

ÜBERSICHT

Glukokortikoidinduzierte Insulinresistenz und Diabetes mellitus

Rezeptor-, Postrezeptormechanismen, lokale Cortisolwirkung und neue Aspekte in der antidiabetischen Therapie

Gesine Meyer, Klaus Badenhoop¹

ZUSAMMENFASSUNG

□ *Hintergrund:* Glukokortikoide sind häufig verordnete Medikamente. Nahezu die Hälfte der langfristig mit diesen Pharmaka behandelten Patienten entwickelt eine Störung des Glucosestoffwechsels, die bei über 50% der Betroffenen auch nach Dosisreduktion oder Absetzen des Glukokortikoids bestehen bleibt.

□ *Pathophysiologie:* Glukokortikoide stören die insulinvermittelte Hemmung der hepatischen Glucosefreisetzung, vermindern die Glucoseutilisation im Muskelgewebe und führen zu einer Senkung der Insulinrezeptorbindungsaffinität. Der glukokortikoidinduzierte Diabetes mellitus ist damit pathophysiologisch einem demaskierten Typ-2-Diabetes gleichzusetzen. Neuere Untersuchungen lassen vermuten, dass eine Steigerung der endogenen Glukokortikoidproduktion insbesondere in Fettzellen auch eine Rolle in der Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes spielen könnte.

□ *Therapie:* Patienten mit einem Glukokortikoiddiabetes weisen wie andere Diabetiker ein deutlich erhöhtes Risiko für arteriosklerotische und kardiovaskuläre Erkrankungen auf und sollten daher eine normnahe Stoffwechseleinstellung erhalten. Die Therapie des Glukokortikoiddiabetes entspricht prinzipiell der des Typ-2-Diabetes. In Frage kommen orale Antidiabetika – insbesondere Metformin und die Glitazone als Insulinsensitizer unter Beachtung der Kontraindikationen – oder eine Insulintherapie.

Schlüsselwörter: Glukokortikoide · Diabetes mellitus · Glukokortikoidinduzierte Insulinresistenz · Therapie

Med Klin 2003;98:266–70.
DOI 10.1007/s00063-003-1255-z

ABSTRACT

Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance and Diabetes Mellitus. Receptor-, Postreceptor Mechanisms, Local Cortisol Action, and New Aspects of Antidiabetic Therapy

□ *Background:* Glucocorticoids are frequently prescribed drugs. Nearly half of the patients treated with glucocorticoids over a longer period develop a deranged glucose metabolism. In about 50%, these disturbances persist despite reduction or even withdrawal of the drug.

□ *Pathophysiology:* Glucocorticoids antagonize the insulin-mediated inhibition of hepatic glucose release, decrease glucose utilisation in muscle, and reduce the binding affinity of insulin receptors. Therefore, glucocorticoid-induced diabetes mellitus is equivalent to unmasked type 2 diabetes. New studies presume that an increased endogenous production of glucocorticoids particularly in adipocytes could play a role in type 2 diabetes as well.

Grundlagen der glukokortikoidinduzierten Insulinresistenz und des Steroidmetabolismus bei Diabetes mellitus Typ 2

Der glukokortikoidinduzierte Diabetes mellitus wird in der Nomenklatur als sekundäre, medikamenteninduzierte Glucosestoffwechselstörung betrachtet, die oft – in der Annahme einer passageren Nebenwirkung – für die Dauer der Steroidexposition „in Kauf genommen“ wird, so dass die Hyperglykämie häufig nicht oder inadäquat behandelt wird. Obwohl der Glukokortikoiddiabetes im klinischen Alltag einer internistischen Klinik nicht selten ist, sind wenige Publikationen zur spezifischen Pathogenese, Diagnostik und Therapie verfügbar.

Grundlagen der Glukokortikoidwirkung

Die grundlegenden Mechanismen der physiologischen wie pharmakologischen Wirkungen der Glukokortikoide sind durch die Aufklärung des Glukokortikoidrezeptors (GR) als Transkriptionsfaktor und seiner Kofaktoren besser verstanden. Danach bindet der GR nach Andocken des Hormons an ein GR-responsives DNA-Element im Zellkern und kann die Transkription der GR-responsiven Gene durch Wechselwirkung mit verschiedenen Kofaktoren regulieren. Durch die gewebsspezifische Konstellation der Kofaktoren kommt es zu sehr unterschiedlichen Glukokortikoidwirkungen in verschiedenen Zellen.

Glukokortikoide und Glucosehomöostase

Glukokortikoide verschlechtern dosisabhängig eine Glucosetoleranz und exazerbieren eine Insulinresistenz, die bei positiver Familienanamnese für Diabe-

¹ Medizinische Klinik I, Schwerpunkt Endokrinologie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main.

tes oder – bei Frauen für einen Gestationsdiabetes – auf eine erbliche oder erworbene Disposition zurückgeführt werden kann. Schon die Benennung *Glukokortikoide* verweist auf die besondere Wirkung von Cortisol auf den Glucose- und Proteinmetabolismus, da die meisten cortisolabhängigen Gene für Proteine kodieren, die eine direkte oder indirekte Rolle im Energiehaushalt spielen. Aus einer teleologischen Perspektive können die Glukokortikoide als Schutzhormone für die zerebralen glucoseabhängigen Funktionen angesehen werden, die die Bildung von Glucose stimulieren, deren Utilisation vermindern und die Speicherung als Glykogen steigern. Primär oder sekundär nebenniereninsuffiziente Patienten mit Morbus Addison oder einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz entwickeln deshalb so lange keine Hypoglykämie, als ausreichend Nahrung aufgenommen wird und Glykogenspeicher vorhanden sind. Erst bei Nahrungspausen oder Alkoholkonsum kann eine Hypoglykämie entstehen, die auch auf eine erhöhte Insulinsensitivität zurückgeführt wird.

Glukokortikoide und Insulinsekretion

Zusätzlich sind Effekte der Glukokortikoide auf die β -Zelle beschrieben, die stimulierenden, inhibierenden wie auch neutralen Charakters sein können. In mehreren In-vitro-Studien wurde jedoch eine Hemmung der glucosestimulierten Insulinsekretion von sowohl über kurze als auch längere Perioden glukokortikoidexponierten β -Zellen beschrieben [1].

Die Sekretion von Insulin ist – ähnlich wie die anderer Hormone – pulsatil, und eine gestörte Pulsatilität der Insulinsekretion wurde bei Individuen beobachtet, die für einen Typ-2-Diabetes prädisponiert sind. Diese Pulsatilität hängt mit der Insulinsensitivität insofern zusammen, als bei besserer Insulinwirkung auch längere Pulsintervalle beobachtet wurden. Entsprechend haben Adipöse kürzere Insulinpulsintervalle. Eine pharmakologische Therapie mit 30 mg Prednisolon täglich führte bei gesunden und normalgewichtigen Männern zu einer erwarteten Insulinresistenz, definiert durch erhöhte HOMA-S-Werte („homeostasis model assessment of insulin sensitivity“; 1,85 vs. 1,02) [2]. Während die glucoseinduzier-

□ Therapy: Patients with glucocorticoid-induced diabetes bear, comparable to patients with other types of diabetes, a considerable risk of arteriosclerotic and cardiovascular diseases and should therefore receive an intensified treatment. Therapy of glucocorticoid-induced diabetes basically corresponds to that of type 2 diabetes. Applicable are oral antidiabetic drugs, particularly metformin and the glitazones as insulin sensitizers both requiring consideration of contraindications, or treatment with insulin.

Key Words: Glucocorticoids · Diabetes mellitus · Glucocorticoid-induced insulin resistance · Therapy

Med Klin 2003;98:266–70.
DOI 10.1007/s00063-003-1255-z

ten Insulinpulse erhalten blieben, kam es zu einer signifikanten Reduktion der Insulinpulsatilität unter basalen Bedingungen.

Glukokortikoide und Insulinsensitivität

Der Begriff einer Insulinresistenz bezeichnet die verminderte Wirkung einer Insulinkonzentration, Glucosespiegel zu senken, was sich sowohl bei diabetischen als auch noch stoffwechselgesunden Individuen beobachten lässt. Dies kann sowohl auf eine gestörte insulinmedierte Hemmung der hepatischen Glucosefreisetzung (s.a. Barthel et al. in diesem Heft) als auch eine verminderte Glucoseutilisation im Muskelgewebe zurückgeführt werden. Darüber hinaus führen Glukokortikoide langfristig zu einer Glukagonerhöhung, was neben einer Steigerung der Gluconeogenese zusätzlich die Insulinwirkung hemmt. Auch schwächen Glukokortikoide die Insulinrezeptorbindungsaffinität, ohne die Anzahl der Insulinrezeptoren zu verändern [3].

Glukokortikoidmetabolismus bei Typ-2-Diabetes

Zahlreiche Befunde deuten auf eine gesteigerte Glukokortikoidproduktion bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Insulinresistenz und Adipositas hin. Hierfür konnte sowohl bei Männern als auch Frauen unabhängig ein gesteigerter Kreislauf der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse mit resultierendem Hyperkortisolismus beobachtet werden [4–6]. Auch wurden epidemiologische Daten erhoben, nach denen Individuen mit niedrigerem Geburtsgewicht und

späterer Entwicklung von Komponenten des metabolischen Syndroms höhere und z.T. nur ungenügend supprimierbare Cortisolspiegel hatten. Die Ursachen hierfür sind unklar. Als immunologische Faktoren können Zytokine gelten, von denen der Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α) und das Interleukin (IL) hinsichtlich der Insulinwirkungen untersucht wurden. IL-6 stimuliert die hypothalamisch-hypophysär-adrenale Achse und kann zu einer Insulinresistenz führen [7]. Des Weiteren steigern erhöhte IL-6-Spiegel das Risiko für einen Diabetes mellitus Typ 2 [8]. Neben solchen zentral regulatorischen Faktoren ist die lokale Cortisolkonzentration für metabolische Wirkungen verantwortlich. Eine zentrale Rolle im peripheren Metabolismus von Cortisol spielen die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenasen (11 β -HSD), die die intrazelluläre Interkonversion vom inaktiven Cortison zum aktiven Cortisol und zurück regulieren. Im Gegensatz zum Cortison hat nur das Cortisol Zugang zum Rezeptor, so dass die enzymatische intrazelluläre Regulation über die Bioreaktivität der Glukokortikoide entscheidet. Da die intrazellulären Cortisol/Cortison-Ratios von Gewebe zu Gewebe variieren, gibt es zellspezifisch Unterschiede in der enzymatischen Aktivität von 11 β -HSD2, welche die Inaktivierung von Cortisol zu Cortison katalysiert, und 11 β -HSD1, die in der Leber zu einer Reaktivierung zum Cortisol führt, welches die Besetzung von niedrigaffinen Cortisolrezeptoren sicherstellt (Übersicht in [9]). Patienten mit einer pathologischen Glucosetoleranz haben danach eine veränderte Cortisolsekretion, die inadäquat hoch ist, gemessen an der gesteigerten (zentral wie peripher) Cortisolsensitivität [10]. Die

ÜBERSICHT

gesteigerte 11 β -HSD1-Aktivität in Adipozyten bei Adipositas könnte damit gezielt durch Pharmakotherapie normalisiert werden. Das Lakritzenderivat Carbenoxolon ist ein nichtselektiver 11 β -HSD-Hemmer und senkt die Glucoseproduktion unter erhöhtem Glukagon bei schlanken diabetischen Patienten [11]. Ein kürzlich publiziertes Mausmodell einer selektiv im Fettgewebe überexprimierten 11 β -HSD1 (ähnlich den Spiegeln bei adipösen Menschen) hat gezeigt, dass die Enzymhemmung im Fettgewebe die periphere Glucoseaufnahme steigert und die Lipolyse unterdrückt [12]. Die selektive 11 β -HSD1-Hemmung in Adipozyten bei Adipösen wäre deshalb ein interessanter Ansatz, die Insulinresistenz dieser Patienten zu behandeln.

Kausale Ansätze einer Pharmakotherapie des glukokortikoidinduzierten Diabetes

Metformin und Thiazolidindione sind die derzeit akzeptierten Pharmaka zur Behandlung einer Insulinresistenz. Beide Substanzen können bei Frauen mit polyzystischem Ovar (PCO) sowohl die Insulinsensitivität steigern als auch Androgenspiegel senken. Während Metformin die Androgenspiegel durch niedrigere Insulinspiegel indirekt senkt, scheinen die Thiazolidindione die Androgenspiegel durch einen enzymatischen Effekt auf die P450c17 und 3 β -HSD zu senken [13]. Obwohl prospektive Studien zur Therapie mit Insulinsensitizern bei glukokortikoidinduziertem Diabetes mellitus fehlen, sind sowohl Metformin als auch Pioglitazon oder Rosiglitazon für eine Korrektur der Insulinresistenz bei diesem Krankheitsbild unter der Maßgabe geeignet, dass die Kontraindikationen beachtet werden.

Klinische Bedeutung des glukokortikoidinduzierten Diabetes mellitus

Epidemiologie

Aufgrund ihrer antiphlogistischen und immunsuppressiven Eigenschaften zählen Glukokortikoide zu den sehr häufig verordneten Pharmaka. Ihren Einsatz finden sie insbesondere in der Therapie chronisch-entzündlicher, allergischer und autoimmun bedingter Er-

krankungen sowie in der Transplantationsmedizin.

Schätzungen gehen davon aus, dass exogen zugeführte Glukokortikoide in bis zu 85% der Fälle eine pathologische Glucosetoleranz und bei etwa 25% der Patienten einen manifesten – in der Mehrzahl der Fälle nicht insulinpflichtigen – Diabetes mellitus verursachen [14]. Es zeigte sich, dass unter einer täglichen Prednisolondosis von 20 mg 3,8% und bei einer Dosis zwischen 50 und 100 mg sogar 28,8% der Patienten einen manifesten Diabetes mellitus entwickelten [15]. Unterschiedliche Angaben über die Inzidenz des Glukokortikoiddiabetes bzw. der glukokortikoidinduzierten pathologischen Glucosetoleranz beruhen auf den verwendeten diagnostischen Methoden. Je nachdem, ob ein erhöhter Nüchternblutzuckerspiegel oder aber ein pathologischer oraler Glucosetoleranztest als diagnostisches Kriterium herangezogen wurde, zeigten sich in groß angelegten Untersuchungen an Patienten, die nach einer Nierentransplantation Glukokortikoide zur Immunsuppression erhielten, Inzidenzraten zwischen 7% und 18% für einen manifesten Steroiddiabetes. In der Gruppe der mittels eines oralen Glucosetoleranztests untersuchten Patienten konnte zudem bei 31% eine gestörte Glucosetoleranz nachgewiesen werden [16].

Bei nierentransplantierten Patienten tritt ein Glukokortikoiddiabetes im Mittel $5,7 \pm 1,5$ Monate nach der Transplantation – die in der Regel mit dem Beginn der Glukokortikoidtherapie gleichzusetzen ist – auf [17]. Meist manifestiert sich ein Steroiddiabetes innerhalb des 1. Jahres nach der Transplantation, in Einzelfällen aber auch bis zu 5 Jahre nach Beginn einer Immunsuppression mit Glukokortikoiden [18].

Risikofaktoren

Die meisten Untersuchungen weisen darauf hin, dass das Risiko der Entwicklung eines Glukokortikoiddiabetes bzw. einer glukokortikoidinduzierten pathologischen Glucosetoleranz mit der Höhe der täglichen und der totalen Glukokortikoiddosis steigt [16]. Weitere Risikofaktoren sind höheres Lebensalter, eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus Typ 2 und – bei Patienten nach Organtransplantation – eine zusätzliche immunsuppressive Therapie mit Tacroli-

mus [18]. Hinweise gibt es auch auf eine Erhöhung des Risikos bei Patienten mit erhöhtem Bodymass-Index und/oder erhöhter Waist-Hip-Ratio [16].

Verlauf der Glucosstoffwechselstörung

Über den Verlauf der glukokortikoidinduzierten Glucosstoffwechselstörungen nach Reduktion oder Sistieren der Glukokortikoidtherapie existieren derzeit nur wenige Daten. In schätzungsweise einem Drittel bis der Hälfte der Fälle kommt es innerhalb von Monaten nach Dosisreduktion oder Beendigung der Steroidtherapie zu einer Normalisierung der Stoffwechsellage. Bei den übrigen Patienten bleibt die glukokortikoidinduzierte Glucosstoffwechselstörung bestehen [16, 19].

Diabeteskomplikationen bei glukokortikoidinduzierter Glucosstoffwechselstörung

Wie die anderen Formen des Diabetes mellitus, so stellt auch der glukokortikoidinduzierte Diabetes einen erheblichen Risikofaktor für das Auftreten makro- und mikroangiopathischer Folgeerkrankungen dar. Aufgrund seiner pathophysiologischen Ähnlichkeit zum Diabetes mellitus Typ 2 geht der Glukokortikoiddiabetes insbesondere mit einem hohen Risiko für das Auftreten arteriosklerotischer und kardiovaskulärer Erkrankungen einher. Dazu trägt bei, dass Patienten mit einem Glukokortikoiddiabetes – als Manifestation des steroidinduzierten metabolischen Syndroms – neben einer Hyperinsulinämie häufig auch erhöhte Triglyzerid- und LDL-Cholesterinspiegel sowie eine Hyperurikämie aufweisen.

Auch mikroangiopathische Folgeerkrankungen wie diabetische Nephropathie und diabetische Polyneuropathie können Folge eines glukokortikoidinduzierten Diabetes mellitus sein. Es gibt Hinweise darauf, dass diese diabetischen Komplikationen beim Glukokortikoiddiabetes beschleunigt auftreten [20].

Diagnostik

Unter Langzeittherapie mit Glukokortikoiden entwickelt bis zu ein Viertel

der Patienten einen manifesten Diabetes mellitus, bei einem weiteren Viertel bis Drittel dieser Patienten zeigt sich eine pathologische Glucosetoleranz. Etwa die Hälfte der Patienten, die längere Zeit mit Glukokortikoiden therapiert werden, trägt somit ein erhöhtes Risiko für die Entstehung insbesondere arteriosklerotischer und kardiovaskulärer Erkrankungen. Um die Betroffenen identifizieren und einer Therapie zuführen zu können, sollten Patienten unter Therapie mit Glukokortikoiden regelmäßig auf das Vorliegen einer Glucosestoffwechselstörung untersucht werden. Als einfachstes Screeningverfahren bietet sich hier die regelmäßige Bestimmung des Nüchternblutzuckerspiegels an [15]. Um auch Patienten mit einer gestörten Glucosetoleranz, die häufig noch normwertige Nüchternblutzuckerwerte aufweisen, frühzeitig erkennen zu können, ist die Durchführung eines oralen Glucosetoleranztests notwendig [18, 21], da die Blutzuckerwerte insbesondere nach Einnahme des Glukokortikoids im Tagesverlauf, vor allem nach Nahrungsaufnahme, ansteigen.

Therapieziele

Wie auch beim Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 dient die Therapie des glukokortikoidinduzierten Diabetes der Vermeidung kurz- und mittelfristiger Folgen der Glucosetoxizität. Zu den wichtigsten Therapiezielen zählen die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität, die Prävention und/oder Therapie von Symptomen der Glucosestoffwechselstörung wie Polyurie, Polydipsie und Abgeschlagenheit, die Reduktion des Risikos der kardialen und zerebrovaskulären Morbidität und Letalität, die Vermeidung mikrovaskulärer Komplikationen wie Erblindung, Neuropathie und Dialyse, die Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms sowie eine Minimierung der Nebenwirkungen und Belastungen durch die Therapie [22].

Prinzipiell gelten für die Therapie des Glukokortikoiddiabetes die gleichen Leitlinien und Zielwerte wie für den Diabetes mellitus Typ 2: Anzustreben sind Nüchternblutzuckerwerte von ≤ 100 mg/dl bis maximal 140 mg/dl, postprandiale Blutzuckerwerte von ≤ 135 mg/dl bis maximal 200 mg/dl so-

wie ein HbA_{1c} -Wert von $\leq 6,5\%$ bis maximal 8% des Gesamthämoglobins. Unter Berücksichtigung der Grunderkrankung des Patienten, seines Alters, der bestehenden Komorbidität sowie der Dauer und Dosierung der geplanten Glukokortikoidtherapie sollten mit dem Patienten individuelle Zielvereinbarungen für die o.g. Parameter getroffen werden [18, 22]. Analog zum Diabetes mellitus Typ 1 und 2 gelten die Ergebnisse der UKPDS-Studie, denen zufolge eine Reduktion des HbA_{1c} -Wertes um einen Prozentpunkt eine Reduktion der diabetesbedingten Mortalität um 25%, der mikrovaskulären Endpunkte wie Nephro-, Neuro- und Retinopathie um 37%, der Rate von Myokardinfarkten um 14% und der Amputationsrate sowie der pAVK-bedingten Mortalität um 43% bewirkt [23].

Wichtig sind – unter Berücksichtigung der wie beim Diabetes mellitus Typ 2 häufig auftretenden zusätzlichen metabolischen Störungen – zudem eine energische Therapie erhöhter Serumlipidspiegel mit Zielwerten von ≤ 180 mg/dl für Gesamt- und ≤ 100 mg/dl für LDL-Cholesterin sowie eine Senkung erhöhter Blutdruckwerte auf einen Zielwert von $< 130/80$ mmHg [18].

Therapieoptionen

Wie oben beschrieben, ist der glukokortikoidinduzierte Diabetes mellitus aufgrund seiner Pathophysiologie als demaskierter Typ-2-Diabetes zu betrachten. Aus diesem Grund kommen für den Glukokortikoiddiabetes prinzipiell die gleichen Therapieoptionen wie für den primär nicht insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 2 in Betracht.

Primäre Basistherapie auch des glukokortikoidinduzierten Diabetes ist daher die nichtmedikamentöse Therapie, die eine Gewichtsreduktion, vermehrte körperliche Bewegung sowie eine ausgewogene, fettreduzierte Ernährung beinhaltet [18, 19].

Lassen sich mit dieser Basistherapie die angestrebten Zielparameter nicht erreichen, so ist – analog zum Typ-2-Diabetes – eine Therapie mit oralen Antidiabetika indiziert. Prinzipiell in Frage kommen orale Antidiabetika, die eine Steigerung der Insulinsekretion bewirken, wie die Sulfonylharnstoffe

und Sulfonylharnstoffanaloga, Metformin, das eine Steigerung der Insulinsensitivität bewirkt, sowie orale Antidiabetika, die die Resorption von Kohlenhydraten verzögern, wie Acarbose und Miglitol. Je nach Körpergewicht und vorliegenden Kontraindikationen sollten die beschriebenen Antidiabetika zunächst als Monotherapie, bei Nichterreichen der Therapieziele auch in Kombination miteinander oder mit Insulin eingesetzt werden [22].

Die nächste Therapiestufe bei Nichterreichen der Therapieziele ist – wieder vergleichbar zum Typ-2-Diabetes – die Insulintherapie. Empfehlenswert sind

- die Kombination von die Insulinsekretion steigernden oralen Antidiabetika mit dem lang wirksamen Basalinsulin Glargin [24],
- eine präprandiale Insulintherapie mit Normalinsulin oder kurz wirksamen Insulinanaloga, bei fehlenden Kontraindikationen evtl. in Kombination mit Metformin,
- eine intensiviertere Insulintherapie, evtl. mit festgelegten Insulindosen und einfachem Korrekturschema, oder
- eine konventionelle Insulintherapie, evtl. in Kombination mit einem Normalinsulin oder schnell wirksamen Insulinanalogon mittags.

51–84% der Patienten mit einem glukokortikoidinduzierten Diabetes mellitus benötigen, zumindest zeitweise, eine Insulintherapie [16]. Als Ursachen für diese relativ hohe Anzahl an Patienten, die eine Insulintherapie zu einem Zeitpunkt benötigen, an dem noch nicht vom Bestehen eines Sekundärversagens der endokrinen Pankreasfunktion auszugehen ist, kommen zum einen eine durch die Glukokortikoidtherapie verursachte massive Insulinresistenz und zum anderen relativ häufiger bestehende Kontraindikationen gegenüber oralen Antidiabetika bei Patienten mit chronischen Grunderkrankungen oder nach Organtransplantationen in Frage [18].

PPAR γ -Agonisten – mögliche Alternative beim Glukokortikoiddiabetes

Interessante Ansätze zur Therapie und u.U. sogar zur Prophylaxe des glukokortikoidinduzierten Diabetes liefern verschiedene Untersuchungen mit PPAR γ -Agonisten.

ÜBERSICHT

Bereits 1993 konnte im Tierversuch an Ratten gezeigt werden, dass eine gleichzeitige Gabe von Pioglitazon oder Englitazon mit Dexamethason zu einer Senkung der durch die Glukokortikoidgabe erhöhten Nüchternblutzuckerspiegel der Tiere führte und eine Erniedrigung des erhöhten systemischen Insulinpiegels bewirkte [25]. Bekräftigt wurden diese Ergebnisse 2000 an mit Dexamethason vorbehandelten Adipozyten. Die gleichzeitige Gabe von Troglitazon mit dem Glukokortikoid verhinderte die Entstehung einer glukokortikoidinduzierten Insulinresistenz vollständig. Troglitazon scheint somit die durch Dexamethason induzierten Veränderungen verhindern zu können [26].

Die Glitazone stellen somit u.U. eine interessante Alternative zur Insulintherapie des Glukokortikoiddiabetes dar und kommen möglicherweise sogar für die Prophylaxe des glukokortikoidinduzierten Diabetes in Frage.

Klinischer Verlauf unter Dosisreduktion

Der Verlauf des glukokortikoidinduzierten Diabetes mellitus hängt von verschiedensten Faktoren ab. Auswirkungen haben offensichtlich nicht nur die Dauer und Dosierung der Glukokortikoidtherapie, sondern auch genetische Prädispositionsfaktoren sowie weitere Risikofaktoren wie Überernährung, erhöhtes Körpergewicht und mangelnde Bewegung, wie sie auch für den Typ-2-Diabetes bekannt sind.

Schätzungen zufolge bleibt bei Dosisreduktion des Glukokortikoids etwa die Hälfte der zuvor insulinpflichtigen Patienten weiterhin insulinpflichtig, bis zu ein Viertel der Patienten kann von Insulin auf orale Antidiabetika umgestellt werden, und bei etwa einem weiteren Viertel normalisiert sich der Glucosestoffwechsel so, dass eine weitere medikamentöse Therapie nicht notwendig ist. Bei etwa der Hälfte der Patienten mit glukokortikoidinduzierter pathologischer Glucosetoleranz normalisiert sich die Glucosestoffwechsellage nach Reduktion oder Beendigung der Glukokortikoidtherapie vollständig [16, 18].

Es ist jedoch davon auszugehen, dass auch bei Patienten, deren Glucosestoffwechsel sich nach Reduktion oder Beendigung der Glukokortikoidtherapie

zunächst vollständig normalisiert, zeitweilig ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 besteht, wie es beispielsweise auch beim Gestationsdiabetes ist, der – wie der Glukokortikoiddiabetes – als demaskierte Form eines Typ-2-Diabetes zu betrachten ist.

Literatur

- Lambillotte C, Gilon P, Henquin JC. Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion. An in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets. *J Clin Invest* 1997;99:414–23.
- Hollingsdal M, Juhl CB, Dall R, Sturis J, Veldhuis JD, Schmitz O, Porkson N. Glucocorticoid induced insulin resistance impairs basal but not glucose entrained high-frequency insulin pulsatility in humans. *Diabetologia* 2002;45:49–55.
- De Pirro R, Bertoli A, Fusco A, Testa I, Greco AV, Lauro R. Effect of dexamethasone and cortisone on insulin receptors in normal human male. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:503–7.
- Reynolds RM, Walker BR, Syddall HE, Andrew R, Wood PJ, Whorwood CB, Phillips DI. Altered control of cortisol secretion in adult men with low birth weight and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:245–50.
- Pasquali R, Cantobelli S, Casimirri F, Capelli M, Bortoluzzi L, Flaminia R, Labate AM, Barbara L. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:341–6.
- Vicennati V, Pasquali R. Abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in nondepressed women with abdominal obesity and relations with insulin resistance: evidence for a central and a peripheral alteration. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4093–8.
- Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1154–9.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327–34.
- Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond)* 1999;96:513–23.
- Andrews RC, Herlihy O, Livingstone DE, Andrew R, Walker BR. Abnormal cortisol metabolism and tissue sensitivity to cortisol in patients with glucose intolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5587–93.
- Andrews RC, Rooyackers O, Walker BR. Effects of the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone on insulin sensitivity in men with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:285–91.
- Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, Flier JS. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001;294:2166–70.
- Arlt W, Auchus RJ, Miller WL. Thiazolidinediones but not metformin directly inhibit the steroidogenic enzymes P450c17 and 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Biol Chem* 2001;276:16767–71.
- Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilisation due to a postreceptor deficit of insulinisation. *J Clin Endocrinol* 1982;54:131.

- Mehnert H, Standl E, Usadel KH. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart: Thieme, 1999:581.
- Reisaeter AV, Hartmann A. Risk factors and incidence of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2001;33:Suppl 5A:8S–18S.
- Vesco L, Bussone M, Bedrossian J, Bitker MO, Hieser C, Lary P. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 1996;61:1475–8.
- Marchetti P. Strategies for risk reduction and management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2001;33:Suppl 5A:27S–31S.
- Weir M. Impact of immunosuppressive regimens on posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2001;33:Suppl 5A:23S–6S.
- Markell M. Clinical impact of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2001;33:Suppl 5A:19S–22S.
- Midtvedt K, Hartmann A, Hjelmessaeth J, Lund K, Bjerkely BL. Insulin resistance is a common denominator of post-transplant diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:427–31.
- Nationale Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 2002;96:Suppl II:7–22.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Monley SE, Coll CA, Hadde O, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2001;321:405–12.
- Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Park GO, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:631–6.
- Weinstein SP, Holand A, O'Boyle E, Haber RS. Effects of thiazolidinediones on glucocorticoid-induced insulin resistance and GLUT4 glucose transporter expression in rat skeletal muscle. *Metabolism* 1993;42:1365–9.
- Anil Kumar KL, Marita AR. Troglitazone prevents and reverses dexamethasone induced insulin resistance on glycogen synthesis in 3T3 adipocytes. *Br J Pharmacol* 2000;130:351–8.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. Klaus Badenhoop
Medizinische Klinik I
Schwerpunkt Endokrinologie
Klinikum der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Telefon (+49/69) 6301-4231
Fax -7816
E-Mail: badenhoop@em.uni-frankfurt-de