

Biochemie der Blutzucker- regulation und der Insulinsekretion

Rezeptortheorie
Insulinwirkung

Lernziele:

Sie können

- wesentliche Regulationen des Blutzuckerspiegels beschreiben
- wesentliche Wirkungen des Insulins beschreiben

- die verschiedenen Formen des Diabetes mellitus und wichtige Ursachen für deren Entstehung nennen

- wesentliche akute Stoffwechselstörungen bei Diabetes mellitus herleiten
- wesentliche Spätfolgen bei langjährigem Diabetes mellitus herleiten

Fragen:

- Warum führt die Zufuhr gleicher Mengen an Glukose über eine Injektion zu höheren Blutglukosekonzentrationen als eine Aufnahme über den Darm?
- Auf welchem Weg führt ein steigender Blutzuckerspiegel zur Freisetzung von Insulin?
- Wie wird die Insulinfreisetzung reguliert?
- Glukose gelangt über einen erleichterten Transport in die Zelle. In welchen Geweben sind die verschiedenen Glukosetransporter vorhanden und wodurch unterscheiden sich diese Transporter?
- Neben der Senkung des Blutzuckerspiegels hat Insulin eine Vielzahl weiterer Funktionen. Welche wesentlichen weiteren Funktionen hat Insulin?
- Welche Typen von Diabetes mellitus gibt es? Wodurch unterscheiden sich diese hinsichtlich ihres Entstehungsmechanismus?
- Welche Akutkomplikationen sind für einen Diabetes mellitus Typ I charakteristisch und wie entstehen diese?
- Welche Störungen treten nach langjährigem Bestehen eines Diabetes mellitus auf?
- Was sind die wesentlichen Mechanismen für das Entstehen einer Erkrankung der Netzhaut des Auges bei Diabetes mellitus?
- Was sind die wesentlichen Mechanismen für die Entwicklung einer Arteriosklerose?
- Wodurch kommt es zu einer deutlichen Reduktion der Nierenfunktion bei langjährigem Diabetes mellitus?
- Die nervale Versorgung ist bei Diabetes mellitus gestört. Wodurch kommt es zum Absterben peripherer Nervenfasern und damit verbundener mangelnder Innervation?

Blutzuckerregulation

Steigerung

Glucagon (α -Zelle)
Adrenalin / Noradrenalin
Glukokortikoide (NNR)
ACTH (Hypophyse)
Somatotropin (Hypophyse)
Progesteron (Gelbkörper, Ovar)
Prolactin (Hypophyse)
human placental lactogen (Plazenta)

Senkung

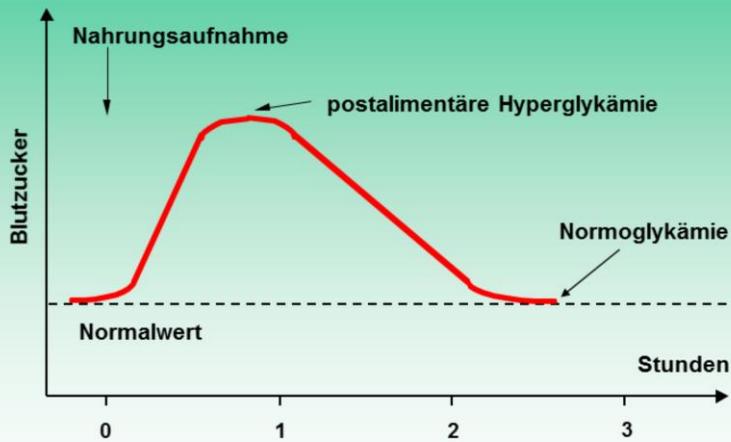
Insulin (β -Zelle)
Insulin-like-growth factor
(IGF) (Leber u.a.)

Thyroxin (Schilddrüse)
Ausfall der steigernden
Hormone
körperliche Aktivität

Blutglukosekonzentration vor dem Essen 3,3 – 5,5 mmol/l (60 – 100 mg/dl)

Die Blutglukosekonzentration ist ein in engen Grenzen regulierter Parameter. Eine Vielzahl von Substanzen (Hormone, biogene Amine u.a.m.) bewirken eine Steigerung andere eine Senkung der Blutglukosekonzentration. Sowohl ein Überschreiten, als auch ein Unterschreiten der Grenzwerte kann zu Schädigungen des Organismus führen.

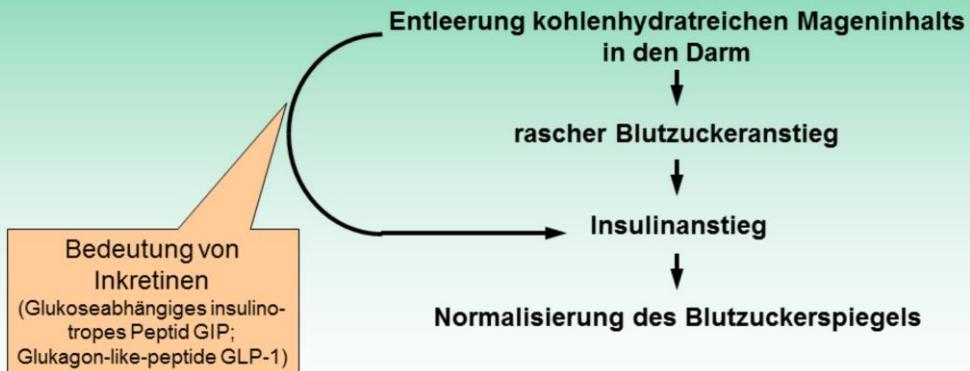
Postalimentärer Blutglukoseverlauf



Durch äußerer Einflüsse, wie z.B. Nahrungsaufnahme, kommt es vorübergehend zu einer Blutglukosesteigerung, die durch gegenregulatorische Maßnahmen wieder zu einer Normoglykämie (Blutzuckerspiegel im Normbereich) zurückgeführt werden muss.

Regulation der Insulinsekretion

Die gleiche Menge an Glukose intravenös verabreicht, führt zu einer geringeren Insulinsekretion als eine orale Zufuhr.



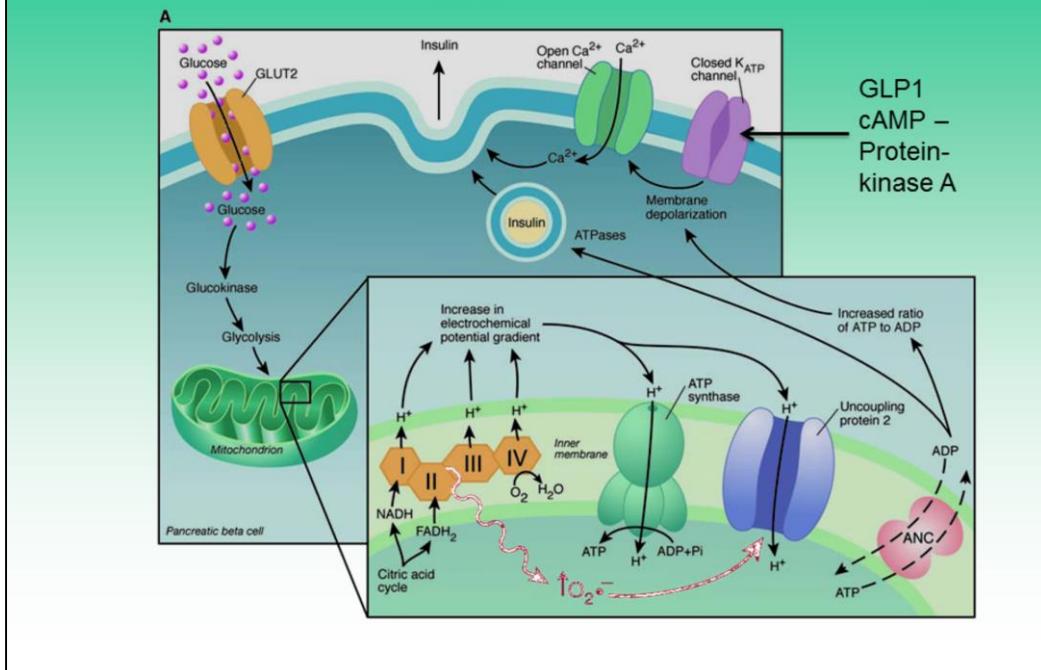
Für die Normalisierung des Blutzuckerspiegels spielt Insulin die zentrale Rolle. Die Insulinfreisetzung wird bereits vor einer Blutglukosesteigerung durch Inkretine initiiert. Inkretine sind Hormone, die die enteroinsulinäre Achse (also einen Signalaustausch zwischen Darm und den beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse) regulieren.

Hierzu zählen:

GIP (Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid) und
GLP-1 (Glucagon-like-Peptide)

Gegenwärtig wird davon ausgegangen, dass diese beiden Hormone für den gesamten Inkretin-Effekt verantwortlich sind.

Glukoseabhängige Insulinfreisetzung



Über einen insulin-unabhängigen Transporter gelangt Glukose in die beta-Zellen. Durch die Glukokinase, welche Glukose phosphoryliert und damit in die Glykolyse einschleußt, hat beta-Zellen eine sehr geringe Affinität zur Glukose und wird erst bei 10 mmol/l Glukose halb gesättigt. Damit erreicht die ATP-Bildung erst bei sehr hohen Glukosekonzentrationen ($\gg 10$ mmol/l) ihre maximalen Werte. Über die intrazelluläre ATP-Konzentration wird ein ATP-abhängiger K-Kanal gehemmt. Durch diese verminderte Kalium-Leitfähigkeit der Zellmembran kommt es einer Zelledepolarisation. Diese Depolarisation führt ihrerseits dazu, dass ein spannungsabhängiger Kalzium-Kanal sich öffnet und Kalzium in die Zelle strömt. Die erhöhten intrazellulären Kalzium-Konzentrationen bewirken, dass kleine Bläschen (Vesikel), die mit Insulin gefüllt sind, mit der Zellmembran verschmelzen und das Insulin in den Extrazellularraum abgegeben wird.

Die Ausschüttung von Insulin ist pulsierend. Wenn die Blutglukose ansteigt und dann konstant bleibt, dann kommt es zu einer biphasischen Insulinausschüttung (siehe weitere Folien). Zuerst kommt es zu einer schnellen, transienten Insulinausschüttung innerhalb der ersten 10 Minuten. Diese wird gefolgt von einer zweiten, langsamer ansteigenden Ausschüttung. Ein Teil der insulinhaltigen Vesikel kann bei einer erhöhten intrazellulären Kalziumkonzentration unmittelbar entleert werden, während der andere Teil erst für die Entleerung vorbereitet werden muss. Bei anhaltend hohen Glukosekonzentrationen nimmt die Insulinausschüttung nach etwa 2-3

Stunden wieder ab.

Der Beginn der Insulinsekretion ist bei einer Glukosekonzentration von 2-3 mmol/l. Der Grenzwert liegt bei einer Glukosekonzentration von 15 mmol/l (dazwischen lineare Beziehung Sekretion und Glukosekonzentration).

Insulinsekretion

Glukose wird in Abhängigkeit von extrazellulärer Konzentration durch B-Zelle aufgenommen (GLUT1)

- ⇒ Verstoffwechslung (Glukokinase; 10 mmol/l)
- ⇒ Anstieg des ATP/ADP-Verhältnisses
- ⇒ Hemmung eines ATP-abhängigen K^+ -Kanals
- ⇒ Depolarisation
- ⇒ spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle öffnen
- ⇒ Kalziumeinstrom
- ⇒ intrazelluläre Kalziumkonzentration \uparrow
- ⇒ Auslösung der Exozytose

Die Folie zeigt noch einmal die einzelnen Schritte beginnend bei einer Blutglukosesteigerung bis zur Insulinausschüttung.

Phasen der Insulinausschüttung

Insulinausschüttung ist pulsierend.

Wenn Blutglukose ansteigt und bleibt dann konstant, kommt es zu einer biphasischen Insulinausschüttung:

- erste schnelle transiente Insulinausschüttung (10 Minuten)
- zweite langsamer ansteigenden Ausschüttung

Teil der Insulin-haltigen Vesikel kann bei erhöhter intrazellulärer Ca^{2+} -Konzentration unmittelbar entleert werden, während der andere Teil erst für die Entleerung vorbereitet werden muss. Bei anhaltend hohen Glukosekonzentrationen nimmt die Insulinausschüttung nach etwa 2-3 Stunden wieder ab.

Insulin wird bei angestiegenem und dann konstantem Blutzuckerspiegel nicht gleichmäßig ausgeschüttet.

Insulinsynthese

- Präproinsulin (110 Aminosäuren)
- Faltung
- Abspaltung von Signalpeptid (24 Aminosäuren) und C-Peptid (31 Aminosäuren)
- nach Abspaltung des Signalpeptids liegt das Proinsulin vor (84 Aminosäuren)
- verlässt das endoplasmatische Retikulum und wird im Golgi-Apparat gespeichert
- wird Insulin benötigt, wird das C-Peptid abgespalten und das endgültige Insulin liegt vor

Insulin wird in einem ersten Schritt als lange Kette von Aminosäuren synthetisiert. Es folgt eine mehrstufige Modifikation, bis zum Schluss das endgültige Insulin vorliegt und ausgeschüttet werden kann.

Insulinspeicher und -ausschüttung

- im Golgi-Apparat durch Zink-Ionen zu Hexameren gebunden und so stabilisiert (Zink-Insulin-Komplex)
- C-Protein wird gemeinsam mit Insulin aus den beta-Zellen ausgeschüttet (hat eigene Effekte auf den Kohlenhydratstoffwechsel; sein Fehlen spielt möglicherweise bei der Entwicklung von diabetischen Organschäden eine Rolle)

Regulierung der Insulinsekretion

- Noradrenalin u. besonders Adrenalin hemmen die Sekretion über α_2 -Rezeptoren und steigern die Sekretion über β -Rezeptoren (über cAMP-Konzentration)
- Enterohormone: Inkretin (Glukagon-like-peptide 1 – GLP1 und Gastric-inhibitory-peptide - GIP (Sekretion durch Duodenum und Jejunum)) steigern Insulinfreisetzung (über cAMP-Konzentration)
- Somatostatin (δ -Zellen des Pankreas) hemmt Sekretion

Auch die Insulinsekretion selbst unterliegt einer Regulation.

Stimulierend wirken gastrointestinale und pankreatische Hormone wie GLP, Glukagon, Sekretin, GIP, Gastrin, Pankreozymin, Kortikotropin (ACTH), und Somatotropin (wirkt über cAMP), Cholezystokinin (wirkt über IP3 u. Diacylglycerol).

Hemmend auf die Insulinsekretion wirken Somatostatin, Adrenalin (über alpha-Rezeptoren, Adenylatzyklase-Weg), Glukagon, VIP, Sekretin und Cholezystokinin begünstigt, Amylin, Pankreostatin

Insulin-Halbwertszeit im Blut: 7 -15 Minuten, nach Bindung an Zellmembran Internalisierung und Abbau durch z.B. Gluthation-Insulin-Transhydrogenase (Spaltung in A- und B-Kette) zuvor in saurem Milieu Abspaltung von Rezeptor

Regulierung der Insulinsekretion

vegetatives Nervensystem

Parasympathikus: Azetylcholin – Aktivierung von depolarisierenden Na^+ -Kanälen

Sympathikus: Noradrenalin (α -Rezeptoren) und Kotransmitter Galanin – teilweise über Aktivierung der K^+ -Kanäle – Hyperpolarisation

Auch das vegetative Nervensystem nimmt direkt Einfluss auf die Insulinsekretion. Azetylcholin, freigesetzt aus den parasympathischen Nervenendigungen führt über eine Aktivierung von depolarisierenden Na^+ -Kanälen stimulierend auf die Insulinausschüttung. Der Sympathikus vermindert über Noradrenalin (über alpha-Rezeptoren) und den Kotransmitter Galanin die Insulinausschüttung. Die Wirkung soll teilweise über die Aktivierung der K^+ -Kanäle, die zur Hyperpolarisation der Zelle führen. Eine selektive Aktivierung von beta-Rezeptoren stimuliert die den Beta-Zellen benachbarten A-Zellen zur Ausschüttung von Glukagon, das wiederum parakrin die Insulinausschüttung fördert.

Glukosetransport

bisher 14 verschiedene Transporter, 3 Klassen (Typ 1, 2 und 3)

GLUT 1: Erythrozyten, Endothelzellen, β -Zelle humanes Pankreas, $K_M = 1,5$ mmol/l

Funktion: besondere Funktion bei der Nährstoffversorgung glucoseabhängiger Zellen; hohe Affinität zu Glucose und unter physiologischen Bedingungen nahezu gesättigt; eine ständige Aufnahme von Glucose in die Zelle wird sichergestellt

GLUT 2: Hepatozyt, Epithelzelle der Niere u. Intestinaltakt

Funktion: hat hohen K_M -Wert (17-66 mmol/l), damit geringe Glukoseaffinität, Transport ist in hohem Maße von Konzentration abhängig und verläuft proportional mit dieser; in der Leber fein abgestimmter bidirektionaler Glukosetransport

GLUT 3: im Gehirn, hat niedrigen K_M -Wert (< 10 mmol/l)

Funktion: damit maximale Aufnahme selbst bei geringen Blutglukosekonzentrationen

In den Zellmembranen verschiedenster Zellen befinden sich Transporter, die einen Übertritt von Glukose in die Zelle erleichtern. Je nach Gewebetyp sind unterschiedliche Glukosetransporter in den Membranen, die unterschiedliche Eigenschaften aufweisen.

GLUT1: am weitesten verbreitet, auch in fetalen Geweben, offensichtlich besondere Bedeutung für Glukoseversorgung des ZNS (in den Kapillaren des ZNS sehr stark exprimiert)

GLUT2: zusammen mit Glukokinase (Hexokinase) System, das sehr empfindlich auf Glukoseveränderungen anspricht – Glukosesensor; im Intestinum und Niere für die Bewältigung der hohen transepithelialen Substratflüsse nach kohlenhydratreicher Mahlzeit benötigt

GLUT3: in Nervenzellen, niedriger K_M -Wert wichtig, da GLUT1 für nicht so hohe interstitielle Konzentrationen von Glukose im ZNS sorgt

Glukosetransport

GLUT 4: ausschließlich an Adipozyten u. Muskelzellen;

Funktion: ist für die Regulierbarkeit der Glucoseaufnahme durch Insulin verantwortlich; befindet sich in Plasmamembran und spez. vesikulären Kompartiment im Cytosol; bei niedrigen Insulinkonzentrationen ist der Clathrin-abhängige endozytotische Weg bevorzugt \Rightarrow wenig Glucose wird transportiert; Insulin \Rightarrow mehr Exocytose \Rightarrow Zahl der funktionellen Transportproteine in der Plasmamembran \uparrow (Transportkapazität steigt um 10-40 fache); K_M -Wert erlaubt im physiologischen Bereich maximale Transportraten; Defekt bewirkt gestörte Insulinwirkung

GLUT 5: Intestinaltrakt, Spermatozoen, Niere, in geringem Umfang auch in anderen Geweben

Funktion: Fruktosetransport und auch Glukose

GLUT 6: Hirn, Milz, Leukozyten

GLUT 7: Transport der in der Glukoneogenese entstandenen Glukose aus der Leberzelle

Glukosetransport

GLUT 8: Testes

GLUT 10: Leber, Pankreas

Funktion: Glukosetransport

GLUT 11: Herz- und Skelettmuskelzelle

Funktion: Glukosetransport

GLUT 12: Membranprotein in der perinukleären Region von Muskelzellen, solange Insulin abwesend ist

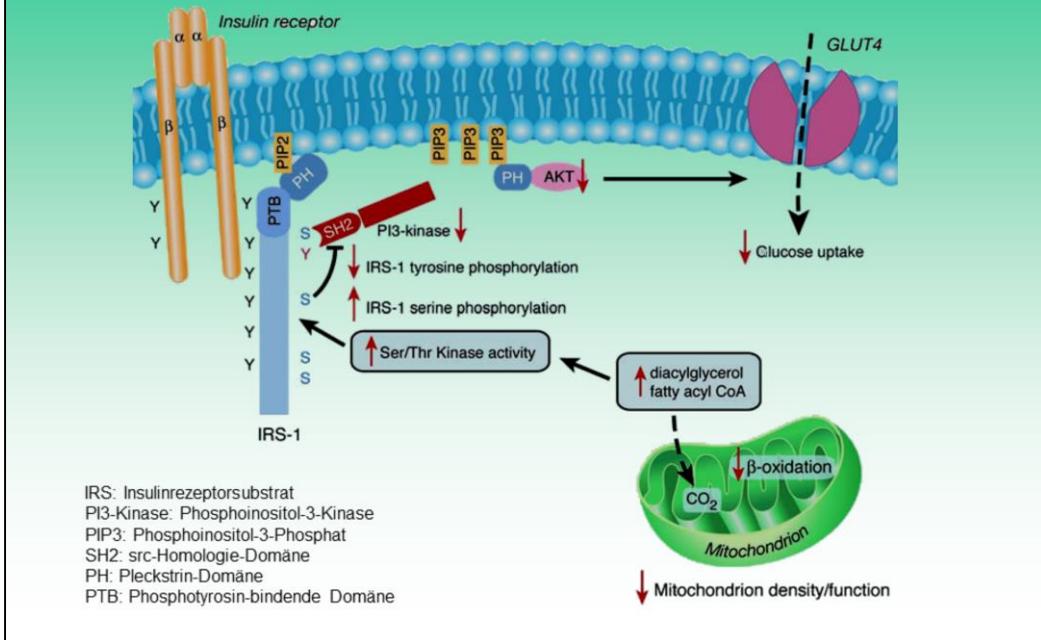
Typ 1: GLUT 1, 2, 3, 4 und 14

Typ 2: GLUT 5, 7, 9 und 11

Typ 3: GLUT 6, 8, 10 und 12

Wichtig ist die Kombination mit Hexokinase (hohe Affinität zu Glukose) oder Glucokinase (niedrige Affinität zu Glukose) und GLUT-Typ

Insulinwirkung im peripheren Gewebe



Zwei Glukosetransporter sind Insulin-abhängig. Das sind GLUT 3 und GLUT 4.

Insulin bindet extrazellulär an den Insulinrezeptor. Danach kommt es zu einer Konformationsänderung des Rezeptors intrazellulär. Dies führt zu einer Aktivierung des Insulinrezeptorsubstrats. Die Insulinrezeptorsubstrate (IRS) sind sogenannte Adapterproteine zwischen dem Insulinrezeptor und dem Signalproteinen, die die Signalkaskade weiterleitet (z.B. Phosphoinositidkinase-3). Es besteht eine Kopplung zu mehreren intrazellulären Signalkaskaden. Über diese Signalkaskaden werden vielfältige intrazelluläre Prozesse angestoßen (Glukoseverarbeitung, Lipid- und Eiweißverstoffwechslung, einschließlich notwendiger Genexpressionen):

Der Insulinrezeptor ist ein tetrameres Glykoprotein, das aus 2 α - u. 2 β -Untereinheiten besteht, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Die β -Untereinheit ist eine Tyrosinkinase, die aktiviert wird, wenn Insulin an α -Untereinheit bindet. Tyrosinkinase autophosphoryliert den Insulinrezeptor, was zu einer Initiierung von intrazellulären Phosphorylierungen u.a. von Insulinrezeptorsubstraten und im Weiteren zu einer Aktivierung der Phosphatidylinositol 3-Kinase führt. Diese aktiviert u.a. von Phosphatidylinositol-abhängige Kinase u. Proteinkinase B (PKB) u.a. Glukosetransport verbessert. Außerdem gibt es andere Signalwege über Signalproteine Grb2 (Growth factor receptor binding protein 2), sos (son of sevenless) u. kleine G-Proteine (ras) \Rightarrow MAP (Mitogen Activated Protein)-Kinase-Kaskade. Erythrozyten exprimieren nur wenige hundert Rezeptoren, Leber- und Fettzellen dagegen mehrere Hunderttausend.

Recycling des internalisierten Rezeptors

Das an Insulin gebundene phosphorylierte Rezeptormolekül befindet sich in einem im Zytosol schwimmenden Vesikel, dessen Endozytose nach fünf Minuten abgeschlossen ist. Im Vesikel befinden sich außer Protonenpumpen bereits insulinabbauende Enzyme. Durch die Protonenpumpen senkt sich der pH im Vesikel von 7,4 auf 6,0, wodurch sich das Insulin vom Rezeptor trennt und abgebaut wird. Nachdem kein Insulin mehr das Signal aufrechterhält, sind Protein-Tyrosin-Phosphatasen in der Lage, den Rezeptor zu dephosphorylieren. Saures Milieu veranlasst das Vesikel schließlich, sich mit dem recycelten Rezeptor wieder in die Zellmembran zu integrieren.

Insulinwirkung im peripheren Gewebe

Bindung des Insulins an α -Untereinheit \rightarrow Konformationsänderung \rightarrow sterische Inhibition auf Tyrosinkinase der β -Untereinheit aufgehoben \rightarrow Autophosphorylierung an Tyrosinresten (7 Positionen); z.B. Tyrosin 960 \rightarrow nahe der Plasmamembran \rightarrow Substratbindungsstelle (IRS1 kann anbinden)

Serinphosphorylierung – wahrscheinl. für negative Rückkopplung auf das Insulinsignal

Insulinrezeptorsubstrat (IRS1, 2, 3, 4: werden in Geweben unterschiedl. exprimiert); IRS1 vermittelt auch Signale von IGF und IRS2 von Interleukin-4

IRS werden durch Insulinrezeptor phosphoryliert – Erkennungsmotiv für andere intrazelluläre Signalproteine:

Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI-3-Kinase): ermöglicht Phosphorylierung von membranständigen Phospholipiden – Aktivierung von Phosphatidylinositol-abhängige Kinase (PDK) u. Proteinkinase B (PKB) – spielt eine Rolle bei GLUT4-Aktivierung, aber auch Glycogensynthese – wesentlich für **metabolische Insulinsignalwege**

Auf dieser und den folgenden Folien ist noch einmal die Insulinwirkung zusammengefasst.

Insulinwirkung im peripheren Gewebe

mitogene Signalwege:

über Signalproteine Grb2 (growth-factor-receptor-binding-protein 2), sos (son of sevenless) u. kleine G-Proteine (ras) – MAP (mitogen activated protein)-Kinase-Kaskade

MAP-Kinase-Kaskade: vermittelt insulinabhängige Genregulation

Insulinwirkung im ZNS

- Insulin wirkt auch im Gehirn (Regionen, die für Belohnung und Verhaltenssteuerung verantwortlich sind).
- Insulinresistenz führt zu verlängertem Essreiz und gestörter Rückkopplung.
- Vermehrte Zufuhr gesättigter Fettsäuren erhöht die zentrale Insulinresistenz.
- Es handelt es jedoch um eine epigenetische Veränderung. Nach mehreren Monaten Ernährung mit ungesättigten Fettsäuren nimmt die Insulinsensibilität wieder zu.

Wirkung von Insulin

veränderte Genexpression

	induziert	reprimiert
Fettgeweb	GLUT4 Phosphofruktokinase Pyruvatkinase Acetyl-CoA-Carboxylase Fettsäuresynthase Lipoproteinlipase	
Leber	Glukokinase Phosphofruktokinase Pyruvatkinase Acetyl-CoA-Carboxylase Fettsäuresynthase	Pyruvatcarboxylase PEP-Carboxykinase Fructose-2,6-Bisphostase Glucose-6-Phosphatase
Muskulatur	GLUT4 Aminosäuretransport-Systeme	

Wirkung von Insulin

gesteigert Glukoseaufnahme (über GLUT4)

Muskelzelle: Zunahme der Glykogenbiosynthese, gesteigerte Glycolyse

Fettzelle: Glucose im Hexosemonophosphatweg unter Bildung von NADPH/H⁺ abgebaut ⇒ Pyruvat ⇒ Acetyl-CoA ⇒ Fettsäurebiosynthese

in vielen Geweben **Senkung des cAMP-Spiegels** und damit Aktivierung oder Blockade von Stoffwechselwegen

Stimulation der Proteinbiosynthese (z.B. Lipoproteinlipase)

Effekte mit Auswirkung auf den Blutdruck: Erhöhung der tubulären Natriumrückresorption, Erhöhung des Sympathikotonus, vermehrte Aktivität der Na⁺-K⁺-ATPase u./o. Induktion einer Hypertrophie der glatten Gefäßmuskulatur ⇒ **Blutdrucksteigerung**

Zu den Insulin-empfindliche Organe zählen: Muskel (Skelett- und Herzmuskel), Fettgewebe, Leber, Leukozyten, laktierende Brustdrüse, Samenblase, Knorpel und Knochen, Haut, Linse des Auges, Hypophyse, periphere Nerven, Aorta, Hypothalamus, Pankreas.

Zu den Insulin-unempfindliche Organe gehören: Erythrozyten (trotzdem soll Ery Insulinrezeptoren haben), intestinale Mukosa, Niere.

schnelle Wirkung des Insulins:

Aktivierung der cAMP-spezifischen Phosphodiesterase mit Senkung des cAMP-Spiegels. Dies führt im Fettgewebe zur Hemmung der Lipolyse, in der Leber und Skelettmuskel zur Hemmung der Glykogenolyse und Stimulierung der Glycogensynthese und zur Hemmung der Gluconeogenese. Außerdem kommt es zur Steigerung des Aminosäuretransportes in den Skelettmuskel. Diese Steigerung der zellulären Aminosäurekonzentration bedingt eine Steigerung der Proteinbiosynthese. Schließlich kommt es zur Induktion der Lipoproteinlipase mit Steigerung der Spaltung von VLDL-Triacylglycerins sowie Stimulierung der Triacylglycerinbiosynthese.

langsame Wirkung des Insulins:

Hier steht die Induktion von Glukokinase, Phosphofruktokinase und

Pyruvatkinase im Vordergrund. Zudem kommt es zur Stimulierung der Glykolyse. Im Gegensatz bewirkt Insulin eine Repression von Pyruvat-Carboxylase, PEP-Carboxykinase, Fructose 1,6-Bisphosphatase und Glucose-6-Phosphatase.

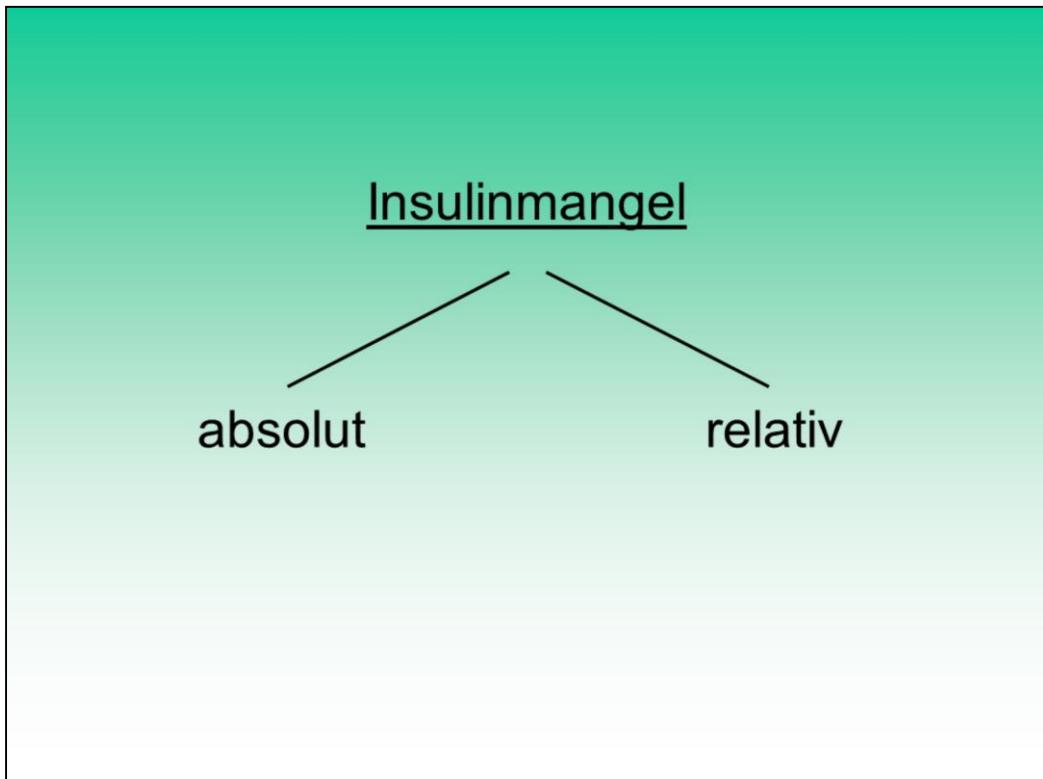
Der Glukoseverbrauch wird initial aus den eigenen muskulären Glykogenreserven gedeckt. Überlappend wird wenige Minuten nach Beginn der Muskelarbeit die Glukoseaufnahme aus dem Blut durch die Eigenkontraktion der Muskulatur in Anwesenheit von Insulin erheblich gesteigert. Die Steigerung des Glukosetransports aus dem Blut in die Muskelzelle erfolgt durch die Translokation der Glukosetransporter (GLUT-4) vom endoplasmatischen Retikulum in die Muskelzellmembran. Diese Translokation wird durch die Eigenkontraktion der Muskulatur induziert und entspricht der physiologischen Wirkung des Insulins.

Glukagon – Insulingegenspieler

- α -Zellen der Langerhansschen Inselorgane (Pankreas) bilden Glukagon
- mit Glucagon werden in der intestinalen Mukosa GLP1 u. 2 (Glucagon-like-peptide) synthetisiert, die fast gleiche Struktur wie Glucagon haben
- Wirkung über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren \Rightarrow Aktivierung der Adenylylcyclasewege \Rightarrow cAMP \uparrow \Rightarrow Proteinkinase-Aktivierung \Rightarrow Ca⁺² \uparrow intrazellulär
- Hauptwirkungsort – Leber

Der Gegenspieler des Insulins ist Glukagon. Die Zellen für die Insulin- (β -Zellen) bzw. Glukagon-Synthese (α -Zellen) im Pankreas weisen eine enge räumliche Nähe und interagieren eventuelle. Bei hoher Glukosekonzentration verminderte Freisetzung kommt es zur verminderten Glukagonfreisetzung (entgegengesetzt zu Insulin), bei hoher Aminosäurekonzentration werden freigesetzt Glukagon und Insulin. Insulin befördert die Proteinbiosynthese, Glukagon die Umwandlung der Aminosäuren in Glukose.

Physiologie und
Pathophysiologie
des Intermediärstoffwechsel
(bei Diabetes mellitus)



Diabetes mellitus ist durch einen Mangel an Insulin gekennzeichnet. Entweder fehlt Insulin (absoluter Insulinmangel; sehr niedrige Konzentration oder gar kein Nachweis möglich) oder Insulin ist in normaler oder sogar erhöhter Konzentration vorhanden, jedoch kann es seine Wirkung nicht entfalten.

Formen des Diabetes mellitus

(griech. = Hindurchgehenlassen)

1. Diabetes mellitus **Typ I**
2. Diabetes mellitus **Typ II** (in Deutschland mindestens 5,8 Mio)
Typ IIa – normalgewichtig
Typ IIb – übergewichtig
3. Diabetes mellitus Typ III / andere spez. Typen
4. Gestationsdiabetes – Typ IV
5. Symptomatischer Diabetes mellitus

Man unterscheidet mehrere verschiedene Typen von Diabetes mellitus:

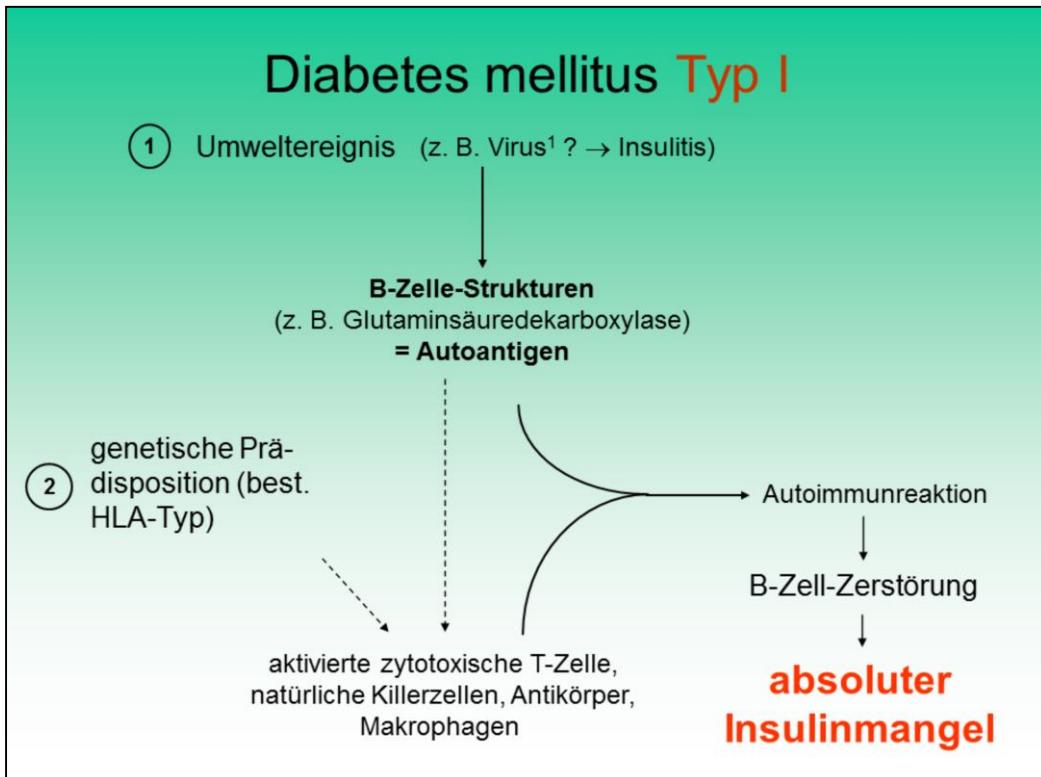
Diabetes mellitus Typ I

Diabetes mellitus Typ II – man unterscheidet zwei Subtypen

Diabetes mellitus Typ III – dieser umfasst u.a. genetisch bedingte Diabetes Formen

Diabetes mellitus Typ IV – Gestationsdiabetes: also eine Form, die während der Schwangerschaft auftritt und nach der Entbindung sich wieder zurückbildet. Trotzdem haben diese Frauen ein erhöhtes Risiko, später an einer anderen Form des Diabetes mellitus zu erkranken.

symptomatisch Diabetes mellitus – Hier liegt eine andere Grundkrankheit, z.B. eine Erkrankung eines endokrinen Organs (Schilddrüse) vor, die in der Folge dann zum Diabetes mellitus führt.



Noch weiß man nicht, welche Faktoren zur Entstehung eines Diabetes mellitus Typ I führen. Es scheint auch nicht nur eine mögliche Ursache zu geben.

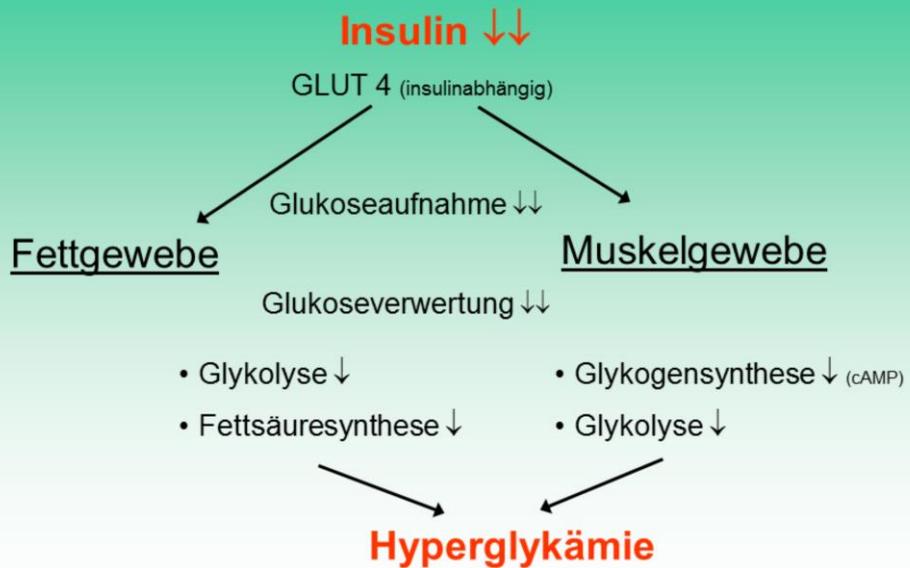
Diskutiert werden u.a. Umweltfaktoren:

- Coxsackie-B-Virus, Infektion mit Enteroviren in der Kindheit,
- Rötelnvirusinfektion intrauterin ebenfalls möglich Bedeutung
- Kuhmilchweiße: beta-Casein-A1-Variante

80% der Patienten bilden Autoantikörper gegen körpereigene Proteine (z.B. Glutamatdecarboxylase, Insulin, Tyrosin-Phosphatase und ZinkTransportase). Die genetische Prädisposition ist gering. So ist die Wahrscheinlichkeit bei eineiigen Zwillingen beide an einem Diabetes mellitus erkranken gering. Es gibt jedoch Hinweise, dass individuelle Besonderheiten (HLA-Typ) die Entstehung begünstigt.

So spielt das Immunsystem bei der Krankheitsentstehung eine zentrale Rolle. Die Autoantikörper lassen sich bei gezielter Suche frühzeitig nachweisen. Durch die Autoimmunreaktion kommt es zu einer fortschreitenden Zerstörung von Beta-Zellen. Sind 80 – 90 % der Betazellen zerstört, kann der Blutzuckerspiegel nicht mehr im Normalbereich gehalten werden und die Patienten bilden eine Hyperglykämie aus (zu viel Glukose im Blut).

Stoffwechseleffekte



Dieser absolute Insulinmangel hat Einfluss auf Fett- und Muskelgewebe. In der nächsten Folie sind die Veränderungen hinsichtlich des Kohlenhydratstoffwechsels zusammengefasst.

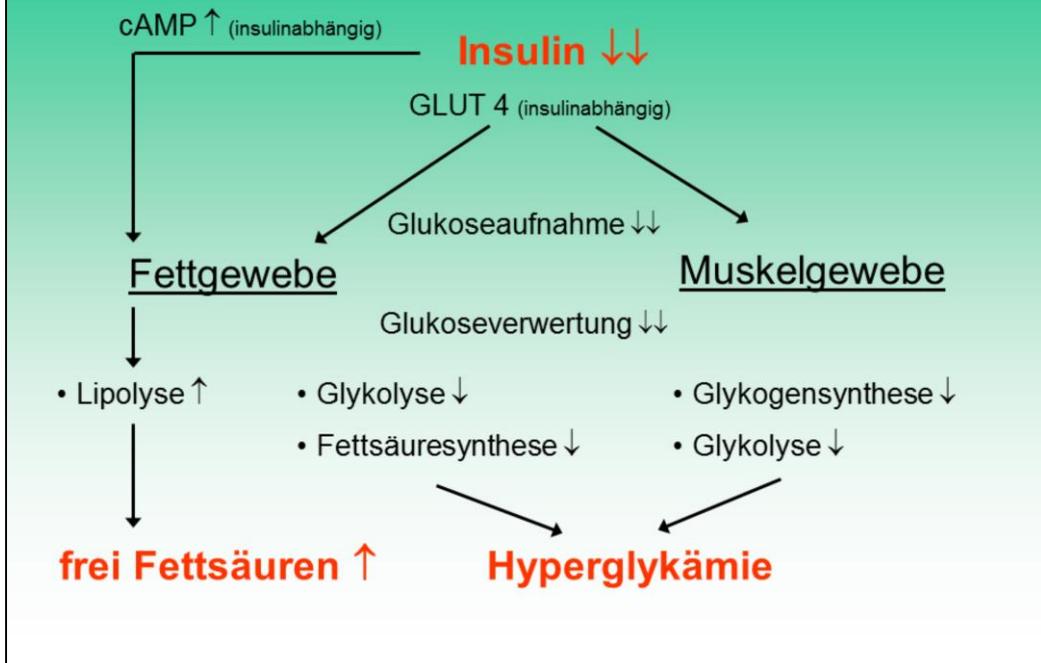
Einfluss auf Kohlenhydratstoffwechsel

Glukoseverwertung ↓ und Glukosebereitstellung ↑ infolge:

- Abnahme des Glukosetransports in Fett- und Muskelzellen
- Induktion von Glykolyseenzymen in Leber, Fettgewebe u. Muskulatur ↓
- Glukokinaseaktivität ↓ (Leber), Phosphofruktokinase ↓ u. Pyruvatkinase ↓
- Glykogenolyse in Leber u. Muskulatur ↑ (Phosphorylaseaktivität ↑, durch Glukagon)
- Glykogensynthese ↓ (Leber, Muskel) durch ausbleibende Aktivierung der Glykogensynthetase bei erhöhtem cAMP-Spiegel
- Glukoneogenese ↑ (Leber) infolge Induktion glukoneogenetischer Enzyme durch Insulinantagonisten Glukagon und Glukokortikoide, mit Aktivitätsanstieg von Fructosebisphosphatase u. Pyruvatcarboxylase

Ein Insulinmangel führt bezüglich des Kohlenhydratstoffwechsels zu den auf der Folie dargestellten Veränderungen.

Stoffwechseleffekte



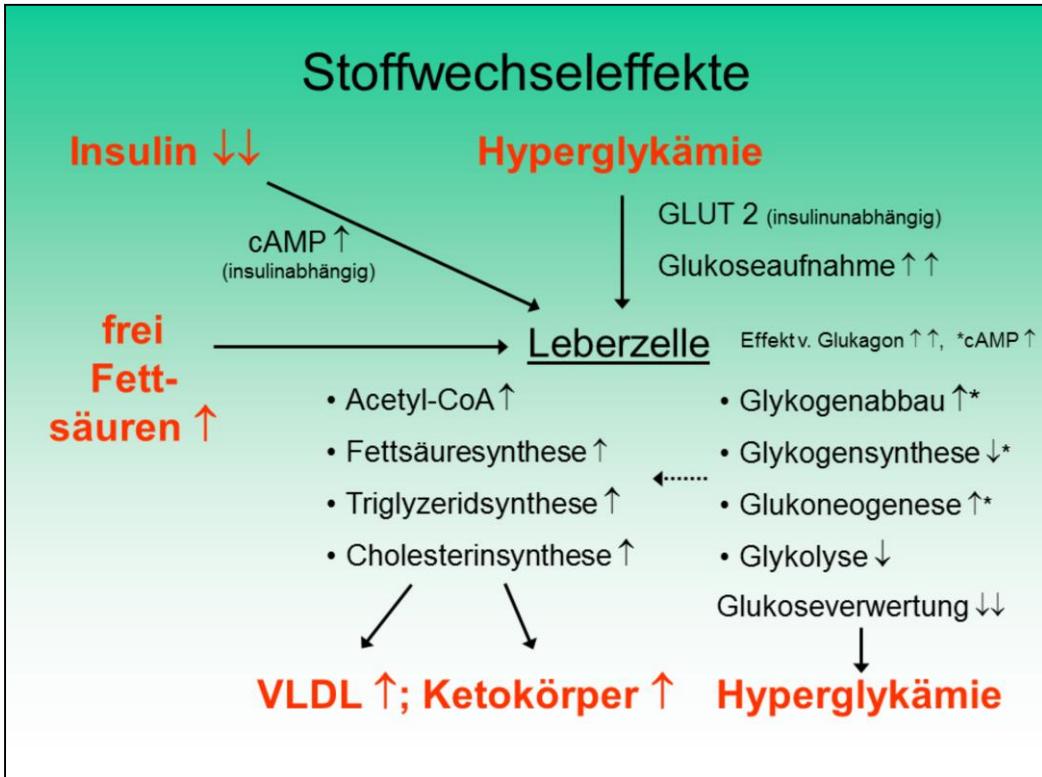
Ebenso ändert sich der Fettstoffwechsel im Fettgewebe. Die konkreten Veränderungen sind in der nächsten Folie aufgeführt.

Einfluss auf Lipidstoffwechsel

Lipolyse im Fettgewebe ↑ infolge Aktivierung der Triglycerid-Lipase

Triglyceridsynthese im Fettgewebe ↓:

- Mangel an α -Glycerophosphat wegen Substratmangel (Glukose) u. Glykolysehemmung
- Mangel an NADPH wegen Hemmung des Hexosemonophosphatshunts: die Glc-6-P-Dehydrogenase hat bei Insulinmangel verminderte Aktivität u. wird durch freie Fettsäuren gehemmt
- Mangel an Malonyl-CoA durch herabgesetzte Aktivität der Acety-CoA-Carboxylase bei Insulinmangel u. erhöhtem Fettsäurespiegel



Die Leber spielt bei allen Stoffwechselprozessen eine zentrale Rolle. Die Steigerung des Blutglukosespiegel, der Konzentration von freien Fettsäuren sowie das relative Übergewicht der Wirkung von Glukagon (die Konzentration von Insulin als Gegenspieler ist reduziert oder fehlt vollständig) führen zu vielfältigen Veränderungen im Leberstoffwechsel.

Die folgenden Folien zeigen die Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel

Einfluss auf Lipidstoffwechsel

veränderter Acetyl-CoA-Umsatz in der Leber

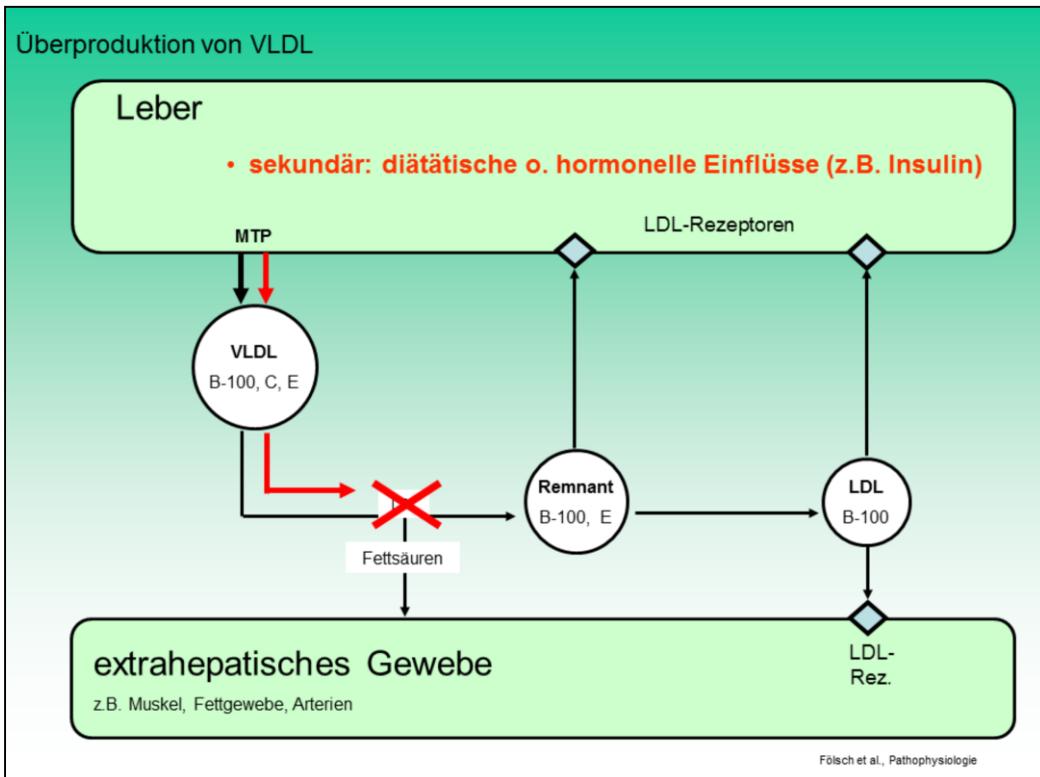
- hohes Angebot an freien Fettsäuren aus der gesteigerten Fettgewebslipolyse \Rightarrow Bildung von Acyl- und Acetyl-CoA \uparrow
- Verminderung des Acetyl-CoA-Umsatzes über den Citratzyklus infolge Hemmung der Citratsynthetase durch bestimmte Acyl-CoA-Spezies
- Steigerung der Triglyceridsynthese aus Acyl-CoA
- Steigerung der Cholesterolsynthese aus Acetyl-CoA , wobei die HMG-CoA-Reductase als Schlüsselenzym zusätzlich durch freie Fettsäuren aktiviert wird (führt zu grobtropfiger Leberverfettung (feintropfig bei toxischer Störungen der mitochondrialen beta-Oxidation))
- Steigerung der Ketonkörperbildung aus Acetyl-CoA \Rightarrow Übergang in das Plasma, da die Leber Ketonkörper nicht abbauen kann

Einfluss auf Lipidstoffwechsel

VLDL-Anstieg im Plasma durch

- Steigerung der VLDL-Synthese in der Leber infolge vermehrter Triglycerid- und Cholesterolsynthese (es soll jedoch Triglycerid überwiegen, so dass entsprechende Subklasse VLDL1 vermehrt ist)
 - verminderten VLDL-Abbau infolge Abnahme der Aktivität der **Lipoproteinlipase** der Gefäße im Insulinmangel
- ⇒ Plasmaspiegel an freien Fettsäuren, Glycerol, VLDL und Ketonkörpern ↑

Überproduktion von VLDL



So entwickelt sich eine sekundäre Hypertriglyceridämie durch Überproduktion der Triglyzeride in der Leber bedingt durch die mangelnde Wirkung von Insulin. Insulin hemmt in niedrigen Konzentrationen die VLDL-Synthese und die Lipolyse im Fettgewebe.

Ein wichtiges Enzym für die Freisetzung von Fettsäuren aus den VLDL ist die Lipoproteinlipase an der Oberfläche der Gefäßzellen. Die Bildung der Lipoproteinlipase wird durch Insulin reguliert. Wenn Insulin fehlt, dann Aufnahme von Triglyceriden aus den VLDL in z.B. das Fettgewebe nicht mehr möglich.

Einfluss auf Lipidstoffwechsel

HDL-Konzentration ↓

- Hypertriglyceridämie ⇒ Abnahme des HDL-Cholesterins (die Akkumulation triglyceridreicher Lipoproteine resultiert, vermittelt durch CETP, in einem verstärkten Austausch von Triglyceriden und Cholesterin-Estern ⇒ Anreicherung von Triglyceriden in den HDL-Partikeln (die metabolische Rate dieser HDL ist erhöht ⇒ Abnahme der HDL-Konzentration)
- normalerweise enthält HDL Apo-A I und geringen Mengen Apo-A II, bei Diabetikern ist dieses Verhältnis verschoben – eventuell Bedeutung

modifizierte Lipoproteine: durch die Hyperglykämie (AGE) und den oxidativen Stress ⇒ vermehrt modifiziertes LDL und Lp(a) ⇒ erhöhtes Risiko für Ausbildung artherosklerotischer Plaques

Ein wichtiger Gegenspieler zum LDL (low density lipoprotein) ist das HDL (high density lipoprotein). Bei einem Insulinmangel nimmt die Konzentration von HDL ab.

Einfluss auf Proteinstoffwechsel

- gesteigerte Proteolyse in Muskulatur und Leber durch Überwiegen der Insulinantagonisten
- verminderte Proteinsynthese in Muskulatur und Leber durch
 - Verbrauch von Aminosäuren für die Glukoneogenese in der Leber
 - verminderten Aminosäuretransport in die Muskelzellen
- gesteigerte Harnstoffsynthese in der Leber durch den katabolen Proteinstoffwechsel

⇒ Abmagerung und Adynamie

Insulin hat auch eine Wirkung auf den Proteinstoffwechsel, die jedoch erst nach Stunden bis Tagen über die Transkription von Schlüsselenzymen wirksam wird. Somit erfährt der Proteinstoffwechsel ebenso eine Veränderung bei Insulinmangel.

Ketazidotisches Koma

Ätiologie:

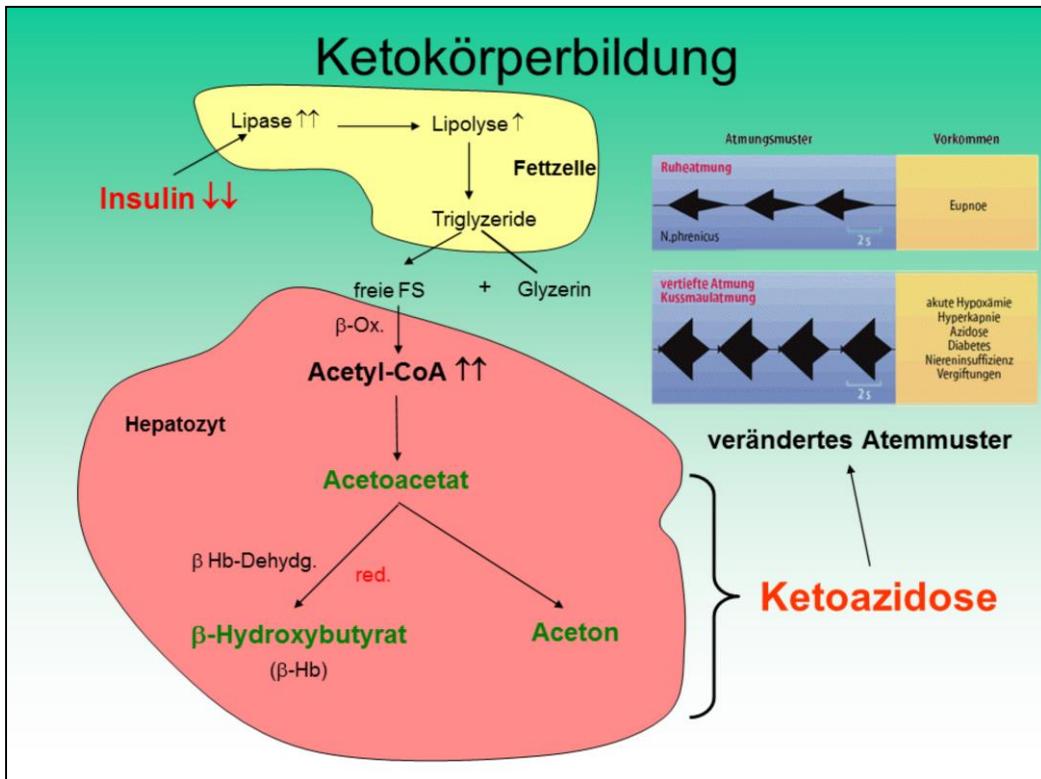
- absoluter o. relativer Insulinmangel
- Anstieg gegenregulator. Hormone (Katecholamine, Glucagon, Cortisol, Wachstumshormon)

Pathogenese:

- Osmotische Diurese → Serumosmolarität \uparrow → Wasser- und Elektrolytverschiebungen (Wasser und Kalium wandern in den Extrazellularraum)
- **Akkumulation von Ketonkörpern → metabolische Azidose**

Die Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel können bei starker Ausprägung zu einer Stoffwechselentgleisung führen, die durch hohe Konzentrationen von Ketonkörpern im Blut und damit einhergehend einer Verschiebung des Blut-pH in den sauren Bereich verbunden ist.

Die Tubuluszellen der Niere nicht in der Lage sind, die großen Mengen an Glukose aus dem filtrierten Harn zurückzuresorbieren. Diese Glukose ist osmotisch aktiv und hält Wasser in den ableitenden Harnwegen (osmotische Diurese). Somit verliert der Körper mehr Wasser als im zugeführt wird. Die Osmolarität im Serum steigt an mit entsprechenden Folgen für die Flüssigkeitsverteilung im gesamten Körper.



Eine Ursache für die Ausbildung der Ketoazidose liegt in der vermehrten Freisetzung von freien Fettsäuren aus den Fettzellen. Diese Fettsäuren gelangen über das Blut zu den Leberzellen (Hepatozyten), werden durch diese aufgenommen und zu Acetyl-CoA verstoffwechselt. Die dabei entstehenden hohen Konzentrationen an Acetyl-CoA führen ihrerseits zur vermehrten Bildung von Acetoacetat, beta-Hydroxybutyrat und Aceton. Acetoacetat und beta-Hydroxybutyrat sind organische Säuren, die im Blut dissoziieren und Protonen freisetzen. Damit sinkt der pH-Wert und es kommt zur Ausbildung einer Azidose.

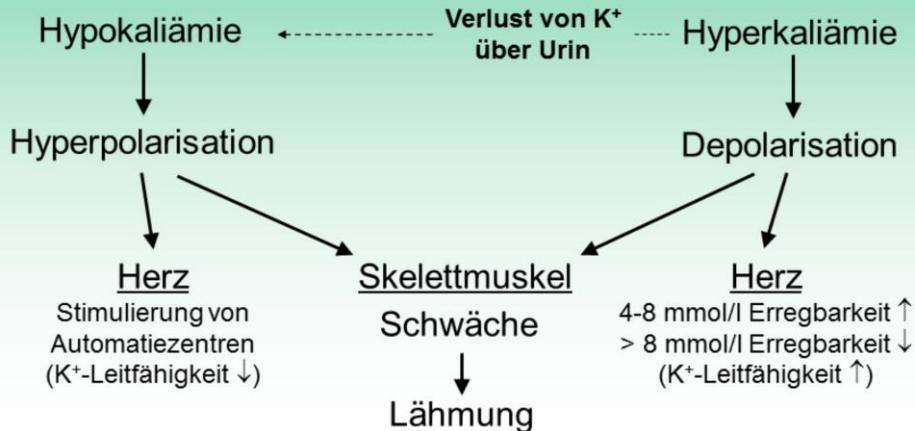
Der Körper versucht durch Kompensationsmechanismen wieder einen neutralen pH-Wert herzustellen. Dazu wird vermehrt CO₂ abgeatmet, was der Eliminierung von Protonen über Kohlensäure entspricht ($H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$). Die Atmung des Patienten ist tiefer und etwas beschleunigt.

Elektrolytstörungen bei diabet. Azidose

diabetische Azidose (Ketazidose)

- Korrektur des Säure-Basen-Haushalts
- Insulingabe → Stimulation der Na⁺-K⁺-ATPase

- extra-intrazellulärer H⁺/K⁺-Austausch
- Insulinwirkung ↓ (Na⁺-K⁺-ATPase ↓)



Die Zunahmen von Protonen im Extrazellulärraum führt über einen extra-intrazellulären Austausch von Protonen (Protonen gelangen in die Zelle) und Kalium (Kalium verlässt die Zelle) zu einer Zunahme der Konzentration von Kalium im Extrazellulärraum (Hyperkaliämie). Das hat Einfluss auf das Ruhemembranpotential erregbarer Zellen (quergestreifte Muskelzelle, Herzmuskelzelle). Es kommt zu einer Depolarisation mit Auswirkung auf die Erregbarkeit dieser Zellen.

Eine Korrektur der Azidose durch Gabe von Natriumbikarbonat und eine Korrektur des Blutzuckerspiegels durch Insulingabe durch den Arzt führt zu einem vermehrten Übertritt von Kalium aus dem Extra- in den Interzellularraum. Damit nimmt die Kaliumkonzentration extrazellulär deutlich ab (Hypokaliämie), was wiederum Einfluss auf das Ruhemembranpotential mit Ausbildung einer Hyperpolarisation einhergeht. Diese Hyperpolarisation vermindert die Erregbarkeiten von Skelett- und Herzmuskelzellen.

Hypoglykämie

exogene Ursachen

- **ausgelassen Mahlzeit**
- **plötzl. körperl. Belastung**
- **inadäquate Insulintherapie**

- exzessiver Alkoholkonsum

endogene Ursachen

- Insulinom
- paraneoplastische Syndrome (z.B. IGF-1)
- primäre Nebenniereninsuffizienz
- Hyperthyreose
- HVL-Insuffizienz
- Dumping-Syndrom

normale Gegenregulation

Insulinsekretion ↓ (Grenzwert 4.4 mmol/l)

gegenregulator. Hormone: **Glucagon** ↑, **Adrenalin** ↑,
Cortisol ↑, Wachstumshormon ↑, Noradrenalin ↑

Fähigkeit zur Gegenregulation geht bei Diabetes verloren

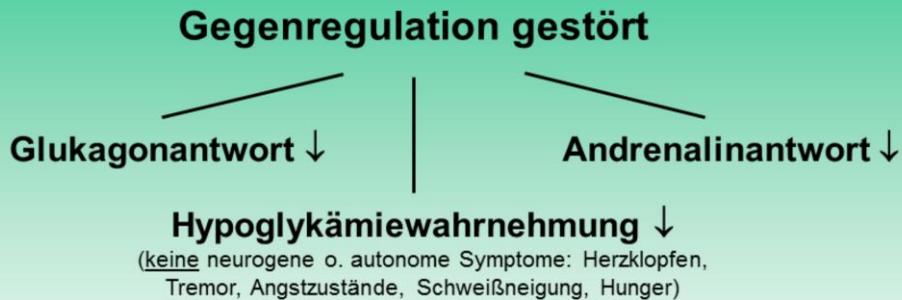
⇒ **Syndrom der unbewussten Hypoglykämie**

Ein großes Problem bei Patienten mit Diabetes mellitus stellt die Entwicklung einer Hypoglykämie dar (zu niedrige Glukosekonzentration im Blut). Dabei sinkt die Blutglukosekonzentration so weit ab, dass die Zellen nicht mehr ihre Funktion aufrechterhalten können. Für das Gehirn bedeutet dies, dass Bewusstlosigkeit eintreten kann.

Zur Abnahme der Blutglukosekonzentration kann es durch exogene, aber auch endogene Ursachen kommen. Da ein ausreichend hoher Blutzuckerspiegel für die normale Funktion des Organismus wichtig ist, setzen unter normalen Bedingungen Gegenregulationsmechanismen sofort ein, wenn die Blutglukose unter einen kritischen Wert sinkt. Ein gesunder Mensch nimmt eine deutliche Blutglukosesenkung wahr. Er nimmt Herzklopfen, Zittern, Hunger wahr und bekommt Angstzustände bzw. erhöhte Schweißneigung.

Beim Patienten mit einem länger bestehenden Diabetes mellitus sind die Gegenregulationen vermindert oder sogar ganz verloren gegangen. Der Patient nimmt die Veränderungen in seinem Körper nicht mehr wahr. Es kommt zur Ausbildung einer unbewussten Hypoglykämie.

Hypoglykämie - Diabetes mellitus Typ-I

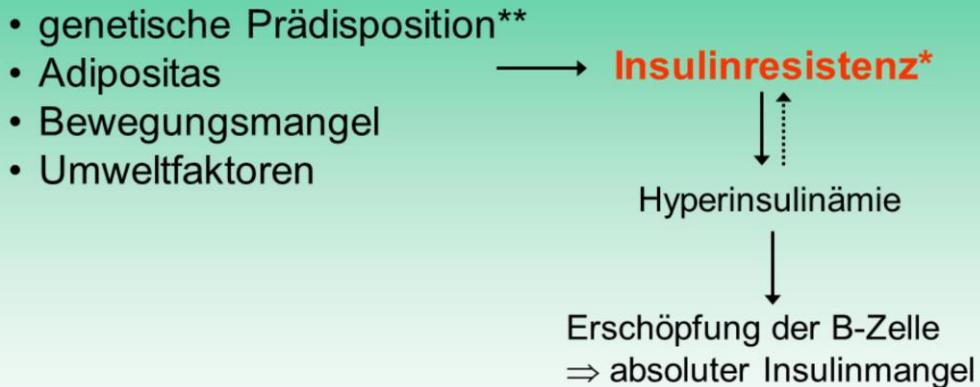


- **schnell** einsetzende, aber reversible autonome Dysfunktion (vorhergegangene Hypoglykämie)
- **langsam** einsetzende u. progrediente neuropathische Störung

Zu den gestörten Gegenregulationen gehören eine reduzierten bzw. verlorengegangenen Glucagonantwort. Auch die Adrenalinantwort ist vermindert. Hinzu kommt die gestörte Hypoglykämiewahrnehmung. Der Patient nimmt Warnsymptome nicht mehr wahr. Zu den Warnsymptomen gehören neurologische Veränderungen wie Verhaltensstörungen, Verwirrtheit, Müdigkeit, Krämpfe bis zum Bewusstseinsverlust, aber auch Veränderungen im vegetativen Nervensystem wie Herzklopfen, Tremor, Angstzustände, Schweißneigung, Hunger und Parästhesie (z.B. Kribbeln in den Händen oder Füßen).

Grundlage hierfür sind langsam einsetzende u. progrediente neuropathische Störung (Störungen im Nervensystem) bei langjährig bestehendem Diabetes mellitus (verschlechtert sich mit Dauer des Diabetes). Das heißt, hier liegen irreversible Veränderungen zugrunde. Außerdem gibt es schnell einsetzende, aber reversible autonome Dysfunktion (Funktionsstörungen des vegetativen Nervensystems), die akut durch vorhergegangene Hypoglykämie induziert wird.

Diabetes mellitus Typ II



*prädiabetische Insulinresistenz in der Skelettmuskulatur

** aktuell ca. 60 Genregionen diagnostiziert – etwa 10-15% des genetischen Hintergrundes

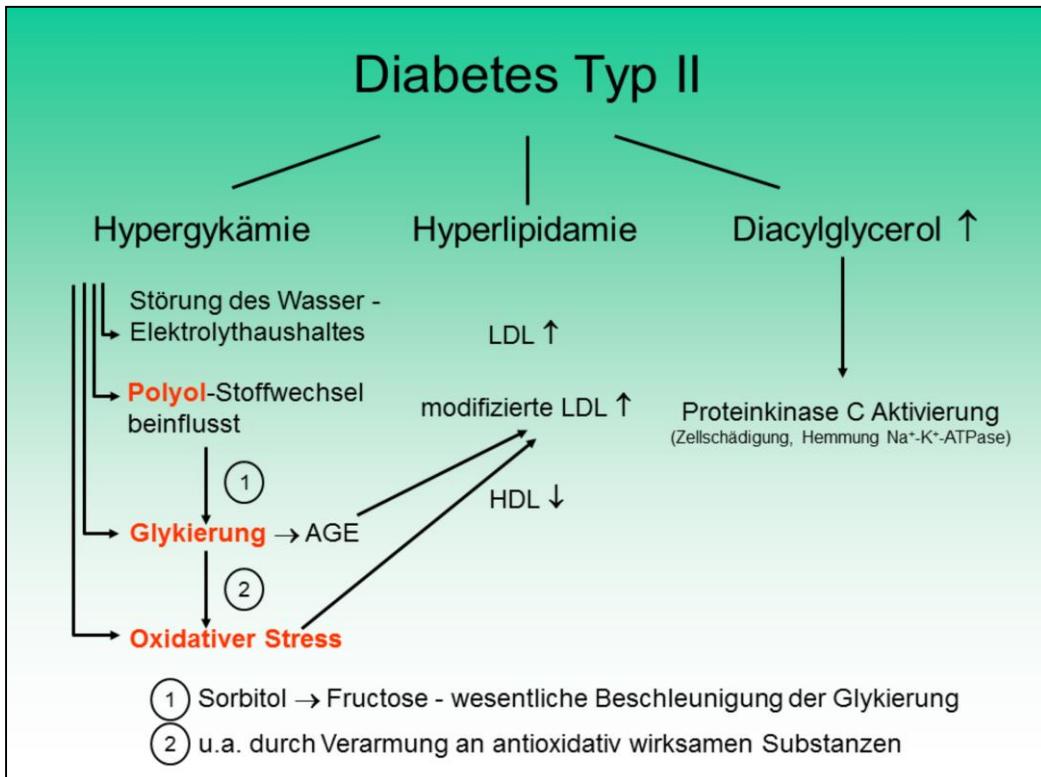
Stadium der Glukoseintoleranz – Insulinresistenz der Leber

Der Diabetes mellitus Typ II ist durch eine verminderte Insulinempfindlichkeit (Insulinresistenz) gekennzeichnet, die vorwiegend Glukosestoffwechsel betrifft.

Verschiedenen Ursachen werden für die Entstehung des Diabetes mellitus verantwortlich gemacht:

- genetische Faktoren: bisher wurden etwa 60 Genregionen diagnostiziert, die das Risiko für Typ II Diabetes beeinflussen, damit werden aber insgesamt nur 10-15% des genetischen Hintergrundes des Typ II Diabetes erklärt.
- Adipositas: Zum Beispiel durch Störung der mitochondrialen Fettsäureoxidation und Zunahme der intrazellulären Fettsäuremetaboliten (Fettsäure-Azyl-CoA und Diacylglycerol).
- Umweltfaktoren: Neuere Studien belegen, dass Feinstaub und Stickoxide die Diabetesentstehung begünstigt.

Durch die Insulinresistenz (verminderte Wirksamkeit des Insulins) ist immer mehr Insulin notwendig, um einen steigenden Blutzuckerspiegel zu senken (Hyperinsulinämie). Damit müssen die Beta-Zellen immer mehr Insulin synthetisieren mit der Konsequenz, dass die Beta-Zellen sich erschöpfen und untergehen. Durch die Abnahme insulin-produzierender Zellen bildet sich über die Zeit ein absoluter Insulinmangel aus.



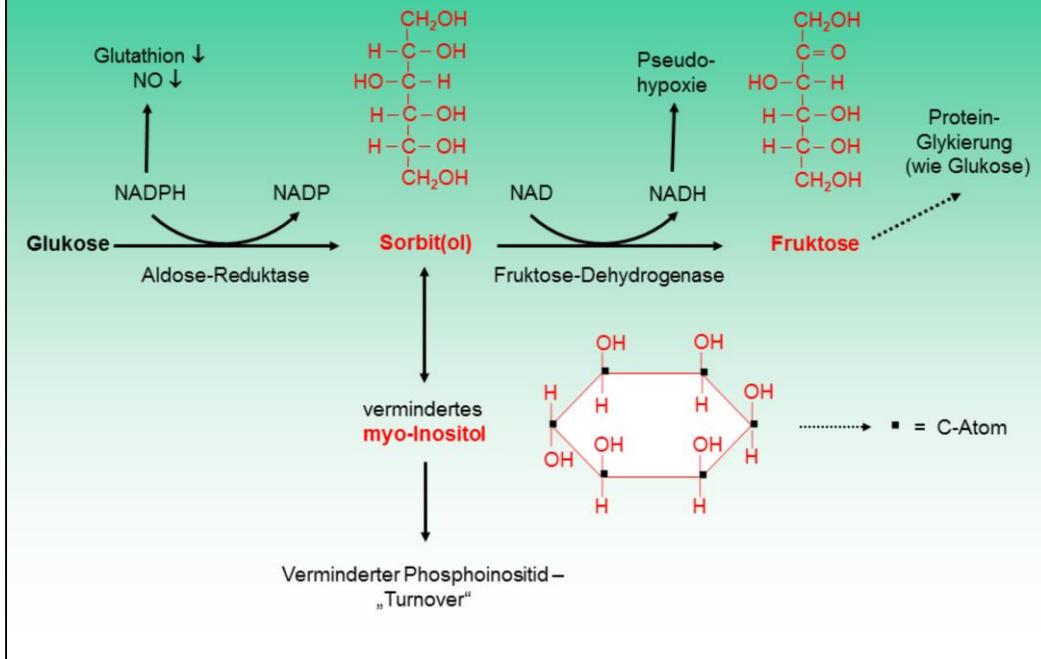
Im Gefolge der Insulinresistenz kommt es zu Veränderungen im Stoffwechsel mit Ausbildung einer:

Hyperglykämie (zu hohe Glukosekonzentrationen im Blut)
 Hyperlipidämie (zu hohe Fettkonzentrationen im Blut) und
 Steigerung der Diacylglycerolkonzentration

Die Hyperglykämie ihrerseits beeinflusst den Polyol-Stoffwechsel (siehe folgende Folie).

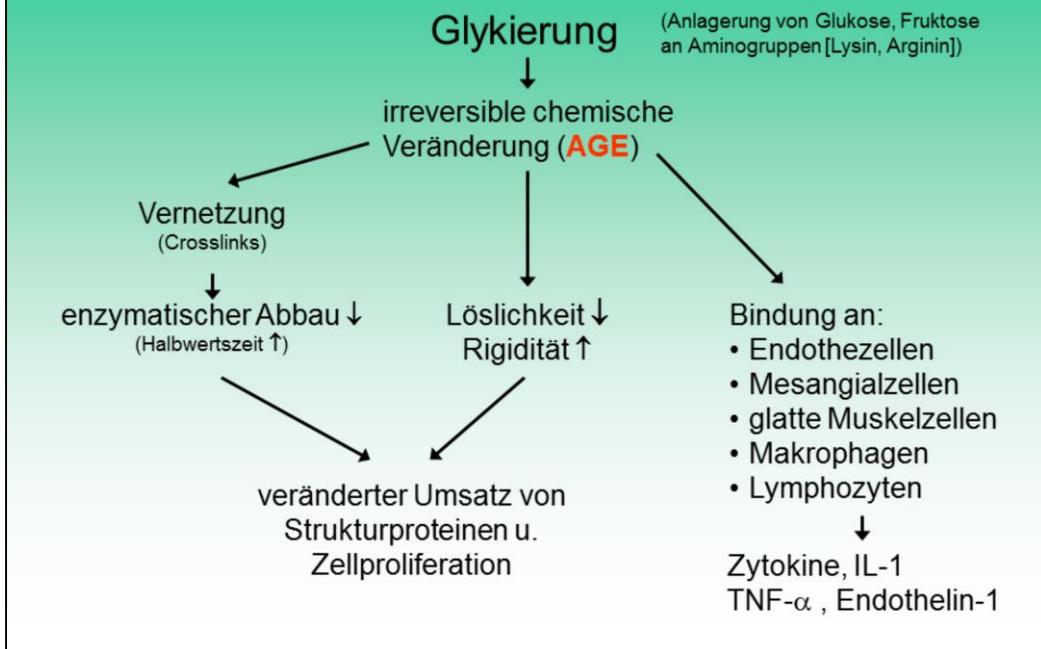
Durch die hohen Konzentrationen von Glukose im gesamten Körper kommt es zu einer nicht-enzymatischen Anlagerung von Glukose an Proteine. Diese glykierten Proteine neigen dazu, über die Kohlenhydratseitenketten sich miteinander irreversibel zu vernetzen (Advanced Glycation Endproducts – AGE). Das bedingt eine Veränderung in Funktion und Struktur der Proteine (siehe folgende Folie).

Sorbit(ol)-Stoffwechsel



In bestimmten Endothelgebieten aber auch in Zellen des Nervensystems ist Aldose-Reduktase vorhanden. Dies führt in diesen Geweben zur Sorbitolbildung. Sorbitol hat eine hohe Wasserbindungsfähigkeit und führt so zu Schädigung von Zellen. Das kann unter anderem die Ursache für die periphere Polyneuropathie (Schädigung peripherer Nerven) sein, die durch Demyelinisierung (Verlust der Isolierung) ausgelöst wird.

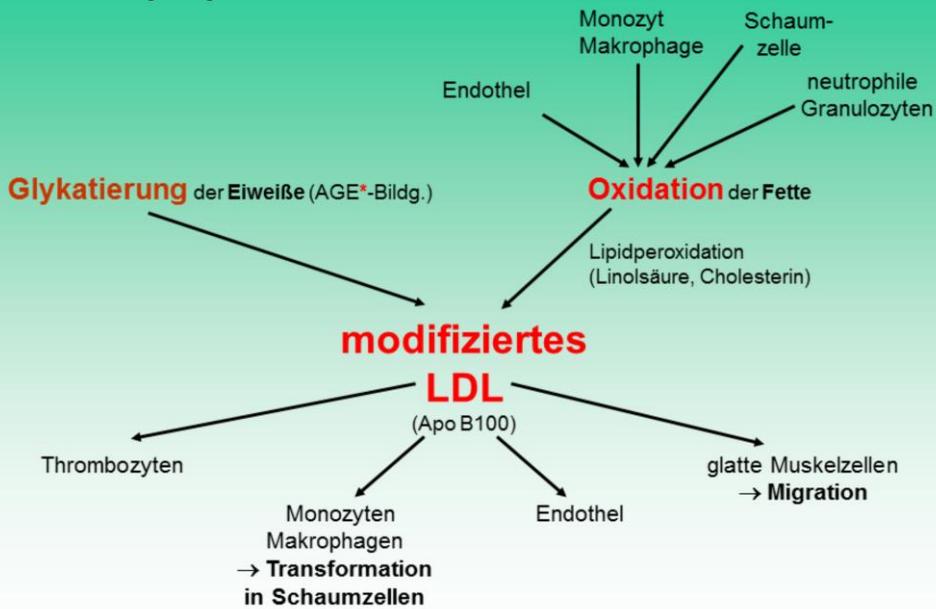
Advanced Glycation Endproducts



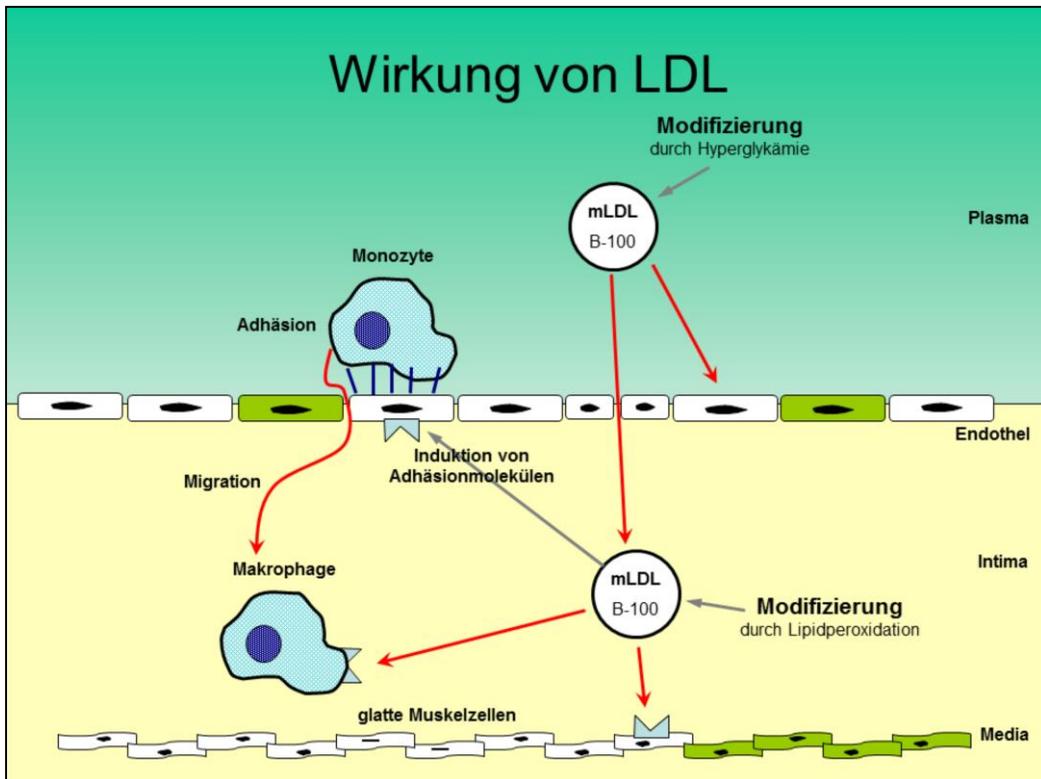
Diese AGE (chemisch irreversibel veränderten Proteine) neigen zur Vernetzung. Damit vermindert sich der normalerweise ständig stattfindende enzymatische Abbau von Strukturproteinen, die sonst durch neue Strukturproteine ersetzt werden. Dies führt z.B. zur Verdickung der bindegewebigen Umhüllung von kleinen Gefäßen (den Kapillaren), womit sich die Diffusionsstrecke für Sauerstoff aus dem Gefäßinneren in die Gewebsumgebung verlängert. Außerdem ändern sich die physikochemischen Eigenschaften der Proteine und damit der Zellen (z.B. der Endothelzellen oder der Erythrozyten).

Über komplexe Prozesse binden AGE an verschiedene Zellen (z.B. Makrophagen, Lymphozyten) und lösen so Entzündungsreaktionen aus.

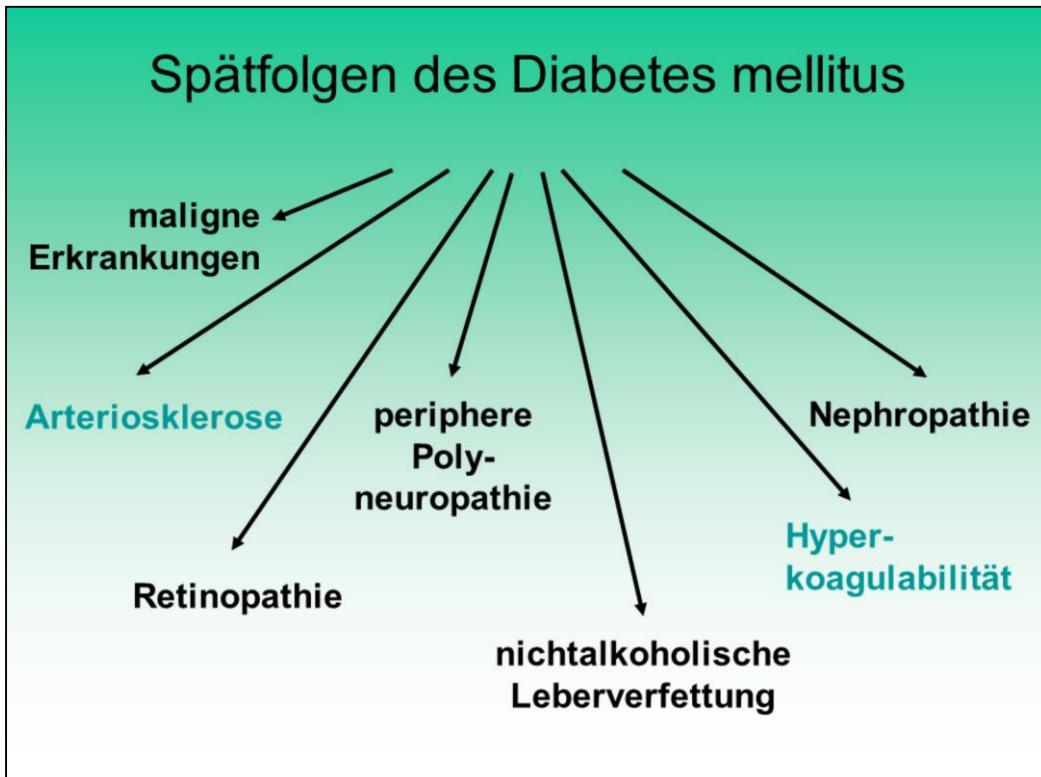
Lipoproteine und Arteriosklerose



Diabetes mellitus geht mit einem erhöhten Risiko für Arteriosklerose einher. Neben einer Zunahme insbesondere der LDL-Konzentration (low density lipoprotein) wird durch die Veränderung der Bestandteile des LDL (Apoproteine, insbesondere Apo100; Fette) die Arteriosklerosewirkung von LDL noch gesteigert. An den Proteinen lagert sich Glukose an und führt zur Vernetzung der Proteine. Die Fette werden oxidiert. Dieses modifizierte LDL wirkt auf Thrombozyten, Monozyten, Makrophagen, Endothelzellen und glatte Muskelzellen.



Das modifizierte LDL (mLDL) gelangt aus dem Gefäßinneren durch Endothelläsionen in die Gefäßwand. Dort wirkt es auf glatte Muskelzellen und führt zu deren Vermehrung und Zellwanderung. Die Gefäßwand verdickt sich. Makrophagen nehmen das LDL so lange auf (sie bilden sogenannte Schaumzellen), bis sie selbst absterben und das Fett wieder in der Gefäßwand freisetzen. Durch das LDL werden Endothelzellen stimuliert und bilden Adhäsionsmoleküle aus, an denen Monozyten aus dem Blut sich anheften und dann in die Gefäßwand einwandern. Dort werden sie zu Makrophagen.



Besteht ein Diabetes mellitus über viele Jahre, kommt es außer zu einer Arteriosklerose zu weiteren, z.T. schweren Folgekrankheiten.

- So begünstigt Diabetes mellitus die Entwicklung von Krebs (maligne Erkrankungen).
- Die Kapillaren der Netzhaut des Auges werden geschädigt, so dass Sehzellen (Zäpfchen und Stäbchen) untergehen (Retinopathie). Dies kann bis zur Erblindung führen.
- Auch die peripheren Nerven werden geschädigt mit der Konsequenz, dass die Nervenfasern langsam vom Ende her absterben. Das betrifft sowohl Nervenfasern, die Informationen aus der Peripherie zum Zentralnervensystem leiten, als auch Nervenfasern, die Befehle z.B. an Muskeln weiterleiten. Erstes führt zu Sensibilitätsstörungen.
- Durch die Stoffwechseleränderungen bei Diabetes mellitus lagert die Leber vermehrt Fett ein. Diese führt über eine Fettleber, eine Leberentzündung (Hepatitis), bindegewebiger Umbau der Leber (Leberzirrhose) bis hin zur Entstehung eines Leberkrebses (Leberzellkarzinom).
- Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes nimmt zu.
- Ebenfalls vor allem durch die Veränderungen an den Kapillaren erfährt die Niere eine Schädigung (Nephropathie). Dies kann so weit gehen, dass die

Niere ihre Ausscheidungsfunktion nicht mehr erfüllen kann und der Patient an die Dialyse muss.

Arteriosklerose

- Hyperfibrinogenämie
- Thrombozytenhyperaktivität
- extrazelluläre Matrix verändert
- Hyperlipidämie
- Modifizierung von LDL
 - Glykierung
 - Oxydation
- niedriges HDL / LDL- Verhältnis

Diese diabetesbedingten Veränderungen tragen zur Entstehung einer Arteriosklerose bei. Im Einzelnen wurden die Veränderungen bereits besprochen.

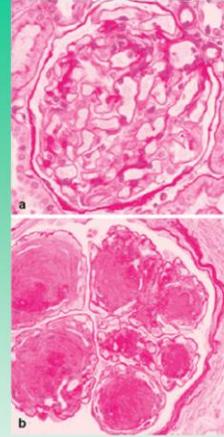
Mikroangiopathie

- Glykatisierung
 - extrazelluläre Matrix verändert
 - z.B. Basalmembran verdickt
 - Typ-IV-Kollagen, Laminin, Vibronectin → Adhäsion der Endothelzellen
 - Aktivierung von Monozyten/ Makrophagen durch AGE-Rezeptoren → Proliferation v. Bindegewebe, Endothel u. glatte Muskelzellen
 - Endothel → Thromboresistenz ↓
- Polyolstoffwechsel

Die aufgeführten Prozesse führen dazu, dass die kleinen Gefäße eine Schädigung erfahren und in der Konsequenz die Versorgung der Peripherie mit Sauerstoff nicht mehr sichergestellt werden kann.

Nephropathie

- oxidativer Stress
- Glykierung → AGE → Veränderung der extrazellulären Matrix
- gestörte Heparansulfatsynthese
 - negative Ladung ↓
 - Permeabilität für negativ geladene Proteine ↑
- Hypertonie als eigenständiger Faktor
 - intraglomerulärer Druck ↑ → Glomerulosklerose (circulus vitiosus - Niere u. Blutdruckregulation)
- Überladung der Tubuluszellen (Glukose, Proteine)



DA, 2005, Heft 3

In den Abbildungen rechts sehen sie oben ein normales Glomerulum (Nierenkörperchen). Darunter sind die Veränderungen zu sehen, die sich nach dem langjährigen Bestehen eines Diabetes mellitus nachweisen lassen. Diese deutlichen Umbauprozesse verändern natürlich auch die Funktion der Niere.

Die einzelnen Ursachen, die zu diesen morphologischen und funktionellen Veränderungen führen sind aufgelistet.

Neuropathie

- Polyol- Stoffwechsel
 - Volumenregulation verändert (osmot. Stress)
 - Myelinisierung ↓
 - antioxidative Kapazität ↓
- Glykierung
 - axonaler Transport ↓
 - regenerative Aussprossung ↓
- C-Peptid ↓ (Typ I - Diabetes)
eigenständiger Effekt

Die bereits erwähnte vermehrte Bildung von Sorbitol (veränderter Polyol-Stoffwechsel) findet auch in Nervenfasern statt. Dies hat Auswirkungen auf die Volumenregulation mit Schwellung der Fasern. Die Neurogliazellen, die die Nervenfasern gegen die Umgebung isolieren und damit die schnelle Weiterleitung von Erregungen ermöglichen, gehen unter. Damit ist der Erregungstransport gestört. Schließlich nimmt die Fähigkeit der Nervenfasern, sich gegenüber oxidativem Stress zu schützen ab.

Die Glykierung der Kapillaren, die die Nervenfasern versorgen, führt zu einer verminderten Zufuhr von Sauerstoff. Außerdem werden auch intrazelluläre Proteine, sogenannte Transportproteine, durch die Glykierung in ihrer Funktion verändert.

Eine eigenständige Rolle scheint dem C-Peptid zuzukommen.

Retinopathie

- **Katarakt:** Polyolstoffwechsel

- **Retinopathie:**

 - nicht proliferative

 - Gefäßpermeabilität ↑ → Exsudate
→ Hämorrhagie

 - proliferativ*

 - Gefäßverschlüsse → Ischämie → Hypoxie stimulierte
Neovaskularisierung (Gefäßeinsprossung in Glaskörper)

Gefahr Netzhautablösung

* durch STH und IGF-1 begünstigt

Wieder spielt der veränderte Polyolstoffwechsel mit vermehrtem Anfall von Sorbitol eine Rolle. Die Anreicherung in der Augenlinse führt zu einer Trübung (Katarakt).

Schon beschrieben wurde, dass die Sauerstoffversorgung der Sehzellen durch die Schädigung der Kapillaren reduziert ist. Außerdem erhöht sich die Durchlässigkeit der Kapillaren z.B. für Fette, die sich dann in der Netzhaut ablagern. Durch den Sauerstoffmangel werden das Gefäßwachstum anregende Substanzen gebildet und neue Gefäße sprossen in den Glaskörper aus. Es besteht die Gefahr der Ablösung der Netzhaut von ihrem Untergrund und damit der Verlust der Sehfähigkeit.

diabetische Retinopathie



Etwas bei 5 Uhr sind kleine helle Einlagerungen zu erkennen. Es handelt sich um Substanzen aus dem Blut, die durch undichte Kapillaren in den Bereich der Netzhaut übergetreten sind.

nichtalkoholische Fettleber

Risikofaktoren

- toxische Stoffe (Medikamente, Endotoxine)
- ernährungsbedingte Ursachen (Adipositas, Malnutrition)
- endokrine Ursachen und Stoffwechselstörung (Diabetes mellitus - Insulinresistenz, Hyperlipoproteinämie, Schwangerschaft)
- andere: z.B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Wirkung proinflammatorischer Zytokine)

Verlauf

- nichtalkoholische Fettleber (NAFL)
- nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)
- nichtalkoholische Fettleberhepatitis (NASH)
- Leberzirrhose – hepatozelluläres Karzinom

Die nichtalkoholische Fettleber kann verschiedene Ursachen haben. Siehe hierzu die Risikofaktoren. Bereits beschrieben wurde die Entwicklung von einer Fettleber bis hin zum Leberzellkarzinom (hepatozelluläres Karzinom).

Hyperkoagulabilität

- PAI ↑ (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor)
TNF α ↑, Hyperinsulinämie, Insulinvorläufer ↑,
AGE- Proteine, Arteriosklerose
- Thrombozytendysfunktion
aktivierte Thrombozyten ↑, PDGF ↑, extrazelluläre
Matrixveränderungen
- Endotheldysfunktion
- Glykierung von Lysinresten (Bindung an Antithrombin
III und Heparin ↓)

Die Störungen, die in der Endkonsequenz zu einer Steigerung der Gerinnungsbereitschaft des Blutes führen, sind hier im Einzelnen aufgeführt.