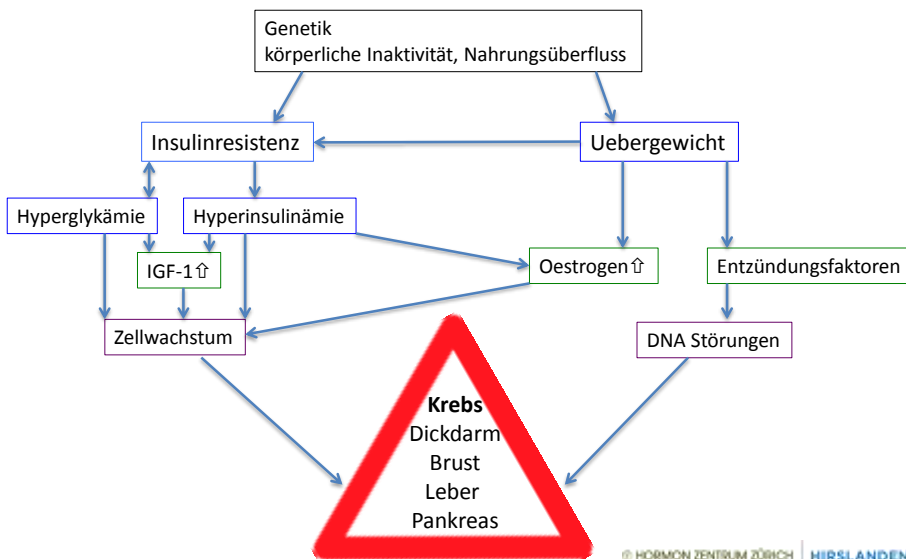
Diabetes Risiko 2-5x erhöht
 Kardiovaskuläre Erkrankungen Risiko 1.5-2x

Diabetes mellitus Typ 2



HORMON ZENTRUM ZÜRICH | HIRSLANDEN
ENDOKRINOLOGIE UND DIABETOLOGIE | KLINIK HIRSLANDEN

Krebs

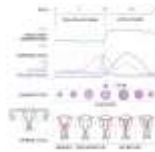


HORMON ZENTRUM ZÜRICH | HIRSLANDEN
ENDOKRINOLOGIE UND DIABETOLOGIE | KLINIK HIRSLANDEN

Polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS)



Hirsutismus, Akne
Hyperandrogenämie



Oligomenorrhoe
(lange Zyklen)
2 von 3 Kriterien



polyzystische Ovarien
im Ultraschall

Insulinresistenz -> Ueberproduktion von männlichen Hormonen in
Eierstöcken (Hyperandrogenämie)
Ursache der Insulinresistenz bei PCOS unklar

Polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS)

Betroffen sind ca. 5-10% der Frauen

Beschwerdebild nimmt parallel mit Gewicht zu

Eingeschränkte Fertilität

Erhöhtes Risiko für Schwangerschafts-Diabetes

Therapie der Insulinresistenz

- Lifestyle-Intervention
 - Gewichtsreduktion
 - Körperliche Aktivität

- Medikamentöse Therapie mit Metformin
 - hemmt Gluconeogenese
 - Verbessert Insulinsensitivität

Die Lösung?

Int J Endocrinol Metab. 2015 January; 1(1): e2160. DOI: 10.5912/ijem.21160
 Published online 2015 January 22. Research Article

Effect of Camel Milk on Blood Sugar and Lipid Profile of Patients With Type 2 Diabetes: A Pilot Clinical Trial

Hanieh Sadat Ejtahed¹, Amir Niasari Naslaji², Parvin Mirmiran^{3,4}, Maryam Ziaif Yeganeh¹,
 Mehdi Hedayati⁵, Fereidoun Azizi⁶, Aliakbar Moosavi Movahedi⁴

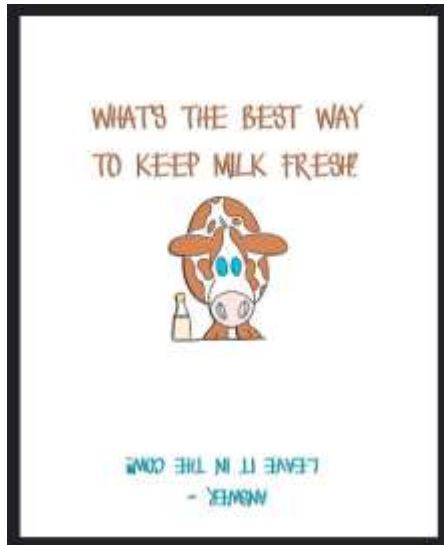


Zusammenfassung

- Insulin = anaboles Hormon
- Ursachen Insulinresistenz
 - Genetik, Ethnie
 - Adipositas (Bauchfett), verminderte körperliche Aktivität
 - Gegenspieler-Hormone: Cortisol, Adrenalin, Wachstumshormon
 - > Schwangerschaft, Cortison-Therapie
 - schwere Erkrankungen/Infektionen
- Diagnose: klinisch!

Zusammenfassung

- Folgen Insulinresistenz
 - Metabolisches Syndrom, NAFLD
 - Diabetes mellitus Typ 2
 - Erhöhtes Krebsrisiko
 - Polycystisches Ovarsyndrom (PCOS)
- Therapie Insulinresistenz
 - Lifestyle Modifikation (Gewichtreduktion, körperliche Aktivität)
 - Metformin



Vielen Dank
für die
Aufmerksamkeit!