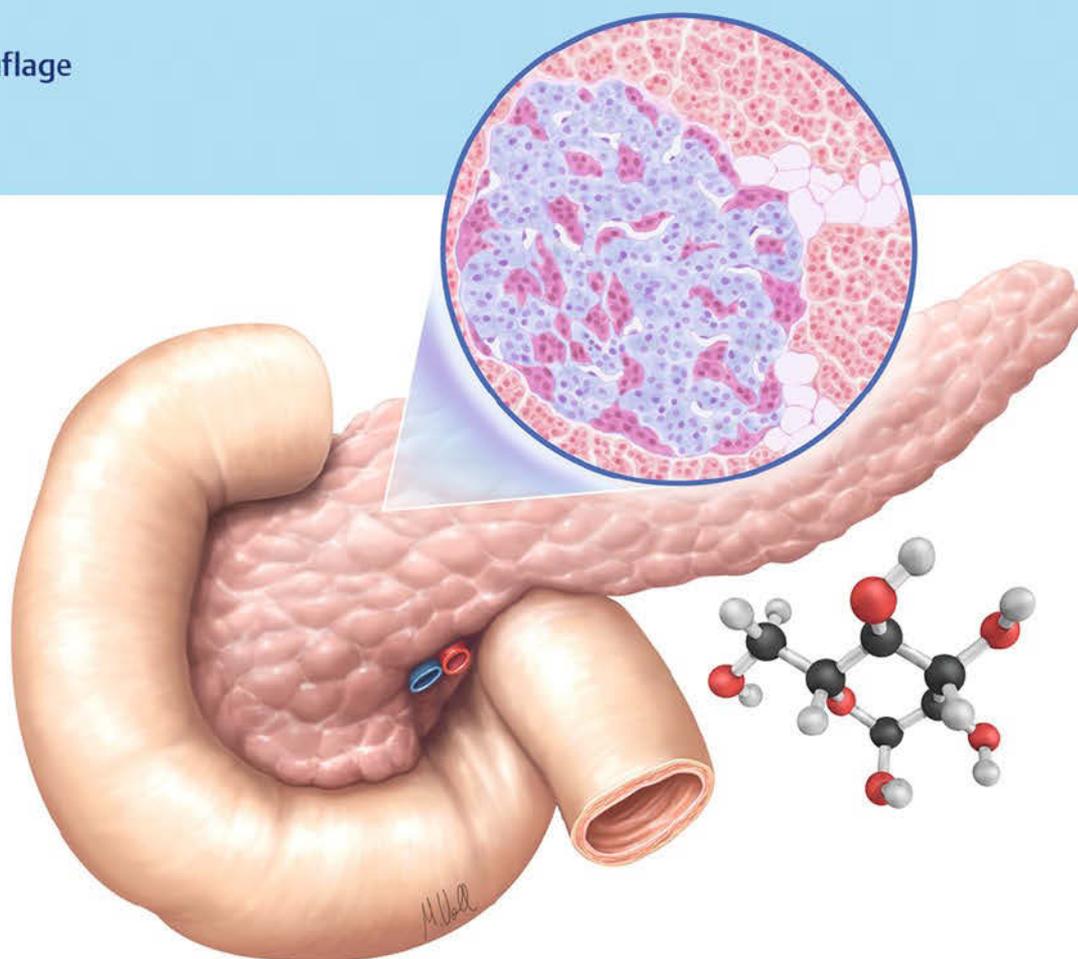
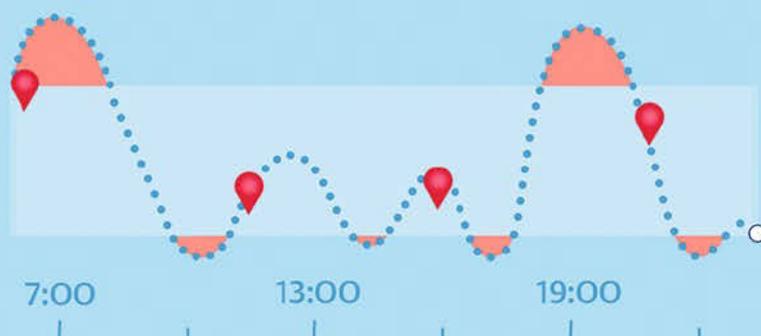


Diabetologie in Klinik und Praxis

 Online-Version in der eRef

Herausgegeben von
Hans-Ulrich Häring
Baptist Gallwitz
Dirk Müller-Wieland
Klaus Badenhoop
Juris J. Meier
Klaus-Henning Usadel
Hellmut Mehnert

7. Auflage



Diabetologie in Klinik und Praxis

Herausgegeben von

**Hans-Ulrich Häring, Baptist Gallwitz, Dirk Müller-Wieland, Klaus Badenhoop,
Juris J. Meier, Klaus-Henning Usadel, Hellmut Mehnert**

Mit Beiträgen von

Jens Aberle	Tim Heise	Barbara Ludwig	Ute Schäfer-Graf*
Peter Achenbach	Johannes Hensen	Dieter Luft*	Nikolaus Scheper
Ferruh Artunc	Norbert Hermanns	Nikolaus Marx	Erwin Schleicher
Klaus Badenhoop	Nils Heyne	Hellmut Mehnert	Sebastian M. Schmid
Anke Bahrman	Reinhard W. Holl	Juris J. Meier	Günter Schnauder
Bernd Balletshofer	Michael Hummel	Arthur Melms	Oliver Schnell
Stephan Bischoff	Manuel Ickrath	Martin Merkel	Katharina Schütt
Barbara Bitzer	Berend Isermann	Ludwig Merker	Petra-Maria Schumm- Draeger
Matthias Blüher	Michael Jecht	Dirk Müller-Wieland	Jochen Seufert
Jörg Bojunga	Hans-Georg Joost	Karsten Müssig	Erhard Siegel
Stefan R. Bornstein	Monika Kellerer	Silvio Nadalin	Thorsten Siegmund
Reinhard G. Bretzel*	Werner Kern	Matthias Nauck	Harald Staiger
Manfred Dreyer*	Harald-H. Klein	Michael A. Nauck	Norbert Stefan
Susanne Eberl	Helmut Kleinwechter	Peter P. Nawroth	Anke Strölin
Oliver Ebert	Birgit Knebel	Andreas Neu	Martin Teufel
Rebekka Epsch	Alfred Königsrainer	Andreas Nieß	Theodoros Thomas
Ulrike Ernemann	Stefan Kopf	Klaus G. Parhofer	Sabrina Vité
Eva-Maria Fach*	Hans-Georg Kopp*	Elizabeth Ramos-Lopez*	Robert Wagner
Hermann Finckl*	Jörg Kotzka	Elko Randrianarisoa	Peter Weyrich*
Andreas Fritsche	Martin K. Kuhlmann	Susanne Reger-Tan	Frank Wittstock
Martin Füchtenbusch	Bernhard Kulzer	Karlheinz Reiners	Anette-Gabriele Ziegler
Baptist Gallwitz	Rüdiger Landgraf	Hans-Martin Reuter	Dan Ziegler
Martina Guthoff	Angela Lehn-Stefan	Matthias Riedl	Focke Ziemssen
Thomas Haak	Michael Lehrke	Kurt Rinnert	Stephan Zipfel
Hans-Ulrich Häring	Bernhard Lippmann-Grob	Kilian Rittig	Michael Zitzmann
Lutz Heinemann	Ralf Lobmann	Martin Röcken	

* Mitarbeiter früherer Auflagen, von deren ursprünglichen Beiträgen in der Neuauflage noch wesentliche Bestandteile enthalten sind.

7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

278 Abbildungen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart • New York

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation
in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten
sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

1. Auflage 1974
2. Auflage 1984
3. Auflage 1993
4. Auflage 1998
5. Auflage 2003
6. Auflage 2011

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter:
www.thieme.de/service/feedback.html

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem **Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

© 2021. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany
www.thieme.de

Redaktion: Saskia Dittgen, Kloster Lehnin
Zeichnungen: Karin Baum, Paphos, Zypern; Andrea Schnitzler, Innsbruck
Umschlaggestaltung: Thieme Group
Covergestaltung: © Thieme
Bildnachweis Cover: © Thieme/Martina Berge unter Verwendung von Pankreas:
© Markus Voll
3D Struktur: © ibreakstock/stock.adobe.com
Satz incl. Satzsystem: Schneider Druck GmbH, Rothenburg
gesetzt aus Arbortext APP-Desktop 9.1 Unicode M180
Druck: Aprinta Druck GmbH, Wemding

DOI 10.1055/b000000048

ISBN 978-3-13-242891-1

1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:
eISBN (PDF) 978-3-13-242892-8
eISBN (epub) 978-3-13-242894-2

Marken, geschäftliche Bezeichnungen oder Handelsnamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Handelsnamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen oder die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wo datenschutzrechtlich erforderlich, wurden die Namen und weitere Daten von Personen redaktionell verändert (Tarnnamen). Dies ist grundsätzlich der Fall bei Patienten, ihren Angehörigen und Freunden, z. T. auch bei weiteren Personen, die z. B. in die Behandlung von Patienten eingebunden sind.

Die abgebildeten Personen haben in keiner Weise etwas mit der Krankheit zu tun.

Wo im Text (z. B. aus Gründen der Lesbarkeit) nur das generische Maskulinum verwendet wird, sind alle Geschlechter gleichermaßen gemeint.

Vorwort

Die Diabetologie hat sich seit der letzten Auflage von „Diabetologie in Klinik und Praxis“ im Jahr 2011 entscheidend weiterentwickelt und gewandelt. Dabei hat sie nicht nur von anderen Wissenschaftsfeldern und klinischen Fächern profitiert, sondern auch von allgemeinen Entwicklungen, beispielhaft sei hier die Digitalisierung genannt. Umgekehrt haben Entwicklungen in der Diabetologie jedoch auch andere klinische und wissenschaftliche Disziplinen bereichert.

So haben die Ergebnisse kardiovaskulärer Sicherheitsstudien seit 2015 gezeigt, dass die GLP-1 Rezeptoragonisten und den SGLT-2 Inhibitoren zum größten Teil kardiovaskuläre und/oder renale Vorteile gegenüber herkömmlicher „Standardtherapie“ haben. Das hat nicht nur das klinische und pathophysiologische Verständnis des Typ-2-Diabetes, seines Verlaufs und seiner Begleit- und Folgekomplikationen erweitert, sondern auch neue Perspektiven in der Angiologie, Kardiologie und Nephrologie aufgetan. Diese kardiovaskulären Sicherheitsstudien haben zudem die evidenzbasierten Leitlinien und Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung grundlegend verändert.

Bei der Behandlung des Typ-1-Diabetes spielen mittlerweile kontinuierliche Glukosemessung und damit verbunden auch sensorgesteuerte Insulinpumpen eine immer größere Rolle im Versorgungsalltag. Auch 100 Jahre nach der Entdeckung des Insulins und der Einführung der Insulintherapie gibt es Weiterentwicklungen der Insuline, die für Menschen mit Diabetes eine Erleichterung der Behandlung darstellen können.

Bei der Klassifikation und Einteilung des Diabetes findet derzeit eine Entwicklung statt, die die Heterogenität des Typ-2-Diabetes berücksichtigt und unterschiedliche „Diabetes-Cluster“ mit unterschiedlichen Charakteristika und Verläufen postuliert.

Im Gesundheitswesen haben sich die „Disease Management Programme (DMP)“ für Diabetes im ambulanten Sektor in der Versorgung bewährt, wobei die umfassende wissenschaftliche Analyse der Versorgungsdaten derzeit leider immer noch nur eingeschränkt möglich ist. Im stationären Bereich hat die Einführung der Fallkostenpauschalen (DRGs) insgesamt zu einer Abnahme diabetologischer Schwerpunkte und Abteilungen geführt. Auch Klinische Lehrstühle für Diabetologie und Endokrinologie an den Universitäten sind nicht an jeder medizinischen Fakultät vorhanden. Diese prekäre Entwicklung muss umgekehrt werden, zumal derzeit etwa 20–25% der stationären Patienten einen Diabetes haben und der Anteil der stationären Diabetespatienten weiter zunehmen wird. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) als medizinisch

wissenschaftliche Fachgesellschaft und auch andere wichtige Forschungs- und Gesundheitsorganisationen verstärken auf allen Ebenen die Aktivitäten zur Verbesserung der Diabetesversorgung und der translationalen Diabetesforschung in Deutschland und international.

In der Neuauflage tragen wir diesen Entwicklungen Rechnung und haben eine komplett neue Auflage der „Diabetologie in Klinik und Praxis“ für Diabetes behandelnde Allgemeinärzte, Internisten und Diabetologen in ambulanten und stationären Schwerpunkteinrichtungen sowie für diabetesinteressierte Kliniker und Wissenschaftler zusammengestellt. Das Buch ist übersichtlich gegliedert in die vier Rubriken Grundlagen, Diagnostik und Therapie, Klinische Diabetologie sowie Diabetes und Gesundheitswesen. Mit Blick auf die alltägliche klinische Arbeit sind als Elemente Praxistipps, Merksätze, Leitlinienboxen und wichtige Weblinks in die Kapitel eingearbeitet. Durch farbliche Akzentuierung sind diese Textelemente didaktisch sehr gut hervorgehoben. Auch bei den zahlreichen Abbildungen haben wir auf Anschaulichkeit, realistische Darstellung und Übersichtlichkeit geachtet. Die Literaturverzeichnisse im Buch wurden bewusst schlank gehalten, fokussiert auf die jeweils wichtigste Literatur zur Thematik. Darüber hinaus ist das Buch digital auf der Thieme-Plattform eRef verfügbar und dort gut weiter verlinkt. Hierdurch können sich Leser schneller eine Übersicht über die aktuelle Literatur zu einem Gebiet verschaffen und sich auf einen stets aktuellen Stand bringen. So kann das Buch auch als „Arbeitsmedium“ im Alltag zur praktischen Arbeit genutzt werden.

Neben vielen grundlegenden Überarbeitungen enthält die Neuauflage jetzt klinisch wichtige Themen wie z. B. „Fettleber“ in deutlich erweiterter Form oder komplett neue Aspekte wie das Kapitel „Orale Antidiabetika und inkretinbasierte Therapien“ oder den Abschnitt „Digital basierte Versorgung“. Auch zum Thema COVID-19 und Diabetes haben wir kurz vor Drucklegung ein zusätzliches Kapitel aufgenommen.

Als neue Mitherausgeber sind Prof. Klaus Badenhoop aus Frankfurt am Main und Prof. Juris J. Meier aus Bochum hinzugekommen.

Eine Reihe neuer kompetenter Autoren konnte gewonnen werden, um die einzelnen Themen aktuell und umfassend darzustellen. Unser besonderer Dank gilt allen neu hinzugekommenen Autoren, die zur Neugestaltung des Buches maßgebliche Impulse gegeben haben sowie den Autoren der vergangenen Auflage, die ihre Themen auf den aktuellen Stand gebracht haben.

Unser Dank gilt natürlich auch dem Verlag und seinen Mitarbeitenden, insbesondere Frau Lena Graw sowie den Mitarbeiterinnen Vivien Müller, Elke Plach und Cornelia Schönleben, die diese 7. Auflage mit verwirklicht haben.

Wir hoffen, die Neuauflage von „Diabetologie in Klinik und Praxis“ wird Ihnen im 100-jährigen Jubiläumsjahr des Insulins und darüber hinaus ein nützliches Lehrbuch sein.

Aachen/Bochum/Frankfurt a.M./München/Tübingen
Dezember 2020

Hans-Ulrich Häring
Baptist Gallwitz
Dirk Müller-Wieland
Klaus Badenhoop

Juris J. Meier
Klaus-Henning Usadel
Hellmut Mehnert

Anschriften

Herausgeber

Prof. Dr. med. Hans-Ulrich **Häring**
Universitätsklinikum Tübingen
Abteilung Innere Medizin IV
Ottfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Baptist **Gallwitz**
Universitätsklinikum Tübingen
Abteilung Innere Medizin IV
Ottfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Dirk **Müller-Wieland**
Universitätsklinikum Aachen
Medizinische Klinik I
Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Prof. Dr. med. Klaus **Badenhoop**
Universitätsklinikum Frankfurt
Medizinische Klinik I
Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. Juris J. **Meier**
Universitätsklinik St. Josef-Hospital
Abteilung Diabetes
Gudrunstr. 56
44791 Bochum

Prof. Dr. med. Klaus-Henning **Usadel**
Endokrinologikum Frankfurt
Stresemannallee 3
60596 Frankfurt

Prof. Dr. med. Hellmut **Mehnert**
Helmholtz Zentrum München
Forschergruppe Diabetes
Drosselweg 16
82152 Krailling

Mitarbeiter

Prof. Dr. med. Jens **Aberle**
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Zentrum für Innere Medizin, III. Medizinische Klinik
Fachbereich Endokrinologie, Diabetologie, Adipositas
und Lipide
Martinistr. 52
20246 Hamburg

PD Dr. med. Peter **Achenbach**
Helmholtz Zentrum München
IDF Institut für Diabetesforschung
Heidemannstr. 1
80939 München

Prof. Dr. med. Ferruh **Artunc**
Universitätsklinikum Tübingen
Medizinische Klinik
Innere Medizin IV
Otfried-Müller Str. 10
72076 Tübingen

PD Dr. med. Anke **Bahrmann**
Universitätsklinikum Heidelberg
Zentrum für innere Medizin III
Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

Prof. Dr. med. Bernd **Balletshofer**
Medizinische Fakultät Universität Tübingen
Angiologiezentrum Tübingen
Wilhelmstraße 158
72074 Tübingen

Prof. Dr. med. Stephan **Bischoff**
Universität Hohenheim
Institut für Ernährungsmedizin
Fruwirthstr. 12
70599 Stuttgart

Barbara **Bitzer**
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)
Geschäftsstelle
Albrechtstr. 9
10117 Berlin

Prof. Dr. med. Matthias **Blüher**
Universitätsmedizin Leipzig
Medizinisches Forschungszentrum
Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie
Liebigstr. 18
04103 Leipzig

Prof. Dr. med. Jörg **Bojunga**
Universitätsklinikum Frankfurt
Medizinische Klinik I
Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

Prof. Dr. med. Stefan R. **Bornstein**
Universitätsklinikum Dresden
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Dr. med. Susanne **Eberl**
Sana Kliniken AG
Qualitätsmanagement und klinisches Risikomanagement
Oskar-Messter-Straße 24
85737 Ismaning

Oliver **Ebert**
REK Rechtsanwälte
Nägelestr. 6a
70597 Stuttgart

Dr. rer. nat. Rebekka **Epsch**
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)
Geschäftsstelle
Albrechtstr. 9
10117 Berlin

Prof. Dr. med. Ulrike **Ernemann**
Universitätsklinikum Tübingen
Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Andreas **Fritsche**
Universitätsklinikum Tübingen
Medizinische Klinik Innere Medizin IV
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen

PD Dr. med. Martin **Füchtenbusch**
Diabeteszentrum am Marienplatz
Forschergruppe Diabetes e. V. am Helmholtzzentrum
München
Rindermarkt 3
80331 München

PD Dr. med. Martina **Guthoff**
Universitätsklinikum Tübingen
Medizinische Klinik Innere Medizin IV
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Thomas **Haak**
Diabetes Klinik Bad Mergentheim
Theodor-Klotzbücher-Str. 12
97980 Bad Mergentheim

Prof. Dr. rer. nat. Lutz **Heinemann**
Schwerinstr. 36
40477 Düsseldorf

Dr. med. Tim **Heise**
Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH
Hellersbergstr. 9
41460 Neuss

Prof. Dr. med. Johannes **Hensen**
endokrinologikum Hannover am Raschplatz
Rundestr. 10
30161 Hannover

Prof. Dr. phil. Norbert **Hermanns**
Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie
Mergentheim (FIDAM)
Johann-Hammer-Str. 24
97980 Bad Mergentheim

Prof. Dr. med. Nils **Heyne**
Universitätsklinikum Tübingen
Medizinische Klinik Innere Medizin IV
Otfried-Müller-Str. 10
72706 Tübingen

Prof. Dr. med. Reinhard W. **Holl**
Universitätsklinikum Ulm
Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie,
ZIBMT
Albert-Einstein-Allee 41
89081 Ulm

Prof. Dr. med. Michael **Hummel**
Diabetologische Schwerpunktpraxis
Max-Josefs-Platz 21
83022 Rosenheim
und
Forscherguppe Diabetes
der Technischen Universität München (TMU)
am Klinikum rechts der Isar
Heidemannstr. 1
80939 München

Manuel **Ickrath**
Adolfsallee 16
65185 Wiesbaden

Prof. Dr. med. Berend **Isermann**
Universitätsklinikum Leipzig
Institut für Laboratoriumsmedizin,
Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik
Paul-List-Str. 13-15
04103 Leipzig

Dr. med. Michael **Jecht**
Diabetesschwerpunktpraxis
Rodensteinstraße 32
13593 Berlin

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Hans-Georg **Joost**
Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIfE)
Arthur-Scheunert-Allee 114-116
14558 Nuthetal

Prof. Dr. med. Monika **Kellerer**
Marienhospital Stuttgart
Zentrum für Innere Medizin I
Böheimstr. 37
70199 Stuttgart

Prof. Dr. med. Werner **Kern**
Endokrinologikum Ulm
Keltergasse 1
89073 Ulm

Prof. Dr. med. Harald-H. **Klein**
Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum
Bergmannsheil
Bürkle de la Camp-Platz 1
44789 Bochum

Dr. med. Helmut **Kleinwechter**
c/o diabetologikum kiel
Diabetesschwerpunktpraxis und Schulungszentrum
Alter Markt 11
24109 Kiel

Dr. rer. nat. Birgit **Knebel**
Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. univ. Alfred **Königsrainer**
Universitätsklinikum Tübingen
Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

Dr. med. Stefan **Kopf**
Universitätsklinikum Heidelberg
Zentrum für Innere Medizin I
Endokrinologie, Stoffwechsel und Klinische Chemie
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

Anschriften

Dr. rer. nat. Jörg **Kotzka**
Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ)
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Martin K. **Kuhlmann**
Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Klinik für Innere Medizin – Nephrologie
Landsberger Allee 49
10249 Berlin

Prof. Dr. Bernhard **Kulzer**
Diabetes-Klinik Bad Mergentheim
Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie
Bad Mergentheim (FIDAM)
Theodor-Klotzbücher-Str. 12
97980 Bad Mergentheim

Prof. Dr. med. Rüdiger **Landgraf**
Deutsche Diabetes Stiftung
Germeringer Str. 10 1/2
82131 Gauting

Dr. med. Angela **Lehn-Stefan**
Institut für Diabetesforschung und Metabolische
Erkrankungen des Helmholtz Zentrums München
Ingoldstädter Landstr. 1
85764 Neuherberg

Prof. Dr. med. Michael **Lehrke**
Unikversitätsklinikum Aachen
Medizinische Klinik I
Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Dr. med. Bernhard **Lippmann-Grob**
Reinhold-Schneider-Str. 4
77654 Offenburg

Prof. Dr. med. Ralf **Lobmann**
Klinikum der Landeshauptstadt Stuttgart gKAöR
Standort Krankenhaus Bad Cannstadt
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Geriatrie
Prießnitzweg 24
70374 Stuttgart

Prof. Dr. med. Barbara **Ludwig**
Universitätsklinikum Dresden
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Prof. Dr. med. Nikolaus **Marx**
Universitätsklinikum Aachen
Medizinische Klinik I
Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Prof. Dr. med. Arthur **Melms**
Universitätsklinikum Tübingen
Neurologische Klinik
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Martin **Merkel**
endokrinologikum Hamburg
Lornsenstr. 6
22767 Hamburg

Dr. med. Ludwig **Merker**
MVZ DaVita Dormagen GmbH
Elsa-Brändström-Str. 17
41540 Dormagen

Prof. Dr. med. Karsten **Müssig**
Niels-Stensen-Kliniken
Franziskus-Hospital Hardenberg
Klinik für Innere Medizin
Alte Rothenfelder Str. 23
49124 Georgsmarienhütte

Prof. Dr. med. Silvio **Nadalin**
Universitätsklinikum Tübingen
Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Matthias **Nauck**
Universitätsmedizin Greifswald
Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
Ferdinand-Sauerbruch-Str. 1
17489 Greifswald

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Michael A. **Nauck**
Universitätsklinik St. Josef-Hospital
Abteilung Diabetes
Gudrunstr. 56
44791 Bochum

Prof. Dr. Dr. h. c. Peter P. **Nawroth**
Universitätsklinikum Heidelberg
Zentrum für Innere Medizin I
Endokrinologie, Stoffwechsel und Klinische Chemie
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

Prof. Dr. med. Andreas **Neu**
 Universitätsklinikum Tübingen
 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
 Hoppe-Seyler-Straße 1
 72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Andreas **Nieß**
 Universitätsklinikum Tübingen
 Medizinische Klinik
 Abteilung Sportmedizin
 Hoppe-Seyler-Str. 6
 72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Klaus G. **Parhofer**
 Klinikum der Universität München
 Medizinische Klinik IV
 Marchioninstr. 15
 81377 München

Dr. med. Elko **Randrianarisoa**
 Praxis für Innere Medizin und Angiologie
 Wilhelmstraße 158
 72074 Tübingen

PD Dr. med. Susanne **Reger-Tan**
 Universitätsklinikum Essen
 Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel
 Zentrallabor – Bereich Forschung und Lehre
 Hufelandstr. 55
 45147 Essen

Prof. Dr. med. Karlheinz **Reiners**
 Rathener Str. 143
 41844 Wegberg

Dr. Hans-Martin **Reuter**
 Gemeinschaftspraxis für Innere Medizin
 Diabetologische Schwerpunktpraxis
 Ernst-Abbe-Platz 3-4
 07743 Jena

Dr. med. Matthias **Riedl**
 Medicum Hamburg MVZ GmbH
 Beim Strohhause 2
 20097 Hamburg

Dr. med. Kurt **Rinnert**
 Stadt Köln
 Betriebsärztliches Gesundheitsmanagement
 Betriebsärztlicher Dienst (1/2-2)
 Ebertplatz 2
 50668 Köln

PD Dr. med. Kilian **Rittig**
 Klinikum Frankfurt (Oder)
 Klinik für Angiologie und Diabetologie
 Müllroser Chaussee 7
 15236 Frankfurt

Prof. Dr. med. Martin **Röcken**
 Universitätsklinikum Tübingen
 Universitäts-Hautklinik
 Liebermeisterstr. 25
 72076 Tübingen

Dr. med. Nikolaus **Scheper**
 Praxis Scheper/Schneider/Veit
 Bergstr. 167
 45770 Marl

Prof. Dr. rer. nat. Erwin **Schleicher**
 Universitätsklinikum Tübingen
 Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie/
 Zentrallabor
 Hoppe-Seyler-Str. 3
 72076 Tübingen

Prof. Dr. Sebastian M. **Schmid**
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein-Campus Lübeck
 Medizinische Klinik I
 Institut für Endokrinologie und Diabetes
 Ratzeburger Allee 160
 23562 Lübeck

Dr. med. Günter **Schnauder**
 Universitätsklinikum Tübingen
 Medizinische Klinik
 Innere Medizin I
 Otfried-Müller-Str. 10
 72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Oliver **Schnell**
 Forschergruppe Diabetes e. V.
 Ingolstädter Landstr. 1
 85764 Neuherberg

PD Dr. med. Katharina **Schütt**
 Universitätsklinikum Aachen
 Medizinische Klinik I
 Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin
 Pauwelsstr. 30
 52074 Aachen

Prof. Dr. med. Petra-Maria **Schumm-Draeger**
 Zentrum/Innere Medizin/Fünf Höfe
 Theatinerstr. 15
 80333 München

Anschriften

Prof. Dr. med. Jochen **Seufert**
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Innere Medizin II
Abteilung Endokrinologie und Diabetologie
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg im Breisgau

PD Dr. med. Erhard **Siegel**
St. Josefskrankenhaus
Gastroenterologie, Endokrinologie, Diabetologie
und Ernährungsmedizin
Landhausstr. 25
69115 Heidelberg

Dr. med. Thorsten **Siegmund**
Isar Klinikum München
Diabetes-, Hormon- und Stoffwechselforschung
Sonnenstr. 24-26
80331 München

Prof. Dr. rer. nat. Harald **Staiger**
Institut für Diabetesforschung und Metabolische
Erkrankungen des Helmholtz Zentrum München
an der Universität Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Norbert **Stefan**
Universitätsklinikum Tübingen
Medizinische Klinik
Innere Medizin IV
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Anke **Strölin**
Universitätsklinikum Tübingen
Universitäts-Hautklinik
Liebermeisterstr. 25
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Martin **Teufel**
Universität Duisburg-Essen
LVR-Klinikum Essen
Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
Virchowstr. 174
45147 Essen

Dr. med. Theodoros **Thomas**
endokrinologikum München
Promenadeplatz 12
80333 München

Sabrina **Vité**
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)
Geschäftsstelle
Albrechtstr. 9
10117 Berlin

Prof. Dr. med. Robert **Wagner**
Universitätsklinikum Tübingen
Medizinische Klinik
Innere Medizin IV
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen

Dr. med. Frank **Wittstock**
Klinikum Frankfurt (Oder)
Klinik für Gefäßchirurgie
Müllroser Chaussee 7
15236 Frankfurt

Prof. Dr. med. Anette-Gabriele **Ziegler**
Helmholtz Zentrum München
Institut für Diabetesforschung
Heidemannstr. 1
80939 München

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dan **Ziegler**
Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ)
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Focke **Ziemssen**
Universitätsklinikum Tübingen
Department für Augenheilkunde
Elfriede-Aulhorn-Str. 7
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Stephan **Zipfel**
Universitätsklinikum Tübingen
Abteilung Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
Osianderstr. 5
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Michael **Zitzmann**
Universitätsklinikum Münster
Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie
Abteilung für Klinische und Operative Andrologie
Domagkstr. 11
48149 Münster

Inhaltsverzeichnis

I Grundlagen

1	Einführung in die Biochemie und Pathophysiologie des Stoffwechsels	24			
	<i>H. Staiger, E. Schleicher</i>				
1.1	Struktur der Zelle	24	1.8	Insulin	46
1.2	Zellteilung, Zelldifferenzierung und Zelluntergang	26	1.9	Insulinantagonisten	52
1.3	Von der DNA zum Protein	27	1.10	Signaltransduktion von Nahrungsstoffen	54
1.4	Grundzüge des Kohlenhydratstoffwechsels	30	1.11	Pathomechanismen	58
1.5	Grundzüge des Lipidstoffwechsels	36	1.12	Diabetische Stoffwechsellaage	59
1.6	Regulation des Energiestoffwechsels ..	40	1.13	Biochemische Grundlagen der diabetischen Spätkomplikationen ..	61
1.7	Grundlagen der hormonellen Regulation	42			
2	Klassifikation und Genetik	73			
	<i>K. Badenhoop, R. Wagner, E. Ramos-Lopez*, P. Weyrich*</i>				
2.1	Diabetes mellitus	73	2.4	Monogenetische Diabetesformen	83
2.2	Genetik des Typ-1-Diabetes	76	2.5	Genetische Beratung bei Diabetes mellitus	86
2.3	Genetik des Typ-2-Diabetes	81			
3	Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-1-Diabetes	89			
	<i>M. Hummel, A.-G. Ziegler, P. Achenbach</i>				
3.1	Definition und Epidemiologie	89	3.3	Prädiktion und Prävention	93
3.2	Pathogenese	91			
4	Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes	98			
	<i>A. Fritsche, N. Stefan</i>				
4.1	Epidemiologie	98	4.2	Ätiologie und Pathogenese	99

II Prinzipien der Diagnostik und Therapie

5	Diagnose und Differenzialdiagnose	112			
5.1	Definition und klinisches Bild	112	5.2	Klassifikation	113
	<i>E. Schleicher, M. Nauck, R. Landgraf</i>			<i>E. Schleicher, M. Nauck, R. Landgraf</i>	

5.3	Anamnese und klinische Untersuchung 115 <i>E. Schleicher, M. Nauck, R. Landgraf</i>	5.6	Diagnostische Methoden 124 <i>E. Schleicher, M. Nauck, R. Landgraf</i>
5.4	Kriterien für die Diagnose eines Diabetes mellitus 120 <i>E. Schleicher, M. Nauck, R. Landgraf</i>	5.7	Laboruntersuchungen 132 <i>E. Schleicher, M. Nauck, R. Landgraf</i>
5.5	Risikobewertung für die Entwicklung eines Diabetes mellitus 121 <i>E. Schleicher, M. Nauck, R. Landgraf</i>	5.8	Glukoseanalytik (zusammen mit SK und CGM/FGM) 150 <i>L. Heinemann, Th. Haak</i>
6	Vorstadien des Typ-2-Diabetes: Bedeutung und Therapieansätze 156 <i>A. Fritsche, N. Stefan</i>		
6.1	Definitionen und Epidemiologie 156	6.3	Prävention und Therapie 160
6.2	Ätiologie und Pathogenese/ Pathophysiologie 158		
7	Grundlagen des Diabetesmanagements 164 <i>B. Kulzer, Th. Haak</i>		
7.1	Therapieziele des Diabetes 164	7.5	Personalisierte Diabetestherapie 167
7.2	Rolle des Patienten in der Therapie 165	7.6	Adhärenz 173
7.3	Partizipative Entscheidungsfindung ... 166	7.7	Clinical Inertia 173
7.4	Arzt-Patienten-Kommunikation 167	7.8	Versorgungsmanagement 174
8	Ernährungstherapie 178		
8.1	Grundlagen der Ernährung 178 <i>S. Bischoff</i>	8.3	Essstörungen und Diabetes mellitus ... 198 <i>M. Teufel, S. Zipfel</i>
8.2	Ernährung und Diabetes 187 <i>A. Fritsche</i>		
9	Orale Antidiabetika und inkretinbasierte Therapieform 203		
9.1	Orale Medikamente mit Einfluss auf die Insulinsensitivität 203 <i>H.-H. Klein</i>	9.3	Inkretinbasierte Therapien 208 <i>J. J. Meier</i>
9.2	Insulintrophe Medikamente (Sulfonylharnstoffe) 206 <i>H.-G. Joost</i>	9.4	Insulinunabhängig wirkende Medikamente: α-Glukosidase-Inhibitoren und SGLT-2-Inhibitoren 216 <i>D. Müller-Wieland</i>
10	Behandlung mit Insulin 224		
10.1	Insulin 224 <i>T. Heise</i>	10.3	Strategien der Insulintherapie bei Typ-1-Diabetes 231 <i>Th. Haak, R. G. Bretzel*</i>
10.2	Insulinpräparationen und Hilfsmittel .. 225 <i>T. Heise</i>		

10.4	Nebenwirkungen und Komplikationen einer Insulintherapie 239 <i>Th. Haak, R. G. Bretzel*</i>	10.5	Insulintherapie in Sondersituationen .. 241 <i>Th. Haak, R. G. Bretzel*</i>
11	Kombinationstherapie 244 <i>Th. Haak, R. G. Bretzel*</i>		
11.1	Therapieziele und -prinzipien 244	11.3	Zusammenfassung 255
11.2	Kombinationstherapie orale Antidiabetika und Insulin 249		
12	Insulinpumpentherapie, Insulin-Pens, Glukosemonitoring, Kopplung von diagnostischen und therapeutischen Optionen, Datenauswertung 257 <i>L. Heinemann, T. Siegmund, O. Schnell</i>		
12.1	Einleitung 257	12.3	Kontinuierliches Glukosemonitoring (CGM) 263
12.2	Insulinpumpentherapie 257	12.4	Automatisierte Insulindosierung 267
13	Pankreastransplantation 269 <i>M. Guthoff, S. Nadalin, N. Heyne, A. Königsrainer</i>		
13.1	Ziele und Arten der Pankreastransplantation 269	13.3	Operative Technik, Komplikationen und Management 271
13.2	Indikationen, Empfänger- und Spenderkriterien 269	13.4	Immunsuppression und Nachsorge ... 272
		13.5	Ergebnisse und Perspektiven der Pankreastransplantation 272
14	Inseltransplantation 275 <i>B. Ludwig, S. R. Bornstein</i>		
14.1	Allogene Inseltransplantation 275	14.3	Zukunftsperspektiven der β-Zell-Ersatztherapie 278
14.2	Besonderheit autologe Inseltransplantation 277		
15	Diabeteschirurgie und interventionelle Diabetestherapie 280 <i>J. Aberle, M. Blüher</i>		
15.1	Vorbemerkung 280	15.5	Therapeutische Praxis 286
15.2	Stellenwert, Indikation und chirurgische Verfahren 280	15.6	Perspektiven 287
15.3	Antidiabetische Wirkung und deren Mechanismen 282		
15.4	Nebenwirkungen 283		

III Klinische Diabetologie

16	Diabetes als verhaltensmedizinische Erkrankung	291		
	<i>B. Kulzer, N. Hermanns</i>			
16.1	Bedeutung psychologischer, verhaltensbezogener und sozialer Faktoren für Verlauf und Prognose des Diabetes	291	16.2	Therapieziele: Lebensqualität, Selbstmanagement, Empowerment ...
			16.3	Psychosoziale Interventionen zur Unterstützung von Diabetespatienten
				294
17	Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter	309		
	<i>A. Neu</i>			
17.1	Epidemiologie, Entstehung und Risikofaktoren im Kindes- und Jugendalter	309	17.3	Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter
			17.4	Transition – Übergang in die Erwachsenenendometologie
17.2	Typ-1-Diabetes	310		
			17.5	Professionelle Hilfe
				323
18	Schwangerschaft	325		
	<i>H. Kleinwechter, M. Füchtenbusch, M. Hummel, U. Schäfer-Graf*</i>			
18.1	Gesundheitsziele und Pathophysiologie	325	18.5	Geburtshilfliche Komplikationen
			18.6	Entbindung und Versorgung des Neugeborenen
18.2	Präkonzeptionell bekannter Diabetes .	326		
18.3	Gestationsdiabetes	331		
18.4	Fetale Zustandsdiagnostik	335		
19	Diabetes bei geriatrischen Patienten	339		
	<i>G. Schnauder, A. Bahrmann, M. Dreyer*</i>			
19.1	Epidemiologie und Definitionen	339	19.3	Klinik, Diagnose und Differenzialdiagnose
			19.4	Therapie
19.2	Ätiologie und Pathogenese	340		
20	Körperliche Aktivität, Sport und Training	348		
	<i>N. Stefan, A. Nieß</i>			
20.1	Stellenwert, Definitionen und Epidemiologie	348	20.3	Effekte von körperlichem Training bei Diabetes mellitus
			20.4	Trainingsempfehlungen
20.2	Ätiologie und Pathogenese/ Pathophysiologie	350	20.5	Sport bei Diabetes mellitus
				355

21	Operationen	357			
	<i>E. Siegel</i>				
21.1	Einleitung	357	21.4	Postoperative Therapie	360
21.2	Präoperativ	357	21.5	Weitere mögliche Komplikationen	361
21.3	Intraoperativ	359			
22	Akute Stoffwechselentgleisungen	363			
22.1	Diabetische Ketoazidose und hyperosmolares hyperglykämisches Syndrom .	363	22.2	Hypoglykämie	379
	<i>T. Thomas, J. Hensen, D. Müller-Wieland</i>			<i>W. Kern</i>	
23	Allgemeiner Überblick über Gefäßkrankheiten bei Diabetes mellitus	387			
	<i>D. Müller-Wieland, K. Schütt, M. Lehrke, N. Marx</i>				
23.1	Vorbemerkungen	387	23.5	Rolle kardiovaskulärer Risikofaktoren und Lebensstil	389
23.2	Erhöhte Sterblichkeit und kardiovaskuläres Risiko	387	23.6	Rolle einer Hyperglykämie für Spätkomplikationen	390
23.3	Mikrovaskuläre Endorganschäden und kardiovaskuläres Risiko	388	23.7	Rolle des HbA1c und Senkung einer Hyperglykämie	391
23.4	Endotheliale Dysfunktion und atherosklerotischer Plaque	388	23.8	Ausblick	392
24	Herzkrankheiten	394			
	<i>N. Marx, M. Lehrke, K. Schütt, D. Müller-Wieland</i>				
24.1	Kardiovaskuläre Risikostratifizierung bei Diabetes	394	24.4	Therapie der KHK bei Diabetes	397
24.2	Atherogenese und Diabetes	394	24.5	Therapie des akuten Koronarsyndroms	399
24.3	Klinik und Diagnostik der KHK bei Diabetes	395	24.6	Herzinsuffizienz	400
25	Hirn- und extremitätenversorgende Arterien	408			
25.1	Pathophysiologie der diabetes-assoziierten Makroangiopathie	408	25.3	Extremitätenversorgende Arterien	426
	<i>K. Rittig</i>			<i>K. Rittig, F. Wittstock</i>	
25.2	Hirnversorgende Arterien	410			
	<i>U. Ernemann, A. Melms</i>				

26	Hypertonie bei Diabetes mellitus	439		
	<i>F. Artunc, M. K. Kuhlmann</i>			
26.1	Bedeutung und Epidemiologie	439	26.3	Diagnostik
26.2	Pathogenese der arteriellen Hypertonie bei Diabetes mellitus	439	26.4	Therapie
27	Diabetische Dyslipidämie	445		
	<i>M. Merkel, K. G. Parhofer, D. Müller-Wieland</i>			
27.1	Bedeutung und Definition	445	27.4	Diagnostik
27.2	Epidemiologie	445	27.5	Therapie
27.3	Pathophysiologie	446		
28	Mechanismen zur Entstehung der diabetischen Nephropathie	460		
	<i>B. Isermann</i>			
28.1	Aspekte und Reversibilität der diabetischen Nephropathie	460	28.4	Aktuelle Pathomechanismen der diabetischen Nephropathie
28.2	Dysfunktion struktureller Einheiten und ihre Bedeutung	461	28.5	Bedeutung des interzellulären Cross-Talks für die diabetische Nephropathie
28.3	Neue Erkenntnisse etablierter Therapien	463	28.6	Offene Fragen
			28.7	Fazit
29	Diabetische Nephropathie	471		
	<i>F. Artunc, M. K. Kuhlmann, L. Merker</i>			
29.1	Bedeutung, Definition und Epidemiologie der diabetischen Nephropathie (DN)	471	29.3	Therapeutische Ansätze bei diabetischer Nephropathie
29.2	Klinik und Diagnostik der diabetischen Nephropathie	474	29.4	Besonderheiten bei der Nierenersatztherapie für Menschen mit Diabetes
30	Diabetische Retinopathie und Makulopathie	486		
	<i>F. Ziemssen</i>			
30.1	Stellenwert der diabetischen Retinopathie	486	30.5	Diagnostik und Untersuchungsmethoden
30.2	Stadien der Retinopathie	487	30.6	Therapeutische Optionen
30.3	Update zur Epidemiologie	488	30.7	Zukunftsperspektiven
30.4	Pathophysiologie	494		

31	Diabetische Neuropathie	515		
	<i>D. Ziegler, K. Reiners, D. Luft*</i>			
31.1	Einteilung und Bedeutung	515	31.4	Klinisches Bild
31.2	Definition und Epidemiologie	516	31.5	Diagnose/Differenzialdiagnose
31.3	Ätiologie und Pathogenese/ Pathophysiologie	517	31.6	Therapie
32	Diabetisches Fußsyndrom	539		
	<i>R. Lobmann, B. Balletshofer</i>			
32.1	Bedeutung und Definition	539	32.6	Therapie
32.2	Epidemiologie	539	32.7	Diabetische Osteoarthropathie – Charcot-Fuß
32.3	Ätiologie und Pathogenese	540	32.8	Rehabilitation und Prävention
32.4	Klinik und Klassifikation	544		
32.5	Diagnostik	546		
33	Hautkrankheiten und Diabetes mellitus	571		
	<i>M. Röcken, A. Strölin</i>			
33.1	Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese	571	33.4	Diabetesbedingte Durchblutungsstörungen der Haut
33.2	Kutane Infektionen	571	33.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf Antidiabetika
33.3	Diabetesassoziierte Erkrankungen der Haut	575	33.6	Syndrome mit Diabetes mellitus und Hauterkrankungen
34	Sexuelle Dysfunktion	590		
	<i>M. Zitzmann</i>			
34.1	Definitionen und Klassifikation der sexuellen Dysfunktion	590	34.3	Der Mann: Ejaculatio praecox
34.2	Der Mann: erektile Dysfunktion	591	34.4	Sexuelle Funktionsstörungen der Frau mit Diabetes
35	Gerinnungssystem	602		
	<i>A. Lehn-Stefan, E. Randrianarisoa, H.-G. Kopp*</i>			
35.1	Epidemiologie und Bedeutung	602	35.4	Management venöser und arterieller Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus
35.2	Physiologie und Pathophysiologie	602		
35.3	Prävention thromboembolischer Komplikationen bei Diabetes	606		

36	Diabetes und Infektionen	611		
	<i>B. Lippmann-Grob</i>			
36.1	Epidemiologie	611	36.3	Klinische Aspekte
				613
36.2	Ätiologie und Pathogenese	612		
37	Andere Stoffwechselkrankheiten	618		
	<i>M. Merkel, B. Knebel, J. Kotzka, D. Müller-Wieland</i>			
37.1	Hyperurikämie und Gicht	618	37.3	Lipodystrophien und Diabetes
				626
37.2	Angeborene Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel	622	37.4	Syndrome der schweren Insulinresistenz
				632
38	Diabetes bei gastroenterologischen Erkrankungen	635		
38.1	Pankreaserkrankungen	635	38.3	Diabetestherapie bei NAFLD und Leberzirrhose
	<i>J. J. Meier</i>			643
38.2	Speicherkrankheiten und genetisch bedingte gastroenterologische Erkrankungen	640	38.4	Diabetes und Zöliakie
	<i>J. J. Meier</i>			647
				<i>K. Müssig, J. Bojunga</i>
39	Diabetes und endokrinologische Erkrankungen	650		
	<i>K. Müssig, P.-M. Schumm-Draeger, J. Bojunga</i>			
39.1	Einführung	650	39.6	Glukosestoffwechsel und Wachstumshormon
				662
39.2	Glukosestoffwechsel und Schilddrüse .	652	39.7	Männlicher Hypogonadismus
				664
39.3	Glukosestoffwechsel und Nebenschilddrüse	657	39.8	Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS)
				665
39.4	Polyglanduläre Autoimmuninsuffizienz/ polyglanduläres Autoimmunsyndrom (APS)	657	39.9	Endokrin aktive Pankreastumoren
				666
39.5	Glukosestoffwechsel und Nebennieren	659		
40	Spontanhypoglykämien	669		
	<i>M. A. Nauck</i>			
40.1	Insulinproduzierende Tumoren (Insulinome)	669	40.3	Seltene Ursachen spontaner Hypoglykämien
				674
40.2	Hypoglycaemia factitia (Sulfonylharnstoffeinnahme, Insulininjektion)	674	40.4	Reaktive Hypoglykämien
				675

41	Diabetes durch Medikamente	677		
	<i>H.-G. Joost</i>			
41.1	Mechanismen der diabetogenen Wirkung von Pharmaka	677	41.5	Antibiotika, Virostatika, Chemotherapeutika
41.2	Hormone und Zytokine	678	41.6	Psychopharmaka
41.3	Antihypertensiva	678	41.7	Antiepileptika
41.4	Lipidsenker	679	41.8	β-Zytotoxine
42	Zahnmedizinische Aspekte	682		
	<i>M. Riedl</i>			
42.1	Einleitung	682	42.3	Therapie und Prophylaxe
42.2	Pathophysiologie, Klinik und Diagnostik	683		
 IV Diabetes und Gesundheitswesen				
43	Sozialmedizinische Aspekte des Diabetes mellitus	690		
43.1	Sozial- und arbeitsrechtliche Aspekte bei Diabetes mellitus	690	43.3	Verkehrsmedizinische Aspekte beim Diabetes mellitus
	<i>O. Ebert, K. Rinnert, R. W. Holl</i>			<i>K. Rinnert, O. Ebert, R. W. Holl, H. Finck†*</i>
43.2	Diabetes und Arbeit	696		
	<i>K. Rinnert, R. W. Holl, O. Ebert</i>			
44	Leben mit Diabetes	706		
	<i>O. Ebert, R. W. Holl, K. Rinnert, H. Finck†*</i>			
44.1	Menschen mit Diabetes in Familie, Gesellschaft und Beruf	706	44.2	Menschen mit Diabetes als Partner in der medizinischen Behandlung
			44.3	Diabetesselbsthilfe in Deutschland
				710
				710
45	Qualitätsmanagement und Versorgungsstrukturen im Gesundheitswesen	713		
	<i>B. Gallwitz, R. Landgraf, S. Eberl, M. Jecht, B. Bitzer, R. Epsch, S. Vité, M. Kellerer, D. Müller-Wieland</i>			
45.1	Bedeutung des Qualitätsmanagements für die Diabetologie	713	45.5	Versorgungsstrukturen im Gesundheitswesen
45.2	Definitionen und Begriffserklärungen ..	715	45.6	Entwicklungspotenzial für diabetes-spezifisches Qualitätsmanagement
45.3	Umsetzung von Qualitätsmanagement in der Diabetologie	719	45.7	Politische Forderungen der DDG und anderer Diabetesorganisationen
45.4	Versorgungsmodelle und Vertragsstrukturen in der Diabetesversorgung ..	721	45.8	Digital basierte Versorgung
				727

46	Diabetes mellitus in der Praxis	729			
	<i>H.-M. Reuter, N. Scheper, E.-M. Fach*</i>				
46.1	Versorgungsstrukturen	729	46.3	Diabetologische Schwerpunktpraxis (DSP)	730
46.2	Disease-Management-Programme (DMP)	729			
47	Zukunftsaspekte				733
47.1	Neue medikamentöse Ansätze	733	47.4	Digitale Transformation	739
	<i>J. Seufert</i>				
47.2	Neue Methoden der β-Zell-Ersatztherapie	734	47.5	Diabetestechnologie	744
	<i>J. Seufert</i>				
47.3	Diabetes mellitus und globale gesundheitspolitische Entwicklungen .	737	47.6	Neue klinische Themen	748
	<i>B. Gallwitz, D. Müller-Wieland, M. Kellerer, J. Seufert*</i>				
48	Prädiabetes, Diabetes und COVID-19 – Was lernen wir aus der Pandemie?	754			
	<i>H.-U. Häring, B. Gallwitz</i>				
48.1	COVID-19 und Diabetes: Interaktionen	754	48.4	Gesundheitspolitische, gesellschaftliche und wissenschaftliche Aspekte ..	755
48.2	Adipositas als besonderer Risikofaktor	755			
48.3	Empfehlungen von Fachgesellschaften	755			
49	Zeittafel zur Geschichte des Diabetes mellitus				757
	<i>H. Mehnert, B. Gallwitz</i>				
	Sachverzeichnis				763

Teil I

I Grundlagen

1	Einführung in die Biochemie und Pathophysiologie des Stoffwechsels	24
2	Klassifikation und Genetik	73
3	Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-1-Diabetes	89
4	Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes	98



1 Einführung in die Biochemie und Pathophysiologie des Stoffwechsels

H. Staiger, E. Schleicher

Das Wichtigste in Kürze

- Diabetes mellitus ist eine komplexe metabolische Erkrankung, zu deren pathomechanistischem Verständnis Grundkenntnisse der Biochemie und Zellbiologie unabdingbar sind.
- Während Typ-1-Diabetes auf einer autoimmunen Zerstörung der pankreatischen β -Zellen beruht, geht Typ-2-Diabetes auf eine Insulinresistenz insulinempfindlicher Gewebe und eine Unfähigkeit der pankreatischen β -Zellen, diese Insulinresistenz zu kompensieren, zurück.
- Bei der Pathogenese beider Diabetesformen spielen neben einer genetischen Prädisposition ungünstige Lebensstil- und Umweltfaktoren eine zentrale Rolle.
- Der Schwerpunkt dieses Einführungskapitels liegt zum einen auf der Beschreibung der Stoffwechselwege, die bei der Entstehung des Diabetes mellitus und seiner Komplikationen von Bedeutung sind, und zum anderen auf der Darstellung des übergeordneten Netzwerks hormoneller, neuronaler und metabolischer Regulationsmechanismen, die durch diabetogene Faktoren, wie Nährstoffüberangebot und Bewegungsmangel, beeinflusst werden.

Kaum eine Krankheit wird seit Jahrzehnten so intensiv physiologisch, biochemisch und molekular erforscht wie die Zuckerkrankheit Diabetes mellitus, stellt doch vor allem der Typ-2-Diabetes eine Volkskrankheit epidemischen Ausmaßes dar. Um den aktuellen Stand des molekularen Verständnisses dieser Stoffwechselerkrankung darstellen zu können, müssen zuerst die Grundlagen der Zellbiologie und der Stoffwechselbiochemie beschrieben werden. Dies kann jedoch im Rahmen des vorliegenden Werkes nur in sehr begrenztem Umfang geschehen, sodass zum vertieften Grundlagenverständnis an dieser Stelle auf die Standardlehrbücher der Biochemie und Zellbiologie verwiesen sei.

1.1 Struktur der Zelle

Die kleinsten zur autonomen Vermehrung fähigen Einheiten des Lebens werden als Zellen bezeichnet. In höheren Organismen sind sie zu Geweben und Organen organisiert. Zellen nehmen die unterschiedlichsten biologischen Aufgaben wahr, wie Sekretion von Hormonen, Erregungsleitung, Zellkontraktion und vieles mehr. Zur Aufrechterhaltung ihrer Strukturen und Funktionen sowie

für ihre Vermehrung müssen sie aus kleinen organischen Molekülen (Substraten) die vier wichtigen **Biopolymere**, nämlich Lipide, Nukleinsäuren, Polysaccharide und Proteine, synthetisieren. Hierfür ist neben den Substraten chemische Energie vonnöten, die in Form von **ATP** beim Abbau energiereicher organischer Moleküle (Brennstoffe) gebildet wird. Diese lebenswichtigen anabolen und katabolen Stoffwechselleistungen werden in spezialisierten Zellkompartimenten vollbracht (► Abb. 1.1).

1.1.1 Zellkompartimente

Zellmembran

Die Zell- oder Plasmamembran ist die äußerste Hülle der Zelle. Sie besteht aus einer Phospholipiddoppelschicht (Biomembran) und stellt eine wirkungsvolle Barriere für die wässrigen Phasen des Zellinneren und des extrazellulären Milieus dar. Mithilfe der Zellmembran ist die Zelle in der Lage, ihr intrazelluläres Milieu konstant zu halten. In die Zellmembran sind Membranproteine inseriert, die hoch spezialisierte Aufgaben erfüllen, wie die Ausbildung von Zell-Zell-Kontakten, den gezielten Transport nicht membrangängiger Stoffe und die Erkennung extrazellulärer Signale und deren Übertragung (Transduktion) ins Zellinnere.

Zellkern

Die größte intrazelluläre Struktur ist der Zellkern (Nukleus). Er ist von der Kernhülle umgeben, die aus 2 Biomembranen besteht. Im Kern befindet sich der Großteil der Erbinformation, die als **DNA** (Desoxyribonukleinsäure) vorliegt. Die DNA verteilt sich auf die Chromosomen, in welchen der lineare DNA-Strang einen Komplex mit Histone- und Kernmatrixproteinen bildet. Der DNA-Protein-Komplex wird als Chromatin bezeichnet.

Im Zellkern findet die Transkription statt, also die Übersetzung der in der DNA enthaltenen Information in Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA; sie dient als Matrize für die Bildung von Proteinen), ribosomale RNA (rRNA), Transfer-RNA (tRNA) und mehrere andere, mengenmäßig eher untergeordnete RNA-Spezies. Der **Nukleolus** ist der Ort der rRNA-Synthese.

Mitochondrien

Die Mitochondrien werden durch 2 sehr unterschiedliche Biomembranen vom Rest der Zelle abgegrenzt. Die äußere Mitochondrienmembran ähnelt in ihrer Zusammensetzung der Zellmembran, die innere Mitochondrien-

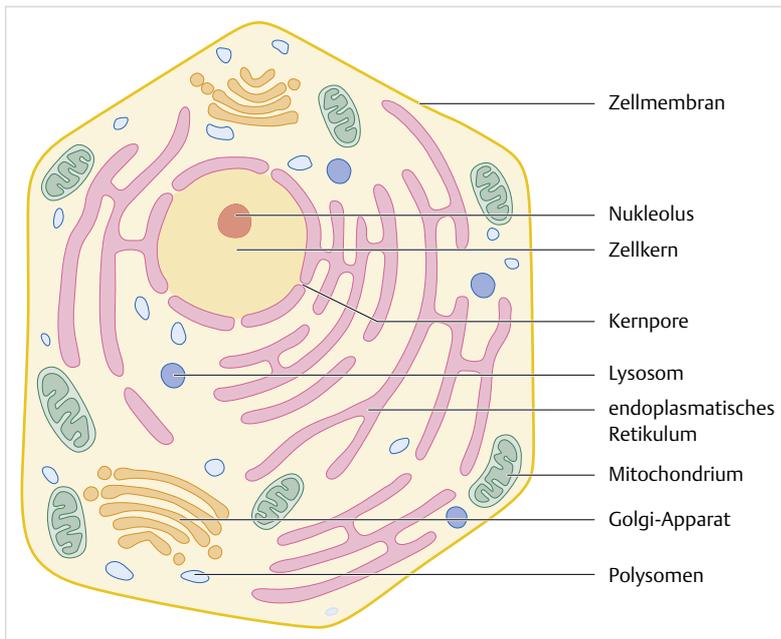


Abb. 1.1 Typische Architektur einer Eukaryontenzelle.

membran weist dagegen Besonderheiten auf: Sie ist proteinreich und hat eine durch zahlreiche Einstülpungen stark vergrößerte Oberfläche. In ihr sind die Komponenten der **Atmungskette** und die **ATP-Synthase** lokalisiert. Damit ist sie der Ort der protonengradientengetriebenen ATP-Synthase.

Die innere Mitochondrienmembran umschließt die Mitochondrienmatrix. Die Matrix enthält ein zirkuläres DNA-Molekül, welches für 22 tRNA, 2 rRNA und 13 mitochondriale Proteine kodiert. In der Mitochondrienmatrix laufen wichtige Stoffwechselwege wie Zitratzyklus, Fettsäureoxidation und Ketonkörpersynthese ab.

Endoplasmatisches Retikulum

Das Endoplasmatische Retikulum (ER) ist ein System von Schläuchen, das die Zelle netzartig durchzieht. Es besteht aus einer einfachen Biomembran und ist über weite Bereiche von außen mit Ribosomen besetzt (raues ER). Dort findet die Biosynthese der Membran- und Sekretionsproteine statt. Im glatten (ribosomenfreien) ER findet die Synthese der Phospholipide, Fettsäuren und Steroide statt. Das glatte ER fungiert außerdem als wichtiger Speicher für den intrazellulären Botenstoff Kalzium.

Ribosomen

Die Ribosomen sind hoch geordnete Komplexe aus rRNA und ribosomalen Proteinen. Die Ribosomen stellen den Ort der Proteinbiosynthese dar. Dabei wird die Information des mRNA-Moleküls in eine bestimmte Aminosäuresequenz übersetzt (Translation). Ribosomen können ans ER gebunden sein oder in freier Form im Zytosol vorliegen, wo sie häufig zu **Polysomen** aggregieren.

Golgi-Apparat

Der Golgi-Apparat besteht aus wenigen flachen membranumschlossenen Hohlräumen, den Zisternen. Er steht über Vesikel im Kontakt mit dem ER und empfängt von diesem die Membran- und Sekretionsproteine, um sie weiter zu modifizieren und zu sortieren. Über Abschnürung von Vesikeln und deren Fusion mit der Zellmembran ist der Golgi-Apparat maßgeblich am Einbau von Membranproteinen in die Zellmembran und an der Sekretion von Proteinen und anderen löslichen Molekülen beteiligt.

Lysosomen

Die Lysosomen sind Vesikel, die sich vom Golgi-Apparat abschnüren und hydrolytische Enzyme enthalten. Sie dienen dem Verdau über die Zellmembran aufgenommener exogener Makromoleküle (Heterophagie), aber auch dem Abbau endogener Biopolymere und Organellen (Autophagie).

Zytosol

Unter Zytosol (Zytoplasma) versteht man das übrige wässrige Kompartiment außerhalb der oben beschriebenen Organellen. Im Zytosol finden wichtige Stoffwechselwege wie Glykolyse, Glukoneogenese, Glykogensynthese und Glykogenabbau statt. Das Zytosol ist von Mikrotubuli, Aktin- und Mikrofilamenten durchzogen, die das Zytoskelett bilden.

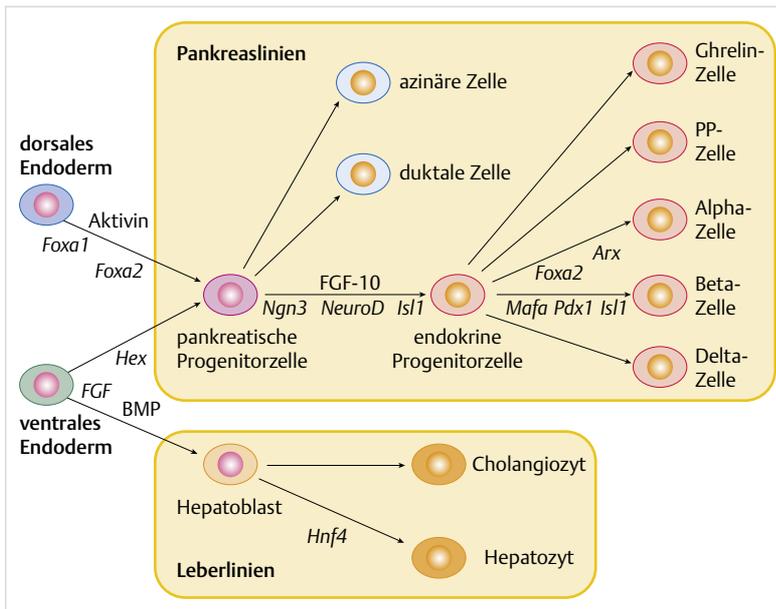


Abb. 1.3 Differenzierung von Leber- und Pankreaszellen. Vereinfachte Darstellung. Differenzierungsstimuli sind über den Pfeilen angegeben, wichtige Transkriptionsfaktoren als Gensymbole kursiv unter den Pfeilen. FGF: Fibroblast Growth Factor, BMP: Bone Morphogenic Protein, PP: Pankreatisches Polypeptid.

Zelldifferenzierung mit einem Abschalten von Proliferationsgenen einher. Differenzierte Zellen sind daher meist nicht mehr teilungsaktiv und verharren in einer terminalen G0-Phase. ► Abb. 1.3 stellt beispielhaft die Differenzierungsschritte dar, ausgehend von den endodermalen Progenitorzellen bis hin zu den hepatischen und pankreatischen Zelltypen.

1.2.3 Zelluntergang

Die Ursachen für Zelluntergang reichen von physiologischen Vorgängen, wie Seneszenz und programmiertem Zelltod, über Mangelzustände, wie Wachstumsfaktorentzug, Nahrungs- und Sauerstoffmangel, bis hin zu chemischen Noxen, UV- und radioaktiver Strahlung, thermischen und mechanischen Traumata.

Nekrose

Viele chemische Giftstoffe sowie mechanische Traumata lösen Nekrose aus. Bei diesem zellulären Vorgang schwillt die Zelle an und verliert ihre Membranintegrität. Dadurch gelangen intrazelluläre Substanzen und Organellen ins Interstitium und in die Zirkulation und lösen **Entzündungs- und Immunreaktionen** aus. Die Zelle stirbt und wird schließlich von phagozytierenden Zellen entfernt.

Apoptose

Durch Einwirkung bestimmter Noxen, aber auch beim programmierten Zelltod, der durch physiologische Signale ausgelöst wird, gehen Zellen durch Apoptose zugrunde. Hierbei kommt es zur Aktivierung einer Endonuklease und in der Folge zur **DNA-Fragmentierung**. Das Chromatin kondensiert und der Zellkern löst sich auf. Die

Zelle schrumpft, bildet zahlreiche Membranasstülpungen und zerfällt schließlich in membranumschlossene **apoptotische Körperchen**. Da bei dieser Form des Zelluntergangs die Membranintegrität erhalten bleibt und die apoptotischen Körperchen rasch von Phagozyten entfernt werden, kommt es zu keinen Entzündungs- und Immunprozessen.

Zwei Signalwege können dieses Suizidprogramm auslösen. Der extrinsische Weg wird durch die Bindung bestimmter Zytokine an Rezeptoren in der Zellmembran ausgelöst und führt zur Aktivierung einer intrazellulären Proteasekaskade. Die Proteasen, **Caspasen** genannt, aktivieren schließlich die oben genannte Endonuklease und spalten Strukturproteine, wie Aktin und Lamin. Der intrinsische Weg wird beispielsweise bei schweren DNA-Schäden ausgelöst und führt eine Freisetzung des mitochondrialen Atmungskettenproteins Zytochrom c ins Zytosol herbei. Dort bildet Zytochrom c mit anderen Proteinen und dATP einen Komplex, der ebenfalls in der Lage ist, die Caspasekaskade zu aktivieren.

1.3 Von der DNA zum Protein

Die DNA ist ein lineares Polymermolekül. Sie liegt als gegenläufiger Doppelstrang vor, in dem sich die beiden Einzelstränge helikal umeinander winden (Doppelhelix). Ein einzelner Strang besteht dabei aus den Purin- und Pyrimidinbasen Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin (T), die über ein Desoxyribose-Phosphat-Rückgrat miteinander verbunden sind. Die im Doppelstrang sich gegenüberliegenden Basen bilden über Wasserstoffbrücken stabile Paarungen. Dabei treten immer nur die Basenpaarungen A-T und G-C auf.

1.3.1 Replikation

Die Tatsache, dass eine Base im Einzelstrang sich nur mit einer ganz bestimmten Base im Gegenstrang paaren kann, ermöglicht eine Verdoppelung (Replikation) der DNA ohne Informationsverlust, wie sie im Zuge der Zellteilung vonnöten ist. Hierbei werden die beiden Stränge der DNA an der sog. **Replikationsgabel** voneinander getrennt, und jeder Einzelstrang dient nun als Matrize für die Synthese eines neuen Gegenstranges.

Die für die Neusynthese verantwortlichen Enzyme, die **DNA-Polymerasen**, bauen dabei gegenüber jeder Base im Matrizenstrang die passende Base (oder genauer: das passende Desoxynukleotid) im neuen Gegenstrang ein. Da in der DNA die beiden Einzelstränge gegenläufig orientiert sind, verläuft die Replikation eines Stranges kontinuierlich, d.h., ohne Unterbrechungen Base für Base fortschreitend, die Replikation des Gegenstranges jedoch diskontinuierlich (zu den molekularen Details s. Lehrbücher der Genetik). Die Replikation beginnt an vielen Stellen im Chromosom gleichzeitig und verläuft bidirektional.

1.3.2 Gene

Ein Teil der DNA – genau genommen nur ein relativ kleiner Teil – enthält die Information für die Synthese aller für den Organismus notwendigen Proteine. Diese Information befindet sich auf bestimmten DNA-Abschnitten, den Genen, und ist durch die Basenabfolge eindeutig festgelegt. Der Mensch besitzt etwas mehr als 20 000 dieser proteinkodierenden Gene. Darüber hinaus gibt es eine etwa gleich große Anzahl von Genen, die für strukturbildende, katalytisch aktive und regulatorisch bedeutsame RNA-Moleküle kodieren, die ihrerseits nicht in Proteine translatiert werden. ► Abb. 1.4 gibt einen schematischen Überblick über den typischen Aufbau eines menschlichen proteinkodierenden Gens.

Introns und Exons

Charakteristisch für die Gene höherer Eukaryonten ist die Anwesenheit von Introns. Diese nicht selten mehrere Tausend Basen langen, nicht kodierenden DNA-Abschnitte, die während der mRNA-Reifung entfernt werden, unterteilen den kodierenden Abschnitt des Gens in Exons. Oft kodieren Exons bestimmte funktionell verschiedene Domänen des Proteins. Die Transkriptionsstart- und -terminationspunkte sind durch hoch konservierte Basensequenzen festgelegt. Häufig befindet sich bereits im ersten Exon das Basentriplett ATG, das auf mRNA-Ebene den Startpunkt für die Translation darstellt (Startcodon). Die Information für das Translationsprodukt endet bei einem der drei Stoppcodons TAG, TAA oder TGA.

Promotor

Vor dem Gen befindet sich der Promotor. Er legt den Transkriptionsstartpunkt fest und bestimmt die Transkriptionsrate. Der Promotor ist gekennzeichnet durch die Anwesenheit mehrerer konservierter DNA-Sequenzen, die als Bindungsstellen für den basalen Transkriptionsapparat und für regulierende Transkriptionsfaktoren fungieren. Der Promotorbereich kann sich über mehrere Tausend Basen erstrecken.

1.3.3 Transkription

Bei der Transkription wird die in der Gensequenz enthaltene Information in **RNA** (Ribonukleinsäure) überschrieben. RNA unterscheidet sich von der DNA durch folgende Merkmale: Sie ist einzelsträngig, enthält den Zucker Ribose anstelle von Desoxyribose und die Base Uracil (U) anstelle von Thymin. Für die Transkription wird der DNA-Doppelstrang vorübergehend aufgetrennt.

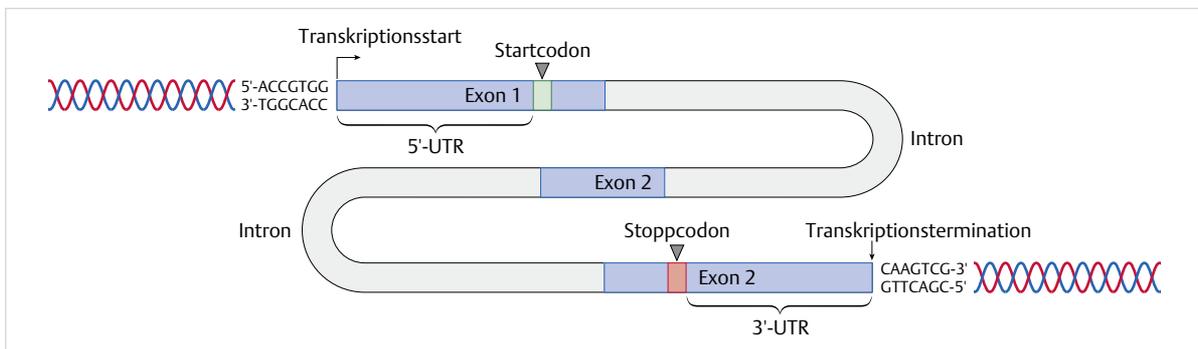


Abb. 1.4 Schematischer Aufbau eines menschlichen proteincodierenden Gens. UTR: Untranslated Region, nichttranslatierter Bereich des Gens.

Basaler Transkriptionsapparat

Das übersetzende Enzym, die **RNA-Polymerase** bindet an den basalen Transkriptionsapparat, einen Komplex aus zahlreichen DNA-bindenden Proteinen, den sog. basalen Transkriptionsfaktoren. Der basale Transkriptionsapparat bildet sich am Promotor aktiver Gene unmittelbar vor der ersten zu transkribierenden Base. Entscheidend dafür, ob sich ein solcher Komplex ausbilden kann und damit das Gen aktiviert werden kann, ist die Chromatinstruktur im Promotorbereich, die z. B. durch DNA-Methylierung und Histonazylierung beeinflusst wird.

Spezifische Transkriptionsfaktoren

Die Häufigkeit, mit der RNA-Polymerasemoleküle an den basalen Transkriptionsapparat rekrutiert werden (Transkriptionsrate), wird durch spezifische Transkriptionsfaktoren moduliert. Diese binden meist in einiger Entfernung vom basalen Transkriptionsapparat an den Promotor und werden häufig durch Ligandenbindung oder durch kovalente Modifikation (z. B. Phosphorylierung) in ihrer Aktivität reguliert. Unter den spezifischen Transkriptionsfaktoren gibt es solche, die die Genexpression stimulieren (Induktoren), und solche, die die Genexpression hemmen (Repressoren). Manche der spezifischen Transkriptionsfaktoren vermitteln ihren Effekt auf die RNA-Polymerase indirekt über die Bindung sog. Koaktivatoren und Korepressoren. ► Abb. 1.5 veranschaulicht

die Wirkungsweise von spezifischen Transkriptionsfaktoren am Beispiel der ligandenabhängigen PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors).

RNA-Polymerase

Ähnlich wie die DNA-Polymerase benutzt die RNA-Polymerase einen DNA-Einzelstrang, nämlich den codogenen Strang, als Matrize und baut Base für Base in Form von Nukleotiden ein. Dabei bildet der naszierende RNA-Strang keinen stabilen Doppelstrang mit der DNA. Die Transkription endet am Transkriptionsterminationspunkt, einer bestimmten DNA-kodierten Sekundärstruktur in der RNA (Haarnadelstruktur). Hier kommt die RNA-Polymerase zum Stillstand und löst sich von der DNA ab. Dabei entlässt sie die RNA in Form des primären Transkripts.

Spleißen, reife mRNA

Im Anschluss wird das primäre Transkript zur reifen mRNA prozessiert. Neben Modifikationen der beiden mRNA-Enden werden in einem molekular komplizierten Prozess, dem Spleißen, die intronischen RNA-Sequenzen entfernt und die exonischen Sequenzen direkt aneinander gefügt. Nicht selten können bei diesem Prozess durch zusätzliches Entfernen einzelner Exons mehrere mRNA-Produkte aus dem primären Transkript hervorgehen (al-

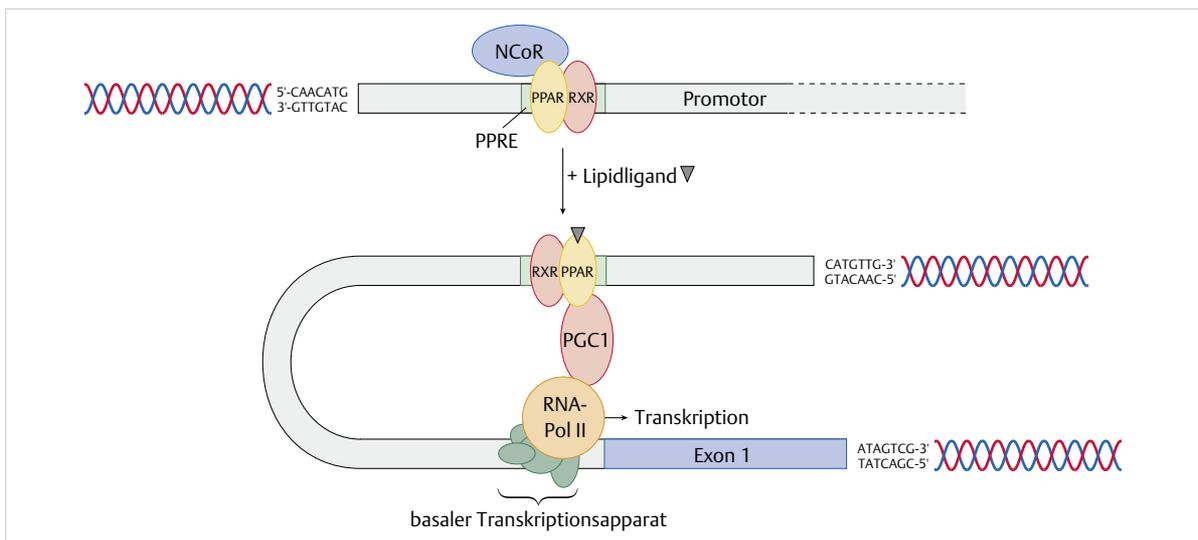


Abb. 1.5 Modell zur Wirkungsweise der PPAR-Transkriptionsfaktoren. PPAR bilden Heterodimere mit RXR (Retinoid-X-Rezeptor-) Transkriptionsfaktoren und binden als solche an bestimmte DNA-Sequenzen (PPRE, PPAR response elements) in den Promotoren ihrer Zielgene. In Abwesenheit von PPAR-Liganden sind diese Heterodimere mit dem Korepressor NCoR (nuclear receptor corepressor) komplexiert, der eine Kontaktaufnahme mit dem basalen Transkriptionsapparat unterbindet. In diesem Zustand findet nur basale Transkription statt. In Anwesenheit von Lipidliganden ändert sich die Konformation der PPAR, und NCoR dissoziiert ab. Nun können Koaktivatoren, wie z. B. PGC 1 (PPARγ coactivator 1), an das PPAR-RXR-Heterodimer binden. Der Koaktivator schlägt die Brücke zum basalen Transkriptionsapparat und verstärkt die Rekrutierung der RNA-Polymerase (RNA-Pol) II an den Promotor. Die Genexpression ist induziert.

ternatives Spleißen). Die dabei entstehenden mRNA-Spezies kodieren bisweilen für Proteine, deren Aminosäuresequenzen zum Teil stark voneinander abweichen. Die reifen mRNA werden schließlich aus dem Kern ins Zytosol transportiert, wo sie für die Proteinbiosynthese bereit stehen.

1.3.4 Translation

Die reife mRNA bindet an frei im Zytosol liegende Ribosomen. Beginnend mit dem Startcodon wird nun die Basenfolge der mRNA in eine ganz bestimmte Aminosäuresequenz übersetzt. Dabei kodieren jeweils drei aufeinander folgende Basen der mRNA, die sog. Basentriplets oder **Codons**, eine Aminosäure.

Die Aminosäuren werden als **Aminoacyl-tRNA** ans Ribosom gebunden. Jede Aminoacyl-tRNA hat in ihrem tRNA-Anteil ein Basentriplett, das komplementär zum Codon ist und daher auch als Anticodon bezeichnet wird. Die erste Aminoacyl-tRNA, die gebunden wird, ist die Methionyl-tRNA, die das Startcodon AUG erkennt. Daneben lagert sich die zum darauf folgenden Codon passende Aminoacyl-tRNA an, und der Methioninrest wird unter Ausbildung einer Peptidbindung auf die zweite Aminosäure übertragen. Das Ribosom wandert nun um ein Codon weiter und entlässt die „entladene“ tRNA, die den Methioninrest getragen hatte. Auf diese Weise kann sich die nächste Aminoacyl-tRNA anlagern. Dieser Vorgang setzt sich bis zum Stoppcodon fort, wo die Peptidkette von der zuletzt verwendeten tRNA abhydrolysiert und freigesetzt wird.

Reifung von Membran- und Sekretionsproteinen

Die Membran- und Sekretionsproteine besitzen eine N-terminale Sequenz aus mehreren unpolaren Aminosäuren. An diese **Signalsequenz** bindet das Signalerkennungspartikel, ein RNA-Protein-Komplex, der die Ribosomen zur ER-Membran dirigiert. Am ER wird die naszierende Peptidkette durch die Membran ins Lumen geschleust, wo das Signalpeptid abgespaltet und die Peptidkette gefaltet und posttranslational modifiziert wird. Manche Proteine, wie beispielsweise das Insulin, entstehen erst durch limitierte Proteolyse längerer Proteinepräkursoren, die auch als Proproteine bezeichnet werden. Zur Reifung der meisten Membran- und Sekretionsproteine gehört auch die **Glykosylierung**. Hierbei werden an bestimmte Aminosäuren mehr oder weniger stark verästelte Kohlenhydratketten angehängt, die die Hydrophilie dieser Proteine erhöhen.

1.3.5 Enzyme

Katalyse

Zu den wohl wichtigsten Proteinen zählen die Enzyme. Sie erhöhen die Geschwindigkeit biochemischer Reaktionen um das 1000- bis 1 000 000-Fache und ermöglichen so erst den Ablauf der Reaktionen bei Körpertemperatur. Enzyme können unter anderem Hydrolyse- und Kondensationsreaktionen, Oxidationen und Reduktionen sowie einfache und komplexe Umlagerungsreaktionen katalysieren. Sie weisen eine hohe Substratspezifität auf und katalysieren meist nur eine ganz bestimmte Reaktion. Die Reaktionen finden immer in einer definierten Region des Proteins statt, dem **aktiven Zentrum**. Hier befinden sich auch die hoch spezifischen Bindungstaschen für die Substrate und Kosubstrate (Koenzyme).

Regulierende Konformationsänderungen

Bei manchen Enzymen kann der Substratumsatz zudem durch Bindung allosterischer Regulatoren kontrolliert werden. Diese binden an eine andere Stelle im Protein, ans **allosterische Zentrum**, und beeinflussen über eine Konformationsänderung der Polypeptidkette das aktive Zentrum. Auch reversible **Proteinmodifikationen**, wie z. B. die Phosphorylierung von Serin-, Threonin- oder Tyrosinresten, können solche regulierenden Konformationsänderungen auslösen. Diese Proteinmodifikationen finden ebenfalls enzymatisch katalysiert statt. Enzyme, die andere Proteine phosphorylieren, werden als Protein-kinasen und solche, die Phosphatreste entfernen, als Phosphoproteinphosphatasen bezeichnet.

1.4 Grundzüge des Kohlenhydratstoffwechsels

1.4.1 Glukose und Glukosetransport

Den wichtigsten ubiquitär verwertbaren Brennstoff für die Zellen höherer Organismen stellt das Monosaccharid Glukose dar. Unter allen Körperzellen sind die Erythrozyten und die Zellen des Nierenmarks obligat auf Glukose als Brennstoff angewiesen. Das Organ mit dem höchsten Glukosebedarf ist das Zentralnervensystem. In den meisten Zellen, in besonderem Maße aber in Skelettmuskel und Leber, kann Glukose in Form des Speichermoleküls **Glykogen** gelagert und bei Bedarf mobilisiert werden. Aufgrund seiner zentralen Bedeutung als Brennstoff ist es überlebensnotwendig, dass Glukose bei Nahrungskarenz und unter Stressbedingungen de novo synthetisiert werden kann. Diese Leistung vollbringt vor allem die Leber. Glukose dient aber nicht nur als Brennstoff, sondern auch der Bereitstellung anderer Zuckermoleküle und wichtiger Intermediärmetaboliten (Azetyl-KoA, Glycerin-3-phosphat). Schließlich fungiert Glukose als Substrat für die Synthese von Glykosaminoglykanen, Glykoproteinen und Glykolipiden.

Glukosetransporter

Für den Transport des hydrophilen Glukosemoleküls durch die hydrophobe Zellmembran sind transmembranäre Transportproteine erforderlich. Generell unterscheidet man 2 Familien von Glukosetransportern: Die Familie der **GLUT**-Proteine (Glukosetransporterproteine), die eine erleichterte Diffusion entlang des Glukose-Konzentrationsgradienten bewirken, und die Familie der **SGLT**-Proteine (Natrium/Glukose-Kotransporterproteine), die einen aktiven Transport gegen den Glukose-Konzentrationsgradienten ermöglichen, wobei die dafür nötige Energie aus dem Kotransport von Natriumionen entlang ihres Konzentrationsgradienten stammt.

Intestinale Glukoseresorption

In der luminalen Membran der Darmmukosazellen ist der hoch affine Glukosetransporter SGLT-1 lokalisiert, welcher Glukose zusammen mit Natriumionen aus dem Darmlumen in die Enterozyten schleust. Die Natriumionen folgen dabei einem Konzentrationsgradienten, der durch eine aktive Ausschleusung von Natriumionen aus der Zelle mittels der basolateral gelegenen **Natrium-Kalium-ATPase** aufrechterhalten wird. Die Enterozyten geben schließlich die aufgenommene und von den Zellen selbst nicht verbrauchte Glukose über den in der basolateralen Membran vorkommenden GLUT-1 ans Interstitium und damit ans Blut ab.

Glukoseaufnahme in die Körperzellen

Die Glukoseaufnahme in die meisten Körperzellen erfolgt mittels erleichterter Diffusion durch GLUT-Proteine. Unter den 14 verschiedenen Isoformen ist GLUT-1 am weitesten, nämlich ubiquitär verbreitet, während GLUT-3 nur im Gehirn und in der Plazenta nachzuweisen ist. Besonders erwähnenswert ist der hoch affine Transporter **GLUT-4**, der im Fettgewebe und Skelettmuskel exprimiert wird und unter hormoneller Kontrolle steht: Insulin stimuliert die Translokation von GLUT-4-haltigen intrazellulären Vesikeln an die Zellmembran, wodurch die Zahl der zellmembranständigen GLUT-4-Proteine und damit die Glukoseaufnahme rasch gesteigert wird. Hepatozyten bilden vornehmlich **GLUT-2**. Dieser zeichnet sich durch eine besonders niedrige Affinität für Glukose (Michaelis-Konstante 15–20 mmol/l) aus, die dafür sorgt, dass selbst bei hohen Glukosekonzentrationen im Pfortaderblut immer noch ein linearer Zusammenhang zwischen der Glukosekonzentration und der Transportaktivität besteht.

Renale Glukoserückresorption

Glukose ist ein wertvoller Brennstoff. Deshalb verhindern effiziente Rückresorptionsmechanismen, dass das aufgrund seiner geringen Größe filtrierte Monosaccharid über den Urin ausgeschieden wird. Die Rückresorption

der in den Primärharn gelangten Glukose findet im proximalen Nierentubulus statt. Im Kotransport mit Natriumionen werden etwa 90% der filtrierten Glukose über SGLT-2 und der Rest über SGLT-1 von den Tubuluszellen lumenseitig aufgenommen. Wie in den Enterozyten sorgt auch hier die Natrium-Kalium-ATPase für die Aufrechterhaltung des dafür notwendigen Natriumionengradienten. Die Abgabe der resorbierten Glukose ans Interstitium und Blut erfolgt über die in der basolateralen Tubuluszellmembran gelegenen Glukosetransporter GLUT-1 und GLUT-2. SGLT-2 ist übrigens die molekulare Zielstruktur einer relativ jungen antidiabetischen Wirkstoffklasse, der SGLT-2-Inhibitoren. Diese bewirken über eine Hemmung des SGLT-2 eine Blutzuckerabsenkung durch vermehrte Glukoseausscheidung mit dem Urin.

1.4.2 Glykolyse

Dieser katabole im Zytosol ablaufende Prozess ist eine Reaktionsfolge, deren enzymatische Ausstattung in allen Körperzellen vorhanden ist. Sie läuft unter aeroben wie anaeroben Bedingungen ab. Dabei wird 1 Molekül Glukose (6 C-Atome) aerob zu 2 Molekülen Pyruvat (3 C-Atome) bzw. anaerob zu 2 Molekülen Laktat (3 C-Atome) abgebaut. Im Zuge dieser Reaktionsfolge werden 2 Moleküle ATP durch **Substratkettenphosphorylierung** generiert.

► Abb. 1.6 stellt die **Reaktionsschritte** im Einzelnen dar.

- 1. Schritt: Glukose wird mittels Hexokinase und ATP zu Glukose-6-phosphat phosphoryliert. Diese Reaktion stellt den ersten unumkehrbaren Schritt in der Glykolyse dar. Die Hepatozyten und die pankreatischen β -Zellen besitzen eine spezielle Hexokinase-Isoform, die **Glukokinase**. Ihre Michaelis-Konstante (8 mmol/l) gewährleistet, dass in diesen Zellen Glukose mit einer Geschwindigkeit phosphoryliert wird, die von der extrazellulären Glukosekonzentration abhängig ist. Die Glukokinase fungiert daher als **Glukosesensor**.
- 2. Schritt: Glukose-6-phosphat wird dann zu Fruktose-6-phosphat isomerisiert.
- 3. Schritt: Die Phosphofruktokinase phosphoryliert Fruktose-6-phosphat mit ATP zu Fruktose-1,6-bisphosphat. Diese ebenfalls irreversible Reaktion stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Glykolyse dar.
- 4. Schritt: Fruktose-1,6-bisphosphat wird mittels Aldolase A in der Mitte des Moleküls in die beiden C3-Körper Glyzerinaldehyd-3-phosphat und Dihydroxyazetonphosphat gespalten. Beide C3-Körper liegen über die Triosephosphatisomerase miteinander im Gleichgewicht.
- 5. Schritt: Glyzerinaldehyd-3-phosphat wird mit NAD^+ an der Aldehydgruppe zur Säure oxidiert, die dann mit anorganischem Phosphat verestert wird, sodass das energiereiche 1,3-Bisphosphoglyzerat entsteht. Das beteiligte Enzym ist die Glyzerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase.

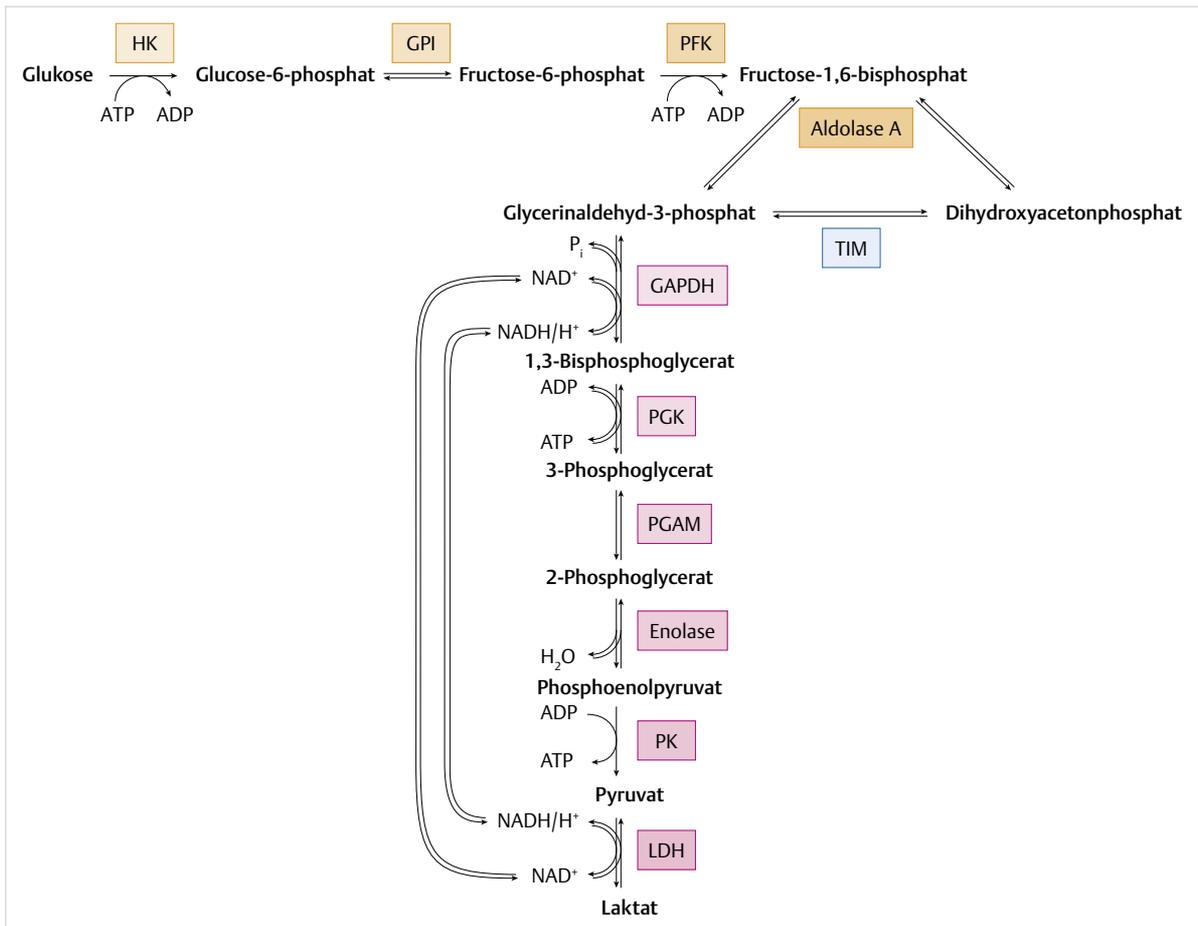


Abb. 1.6 Reaktionen der Glykolyse. HK: Hexokinase, GPI: Glukose-6-phosphat-Isomerase, PFK: Phosphofruktokinase, TIM: Triosephosphatisomerase, GAPDH: Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase, PGK: Phosphoglyceratkinase, PGAM: Phosphoglyceratmutase, PK: Pyruvatkinase, LDH: Laktatdehydrogenase.

- 6. Schritt: Die Phosphoglyceratkinase überträgt das energiereiche Phosphat vom 1,3-Bisphosphoglycerat auf ADP. Unter ATP-Bildung (1. Substratkettenphosphorylierung) entsteht so 3-Phosphoglycerat.
- 7. Schritt: 3-Phosphoglycerat wird zu 2-Phosphoglycerat isomerisiert.
- 8. Schritt: Die Enolase entfernt aus 2-Phosphoglycerat ein Wassermolekül, und das energiereiche Phosphoenolpyruvat wird gebildet.
- 9. Schritt: Die Pyruvatkinase katalysiert schließlich den letzten irreversiblen Schritt der Glykolyse, nämlich die Übertragung des energiereichen Phosphats von Phosphoenolpyruvat auf ADP unter Bildung von ATP (2. Substratkettenphosphorylierung) und Pyruvat.

Hier endet die Glykolyse **unter aeroben Bedingungen**. Das entstandene Pyruvat wird dann in Azetyl-Koenzym-A (Azetyl-KoA) umgewandelt und im Zitratzyklus endoxidiert. Das in der Glykolyse gebildete NADH/H⁺ wird an der Atmungskette reoxidiert.

Unter anaeroben Bedingungen laufen jedoch weder Atmungskette noch Zitratzyklus ab, sodass NADH/H⁺ an Pyruvat unter Bildung von Laktat reoxidiert wird. Das hierfür verantwortliche Enzym ist die Laktatdehydrogenase.

1.4.3 Zitratzyklus und Atmungskette

Endoxidation von Azetyl-KoA

Der in der Mitochondrienmatrix ablaufende Zitratzyklus dient primär der Endoxidation von Azetyl-KoA. Das Azetyl-KoA entstammt entweder der β -Oxidation der Fettsäuren, dem Abbau ketogener Aminosäuren oder wird mittels der Pyruvatdehydrogenase durch oxidative Decarboxylierung aus Pyruvat gewonnen. Die Pyruvatdehydrogenase ist ein hochmolekularer Multienzymkomplex, der ebenfalls in der Mitochondrienmatrix zu finden ist. Sie katalysiert die Gesamtreaktion:



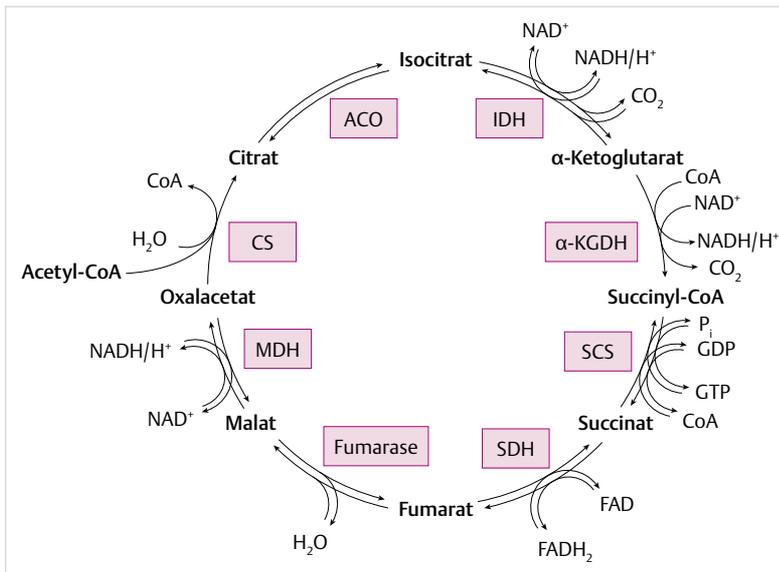


Abb. 1.7 Reaktionen des Zitratzyklus. CS: Zitratsynthase, ACO: Aconitase, IDH: Isocitratdehydrogenase, α -KGDH: α -Ketoglutaratdehydrogenase, SCS: Succinyl-KoA-Synthetase, SDH: Succinatdehydrogenase, MDH: Malatdehydrogenase.

Bei der Pyruvatdehydrogenasereaktion und im Zitratzyklus werden Reduktionsäquivalente (NADH/H^+ , FADH_2) gebildet, die an der in der inneren Mitochondrienmembran lokalisierten Atmungskette unter ATP-Bildung reoxidiert werden.

► Abb. 1.7 stellt die einzelnen **Reaktionsschritte** des Zitratzyklus dar.

- 1. Schritt: Die Zitratsynthase überträgt den Acetatrest des Acetyl-KoA auf das **Trägermolekül** Oxalacetat. Es entsteht die Trikarbonsäure Zitrat, nach der der Zyklus benannt ist.
- 2. Schritt: Zitrat wird dann zu Isocitrat isomerisiert.
- 3. Schritt: Isocitrat wird mittels Isocitratdehydrogenase zu α -Ketoglutarat oxidiert und decarboxyliert.
- 4. Schritt: α -Ketoglutarat wird oxidativ zu Succinyl-KoA decarboxyliert. Das hierfür verantwortliche Enzym ist die α -Ketoglutaratdehydrogenase.
- 5. Schritt: Die Succinyl-KoA-Synthetase spaltet unter GTP-Bildung KoA ab, sodass Succinat entsteht. GTP kann sein endständiges hochenergetisches Phosphat unter ATP-Bildung auf ADP übertragen. Deshalb zählt auch die Succinyl-KoA-Synthetase-Reaktion zu den Substratkettenphosphorylierungen.
- 6. Schritt: Succinat wird mittels Succinatdehydrogenase zu Fumarat oxidiert. Die FAD-abhängige Succinatdehydrogenase ist das einzige membranständige Enzym des Zitratzyklus und ist identisch mit dem Atmungskettenkomplex II. Bei der von diesem Enzym katalysierten Reaktion entsteht FADH_2 , das durch Reduktion des Atmungskettenproteins Ubichinon wieder reoxidiert wird.
- 7. Schritt: Die Fumarase hydratisiert Fumarat zu Malat.
- 8. Schritt: Mittels Malatdehydrogenase wird Malat schließlich zu Oxalacetat oxidiert, wobei das Trägermolekül des Zitratzyklus regeneriert wird und einem neuen Zyklus zur Verfügung steht.

Reoxidierung von Reduktionsäquivalenten

Über die Atmungskette werden Reduktionsäquivalente reoxidiert, sodass diese erneut für Oxidationsreaktionen zur Verfügung stehen. Die dabei frei werdenden Elektronen werden in der inneren Mitochondrienmembran über 4 Proteinkomplexe (Komplexe I–IV) weitergeleitet, bevor sie unter Wasserbildung auf molekularen Sauerstoff übertragen werden. Bei diesem Elektronentransport wird die freie Energie der Elektronen von den Atmungskettenkomplexen genutzt, um Protonen von der Mitochondrienmatrix in den Intermembranraum zu transportieren. Dabei bildet sich ein **Protonengradient** über die innere Mitochondrienmembran, der letztendlich die Energie für die ATP-Bildung liefert: Die Protonen werden nämlich entlang des Gradienten über die ATP-Synthase wieder zurück in die Mitochondrienmatrix geschleust, was die ATP-Bildung aus ADP und anorganischem Phosphat antreibt. Diesen Prozess nennt man **oxidative Phosphorylierung**.

1.4.4 Pentosephosphatweg

Einen alternativen, in vielen Geweben vorkommenden oxidativen Abbauweg von Glukose stellt der Pentosephosphatweg dar. Er läuft im Zytosol ab und trägt seinen Namen aufgrund der Tatsache, dass als Zwischenprodukte Pentosephosphate auftreten. Auf diesem Weg wird beispielsweise Ribose-5-phosphat für die Nucleotidbiosynthese zur Verfügung gestellt. Außerdem dient der Pentosephosphatweg der Bereitstellung von **NADPH**, einem Reduktionsäquivalent, das für reduktive Biosynthesen benötigt wird.

Reaktionsschritte

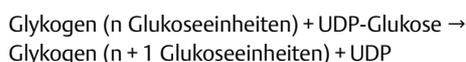
Die Reaktionsfolge beginnt beim Glukose-6-phosphat, das in der Hexokinase-reaktion der Glykolyse gebildet wird. Glukose-6-phosphat wird in 3 enzymatischen Schritten zur Pentose Ribulose-5-phosphat oxidiert und dekarboxyliert. 3 Moleküle Ribulose-5-phosphat werden schließlich in mehreren nicht oxidativen Umlagerungsreaktionen in die Endprodukte dieses Stoffwechselweges, nämlich Fruktose-6-phosphat und Glycerinaldehyd-3-phosphat überführt (zu den Einzelschritten des Pentose-phosphatwegs s. Lehrbücher der Biochemie). Diese stellen Zwischenprodukte der Glykolyse dar und können glykolytisch abgebaut werden. Fruktose-6-phosphat kann aber auch wieder zu Glukose-6-phosphat isomerisiert werden, das dann in einem erneuten Durchlauf durch den Pentosephosphatweg weiter oxidiert werden kann.

1.4.5 Glykogensynthese und Glykogenolyse

Glykogen ist ein verzweigtes Polymer des Brennstoffs Glukose und stellt einen wichtigen biologischen Energiespeicher dar. Das **Polysaccharid** wird mit Ausnahme der Erythrozyten im Zytosol aller Zellen gebildet, in besonderem Maße aber in Hepatozyten und Skelettmuskelzellen. Die Glykogenvorräte ermöglichen das Überstehen zeitlich begrenzter Hungerphasen sowie die Bewältigung von Stresssituationen, die meist mit einem erhöhten Glukosebedarf einhergehen. Im Glykogenmolekül sind die Glukoseeinheiten α -1,4-glykosidisch miteinander verknüpft. Alle 8–12 Glukoseeinheiten kommen außerdem α -1,6-glykosidische Bindungen vor, die für die Verästelung des Polymers sorgen.

Glykogensynthese

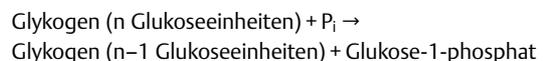
Das für die Glykogensynthese verantwortliche Enzym ist die Glykogensynthase. Diese kann jedoch keine Glukoseeinheiten de novo miteinander verknüpfen, sondern benötigt ein Startermolekül, das **Glykogenin**. Glykogenin ist ein Enzym, das sich selbst glykosylieren und bis zu 13 Glukoseeinheiten auf einen bestimmten Tyrosinrest seiner Polypeptidkette übertragen kann. An dieses Starterglykogen kann nun die Glykogensynthase Schritt für Schritt weitere Glukoseeinheiten anhängen. Die Glykogensynthase benötigt zudem aktivierte Glukose als Substrat. Ausgangspunkt für die Aktivierung der Glukose ist Glukose-6-phosphat. Dieses wird zu Glukose-1-phosphat isomerisiert. Glukose-1-phosphat reagiert nun in der UDP-Glukose-Pyrophosphorylase-Reaktion mit UTP unter Pyrophosphatabspaltung zu **UDP-Glukose**, die aktivierte Form der Glukose. Die Glykogenbiosynthese verläuft nach der Formel:



Die Glykogensynthese schließt nur lineare α -1,4-glykosidische Bindungen. Für die α -1,6-glykosidischen Verzweigungen ist ein weiteres Enzym, nämlich die Amylo-1,4-1,6-Transglykosylase, vonnöten. Diese zerschneidet das lineare Molekül alle 8–12 Glukoseeinheiten und hängt die abgeschnittenen Oligosaccharide seitlich an das lineare Molekül.

Glykogenabbau

Glykogen kann bei Bedarf mobilisiert werden. Für den Abbau des Glykogens ist die Glykogenphosphorylase zuständig. Sie spaltet α -1,4-glykosidische Bindungen phosphorolytisch nach der Formel:



Das dabei freigesetzte Glukose-1-phosphat kann wieder in Glukose-6-phosphat umgewandelt werden. Dank der Ausstattung mit Glukose-6-Phosphatase kann die Leber Glukose-6-phosphat dephosphorylieren und so Glukose an die Zirkulation abgeben. Auf diesem Weg kann die Leber alle anderen Gewebe und Organe im Bedarfsfall mit Glukose versorgen. Dies ist besonders für die obligat auf Glukose angewiesenen Gewebe von Bedeutung. Der Skelettmuskel kann aufgrund des Mangels an Glukose-6-Phosphatase keine Glukose freisetzen, sondern baut sein Glykogen zur Deckung des Eigenbedarfs ab. Die Glykogenphosphorylase ist nicht zur Spaltung von α -1,6-glykosidischen Bindungen imstande. Dies bewerkstelligt die Amylo-1,6-Glukosidase.

1.4.6 Glukoneogenese

Die Neusynthese von Glukose aus organischen Nichtkohlenhydratvorstufen findet in der Leber und zum Teil (ca. 20%) in den Nieren statt. Die Glukoneogenese wird von Laktat, Pyruvat, Oxalazetat, Glycerin und den **glukogenen Aminosäuren** gespeist (► Abb. 1.8). Wie die Glykolyse läuft sie im Zytosol ab und wird überwiegend von den Glykolyseenzymen katalysiert. Lediglich die irreversiblen Reaktionen von Hexokinase, Phosphofruktokinase und Pyruvatkinase werden durch andere, ebenfalls unumkehrbare enzymatische Schritte überbrückt (► Abb. 1.8).

Pyruvat und glukogene Aminosäuren

Die Rückführung von Pyruvat zu Phosphoenolpyruvat erfolgt mithilfe der Enzyme Pyruvatkarboxylase und Phosphoenolpyruvatkarboxykinase über die Zwischenstufe Oxalazetat. Fruktose-1,6-bisphosphat wird mittels Fruktose-1,6-Bisphosphatase zu Fruktose-6-phosphat und Glukose-6-phosphat mithilfe der Glukose-6-Phosphatase zu Glukose dephosphoryliert. Viele glukogene Aminosäuren (Arginin, Glutamat, Glutamin, Histidin, Prolin, Isoleucin, Methionin, Valin, Aspartat, Asparagin, Phenylalanin,

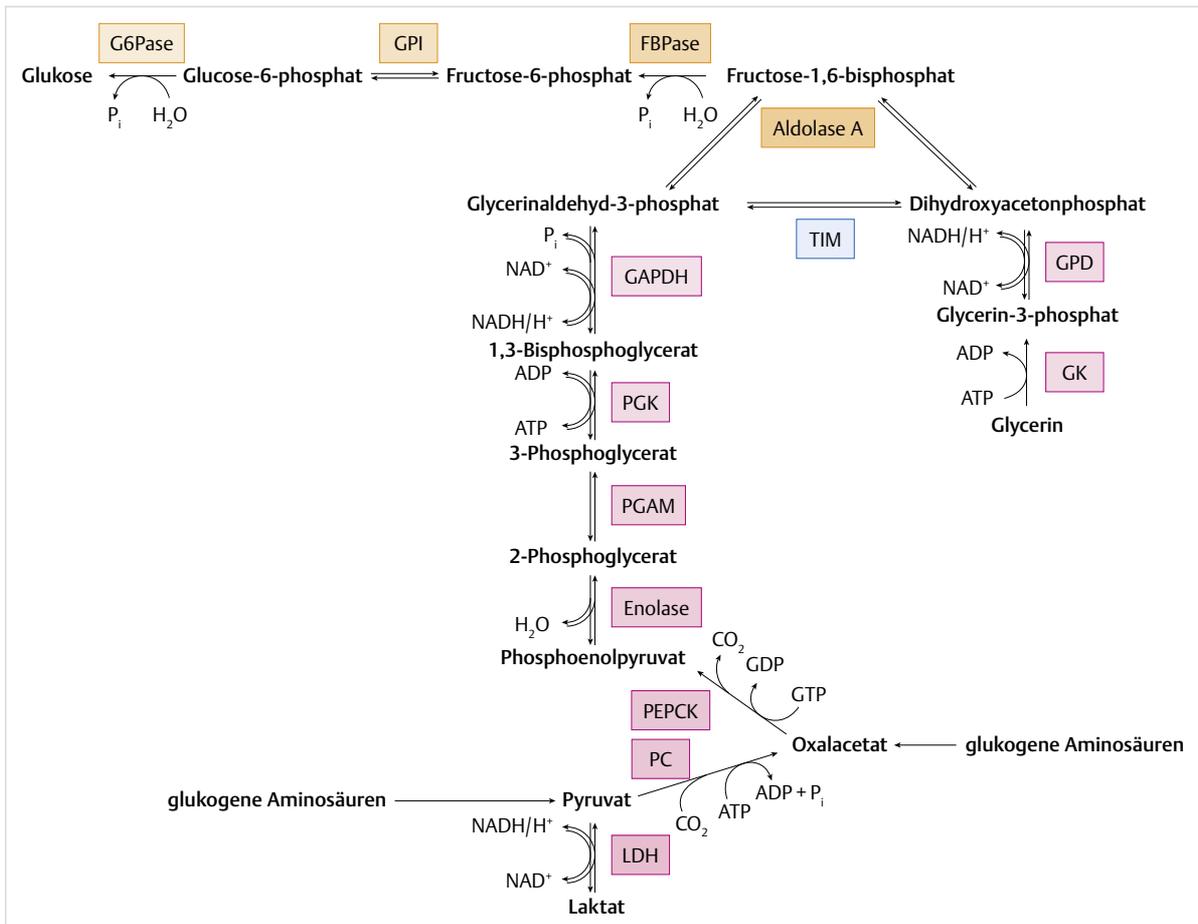


Abb. 1.8 Reaktionen der Glukoneogenese. LDH: Laktatdehydrogenase, PC: Pyruvatcarboxylase, PEPC: Phosphoenolpyruvatcarboxylase, PGAM: Phosphoglyceratmutase, PGK: Phosphoglyceratkinase, GAPDH: Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase, TIM: Triosephosphatisomerase, FBPase: Fructose-1,6-Bisphosphatase, GPI: Glucose-6-phosphat-Isomerase, G6Pase: Glucose-6-Phosphatase, GK: Glycerinkinase, GPD: Glycerin-3-phosphat-Dehydrogenase.

Tyrosin) liefern bei ihrem Abbau Oxalacetat, andere glukogene Aminosäuren (Alanin, Glycin, Serin, Threonin, Cystein, Tryptophan) werden in Pyruvat überführt.

Glycerin

Glycerin, das hauptsächlich aus der Lipolyse des Fettgewebes stammt, wird über folgende zwei Reaktionen in die Glukoneogenese eingeschleust: Die Glycerinkinase phosphoryliert Glycerin zu Glycerin-3-phosphat, das mittels Glycerin-3-phosphat-Dehydrogenase zu Dihydroxyacetonphosphat oxidiert wird.

Die Glukoneogenese ist energieaufwendig, und die Synthese eines Moleküls Glukose kostet je nach Substrat 2 (Glycerin), 4 (Oxalacetat, oxalacetatliefernde Aminosäuren) oder 6 (Laktat, Pyruvat, pyruvatliefernde Aminosäuren) ATP-Moleküle.

1.4.7 Fruktosestoffwechsel

Der Mensch nimmt Zucker meist in Form von Saccharose (Rohrzucker, Rübenzucker, Obst) zu sich. Saccharose ist ein Disaccharid aus Glukose und Fruktose, das im Intestinaltrakt durch die Saccharase hydrolysiert wird. Glukose und Fruktose werden vom Darm resorbiert und gelangen über die Pfortader zur Leber. Dort kann Fruktose über mehrere Reaktionswege in die Glykolyse eingeschleust werden. ► Abb. 1.9 gibt einen Überblick über die wichtigsten Wege des Fruktoseabbaus in der Leber.

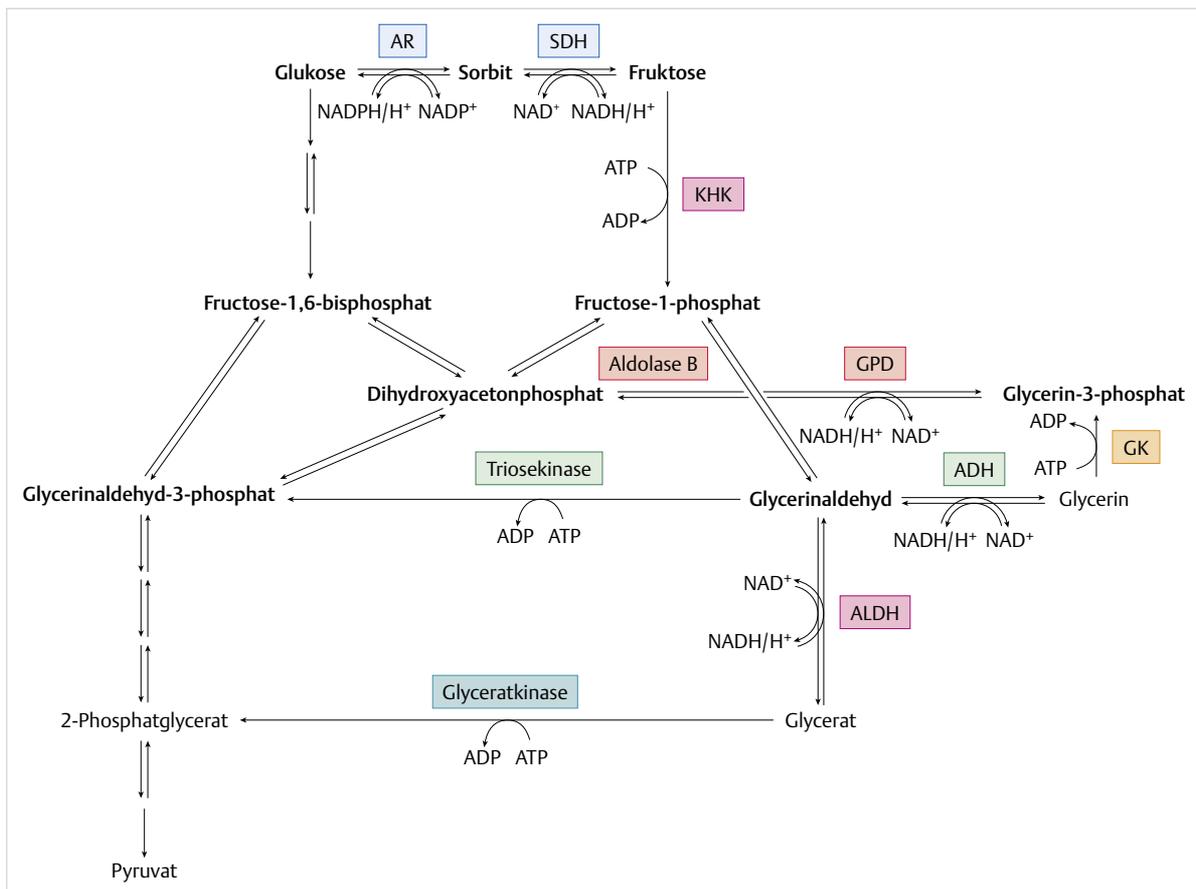


Abb. 1.9 Reaktionen des Fruktoseabbaus. Auf der linken Abbildungshälfte sind die Reaktionen der Glykolyse schematisch dargestellt, auf der rechten Seite sind die Reaktionen des Fruktosestoffwechsels beschrieben. AR: Aldosereduktase, SDH: Sorbitdehydrogenase, KHK: Ketohehexokinase, ADH: Alkoholdehydrogenase, ALDH: Aldehyddehydrogenase, GK: Glycerinkinase, GPD: Glycerin-3-phosphat-Dehydrogenase.

1.5 Grundzüge des Lipidstoffwechsels

Die Lipide sind eine sehr heterogene Gruppe von Verbindungen, die sich durch eine gute Löslichkeit in organischen und eine schlechte Löslichkeit in wässrigen Lösungsmitteln auszeichnen. Zu ihnen zählen unter anderem die Fettsäuren und Eicosanoide, die Steroide und die durch Veresterung zusammengesetzten Azyglycerine, Phosphoglyceride, Sphingolipide und Cholesterinester.

Fettsäuren sind hoch energetische Brennstoffe, die vornehmlich im Fettgewebe, aber auch in Leber und Muskel (ektopes Fett), als **Triacylglycerine** (Triglyceride) gespeichert werden und in Zeiten der Nahrungskarenz mobilisiert werden können. Im Hungerzustand und bei absolutem Insulinmangel führt ihr verstärkter Abbau in der Leber zur Akkumulation von Azetyl-KoA, das dort zur Synthese von Ketonkörpern verwendet wird. Ketonkörper sind im Gegensatz zu den Fettsäuren wasserlösliche, gut transportierbare Brennstoffe, die vor allem der Einspa-

rung von Glukose dienen. Fettsäuren und die von ihnen abgeleiteten **Eicosanoide** besitzen auch hormonelle Eigenschaften.

Cholesterin ist ein essenzieller Bestandteil aller zellulären Membranen, der für die Membranfluidität verantwortlich ist. Es ist außerdem Ausgangspunkt für die Synthese der Steroidhormone und Gallensäuren. Nach Kondensation mit Fettsäuren kann Cholesterin von vielen Zellen intrazellulär als Cholesterinester gespeichert werden. Eine übermäßige Ablagerung von Cholesterinestern in subendothelialen Makrophagen (Schaumzellen) gilt als frühes Anzeichen atherosklerotischer Gefäßveränderungen.

Die **Phosphoglyceride** und **Sphingolipide** sind amphiphile Moleküle mit hydrophilen Kopfgruppen und hydrophoben Fettsäureresten, die sich gerne zu Lipiddoppelschichten zusammenlagern und deshalb wichtige Bestandteile aller Biomembranen darstellen.

1.5.1 Transport der Lipide im Blut

Da Lipide von Natur aus wasserunlöslich sind, stellt ihr Transport im Blut den Körper vor gewisse Aufgaben. So synthetisiert und sezerniert die Leber große Mengen des Proteins **Serumalbumin**, das unter anderem der Bindung und dem Transport der im Zuge der Fettgewebslipolyse freigesetzten Fettsäuren dient.

Chylomikronen

Nahrungslipide werden im Darm mithilfe der Gallensäuren mizellär resorbiert. Die duodenalen Enterozyten bilden dann aus den resorbierten Nahrungslipiden, Phospholipiden und den Strukturproteinen Apolipoprotein A-I und Apolipoprotein B₄₈ die triazylglycerinreichen Chylomikronen, komplexe Lipoproteinpartikel mit hydrophiler Oberfläche, die dem Transport der Nahrungslipide über Lymphe und Blut hin zu den peripheren Geweben dienen. Dort werden die Triazylglycerine der Chylomikronen von der an der Kapillarwand verankerten **Lipoproteinlipase** gespalten. Die Spaltprodukte, nämlich Glycerin und Fettsäuren, werden freigesetzt und von den Zellen aufgenommen. Die Chylomikronenreste werden zur Leber transportiert und dort metabolisiert.

VLDL, LDL und HDL

Die als VLDL (very-low-density lipoproteins) bezeichneten Lipoproteine mit ihrem Hauptstrukturprotein Apolipoprotein B₁₀₀ entstehen in der Leber und dienen primär dem Transport der in der Leber synthetisierten Triazylglycerine zu den extrahepatischen Geweben. Der Abbau der VLDL durch die Lipoproteinlipase liefert die als IDL (intermediate-density lipoproteins) bezeichneten Lipoproteine, die von der Leber aufgenommen werden und zur Synthese der LDL (low-density lipoproteins) verwendet werden. Die LDL, die als Strukturprotein fast ausschließlich das Apolipoprotein B₁₀₀ enthalten, sind besonders reich an Cholesterin und Cholesterinestern und versorgen die extrahepatischen Gewebe mit dem in der Leber synthetisierten Cholesterin. Die LDL werden in den Zielorganen von einem spezifischen Membranrezeptor gebunden, durch Endozytose aufgenommen und lysosomal abgebaut. Im Darm und in der Leber werden die HDL (high-density lipoproteins) genannten Apolipoprotein-A-I- und -A-II-reichen Lipoproteine gebildet. Diese können mithilfe der Lecithin-Cholesterin-Azyltransferase Cholesterin aus den Zellmembranen der extrahepatischen Gewebe aufnehmen. Die HDL dienen so dem Cholesterintransport von den extrahepatischen Geweben hin zur Leber (reverser Cholesterintransport), wo das angelieferte Cholesterin letztlich zu **Gallensäuren** metabolisiert und ausgeschieden wird.

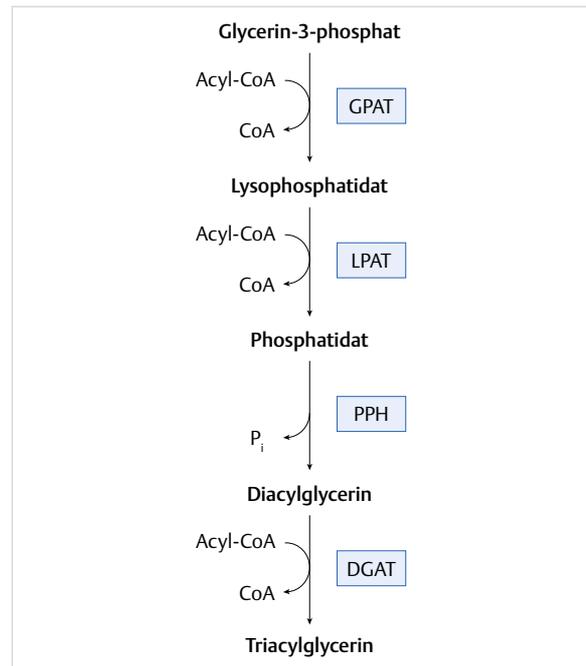
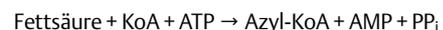


Abb. 1.10 Reaktionen der Triazylglyzerinbiosynthese. GPAT: Glycerin-3-phosphat-Azyltransferase, LPAT: Lysophosphatidat-Azyltransferase, PPH: Phosphatidat-Phosphohydrolase und DGAT: Diacylglycerin-Azyltransferase.

1.5.2 Triazylglyzerinbiosynthese

Fettsäuren können bei Brennstoffüberschuss in vielen Geweben als Triazylglycerine gespeichert werden. Im besonderen Maße ist hierzu das Fettgewebe befähigt. Der Reaktionsweg der Triazylglyzerinbiosynthese ist in ► Abb. 1.10 dargestellt. Formal werden dabei alle 3 OH-Gruppen des Glycerins mit Fettsäuren verestert. Hierfür müssen jedoch sowohl Glycerin als auch die 3 Fettsäuren in metabolisch aktivierter Form, nämlich als Glycerin-3-phosphat und als **Azyl-KoA** vorliegen. Glycerin-3-phosphat kann mithilfe der Glycerin-3-phosphat-Dehydrogenase aus Dihydroxyazetonphosphat gewonnen werden. Die Fettsäuren werden in der Azyl-KoA-Synthetase-Reaktion mit ATP und KoA nach folgender Gleichung aktiviert:



Die enzymatische Ausstattung für die Triazylglyzerinsynthese befindet sich im ER. Im ersten Schritt, der von der Glycerin-3-phosphat-Azyltransferase katalysiert wird, reagiert Glycerin-3-phosphat mit Azyl-KoA zu Lysophosphatidat. Die Lysophosphatidat-Azyltransferase verestert dann die zweite freie OH-Gruppe des Glycerin-3-phosphats mit einem weiteren Azyl-KoA, wobei Phosphatidat entsteht. Nach Abspaltung des Phosphats durch die Phosphatidat-Phosphohydrolase entsteht Diacylglycerin, das mit einem dritten Azyl-KoA in der Diacylglycerin-Azyltransferase-Reaktion zu Triacylglycerin reagiert.

1.5.3 Lipolyse

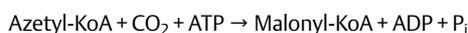
Fettsäuren können bei Brennstoffbedarf aus den Speichertriazylglyzerinen durch Lipolyse mobilisiert werden. Hierfür stehen drei Enzyme, sog. **Lipasen**, zur Verfügung. Das Enzym, welches nur Triazylglyzerin als Substrat erkennt und daher die erste Fettsäure aus dem Triazylglyzerin durch Hydrolyse freisetzt, ist die ATGL (adipose triglyceride lipase). Dabei entsteht Diazylglyzerin. Die ATGL ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym dieses Abbauwegs. Die hormonsensitive Lipase (HSL) spaltet vorzugsweise Diazylglyzerin und setzt neben einer weiteren Fettsäure Monoazylglyzerin frei. Monoazylglyzerin wird schließlich von der Monoazylglyzerinlipase hydrolysiert, wobei als Endprodukte eine Fettsäure und Glycerin entstehen.

1.5.4 Fettsäurebiosynthese

Da Fettsäuren wesentliche Bestandteile der Membranlipide darstellen und die Membranlipide wie alle Biomoleküle einem stetigen Auf- und Abbau unterliegen, ist es für jede Körperzelle überlebensnotwendig, selbst in Zeiten längerer Nahrungskarenz Fettsäuren de novo synthetisieren zu können.

Fettsäuresynthese

Die Synthese der Fettsäuren findet an einem zytosolischen Multienzymkomplex, der Fettsäuresynthese, statt und benötigt Azetyl-KoA, Malonyl-KoA und NADPH. Malonyl-KoA wird in der geschwindigkeitsbestimmenden Azetyl-KoA-Karboxylase-Reaktion aus Azetyl-KoA und CO₂ gebildet, gemäß der Formel:



Die Fettsäuresynthese beginnt mit der kovalenten Bindung eines vom Azetyl-KoA stammenden Azetylrests an eine sog. **zentrale SH-Gruppe** einer Phosphopantetheinseitenkette des Enzyms. In einer Umesterungsreaktion wird dieser Azetylrest auf eine zweite, die sog. **periphere SH-Gruppe** übertragen, die zu einem reaktiven Cysteinrest des Enzyms gehört. Dabei wird die zentrale SH-Gruppe frei und bindet nun einen vom Malonyl-KoA stammenden Malonylrest. Im nächsten Schritt wird der Azetylrest der peripheren SH-Gruppe auf den Malonylrest der zentralen SH-Gruppe übertragen. Dabei wird die Carboxylgruppe des Malonylrests als CO₂ abgespalten, und ein Azetazetylrest entsteht. Dieser Rest wird durch NADPH-abhängige Reduktion, anschließende Dehydratisierung und eine nochmalige NADPH-abhängige Reduktion in einen Butyrylrest überführt. Dieser wird auf die freie periphere SH-Gruppe übertragen, sodass die zentrale SH-Gruppe wieder einen neuen Malonylrest aufnehmen kann. Durch Übertragung des Butyrylrests auf den Malonylrest (wieder unter CO₂-Abspaltung) wird die Azylkette um zwei C-Atome verlängert. Diese Reaktions-

folge setzt sich zyklisch solange fort, bis Azylreste mit Kettenlängen von 16 C-Atomen entstehen. An dieser Stelle kommt die Fettsäuresynthese aus sterischen Gründen zum Erliegen. Die Azylreste werden schließlich von der Fettsäuresynthase abhydrolysiert.

Verlängerung und Doppelbindungen

Fettsäuren mit einer Kettenlänge von über 18 C-Atomen entstehen mithilfe ER-ständiger **Elongasen**. Diese verlängern die Fettsäurekette um jeweils zwei C-Atome in einer Reaktionsfolge, die einem Zyklus der Fettsäuresynthesereaktion entspricht. Mithilfe der ebenfalls im ER lokalisierten **Desaturasen** können aus den gesättigten Fettsäuren ungesättigte hergestellt werden. Dabei können menschliche (und tierische) Zellen nur Doppelbindungen zwischen der Carboxylgruppe und dem neunten C-Atom einführen. Fettsäuren mit Doppelbindungen jenseits des neunten C-Atoms können ausschließlich von Pflanzen gebildet werden und sind deshalb für den Menschen essenziell.

1.5.5 Fettsäureoxidation

Fettsäuren sind hoch energetische Brennstoffe, und der Abbau von einem Molekül Palmityl-KoA liefert 14 Reduktionsäquivalente, die an der Atmungskette unter ATP-Bildung reoxidiert werden.

Da die Oxidation der Fettsäuren in der Mitochondrienmatrix stattfindet, müssen die metabolisch zu Azyl-KoA aktivierten Fettsäuren zuerst ins Mitochondrium transportiert werden. Hierfür steht das **Carnitin-Carriersystem** zur Verfügung. Azyl-KoA kann durch Poren in der äußeren Mitochondrienmembran in den Intermembranraum diffundieren. Dort wird der Azylrest mithilfe von Carnitin-Azyltransferasen auf Carnitin übertragen. Der Carnitin-Azylcarnitin-Transporter der inneren Mitochondrienmembran schleust dann Azylcarnitin im Antiport mit Carnitin zur mitochondrialen Matrixseite. Dort wird der Azylrest mithilfe von Carnitin-Azyltransferasen wieder auf KoA übertragen.

Der **Abbau geradzahliger Azyl-KoA** zu Azetyl-KoA findet in vier sich zyklisch wiederholenden Schritten statt, wie in ► Abb. 1.11 dargestellt.

- 1. Schritt: Zuerst wird Azyl-KoA mithilfe der Azyl-KoA-Dehydrogenase FAD-abhängig zum trans- Δ^2 -Enoyl-KoA oxidiert.
- 2. Schritt: An dieses Zwischenprodukt wird nun in der Enoyl-KoA-Hydratase-Reaktion Wasser angelagert und es entsteht L-3-Hydroxyazyl-KoA.
- 3. Schritt: Dieses wird mittels Hydroxyazyl-KoA-Dehydrogenase NAD⁺-abhängig zu 3-Ketoazyl-KoA oxidiert.
- 4. Schritt: Die 3-Ketothiolase spaltet schließlich mit KoA vom Carboxylende des Azyl-KoA-Rests her thio-lytisch Azetyl-KoA ab.

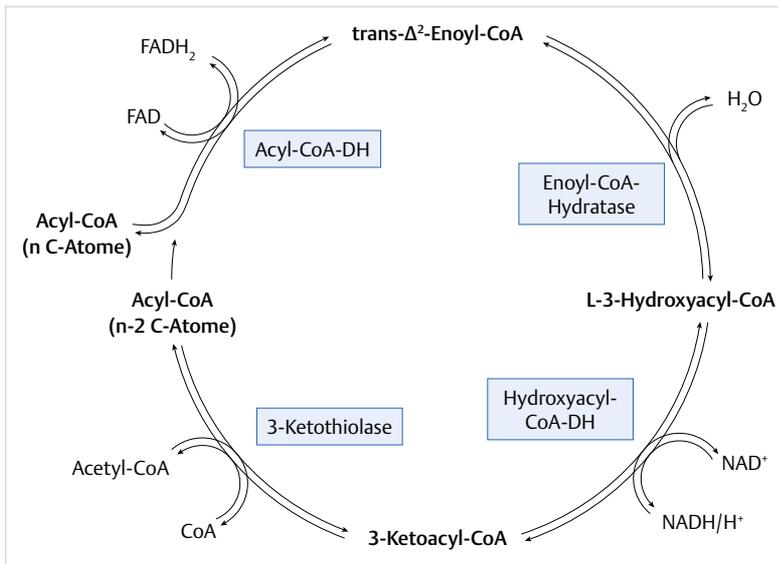


Abb. 1.11 Reaktionen der β -Oxidation der Fettsäuren. Acyl-CoA-DH: Acyl-CoA-Dehydrogenase, Enoyl-CoA-DH: Enoyl-CoA-Dehydrogenase, Hydroxyacyl-CoA-DH: Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase.

Das auf diese Weise um zwei C-Atome verkürzte Acyl-CoA geht dann einen weiteren Reaktionszyklus ein. Da die Abspaltung des C2-Körpers Acetyl-CoA am β -C-Atom des Acylrests erfolgt, wird diese Art der Oxidation auch **β -Oxidation** genannt.

Ungeradzahlige Fettsäuren werden analog abgebaut, wobei der letzte Schritt Acetyl-CoA und Propionyl-CoA liefert. Propionyl-CoA wird mittels Propionyl-CoA-Karboxylase zu Methylmalonyl-CoA karboxyliert, das durch Umlagerungsreaktionen in Succinyl-CoA, ein Zwischenprodukt des Zitratzyklus, überführt werden kann.

Natürlich vorkommende **ungesättigte Fettsäuren** weisen Doppelbindungen in cis-Stellung auf. Ihr β -oxidativer Abbau liefert Zwischenprodukte, die von den oben genannten β -Oxidationsenzymen nicht ohne weiteres verstoffwechselt werden können. Für den weiteren Abbau der cis- Δ^3 - und cis- Δ^4 -Zwischenprodukte ist eine Umwandlung in abbaubare trans-Zwischenprodukte vonnöten, wofür entsprechende Hilfsenzyme in der Mitochondrienmatrix zur Verfügung stehen.

Ketonkörpersynthese

Eine besondere Rolle spielt der Fettsäureabbau in der Leber. Wenn dort durch gesteigerte β -Oxidation mehr Acetyl-CoA gebildet wird, als im Zitratzyklus weiter verstoffwechselt werden kann, synthetisiert die Leber Ketonkörper. Die Ketonkörpersynthese geht dabei von Acetyl-CoA und Acetoacetyl-CoA aus, die in der β -Hydroxymethylglutaryl-(HMG-)CoA-Synthase-Reaktion zum Kondensationsprodukt **HMG-CoA** reagieren. In der HMG-CoA-Lyase-Reaktion entsteht nach Acetyl-CoA-Abspaltung Acetoacetyl-CoA. Aus diesem geht durch spontane Dekarboxylierung Acetoacetyl-CoA hervor oder durch enzymatische Reduktion mittels β -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase das β -Hydroxybutyrat. Acetoacetyl-CoA, Acetoacetyl-CoA und β -Hydroxybutyrat

werden von der Leber ins Blut abgegeben und dienen in vielen Geweben als Brennstoffe.

1.5.6 Stoffwechsel der Membranlipide

Bei den Membranlipiden kann man Phosphoglyceride von Sphingolipiden unterscheiden.

Die **Phosphoglyceride** umfassen Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin und Phosphatidylinositol und leiten sich vom Glycerin ab. Bei ihnen sind die zentrale und eine der beiden endständigen OH-Gruppen des Glycerinmoleküls mit je einer Fettsäure verestert und die dritte OH-Gruppe mit einer hydrophilen Kopfgruppe (Phosphorylcholin, Phosphorylethanolamin bzw. Phosphorylinositol). Ihr Abbau durch spezifische **Phospholipasen** führt zur Freisetzung von Second-Messenger-Molekülen (IP_3 , Diacylglycerin) oder von Arachidonsäure, dem Ausgangspunkt der Eicosanoidsynthese.

Zentraler Baustein der **Sphingolipide** ist das Ceramid, das formal aus der Kondensation von Palmitat, Serin und einer beliebigen zweiten Fettsäure hervorgeht. Auch Ceramid zählt zu den biologisch aktiven Substanzen mit Second-Messenger-Charakter.

1.5.7 Cholesterinstoffwechsel

Die Biosynthese des Cholesterins findet an der ER-Membran statt und geht von **HMG-CoA** aus. HMG-CoA wird nun aber nicht wie bei der Ketonkörpersynthese durch die HMG-CoA-Lyase gespalten, sondern in der geschwindigkeitsbestimmenden HMG-CoA-Reduktase-Reaktion unter CoA-Abspaltung zu Mevalonat reduziert. Mevalonat wird durch die Mevalonatkinase zum 5-Phosphomevalonat phosphoryliert, und 5-Phosphomevalonat wird durch die Phosphomevalonatkinase zu 5-Pyrophosphomevalonat phosphoryliert. Die Pyrophosphomevalonat-Dekar-

boxylase-Reaktion liefert schließlich die Isoprenform Isopentenylpyrophosphat, die in das Isomer Dimethylallylpyrophosphat überführt werden kann. Aus drei dieser reaktiven Isoprenreste entsteht nun durch Kopf-Schwanz-Kondensation das lineare Isoprenoid Farnesylpyrophosphat. Zwei Farnesylpyrophosphat-Moleküle reagieren dann in einer Kopf-Kopf-Kondensation zum linearen Isoprenoid Squalen, aus dem in 21 weiteren enzymatischen Schritten das Cholesterin entsteht.

1.6 Regulation des Energiestoffwechsels

Um die Körperzellen je nach Bedarf mit ausreichenden Mengen an Brennstoffen (Glukose, Fettsäuren, Ketonkörper) versorgen zu können, muss sich der Organismus flexibel auf die sich ständig ändernden Umweltbedingungen einstellen. Dies gilt insbesondere für den Wechsel zwischen Nahrungsaufnahme und Nahrungskarenz sowie zwischen Ruhephasen und Phasen körperlicher Anstrengung oder Stress.

Wie wichtig beispielsweise die **Glukosehomöostase** ist, zeigt sich daran, dass ein Abfall der Blutglukosekonzentration unter 3 mmol/l (Hypoglykämie) – Spiegel, die bei der Behandlung von Menschen mit Diabetes mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen auftreten können – bereits zu Ausfallerscheinungen im Zentralnervensystem führt. Andererseits kann eine chronische Erhöhung der Blutglukosekonzentration (Hyperglykämie) zu Koma und Tod führen. Der Organismus hat mehrere wirkungsvolle Regulationsmechanismen entwickelt, um diesen Stoffwechselentgleisungen entgegenzuwirken. Angriffspunkt dieser Mechanismen sind die Enzyme, die den Energiestoffwechsel katalysieren. Diese werden auf Ebene der Enzymmenge durch Änderung ihrer Expression oder auf Ebene der Enzymaktivität reguliert. Die Enzymaktivität kann allosterisch oder durch kovalente Enzymmodifikation reguliert werden. Der häufigste Fall der Enzymmodifikation ist die reversible Phosphorylierung.

1.6.1 Regulation der Glykolyse und der Glukoneogenese

Hormonelle Regulation

Glykolyse und Glukoneogenese stehen unter hormoneller Kontrolle. Insulin und die insulinantagonistischen Hormone Glukagon, Adrenalin, Noradrenalin und Kortisol regulieren die Expression der glykolytischen und der glukoneogenen Schlüsselenzyme in gegenläufiger Weise (► Tab. 1.1).

Merke

Insulin fördert die Glykolyse in allen insulinempfindlichen Geweben und hemmt die hepatische Glukoneogenese, während die insulinantagonistischen Hormone in vielen Geweben die Glykolyse inhibieren und in der Leber die Glukoneogenese stimulieren.

Fruktose-2,6-bisphosphat und Tandemenzym

Eine zweite wichtige Stufe der Regulation von Glykolyse und Glukoneogenese in der Leber stellt die gegenläufige Regulation von Phosphofruktokinase und Fruktose-1,6-Bisphosphatase durch den allosterischen Regulator Fruktose-2,6-bisphosphat dar. Fruktose-2,6-bisphosphat aktiviert die Phosphofruktokinase und hemmt die Fruktose-1,6-Bisphosphatase. Es entsteht mithilfe der Fruktose-6-phosphat-2-Kinase aus Fruktose-6-phosphat und wird durch die Fruktose-2,6-Bisphosphatase wieder zu Fruktose-6-phosphat hydrolysiert. Beide enzymatischen Aktivitäten sind Eigenschaften eines Enzyms, des sog. Tandemenzyms. Welche der beiden Eigenschaften gerade aktiv ist, hängt vom Phosphorylierungszustand des Tandemenzyms ab: Im dephosphorylierten Zustand ist die Fruktose-6-phosphat-2-Kinase aktiv, während im phosphorylierten Zustand die Fruktose-2,6-Bisphosphatase aktiv ist. Phosphoryliert wird das Tandemenzym an einem Serinrest durch die **Proteinkinase A (PKA)**, die durch cAMP aktiviert wird.

Tab. 1.1 Hormonelle Regulation der Expression glykolytischer und glukoneogener Schlüsselenzyme.

Enzyme	Insulin	Glukagon und Katecholamine	Glukokortikoide
Glukokinase	↑	↓	–
Phosphofruktokinase	↑	↓	–
Pyruvatkinase	↑	↓	–
Pyruvatkarboxylase	↓	–	–
Phosphoenolpyruvatkarboxykinase	↓	↑	↑
Fruktose-1,6-Bisphosphatase	↓	–	↑
Glukose-6-Phosphatase	↓	–	↑

Auf diese Weise führen Glukagon und die Katecholamine, die alle den cAMP-Weg stimulieren, zu einem Abfall der Fruktose-2,6-bisphosphat-Konzentration und damit zur Hemmung der Glykolyse und Beschleunigung der Glukoneogenese. Insulin hingegen wirkt antagonistisch, indem es durch Aktivierung einer cAMP-spezifischen **Phosphodiesterase** die intrazellulären cAMP-Spiegel sinken lässt, was die Synthese von Fruktose-2,6-bisphosphat fördert. Auf diese Weise fördert Insulin den Durchsatz durch die Glykolyse und hemmt die Glukoneogenese. In den extrahepatischen Geweben stimuliert Fruktose-2,6-bisphosphat die Glykolyse ebenfalls. Seine Bildung ist jedoch *vice versa* reguliert. Die Phosphorylierung des Tandemenzyms dieser Gewebe aktiviert die Fruktose-6-phosphat-2-Kinase und inhibiert die Fruktose-2,6-Bisphosphatase. Dies ermöglicht in Stresssituationen eine katecholaminvermittelte glykolytische Energiegewinnung in den extrahepatischen Geweben. Die Phosphofruktokinase fungiert zudem als Sensor der zellulären Energieladung: Hohe ATP- und Zitrat Spiegel hemmen, hohe ADP- und AMP-Spiegel aktivieren das Enzym allosterisch.

1.6.2 Regulation der Glykogensynthese und der Glykolyse

Auch Glykogensynthese und Glykogenabbau werden hormonell reguliert.

Glukagon und die Katecholamine aktivieren über den cAMP-Weg die PKA. Diese phosphoryliert die Glykogensynthese an einem spezifischen Serinrest. Hierdurch wird die Glykogensynthese in eine inaktive Konformation überführt. Außerdem phosphoryliert die PKA die Phosphorylasekinase, wodurch diese aktiviert wird und nun ihrerseits die Glykogenphosphorylase phosphoryliert. Die phosphorylierte Glykogenphosphorylase ist aktiv. Auf diese Weise initiieren Glukagon und die Katecholamine die Mobilisierung des Brennstoffs Glukose aus Glykogen.

Insulin hingegen bewirkt ein Sinken der intrazellulären cAMP-Spiegel, in dessen Folge sowohl die Phosphorylasekinase als auch die Glykogenphosphorylase ihre dephosphorylierten inaktiven Formen annehmen. Gleichzeitig inhibiert Insulin die Glykogensynthesekinase 3, wodurch eine Inaktivierung der Glykogensynthese durch Phosphorylierung verhindert wird. Auf diese Weise fördert Insulin die Glykogensynthese.

1.6.3 Regulation der Lipogenese, Lipolyse und Fettsäurebiosynthese

Lipogenese

Angriffspunkt bei der Regulation der Lipogenese ist das Schlüsselenzym der Triacylglycerinbiosynthese Glycerin-3-phosphat-Azyltransferase. Glukagon und die Katecholamine hemmen das Enzym durch PKA-abhängige Phosphorylierung. Als natürlicher Gegenspieler dieser Hormone aktiviert Insulin das Enzym, indem es die intrazellulären

cAMP-Spiegel senkt und damit die PKA inaktiviert. Somit blockieren Glukagon und die Katecholamine die Lipogenese, während Insulin lipogen wirkt. Außerdem induziert Insulin die Expression der Glycerin-3-phosphat-Azyltransferase.

Lipolyse

Die Lipolyse wird auf Ebene der HSL reguliert. Diese wird durch PKA-abhängige Phosphorylierung aktiviert. Eine Senkung der intrazellulären cAMP-Konzentration blockiert diesen Prozess. Hierauf beruht der lange bekannte antilipolytische Effekt des Insulins. Diese rasche Insulinwirkung wird zudem durch eine insulinabhängige Hemmung der ATGL-Expression unterstützt.

Fettsäurebiosynthese

Insulin nimmt an mehreren Stellen Einfluss auf die Fettsäurebiosynthese: Es überführt die Pyruvatdehydrogenase in eine dephosphorylierte aktive Form, was zur vermehrten Bereitstellung des Substrats Azetyl-KoA führt, und es induziert die Expression der Schlüsselenzyme Azetyl-KoA-Karboxylase und Fettsäuresynthase. Die cAMP-erhöhenden Hormone Glukagon, Adrenalin und Noradrenalin reprimieren die Expression der Fettsäuresynthase. Im Sinne einer negativen Rückkoppelung hemmen langkettige Azetyl-KoA die Expression der Azetyl-KoA-Karboxylase. Zudem inhibieren sie die Aktivität des Enzyms allosterisch.

1.6.4 Regulation des Zitratzyklus und der oxidativen Phosphorylierung

Der **Zitratzyklus** wird in erster Linie allosterisch reguliert. Eine Schlüsselrolle nimmt dabei die Pyruvatdehydrogenase ein, die das Substrat für den Zitratzyklus, nämlich Azetyl-KoA liefert. Azetyl-KoA und NADH als Endprodukte der durch die Pyruvatdehydrogenase katalysierten Reaktion hemmen das Enzym, Pyruvat, ADP und Pyrophosphat aktivieren es. Häuft sich Azetyl-KoA in Folge gesteigerter Fettsäureoxidation an, werden auf diesem Weg die Pyruvat- und damit die Kohlenhydratoxidation gedrosselt.

Auch eine Anhäufung von NADH bewirkt, dass der Zitratzyklus nicht mehr auf diesem Weg mit Azetyl-KoA gespeist wird. Da sich NADH unter anaeroben Bedingungen anhäuft, kommt so bei Erlahmen der Atmungskette auch der Zitratzyklus zum Erliegen. NADH ist außerdem ein wirkungsvoller allosterischer Inhibitor der Isozitratdehydrogenase. ATP als Signal für eine hohe Energieladung der Zelle hemmt die Zitratsynthase und die Isozitratdehydrogenase, ADP als Anzeichen einer niedrigen Energieladung aktiviert die Isozitratdehydrogenase. Auch die Succinatdehydrogenase wird allosterisch reguliert: Succinat und Fumarat aktivieren, Oxalacetat hemmt das Enzym.

Oxidative Phosphorylierung und Atmungskette laufen grundsätzlich nur unter aeroben Bedingungen ab. In Gegenwart von Sauerstoff können aber auch das Substratangebot (z. B. Succinat) und die ADP-Konzentration limitierend für die Atmungsgeschwindigkeit werden. Im braunen Fettgewebe kann die Atmungskette von der oxidativen Phosphorylierung entkoppelt werden. Durch Induktion des **Thermogenins**, eines Protonentransportproteins der inneren Mitochondrienmembran, können unter Umgehung der ATP-Synthase Protonen vom Intermembranraum zurück in die Mitochondrienmatrix gepumpt werden. In der Folge stoppt die ATP-Synthase, während die Atmungskette weiter läuft. Dieser Mechanismus dient primär der Wärmebildung.

1.6.5 AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) – Schalter zwischen Katabolismus und Anabolismus

Seit Langem ist bekannt, dass im arbeitenden Skelettmuskel energieliefernde Prozesse wie Glykogenabbau, Glukose- und Fettsäureoxidation aktiviert werden. Darüber hinaus wird die Glukoseaufnahme gesteigert, die durch eine insulinunabhängige Translokation des GLUT-4 an die Plasmamembran vermittelt wird. Die ubiquitäre AMPK, die aus einer katalytischen α -Untereinheit und den beiden regulatorischen β - und γ -Untereinheiten besteht, ist der wichtigste Mediator der metabolischen Homöostase in der Zelle, der sowohl Sensor- als auch Effektorsystem in einem Molekülkomplex integriert [11].

Aktivierung

Die AMPK wird einerseits durch Phosphorylierung eines Threoninrests und andererseits durch Bindung des energiearmen AMP an die γ -Untereinheit aktiviert (► Abb. 1.12) [11]. Da bei Energieverbrauch die zelluläre AMP-Konzentration auf Kosten der ATP-Konzentration ansteigt, wird die AMPK unter diesen Bedingungen aktiv. Zusätzlich hemmt AMP die Dephosphorylierung, während ATP die Phosphorylierung hemmt. Über diese Mechanismen „misst“ die AMPK außerordentlich effektiv, sensitiv und schnell den zellulären Energiestatus und aktiviert gleichzeitig durch spezifische Phosphorylierung von Schlüsselenzymen eine Reihe von energieliefernden Stoffwechselwegen bzw. hemmt energieverbrauchende anabole Stoffwechselwege.

Darüber hinaus wird die AMPK durch eine Ca^{2+} /Calmodulin-abhängige Proteinkinase-Kinase (CAMKK) und durch die Kinase LKB1, die durch erhöhte AMP-Spiegel aktiviert wird, phosphoryliert und so aktiviert.

Wirkungen

Die aktivierte AMPK reduziert nun durch Phosphorylierung der HMG-KoA-Reduktase die Cholesterinsynthese, durch Phosphorylierung der Azetyl-KoA-Karboxylase die

Fettsäuresynthese und durch Phosphorylierung weiterer Substrate die Glukoneogenese und Glykogensynthese. Gleichzeitig werden die zelluläre Glukoseaufnahme, die Glykolyse und die Mitochondrienbiogenese gesteigert.

Darüber hinaus scheint die AMPK eine zentrale Rolle in der Appetitregulation zu spielen: Substanzen, die die AMPK-Aktivität im Hypothalamus vermindern, reduzieren die Nahrungsaufnahme, während Substanzen, die die AMPK-Aktivität im Hypothalamus erhöhen, das Gegenteil bewirken.

Beeinflussung der AMPK

Durch ihre universellen positiven Eigenschaften in der Regulation des Stoffwechsels ist die AMPK ein sehr interessantes Drug Target. Eine Reihe von Hormonen wie z. B. Adiponektin, Leptin und Interleukin-6 (IL-6), aber auch Medikamente, wie **Metformin**, Thiazolidindione (Glitazone) und α -Liponsäure, und Naturstoffe, wie Resveratrol und Catechinderivate, die u. a. Inhaltsstoffe des grünen Tees sind, führen zu einer Aktivierung der AMPK (► Abb. 1.12) [11]. Es wird vermutet, dass die Wirkung zumindest einiger der genannten Substanzen (z. B. Metformin) indirekt über eine Hemmung der ATP-Synthase in den Mitochondrien und einen damit verbundenen Abfall des zellulären ATP-Spiegels erfolgt.

1.7 Grundlagen der hormonellen Regulation

1.7.1 Einteilungen der Hormone

Merke

Hormone sind humorale Botenstoffe, die von bestimmten Zellen gebildet und sezerniert werden und auf ein oder mehrere Zielgewebe einwirken. Je nach Zielzelle unterscheidet man autokrin, parakrin und endokrin wirkende Hormone.

- **Autokrin** wirkende Hormone wirken auf die hormonproduzierende Zelle selbst ein.
- **Parakrin** wirkende Hormone wirken auf unmittelbar benachbarte Zellen.
- **Endokrin** wirkende Hormone werden ins Blut abgegeben, um über die Zirkulation zu ihren weiter entfernten Zielgeweben transportiert zu werden.

Hormone dienen der Kommunikation zwischen den Geweben und der Regulation des Stoffwechsels, des Wachstums und der Differenzierung des Organismus. Sie gliedern sich nach ihrer chemischen Struktur in Peptide, Proteine, Steroide, Eicosanoide und Aminosäurederivate. Beispiele für Hormone dieser Klassen sind in ► Tab. 1.2 aufgeführt.

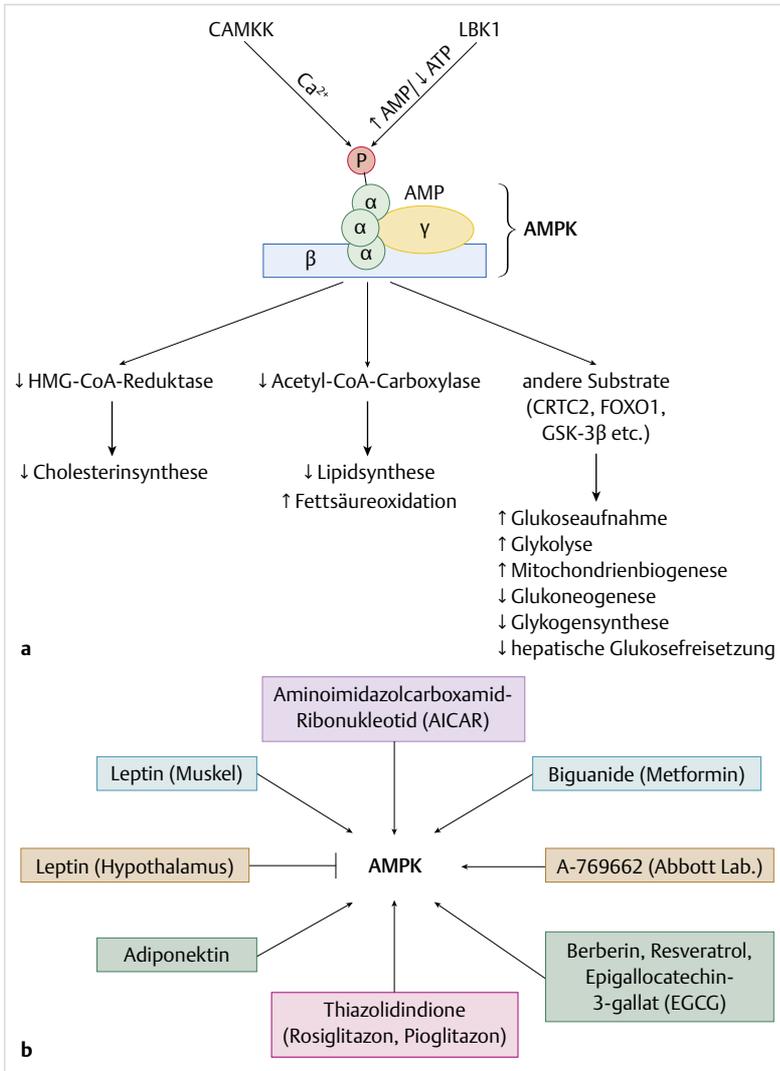


Abb. 1.12 Aktivierung der AMPK und ihre Folgen für den Stoffwechsel. Oben: Die AMPK besteht aus je einer α-, β- und γ-Untereinheit. Die AMPK kann auf verschiedenen Wegen aktiviert werden: durch LKB1- und Ca²⁺/Kalmodulin-abhängige Proteinkinase-Kinase-(CAMKK-) abhängige Phosphorylierung oder durch direkte Bindung von AMP an die γ-Untereinheit. Die aktivierte AMPK hemmt anabole und aktiviert katabole Stoffwechselwege. Unten: Neben erhöhtem Energieverbrauch, z. B. durch Sport oder körperliche Arbeit, kann die AMPK durch Hormone oder Substanzen, wie z. B. Medikamente und Naturstoffe, aktiviert werden.

Tab. 1.2 Hormonklassen mit Beispielen.

Peptide	Proteine	Steroide	Eicosanoide	Aminosäure-derivate
Insulin	Leptin	Östrogene	Prostaglandine	Schilddrüsenhormone
Glukagon	Adiponektin	Androgene	Thromboxane	Adrenalin
Somatostatin	Zytokine	Progesterone	Leukotriene	Noradrenalin
Pankreatisches Polypeptid	Wachstumsfaktoren	Aldosteron	Hydroxyeicosatetraensäure	
Gastrointestinale Peptide	Luteinisierungshormon	Kortisol		
Releasing-Hormone	Follikelstimulierendes Hormon	Vitamin D		
Adrenokortikotropin	Thyreotropin			
Kalzitinin	Wachstumshormon			
Vasopressin	Prolaktin			
Oxytozin	Parathormon			
Angiotensin II	Erythropoetin			
Natriuretische Peptide	Choriongonadotropin			
Melanozyten-stimulierende Hormone	Chorionsomatomammotropin			
	Angiopoetine			

1.7.2 Hormonwirkung

Membran- und kernrezeptorvermittelte Wirkung

Charakteristisch für Hormone ist, dass sie in ihren Zielzellen an spezifische Rezeptoren binden. Die Rezeptoren gehören entweder zu den Proteinen der Zellmembran, die nach der Bindung des Hormons an die extrazelluläre Ligandenbindungstasche ihre Konformation ändern und dadurch eine **intrazelluläre Signalkaskade** auslösen (Signaltransduktion), oder zu einer Klasse intrazellulärer Proteine, die nach der Aufnahme des Hormons in die Zelle und der Bindung des Hormons an die Ligandenbindungstasche als **Transkriptionsfaktoren** die Genexpression beeinflussen (Kernrezeptoren). Hormonwirkungen über Membranrezeptoren erfolgen meist rasch innerhalb von Minuten, während Hormonwirkungen über Kernrezeptoren erst nach Stunden erkennbar werden. Bei der membranrezeptorvermittelten Hormonwirkung werden intrazelluläre Signalketten aktiviert, an denen häufig auch Ionen (Kalzium), Metabolite (cAMP, cGMP, Diazylglyzerin, IP₃, PIP₃) und sogar gelöste Gase (Stickstoffmonoxid) als Second Messenger beteiligt sind.

cAMP-Weg

Hormongebundene **heptahelikale Membranrezeptoren** können, wie im Fall des Glukagonrezeptors und der β -adrenergen Rezeptoren, einen GDP-GTP-Austausch in stimulatorischen heterotrimeren G-Proteinen und deren Dissoziation in ihre G_s α - und G_s $\beta\gamma$ -Untereinheiten auslösen. Die nun GTP-enthaltende G_s α -Untereinheit aktiviert dann die an der Zellmembraninnenseite lokalisierte **Adenylatzyklase**, die ATP zu cAMP und Pyrophosphat

umsetzt. cAMP wird von den regulatorischen Untereinheiten der PKA gebunden, wodurch diese von den katalytischen Untereinheiten abdissoziieren. Die freigesetzten katalytischen Untereinheiten sind nun aktiv. Die PKA hat die unterschiedlichsten Substrate, die von ihr zum Teil gewebespezifisch phosphoryliert werden. Andere heptahelikale Membranrezeptoren, wie beispielweise die α_2 -adrenergen Rezeptoren, lösen dagegen nach Hormonbindung eine Dissoziation des inhibitorischen heterotrimeren G-Proteins aus, woraufhin die G_i α -Untereinheit die Aktivität der Adenylatzyklase hemmt. Dadurch und durch die gleichzeitige Aktivität einer cAMP-spezifischen Phosphodiesterase, die cAMP zu AMP hydrolysiert, fällt der intrazelluläre cAMP-Spiegel, und die PKA wird inaktiv. Dieser wichtige Signaltransduktionsweg ist in ► Abb. 1.13 dargestellt.

IP₃-Weg

Ein weiterer wichtiger membranrezeptorvermittelter Signalweg ist der Inositol-1,4,5-Trisphosphat-(IP₃-)Weg. Wie in ► Abb. 1.14 dargestellt, können heptahelikale Rezeptoren, wie z. B. die α_1 -adrenergen Rezeptoren und der Angiotensin-II-Rezeptor AT₁, heterotrimeren G_q-Proteine aktivieren. Diese wiederum aktivieren eine membranassoziierte **Phospholipase C β** , die das Membranphospholipid Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat (PIP₂) in das lösliche IP₃ und Diazylglyzerin spaltet. IP₃ kann Kalziumkanäle im ER aktivieren und so einen Anstieg der zytosolischen Kalziumkonzentration herbeiführen. **Kalzium** ist ebenfalls ein wichtiger Second Messenger, der an weitere Effektoren (z. B. Kalmodulin) binden kann und beispielsweise bei der Exozytose von Sekretgranula von zentraler Bedeutung ist. Kalzium und Diazylglyzerin können darü-

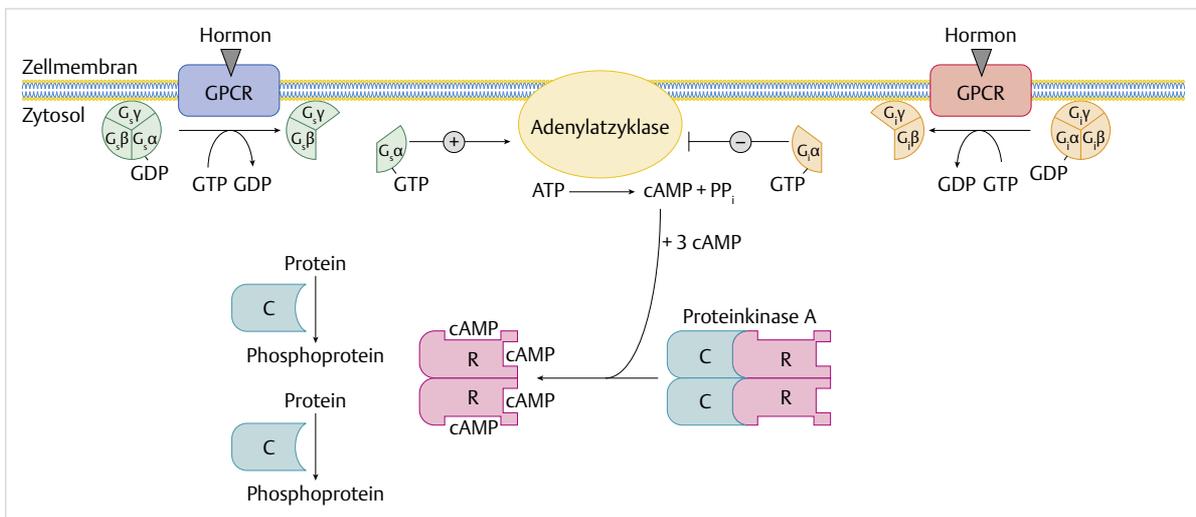


Abb. 1.13 Schema des cAMP-Wegs. cAMP: 3',5'-cyclo-Adenosinmonophosphat, GPCR: G-Protein-gekoppelter Rezeptor (G-protein-coupled receptor), Gs: stimulatorisches G-Protein, Gi: inhibitorisches G-Protein, R: regulatorische PKA-Untereinheit, C: katalytische (catalytic) PKA-Untereinheit.

ber hinaus bestimmte Isoformen der **Proteinkinase C** (PKC) aktivieren, die ihrerseits wieder zahlreiche Substrate phosphorylieren kann. Der IP_3 -Weg kann auch durch Rezeptortyrosinkinasen, welche die Phospholipase $C\gamma$ binden und aktivieren können, ausgelöst werden (► Abb. 1.14).

Rezeptortyrosinkinasen sind Membranrezeptoren, die von Wachstumsfaktoren gebunden werden. Nach der Bindung erfolgt eine Konformationsänderung, die im intrazellulären Abschnitt des Rezeptors eine Tyrosinkinase aktiviert. Diese autophosphoryliert den Rezeptor auf der zytosolischen Seite der Zellmembran an vielen Tyrosinresten. Hierdurch werden Andockstellen geschaffen für signalweiterleitende Enzyme, wie die Phospholipase $C\gamma$ und die Phosphatidylinositol-3'-Kinase, und für verschiedene Adaptorproteine, die ihrerseits weitere Signalproteine rekrutieren.

MAPK-Weg

Einer der bestbeschriebenen Signalwege, die durch Wachstumsfaktoren initiiert werden, ist der Mitogen-aktivierte-Proteinkinase-(MAPK-)Weg. Hierbei bindet das Adaptorprotein GRB2 (growth factor receptor-bound protein 2) an den autophosphorylierten Rezeptor und rekrutiert SOS (son of sevenless), ein Guaninnukleotid austauschfaktor für das kleine G-Protein Ras (rat sarcoma

oncogene). SOS löst einen GDP-GTP-Austausch in Ras aus, wodurch dieses aktiviert wird. Ras aktiviert nun die Proteinkinase Raf (rat fibrosarcoma oncogene), die nun Proteinkinasen der MAPK-Kinase-(MAPKK-)Familie durch Phosphorylierung aktiviert. Die MAPKK phosphorylieren und aktivieren ihrerseits die namensgebenden MAPK, die in den Zellkern translozieren und dort durch Phosphorylierung von Transkriptionsfaktoren die Expression von Proliferationsgenen induzieren.

Die MAPK-Kaskade ist in ► Abb. 1.15 veranschaulicht.

Zytokinrezeptoren

Sie sind den Rezeptortyrosinkinasen strukturell sehr ähnlich, weisen jedoch keine enzymatische Aktivität auf. Die Zytokinbindung löst eine Oligomerisierung des Rezeptors aus, die eine Rekrutierung zytosolischer Tyrosinkinasen der **Januskinase**-Familie an den Rezeptor herbeiführt. Diese phosphorylieren nun spezifische Tyrosinreste des Rezeptors, die als Andockstellen für **STAT-Proteine** (signal transducers and activators of transcription) fungieren. Nach ihrer Bindung an den Rezeptor werden die STAT ebenfalls von der Januskinase phosphoryliert, dissoziieren vom Rezeptor ab, dimerisieren und treten in den Zellkern ein, wo sie als Transkriptionsfaktoren die Expression von Genen regulieren.

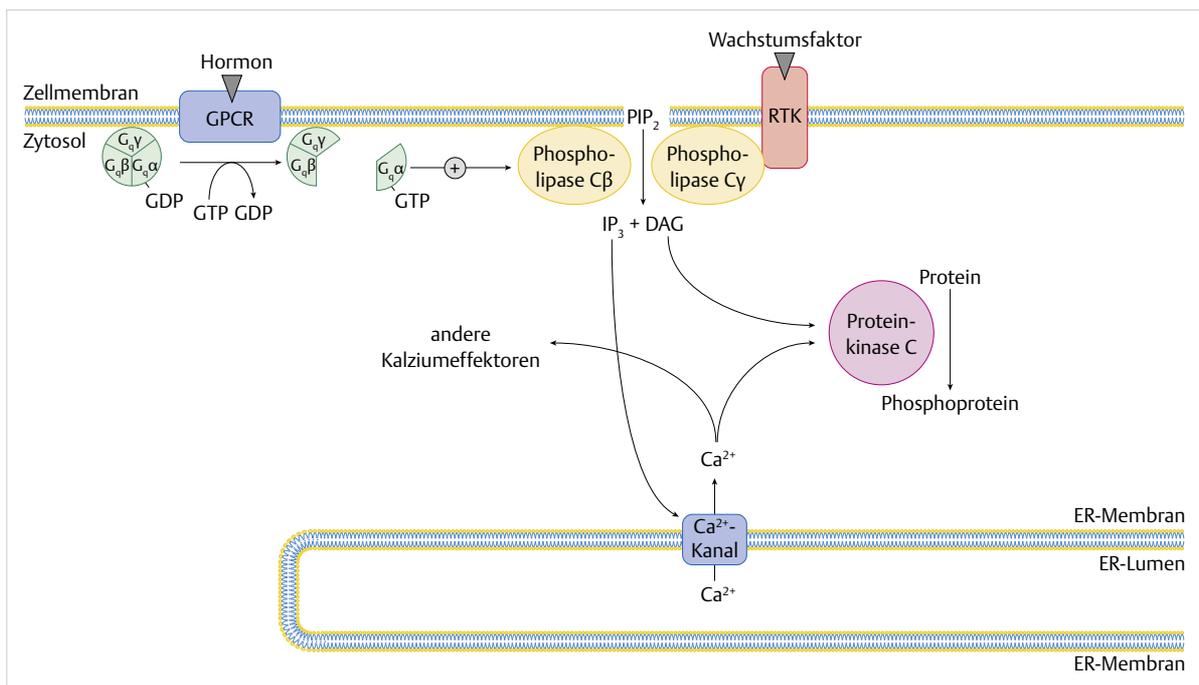


Abb. 1.14 Schema des IP_3 -Wegs. IP_3 : Inositol-1,4,5-Trisphosphat, GPCR: G-Protein-gekoppelter Rezeptor (G-protein-coupled receptor), RTK: Rezeptortyrosinkinase, DAG: Diacylglycerin, ER: endoplasmatisches Retikulum, PIP_2 : Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat.

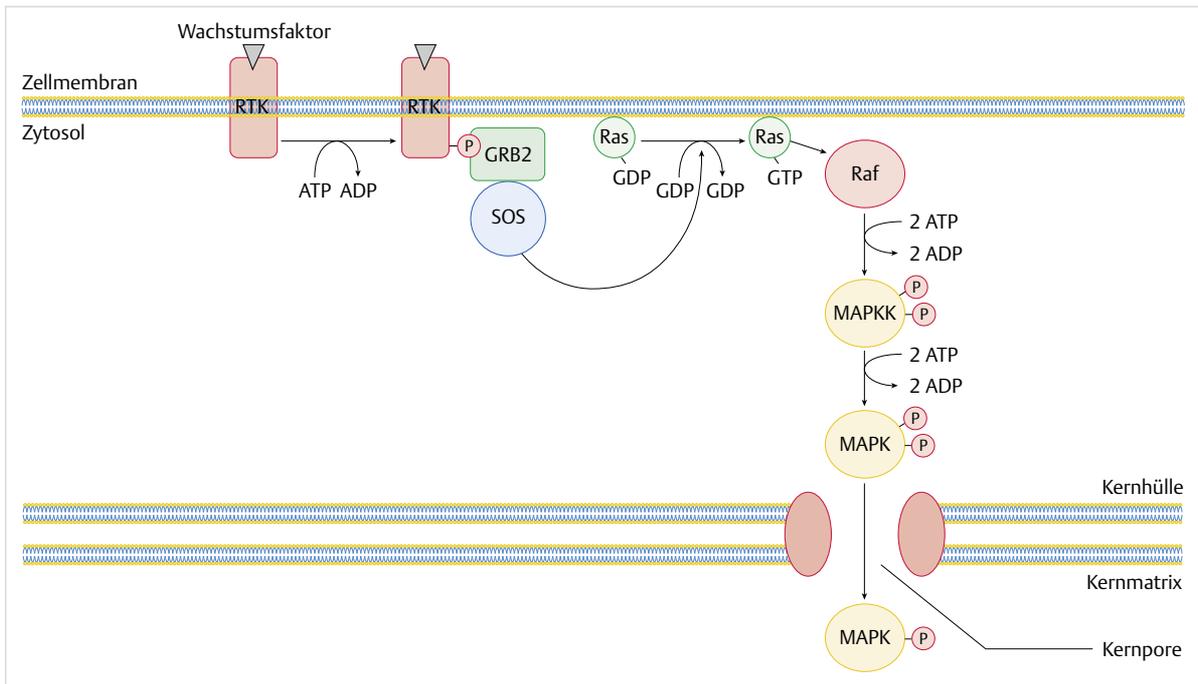


Abb. 1.15 Schema des MAPK-Wegs. RTK: Rezeptortyrosinkinase, GRB2: Growth Factor Receptor-bound Protein 2, SOS: Son of Sevenless, Ras: Rat Sarcoma Oncogene, Raf: Rat Fibrosarcoma Oncogene, MAPKK: Mitogenaktivierte Proteinkinase-Kinase, MAPK: Mitogenaktivierte Proteinkinase.

1.7.3 Regulation der Hormonwirkung

Merke

Die Wirkung der Hormone kann auf Ebene der Hormonausschüttung, auf Rezeptorebene sowie auf Ebene des Hormonabbaus reguliert werden.

Ein Überschießen der Hormonausschüttung wird häufig durch **negative Rückkopplungsmechanismen** verhindert. Besonders gut beschrieben ist dies für die Hormone des hypothalamisch-hypophysären Systems.

Als Beispiel für die Regulation der Hormonwirkung auf Rezeptorebene können die G-Protein-gekoppelten heptahelikalen Membranrezeptoren dienen. Für diese ist das Phänomen der **Desensibilisierung** beschrieben: Bei persistierender Stimulation werden diese Rezeptoren zunehmend unempfindlich gegenüber dem Hormon. Molekular beruht dies auf einer zunehmenden Phosphorylierung dieser Rezeptoren an ihren intrazellulären Abschnitten durch rezeptorspezifische Kinasen, sog. G-Protein-gekoppelte Rezeptorkinasen. In der Folge binden an die phosphorylierten Aminosäurereste Proteine (Arrestine), die den Kontakt zu den heterotrimeren G-Proteinen unterbinden. Nach Abfall des Hormonstimulus wird der Rezeptor durch spezifische Phosphatasen wieder dephosphoryliert und steht dann für einen erneuten Aktivierungszyklus zur Verfügung.

1.8 Insulin

Insulin ist das Hormon der β -Zellen der pankreatischen Langerhans-Inseln. Es ist ein Polypeptid aus zwei Peptidketten, einer A-Kette (21 Aminosäuren) und einer B-Kette (30 Aminosäuren). Beide Ketten sind über zwei Disulfidbrücken miteinander verknüpft, die A-Kette weist zudem eine intrachainäre Disulfidbrücke auf. Die Struktur des Insulins ist in ► Abb. 1.16 dargestellt.

1.8.1 Biosynthese und Speicherung

Insulin wird aus einem einkettigen Präkursor, dem **Proinsulin**, hergestellt. Proinsulin wird am rauen ER synthetisiert und im ER-Lumen gefaltet. Im Proinsulinmolekül sind B-Kette und A-Kette über ein sog. C-Peptid miteinander verbunden.

Die **posttranslationale Reifung** des Insulins findet im Golgi-Apparat sowie nach deren Abschnürung in den Sekretgranula der β -Zellen (β -Granula) statt. Hierbei wird aus dem Proinsulinmolekül mithilfe der Proprotein-Konvertasen PC 1 und PC 2 das C-Peptid entfernt. Sowohl das C-Peptid als auch die B-Kette werden anschließend mittels Carboxypeptidase E um zwei basische Aminosäuren vom C-Terminus her verkürzt. Ein kleiner Teil des gebildeten Proinsulins entgeht diesem Reifungsprozess und gelangt in die Zirkulation, wo es weniger als 10% der biologischen Aktivität des reifen Insulins entfaltet.

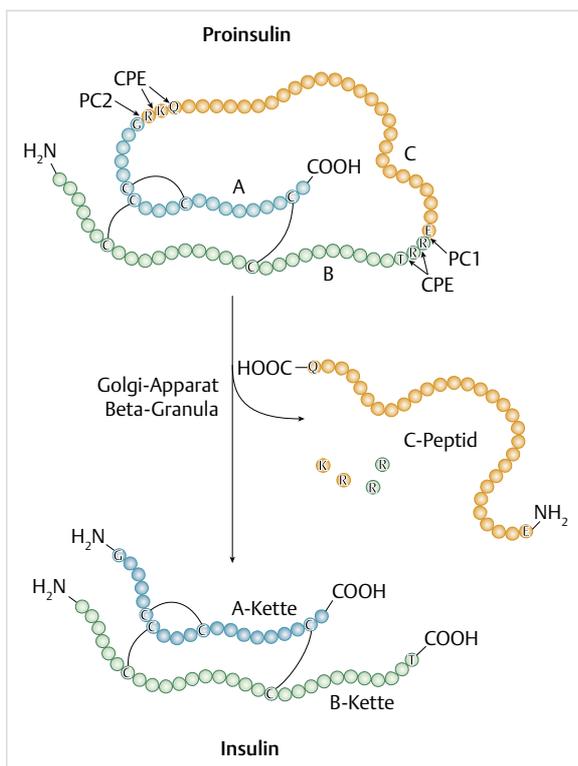


Abb. 1.16 Insulinreifung. PC: Proprotein-Konvertase, CPE: Carboxypeptidase E.

Das **C-Peptid** wird in äquimolarem Verhältnis zum reifen Insulin freigesetzt, und da es sehr viel langsamer als Insulin abgebaut wird, stellt die Plasma-C-Peptid-Konzentration das beste Maß für die Bestimmung der Insulinsekretionsleistung des Pankreas und die β -Zell-Masse in vivo dar.

Bis zum Eintreffen eines Sekretionsreizes wird Insulin zusammen mit dem C-Peptid in den **β -Granula** gespeichert. Während es im Blut in monomerer Form zirkuliert, liegt Insulin in den β -Granula stark kondensiert, wahrscheinlich in Form von Hexameren, vor. Dabei komplexiert es mit Zinkionen, die speziell zu diesem Zweck in die β -Granula transportiert werden. Die Reifung des Insulins ist in ► Abb. 1.16 veranschaulicht.

1.8.2 Sekretion, Plasmakonzentration und Abbau

Biphasische Insulinsekretion

Der wirkungsvollste Stimulus für die Insulinsekretion ist Glukose. Jeder Anstieg der Blutglukosekonzentration über 5 mmol/l löst Insulinsekretion aus. Diese verläuft charakteristischerweise biphasisch:

- Am perfundierten Pankreas konnte gezeigt werden, dass innerhalb von 5 min nach Glukosegabe die Insulin-

freisetzung rasch ansteigt, danach aber genauso rasch wieder abfällt (erste Phase).

- Bei anhaltendem Glukosereiz wird der Abfall der Insulinsekretion nach etwa 6–7 min aufgefangen, woraufhin die Insulinsekretion langsam aber kontinuierlich wieder ansteigt, bis nach etwa 60 min ein Plateau erreicht ist (zweite Phase).

Dieses Plateau wird bis zur Entfernung des Glukosestimulus gehalten [10]. Als Ursache für diesen biphasischen Verlauf wird eine Degranulation unterschiedlicher β -Granulapools angenommen.

Molekulare Mechanismen

Wie der Glukosereiz molekular zur Insulinsekretion führt, ist in ► Abb. 1.17 dargestellt. Humane β -Zellen haben sowohl GLUT-1- als auch GLUT-2-Transporter in der Zellmembran, die eine Glukoseaufnahme nach dem Glukosegradienten ermöglichen. Den eigentlichen Glukose-sensor stellt die **Glukokinase** dar. Diese hat eine Michaelis-Konstante von etwa 8 mmol/l, was gewährleistet, dass die Glukosephosphorylierungsrate und die Glykolyserate direkt proportional zur intrazellulären Glukosekonzentration sind. Der anschließende Abbau von Glukose über Glykolyse und Zitratzyklus liefert ATP. ATP bindet als allosterischer Ligand an den Sulfonylharnstoffrezeptor SUR (sulfonylurea receptor), der eine Untereinheit des zellmembranständigen **ATP-sensitiven Kaliumkanals** darstellt. Die ATP-Bindung bewirkt die Schließung des Kanals, was eine Membrandepolarisation auslöst. Diese führt zur Öffnung eines spannungsregulierten Kalziumkanals in der Zellmembran. In der Folge steigt die intrazelluläre Kalziumkonzentration. Dies ist schließlich das Signal für die Degranulation der β -Granula.

Weitere Stimuli und Modulatoren

Neben der Glukose stellen auch akut erhöhte **Fettsäuren** einen Insulinsekretionsstimulus dar. Diese Fettsäurewirkung wird durch den Membranrezeptor GPR40 vermittelt. Die glukosestimulierte Insulinsekretion wird zudem durch mehrere physiologische Faktoren moduliert.

Zu den wichtigsten Negativmodulatoren zählen die **Katecholamine**. Deren Effekt kommt über eine Aktivierung von α_2 -adrenergen Rezeptoren zustande. Auch Somatostatin, das unter anderem von den Delta-Zellen der Langerhans-Inseln sezerniert wird, hemmt nach Bindung an G_i -gekoppelte heptahelikale Rezeptoren die glukosestimulierte Insulinsekretion durch Blockade des spannungsregulierten Kalziumkanals.

Positiv wird die glukosestimulierte Insulinsekretion von bestimmten **Aminosäuren** und den Inkretinen beeinflusst. Die Aufnahme der positiv geladenen Aminosäure Arginin löst eine Zunahme der positiven Ladung an der Membranninnenseite und damit eine Depolarisation der

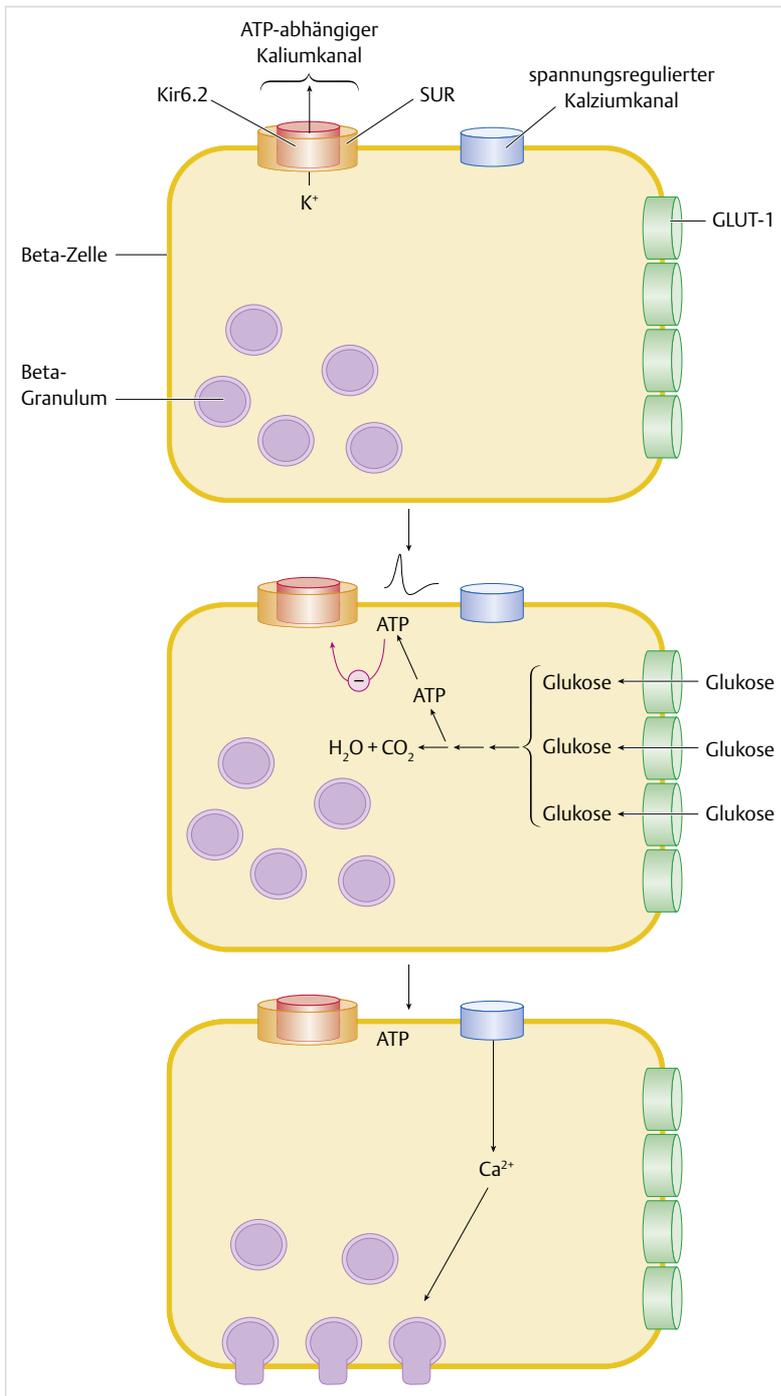


Abb. 1.17 Mechanismus der glukose-stimulierten Insulinsekretion. GLUT: Glukosetransporter, Kir6.2: K⁺ inwardly rectifying Channel 6.2, SUR: Sulfonylharnstoffrezeptor (sulfonylurea receptor).

Zellmembran mit anschließendem Kalziumeinstrom aus. Der insulinotrope Effekt anderer Aminosäuren, wie Glutamin, Leucin und Isoleucin, setzt deren Metabolismus voraus, wodurch wie beim Glukosemetabolismus ATP gebildet wird und der ATP-abhängige Kaliumkanal gehemmt wird.

Inkretine sind gastrointestinale Peptidhormone mit insulinotropen Eigenschaften, die von spezialisierten Zellen

der Dünndarmmukosa glukoseabhängig sezerniert werden. Zu den bekanntesten Vertretern zählen das von den K-Zellen produzierte gastroinhibitorische Polypeptid (GIP) und das von den L-Zellen produzierte GLP-1 (glucagon-like peptide 1). GLP-1 entsteht durch limitierte Proteolyse aus dem Proglukagonmolekül. Beide Inkretine stimulieren die Insulinsekretion über Bindung an G_s-Protein-gekoppelte heptahelikale Rezeptoren. Die anschlie-

ßende Aktivierung der Adenylatzyklase mit cAMP-Bildung stimuliert den Kalziumeinstrom. Außerdem löst die cAMP-abhängige Aktivierung der PKA eine Aktivierung von Transkriptionsfaktoren (CREB, ATF2, TCF7L2) aus, die das Insulingen synergistisch induzieren.

Plasmakonzentration und Abbau

Insulin zirkuliert im Blut des Stoffwechselgesunden in Konzentrationen zwischen 70 und 700 pmol/l je nach prandialem Zustand. Es hat im Blut eine Halbwertszeit von nur 7–15 min und wird vornehmlich in Leber und Niere mittels hoch effizienter Enzymsysteme abgebaut.

1.8.3 Biologische Wirkungen

Merke

Insulin ist das wichtigste anabole Hormon des menschlichen Körpers. Es fördert die Glykogensynthese, die Lipogenese und die Proteinbiosynthese.

Diese biologischen Wirkungen entfaltet es in den insulin-sensitiven Geweben und Organen, zu denen vor allem die Leber, die Herz- und Skelettmuskulatur, das Fettgewebe und das Gehirn zählen. Eine zusammenfassende Übersicht über die peripheren Insulinwirkungen in Leber, Muskel und Fettgewebe gibt ▶ Tab. 1.3. In Fettgewebe und Muskel stimuliert Insulin die Glukoseaufnahme in die Zellen, indem es die Translokation GLUT-4-haltiger Vesikel an die Zellmembran auslöst.

cAMP-Abfall

Viele der metabolischen Wirkungen des Insulins sind durch einen raschen Abfall der intrazellulären cAMP-Konzentration zu erklären, der auf eine schnelle Aktivierung der cAMP-spezifischen **Phosphodiesterase PDE3B** zurückgeht. Dieser cAMP-Abfall führt eine Inaktivierung der PKA herbei, was zusammen mit der zeitgleichen Aktivierung spezifischer Phosphoproteinphosphatasen die Dephosphorylierung verschiedener Stoffwechsellzyme initiiert. So wird in der Leber das Tandemenzym dephosphoryliert, wodurch die Fruktose-6-phosphat-2-Kinase aktiv wird. Die darauffolgende Bildung von Fruktose-2,6-bisphosphat aktiviert die Phosphofruktokinase und damit die Glykolyse und hemmt die Fruktose-1,6-Bisphosphatase und damit die Glukoneogenese. Dephosphoryliert wird auch die Glykogensynthese, und zwar an zwei Stellen, einer PKA-Stelle und einer Glykogensynthasekinase-3-Stelle. Beide Ereignisse erhöhen den Aktivitätszustand des Enzyms und führen so zur Steigerung der Glykogensynthese. In der Leber wird gleichzeitig die Glykogenolyse gehemmt. Dies geht auf eine Dephosphorylierung der Glykogenphosphorylase zurück, die wiederum Folge der Dephosphorylierung und Inaktivierung der Phosphorylasekinase ist.

In Fettgewebe und Leber bewirkt der cAMP-Abfall eine Dephosphorylierung der Glycerin-3-phosphat-Azyltransferase, wodurch dieses Enzym aktiv wird und die Lipogenese steigert. Parallel dazu inhibiert die Dephosphorylierung der HSL die Fettgewebslipolyse.

Tab. 1.3 Übersicht über die Insulinwirkungen in Leber, Muskel und Fettgewebe.

	Leber	Muskel	Fett	Wirkmechanismus
Glukosetransport	–	↑	↑	GLUT-4-Translokation
Glykolyse	↑	–	↑	cAMP ↓, Fruktose-2,6-bisphosphat ↑, Induktion der Schlüsselenzyme der Glykolyse
Glukoneogenese	↓	–	–	cAMP ↓, Fruktose-2,6-bisphosphat ↑, Repression der Schlüsselenzyme der Glukoneogenese
Glykogensynthese	↑	↑	–	cAMP ↓, Aktivierung der Glykogensynthase
Glykogenolyse	↓	–	–	cAMP ↓, Hemmung der Glykogenphosphorylase
Fettsäurebiosynthese	↑	–	↑	Aktivierung der Pyruvatdehydrogenase, Induktion der Schlüsselenzyme der Fettsäurebiosynthese
Lipogenese	↑	–	↑	cAMP ↓, Aktivierung und Induktion der Glycerin-3-phosphat-Azyltransferase
Lipolyse	–	–	↓	cAMP ↓, Hemmung der HSL, Hemmung der ATGL-Expression
Aminosäuretransport	–	↑	–	Induktion der Aminosäuretransporter
Proteinbiosynthese	–	↑	–	mTOR-Aktivierung

Aktivierung von Pyruvatdehydrogenase und mTOR

Insulin stimuliert auch die Dephosphorylierung der Pyruvatdehydrogenase, was diese in eine aktive Konformation überführt. Dies dient zum einen der weiteren Oxidation des bei der gesteigerten Glykolyse vermehrt anfallenden Pyruvats sowie der Bereitstellung von Acetyl-KoA für die Fettsäurebiosynthese. Zu den raschen Stoffwechselregulationen durch Insulin zählt außerdem die Aktivierung der Proteinkinase mTOR (mammalian target of rapamycin), die über die weiter unten im Detail beschriebenen Folgereaktionen die Proteinbiosynthese stimuliert.

Regulationen auf transkriptioneller Ebene

Die genannten schnellen Stoffwechselregulationen werden durch nachhaltige Regulationen auf transkriptioneller Ebene unterstützt: So reguliert Insulin die Expression der Schlüsselenzyme von Glykolyse, Glukoneogenese, Fettsäurebiosynthese, Lipogenese und Lipolyse sowie die Expression von Aminosäuretransportern (► Tab. 1.3).

Gehirn

Ähnlich wie das Fettgewebshormon (Adipokin) Leptin scheint auch Insulin anorektische Eigenschaften zu haben. So hemmt es im Hypothalamus die Ausschüttung appetitstimulierender Neuropeptide (NPY, AGRP) und stimuliert die Ausschüttung appetitzügelnder Neuropeptide (α -MSH, CART). Im Gegensatz zu Leptin, das dem Gehirn die allmähliche Zunahme von Fettgewebsmasse und Fettzellgröße infolge chronisch erhöhter Kalorienzufuhr signalisiert, stellt Insulin ein rasches **postprandiales Sättigungssignal** dar. Wie gezeigt werden konnte, scheint auch die akute Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion durch Insulin einer neuronalen Insulinsignaltransduktion zu bedürfen. Hierbei scheinen neuronale ATP-sensitive Kaliumkanäle von zentraler Bedeutung zu sein [17].

1.8.4 Signaltransduktion

Merke

Alle Insulinwirkungen werden durch Bindung des Hormons an den zellmembranständigen Insulinrezeptor vermittelt.

Der **Insulinrezeptor** ist ein Tetramer aus zwei membran-durchspannenden β -Ketten und zwei extrazellulären α -Ketten. Die Ketten sind über Disulfidbrücken kovalent miteinander vernetzt. Die α -Ketten binden das Insulinmolekül, die β -Ketten haben zytoplasmatische Domänen

mit Tyrosinkinaseaktivität. Somit zählt der Insulinrezeptor zu den Rezeptortyrosinkinasen. Die Struktur des Insulinrezeptors ist in ► Abb. 1.18 dargestellt.

Molekulare Mechanismen

Die Insulinbindung an die α -Ketten löst eine Konformationsänderung im Rezeptormolekül aus, welche die **Tyrosinkinase** der β -Ketten aktiviert. In der Folge werden mehrere Tyrosinreste der β -Kette phosphoryliert (Autophosphorylierung), was zum einen die Tyrosinkinaseaktivität weiter steigert und zum anderen Bindungsstellen für phosphotyrosinbindende Proteine schafft. Die Tyrosinkinaseaktivität des Insulinrezeptors kann durch PKA- und PKC-vermittelte Phosphorylierung von Serin- und Threoninresten in der β -Kette blockiert werden. Dies wird als ein möglicher Mechanismus diskutiert, wie die insulinantagonistischen Hormone Glukagon, Adrenalin und Noradrenalin oder physiologische PKC-Stimulatoren, wie Fettsäuren und Zytokine, die Insulinsignaltransduktion inhibieren.

Über die Rekrutierung der phosphotyrosinbindenden **Insulinrezeptorsubstrate** an den Insulinrezeptor wird das Insulinsignal weitergeleitet. Hierbei werden die Insulinrezeptorsubstrate, von denen im Menschen drei Isoformen bekannt sind, nämlich IRS-1, -2 und -4, an zahlreichen Tyrosinen phosphoryliert. Diese Phosphotyrosine stellen wiederum Bindungsstellen für weitere phosphotyrosinbindende Proteine, wie Phosphatidylinositol-3'-Kinase und GRB2, dar. Auch auf Ebene der Insulinrezeptorsubstrate kann das Insulinsignal abgeschaltet werden. So bewirkt beispielsweise das Zytokin Tumornekrosefaktor α (TNF- α) eine Phosphorylierung von Serinresten im IRS-1-Molekül. Dadurch wird dieses in eine Konformation überführt, welche die Tyrosinkinase des Insulinrezeptors hemmt. Weitere Faktoren, die hemmende Serin-/Threoninphosphorylierungen von Insulinrezeptorsubstraten auslösen, sind Fettsäuren und – im Sinne einer negativen Rückkoppelung – auch das Insulin selbst.

Die **Phosphatidylinositol-3'-Kinase** bindet mithilfe ihrer p85-Untereinheit an definierte Phosphotyrosine der Insulinrezeptorsubstrate. Hierdurch wird die katalytische p110-Untereinheit des Enzyms aktiviert, die dann das Membranphospholipid Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂) zu Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat (PIP₃) phosphoryliert. PIP₃ kann von Proteinen mit Pleckstrin-Homologie-(PH-)Domänen gebunden werden, wodurch diese an die Zellmembran transloziert und aktiviert werden. Zu den PH-Domänen-haltigen Proteinen zählen die **Proteinkinase B** (PKB, auch unter dem Namen AKT für „acutely transforming retrovirus AKT8 oncogene“ bekannt) und die PDK (phosphoinositide-dependent kinase).

Die PKB, die durch PDK- und mTOR-Komplex-2 (mTORC2)-abhängige Phosphorylierung maximal aktiviert wird, ist ein zentraler Spieler in der metabolischen

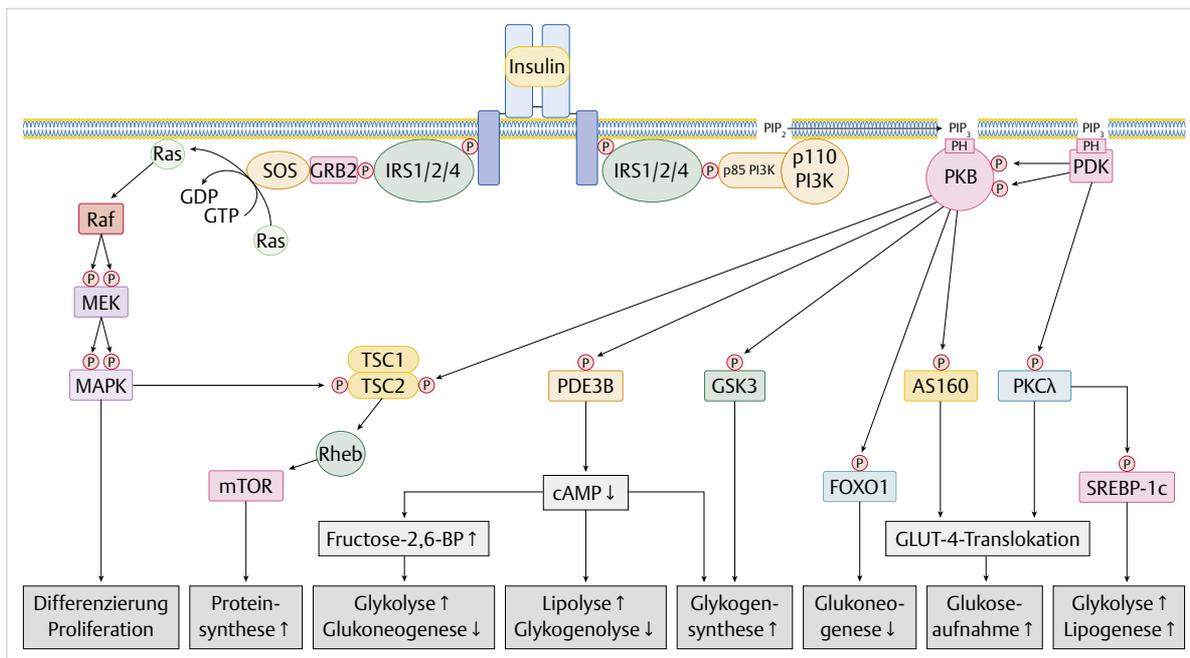


Abb. 1.18 Signaltransduktion des Insulins. IRS: Insulinrezeptorsubstrat, PI3K: Phosphatidylinositol-3'-Kinase, PKB: Proteinkinase B, PDK: Phosphoinositide-dependent Kinase, AS 160: AKT-Substrat von 160 kDa Größe, PKC α : Proteinkinase C α , GLUT-4: Glukosetransporter 4, SREBP-1c: Sterol Response Element-binding Protein 1c, FOXO1: Forkhead Box Protein O1, GSK3: Glykogensynthasekinase 3, PDE3B: Phosphodiesterase 3B, cAMP: 3',5'-cyclo-Adenosinmonophosphat, Fructose-2,6-BP: Fructose-2,6-bisphosphat, TSC: Tuberosus Sclerosis Complex Protein, Rheb: Ras Homolog enriched in Brain, mTORC: Mammalian Target of Rapamycin Complex, GRB2: Growth Factor Receptor-bound Protein 2, SOS: Son of Sevenless, Ras: Rat Sarcoma Oncogene, Raf: Rat Fibrosarcoma Oncogene, MEK: MAPK-Kinase, MAPK: mitogenaktivierte Proteinkinase.

Signaltransduktion des Insulins. In Fettgewebe und Leber leitet sie durch Phosphorylierung die Aktivierung der **PDE3B** ein. Dies führt zur Hydrolyse von cAMP und zur Absenkung der intrazellulären cAMP-Spiegel. Die PKB-abhängige Phosphorylierung der Glykogensynthasekinase 3 inhibiert die katalytische Aktivität dieses Enzyms, wodurch die Glykogensynthese vorwiegend in die dephosphorylierte aktive Form übergeht. In der Leber wird PKB zudem für die insulinvermittelte Hemmung der Glukoneogenese benötigt. Hierbei bewirkt die durch PKB ausgelöste Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors **FOXO1**, der für die Transkription der Glukoneogenesegene essenziell ist, dessen Ausschluss aus dem Zellkern. Dies blockiert die Expression der Glukoneogenesenzyme.

Vor allem im Skelettmuskel von Bedeutung ist die PKB-vermittelte Phosphorylierung des Proteins **TSC2** (tuberosus sclerosis complex protein 2). Dieses liegt im Komplex mit **TSC1** vor und hat gegenüber dem kleinen G-Protein **Rheb** (Ras homolog enriched in brain) GTPase-aktivierende Eigenschaften. Phosphoryliertes **TSC2** ist jedoch inaktiv, sodass **Rheb** in der aktiven GTP-gebundenen Form akkumuliert. GTP-gebundenes **Rheb** aktiviert **mTORC1** und stimuliert die Proteinbiosynthese.

In Muskel und Fettgewebe phosphoryliert PKB schließlich das Rab-GTPase-aktivierende Protein **AS 160** (AKT-Substrat von 160 kDa Größe). Auf noch unklaren Wegen fördert phosphoryliertes AS 160 zusammen mit der PDK-abhängig aktivierten **PKC α** die insulinstimulierte GLUT-4-Translokation. Aktive **PKC α** phosphoryliert und aktiviert zudem den Transkriptionsfaktor **SREBP-1c** (sterol response element-binding protein 1c). Dieser ist an der insulinstimulierten Induktion der Glukokinase, der Acetyl-KoA-Karboxylase und der Fettsäuresynthese beteiligt (s. ▶ Tab. 1.5).

Ein zweiter, Phosphatidylinositol-3'-Kinase-unabhängiger Signalweg führt über die Bindung des Adaptorproteins **GRB2** an die Insulinrezeptorsubstrate und die bereits weiter oben beschriebenen Reaktionen eine Aktivierung des **MAPK-Wegs** herbei. Dieser ist an den Insulinwirkungen auf Proteinbiosynthese, Zelldifferenzierung und Proliferation beteiligt.

Einen Überblick über die beschriebenen Signaltransduktionswege gibt ▶ Abb. 1.18.

1.9 Insulinantagonisten

1.9.1 Glukagon

Merke

Das Hormon Glukagon ist der wichtigste Gegenspieler des Insulins in der Leber. Es ist ein 29 Aminosäuren langes Peptid, wird von den α -Zellen der pankreatischen Langerhans-Inseln produziert und in sog. α -Granula gespeichert.

Proglukagon, GLP-1 und -2

Ähnlich wie Insulin geht auch Glukagon durch limitierte Proteolyse aus einem längeren Präkursor, dem Proglukagon, hervor. Das Proglukagonmolekül enthält die Sequenzen des Glukagons, des GLP-1 und des GLP-2. Während in den pankreatischen α -Zellen aus dem Proglukagon ausschließlich Glukagon entsteht, wird in den L-Zellen der intestinalen Mukosa derselbe Präkursor zu GLP-1 und GLP-2 prozessiert. GLP-1 ist ein Inkretin. Außer seiner gut beschriebenen Wirkung auf die Insulinsekretion scheint es zudem auf das hypothalamische Appetitzentrum einzuwirken und anorektische Eigenschaften zu haben. GLP-2 fördert das Wachstum gastrointestinaler Epithelzellen und verstärkt die Darmmotilität und die Nährstoffresorption im Darm.

Regulation und Wirkungen von Glukagon

Die Glukagonsekretion der α -Zellen wird durch einen Abfall der Blutglukosespiegel unter 5 mmol/l ausgelöst. Auch Aminosäuren, wie Arginin und Alanin, stimulieren die Glukagonsekretion. Dies erklärt, warum nach einer proteinreichen Mahlzeit sowohl die Insulin- als auch die Glukagonkonzentrationen im Blut ansteigen. Insulin, Somatostatin und GLP-1 hemmen die Glukagonfreisetzung. Nach 16-stündigem Fasten liegen die Plasmaglukagonspiegel bei 7–45 pmol/l.

Glukagon bindet in der Leber an den **Glukagonrezeptor**, der zu den klassischen G_s -gekoppelten heptahelikalen Membranrezeptoren gehört. Daher sind alle bekannten Glukagonwirkungen durch eine Aktivierung der Adenylatzyklase und des cAMP-Wegs zu erklären. In der Leber bewirkt dies eine Aktivierung der Glykogenphosphorylase und damit der Glykogenolyse bei gleichzeitiger Hemmung der Glykogenbiosynthese. Durch Aktivierung der Fruktose-2,6-Bisphosphatase-Aktivität des Tandemenzyms fallen die intrazellulären Fruktose-2,6-bisphosphat-Spiegel. Hierdurch wird die Glykolyse gehemmt und die Glukoneogenese stimuliert. All dies dient der raschen Mobilisierung und Bereitstellung von Glukose, um der lebensbedrohlichen Hypoglykämie entgegen-

zuwirken. Unterstützt werden diese raschen Ereignisse durch nachhaltige Regulationen auf Genexpressions-ebene. So reprimiert Glukagon die Expression der glykolytischen Schlüsselenzyme und induziert die Phosphoenolpyruvat-Karboxykinase. An diesen Regulationen ist der Transkriptionsfaktor CREB beteiligt, der durch die PKA cAMP-abhängig aktiviert wird.

Glukagonrezeptoren finden sich aber nicht nur in der Leber, sondern auch in Fettzellen und in Zellen der Nebennierenrinde. Im Fettgewebe stimuliert Glukagon die HSL und damit die Lipolyse, in der Nebennierenrinde die Produktion von Glukokortikoiden, die synergistisch mit Glukagon die Glukoneogenese steigern.

1.9.2 Katecholamine

Die Katecholamine **Adrenalin** und **Noradrenalin** werden im Körper aus der Aminosäure Tyrosin hergestellt. Die Katecholaminbiosynthese findet im Nebennierenmark und in den synaptischen Endigungen der adrenergen postganglionären Neuronen statt. Während in den Zellen des Nebennierenmarks das mengenmäßig bedeutendste Endprodukt das Adrenalin ist, das von dort in die Blutbahn abgegeben wird, synthetisieren die adrenergen Neuronen ausschließlich Noradrenalin, das als Neurotransmitter fungiert.

Regulation und Wirkungen

Glukokortikoide und der Neurotransmitter Azetylcholin stimulieren die Katecholaminsynthese, Adrenalin und Noradrenalin hemmen die Synthese im Sinne einer negativen Rückkoppelung. Nach ihrer Bildung werden die Katecholamine in den sog. chromaffinen Granula gespeichert. Ihre Sekretion wird durch Azetylcholin eingeleitet, das aus postganglionären Neuronen freigesetzt wird und an die nikotinischen Azetylcholinrezeptoren der katecholaminproduzierenden Zellen bindet. Dies löst eine Membrandepolarisation mit Kalziumeinstrom aus. Die Katecholamine werden vor allem in physischen und psychischen **Stresssituationen** ausgeschüttet. Die Plasmakonzentration von Adrenalin kann dann Werte bis 450 pmol/l, die von Noradrenalin sogar bis 3,5 nmol/l erreichen. Die Katecholamine haben Halbwertszeiten zwischen 20 s und 10 min und werden vornehmlich in der Leber zur Vanillinmandelsäure abgebaut. Diese wird über den Harn ausgeschieden. Die Katecholamine dienen der raschen Mobilisierung von Brennstoffen, sie steigern die Kontraktionskraft und Schlagfrequenz des Herzmuskels und erhöhen den Blutdruck, was zur besseren Blutversorgung der Gewebe beiträgt, und sie führen eine Bronchodilatation herbei, was die Atmung erleichtert und in der Folge die Sauerstoffversorgung der Gewebe und die Abatmung von Kohlendioxid verbessert.

Tab. 1.4 Übersicht über die Katecholaminwirkungen und -signalwege.

Rezeptor	Signalweg	Wirkungen
α_1 -AR	$G_q \rightarrow$ Aktivierung der Phospholipase C $\beta \rightarrow$ IP $_3$, Diazylglyzerin, Ca $^{2+}$	hepatische Glykogenolyse und Glukoneogenese \uparrow , Vasokonstriktion
α_2 -AR	$G_i \rightarrow$ Hemmung der Adenylatzyklase \rightarrow cAMP \downarrow	Lipolyse \downarrow , Insulinsekretion \downarrow
β_1 -AR	$G_s \rightarrow$ Aktivierung der Adenylatzyklase \rightarrow cAMP \uparrow	Herzmuskelkontraktion \uparrow
β_2 -AR	$G_s \rightarrow$ Aktivierung der Adenylatzyklase \rightarrow cAMP \uparrow	Glykogenolyse in Leber und Muskel \uparrow , hepatische Glukoneogenese \uparrow , Lipolyse \uparrow , Bronchodilatation
β_3 -AR	$G_s \rightarrow$ Aktivierung der Adenylatzyklase \rightarrow cAMP \uparrow	Lipolyse \uparrow , Thermogenese \uparrow (braunes Fettgewebe)

AR: adrenerger Rezeptor

Adrenerge Rezeptoren

Ihre Wirkungen entfalten die Katecholamine über die adrenergen Rezeptoren (AR), von denen es 5 verschiedene Isoformen gibt, nämlich α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 - und β_3 -AR. Die AR gehören zur großen Familie der G-Protein-gekoppelten heptahelikalen Membranrezeptoren. ▶ Tab. 1.4 gibt einen Überblick über die adrenergen Rezeptoren, ihre Signaltransduktionswege und ihre Wirkungen.

Die α_1 -AR, die vor allem in glatten Muskelzellen und Hepatozyten exprimiert werden, koppeln an G_q -Proteine, die über Phospholipase C β den IP $_3$ -Weg aktivieren. Der anschließende Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration bewirkt über die Bildung von Kalzium-Kalmodulin-Komplexen eine Kontraktion der glatten Muskulatur, was zu Vasokonstriktion und Blutdrucksteigerung führt. In der Leber wird die Glykogenolyse gesteigert, weil Kalzium an die Kalmodulinuntereinheit der Phosphorylasekinase bindet und so eine PKA-unabhängige Aktivierung des Enzyms herbeiführt. Auch gibt es Hinweise, dass an der katecholaminstimulierten Glukoneogenese neben den β_2 -AR auch α_1 -AR beteiligt sind.

Eine Aktivierung von α_2 -AR löst über G_i -Proteine eine Inhibierung der Adenylatzyklase aus, sodass die intrazellulären cAMP-Spiegel fallen und die PKA inaktiv wird. Reich an α_2 -AR sind beispielsweise die Adipozyten der weiblichen Prädispositionsstellen, sodass in diesen Zellen der über β_2 -AR und G_s -Proteine vermittelte lipolytische Effekt nur zum Tragen kommt, wenn die Menge der exprimierten α_2 -AR abnimmt. Dies ist während der Schwangerschaft und der Laktation der Fall. Auch die pankreatischen β -Zellen enthalten α_2 -AR. Hier führt der Abfall der cAMP-Spiegel zur Einschränkung der Insulinsekretion.

Alle β -AR sind mit G_s -Proteinen gekoppelt und aktivieren deshalb den cAMP-Weg. Die β_1 -AR kommen vor allem im Herzmuskel vor. Hier steigern die Katecholamine die Kontraktionskraft und -frequenz.

Die β_2 -AR in Skelettmuskel, Leber und Fettgewebe vermitteln die typischen metabolischen Katecholaminwirkungen, wie Steigerung der Glykogenolyse, der Gluko-

neogenese und der Lipolyse. Außerdem kommen β_2 -AR in den glatten Muskelzellen der Bronchien vor, in denen der cAMP-Anstieg zu einer Relaxation führt. Dies wird über zwei Wege erreicht: Zum einen phosphoryliert die PKA die Myosinleichtkettenkinase, wodurch diese insensitiver gegenüber dem Kontraktionsauslöser Kalzium wird, und zum anderen wird Kalzium aktiv ins ER transportiert und so die zytosolische Kalziumkonzentration abgesenkt, was die Myosinleichtkettenkinase noch weiter inhibiert.

Die β_3 -AR finden sich fast ausschließlich im braunen Fettgewebe, wo der cAMP-Anstieg über Aktivierung der HSL und Induktion des Thermogenins eine Steigerung der Thermogenese herbeiführt.

1.9.3 Glukokortikoide

Auch die Glukokortikoide – beim Menschen allen voran das **Kortisol** – sind Stresshormone und stellen auf Genexpressionsebene wichtige Gegenspieler des Insulins dar. Wie alle Steroidhormone werden sie aus Cholesterin synthetisiert. Ihr Synthesort sind die Zellen der Nebennierenrinde. Sie werden bei Bedarf neu gebildet und sezerniert, eine Speicherung in Form von Granula findet nicht statt.

Regulation und Wirkungen

Die Bildung der Glukokortikoide steht unter hormoneller Kontrolle durch das hypothalamisch-hypophysäre System. Verschiedene bei Stress ausgeschüttete Zytokine (z. B. IL-1 β , TNF- α , IL-6) stimulieren die Glukokortikoidsynthese auf allen Ebenen der hypothalamisch-hypophysären Achse. Aufgrund ihrer lipophilen Natur werden die Glukokortikoide im Blut an ein Protein, das sog. **Transcortin**, gebunden transportiert. Nüchtern liegen die Plasmakonzentrationen des Kortisols bei 0,1–0,7 μ mol/l. Die Ausscheidung der Glukokortikoide erfolgt nach ihrer Glukuronidierung und Sulfatierung in der Leber über die Galle und den Darm, zum Teil auch über den Harn.

In die Zielzellen treten die Glukokortikoide per Diffusion durch die Zellmembran ein. Im Zytosol binden sie an den **Glukokortikoidrezeptor**, der zu den Kernrezeptoren gehört und dort in inaktiver Form als Komplex mit Hitzeschockproteinen vorliegt. Die Hormonbindung leitet die Abdissoziation der Hitzeschockproteine, die Dimerisierung des Glukokortikoidrezeptors, seine Translokation in den Zellkern und die Bindung des Rezeptors an Promotoren mit GRE-Sequenzen (GRE = glucocorticoid response element) ein. Über diesen Mechanismus wird eine Vielzahl von Genen reguliert. So werden in der Leber die Gene der glukoneogenetischen Schlüsselenzyme Phosphoenolpyruvatkarboxykinase, Fruktose-1,6-Bisphosphatase und Glukose-6-Phosphatase induziert (s. ▶ Tab. 1.1). Diese glukogene Wirkung, der die Glukokortikoide ihren Namen verdanken, wird durch eine glukokortikoidinduzierte Proteolyse und Aminosäurefreisetzung in den extrahepatischen Geweben unterstützt. Überdies stellen Glukokortikoide potente Differenzierungsstimuli für Adipoblasten dar, wodurch sie einer Fettgewebszunahme Vorschub leisten. Außerdem wirken Glukokortikoide antiinflammatorisch. Dies erklärt man sich durch eine Inhibierung der Expression einer Reihe von Zytokinen, Chemokinen und Zytokinrezeptoren sowie der induzierbaren NO-Synthase und der Phospholipase A₂, sei es durch direkte Repression der entsprechenden Promotoren oder durch die Bindung des Glukokortikoidrezeptors an proinflammatorische Transkriptionsfaktoren (NFκB, AP-1), wodurch diese inaktiviert werden. Der seit Längerem bekannte immunsuppressive Effekt der Glukokortikoide könnte auf einer Hemmung der Proteinbiosynthese in den lymphatischen Geweben beruhen.

1.10 Signaltransduktion von Nahrungsstoffen

Nicht nur Hormone sind in der Lage, an ihren Zielzellen spezifische Signalkaskaden auszulösen. Seit Kurzem weiß man, dass auch Nahrungsstoffe neben ihren metabolischen Eigenschaften hormonelle Eigenschaften haben und intrazelluläre Signalwege aktivieren können. Dadurch können sie die verschiedensten Zellantworten, wie Stoffwechselanpassung, Inflammation, Zellteilung, Zelldifferenzierung und Zelluntergang, initiieren.

1.10.1 Fettsäuren

Gesättigte und ungesättigte Fettsäuren gelangen entweder mit der Nahrung über die Lymphe in die Zirkulation oder werden im Rahmen der Lipolyse aus dem Fettgewebe freigesetzt. In ihren Zielgeweben können sie aufgenommen werden oder an Membranrezeptoren binden [24].

Bindung an Membranrezeptoren

Zu den fettsäurespezifischen Membranrezeptoren zählt der G-Protein-gekoppelte Rezeptor **GPR40**. Dieser wird von den pankreatischen β-Zellen, aber auch im Gehirn exprimiert. Bindung von Fettsäuren an diesen Rezeptor löst den IP₃-Weg aus und führt zur Kalziumfreisetzung aus dem ER. In den β-Zellen stimuliert jede Erhöhung der zytosolischen Kalziumkonzentration die Exozytose der Insulingranula.

Weitere Membranrezeptoren, die in der Lage sind, vor allem gesättigte Fettsäuren zu binden, sind die weit verbreiteten Toll-ähnlichen Rezeptoren (toll-like receptors) **TLR2 und TLR4**. Diese gehören dem angeborenen Abwehrsystem an und erkennen auch bakterielle Proteoglykane und Lipopolysaccharide. Nach Fettsäurebindung bildet sich ein Signalkomplex an der zytosolischen Seite der Zellmembran, dem die Adaptorproteine TIRAP (Toll-Interleukin-1-Rezeptordomänen-haltiges Adaptorprotein) und MyD88 (myeloides Differenzierungsgen 88) angehören. Diese rekrutieren die Proteinkinase IRAK (Interleukin-1-Rezeptor-assoziierte Kinase), deren enzymatische Aktivität durch Autophosphorylierung noch gesteigert wird. Dies löst nun eine Kinasekaskade aus, an deren Ende die Phosphorylierung von IκB (Inhibitor des κ-Leichtkettenverstärkers in B-Zellen) steht. Hierdurch wird IκB aus dem IκB-NFκB-Komplex freigesetzt und dem Abbau durch das Proteasom zugeführt. Nicht mehr komplexierter NFκB (nukleärer Faktor des κ-Leichtkettenverstärkers in B-Zellen) tritt in den Zellkern ein und schaltet dort als Transkriptionsfaktor die Expression von Inflammationsgenen an. In manchen Zelltypen leitet diese NFκB-Aktivierung auch den apoptotischen Zelluntergang ein.

Intrazelluläre Bindung

Durch ihre lipophile Natur können Fettsäuren auch durch die Zellmembran ins Zellinnere diffundieren. Dies ist jedoch ein langsamer Prozess. In vielen Zellen besteht auch die schnellere Möglichkeit der transportproteinvermittelten erleichterten Diffusion. Hierfür verantwortlich ist ein Membranproteinkomplex aus dem Fettsäuretransportprotein FATP (fatty acid transport protein), dem Differenzierungsgruppen CD36 (cluster of differentiation gene 36) und dem Fettsäurebindeprotein FABPpm (fatty acid-binding protein of the plasma membrane). Die auf diesen Wegen eingeschleusten Fettsäuren binden intrazellulär an verschiedene Fettsäurebindeproteine, bevor sie an andere Zielproteine, wie beispielsweise die **PPAR-Kernrezeptoren**, weitergegeben oder zu löslicheren Molekülen verstoffwechselt werden. Die PPAR erkennen ein großes Spektrum an Fettsäuren und Eicosanoiden, heterodimerisieren nach Ligandenbindung mit dem Retinoid-X-Rezeptor und induzieren dann eine Reihe von Genen, die an der β-Oxidation, der Thermogenese und der Zelldifferenzierung beteiligt sind.

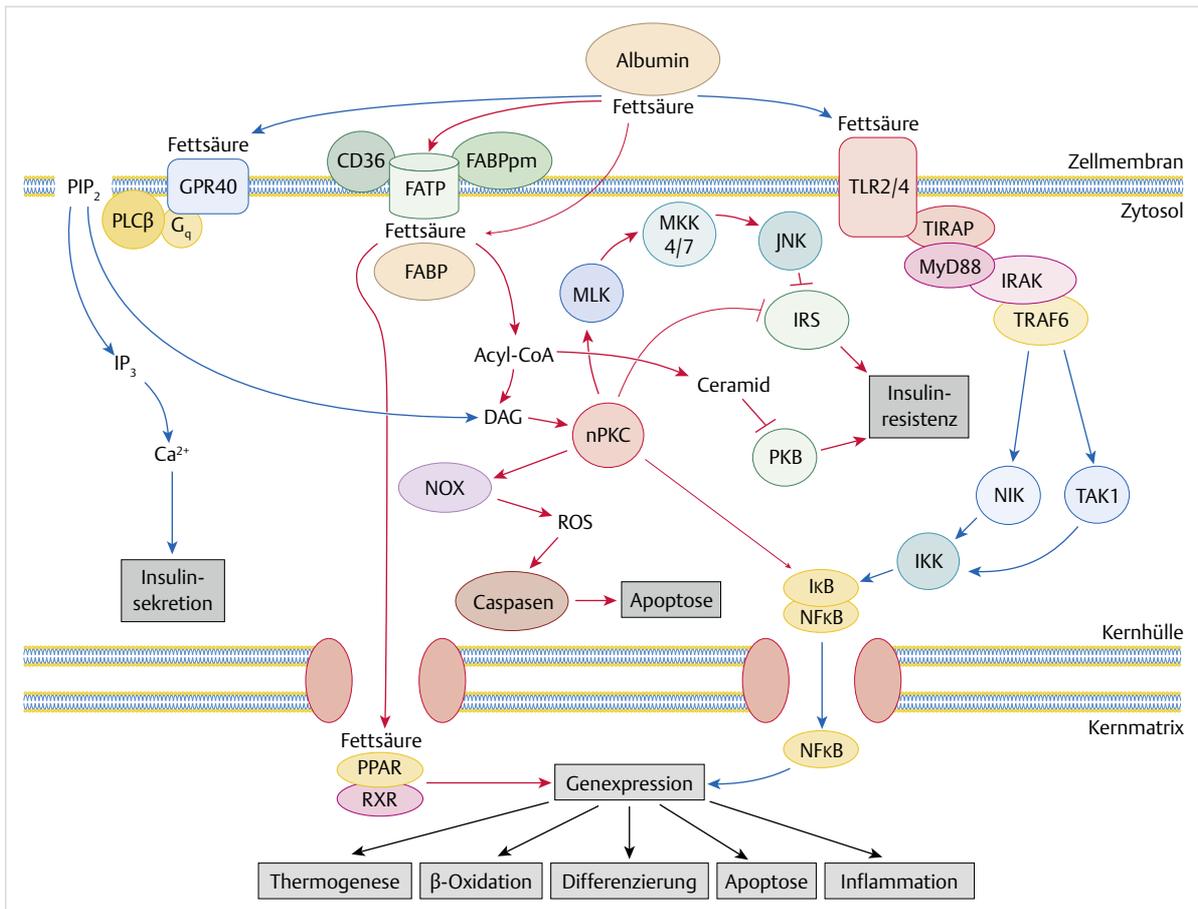


Abb. 1.19 Signaltransduktion der Fettsäuren. Rezeptorvermittelte Signalwege sind blau, Signalwege der internalisierten Fettsäure rot dargestellt. GPR: G-Protein-gekoppelter Rezeptor, G: G-Protein, PLC: Phospholipase C, PIP2: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat, IP3: Inositol-1,4,5-trisphosphat, CD: Differenzierungsgruppen (cluster of differentiation gene), FATP: Fettsäuretransportprotein (fatty acid transport protein), FABP(pm): (plasmamembranständiges) Fettsäurebindeprotein (fatty acid-binding protein [of the plasma membrane]), TLR: Toll-ähnlicher Rezeptor (toll-like receptor), TIRAP: Toll-Interleukin-1-Rezeptordomänen-haltiges Adaptorprotein, MyD: myeloides Differenzierungsgen, IRAK: Interleukin-1-Rezeptor-assoziierte Kinase, TRAF: Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiierter Faktor, NIK: NFκB-induzierende Kinase, TAK: Transformierender-Wachstumsfaktor-β-aktivierte Kinase (transforming growth factor-activated kinase), IKK: IκB-Kinase, IκB: Inhibitor des κ-Leichtkettengenverstärkers in B-Zellen, NFκB: nukleärer Faktor des κ-Leichtkettengenverstärkers in B-Zellen, PPAR: peroxisomenproliferatoraktivierter Rezeptor, RXR: Retinoid-X-Rezeptor, DAG: Diacylglycerin, nPKC: neuartige Proteinkinase C, NOX: NADPH-Oxidase, ROS: reaktive Sauerstoffspezies, MLK: Mischlinien-Proteinkinase, MKK: mitogenaktivierte Proteinkinase-Kinase, JNK: cJun-N-terminale Kinase, IRS: Insulinrezeptorsubstrat, PKB: Proteinkinase B.

Metabolische Aktivierung

Fettsäuren können aber auch zu Azyl-KoA metabolisch aktiviert werden. Azyl-KoA wird dann unter anderem zur Diacylglycerin- und Ceramidsynthese verwendet. **Diacylglycerin** ist ein Aktivator sowohl der klassischen (PKC α , - β , - γ) als auch der neuartigen (PKC δ , - ϵ , - η , - θ) Isoformen der PKC, von denen besonders Letztere in der Fettsäuresignaltransduktion von Bedeutung sind. Aktivierte PKC phosphoryliert nicht nur IκB und aktiviert damit NFκB, sondern stimuliert auch die NADPH-Oxidase, was zu einer vermehrten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (H₂O₂, O₂⁻) führt. Diese sind in der Lage, Caspasen zu aktivieren, und leiten so transkriptionsunabhängig die

Apoptose ein. Weiterhin kann PKC zum einen direkt, zum anderen aber auch über eine Kinasekaskade, die von der Mischlinien-Proteinkinase MLK über die MAPKK MKK4 und MKK7 zur cJun-N-terminalen Kinase JNK hinführt, Insulinrezeptorsubstrate an bestimmten Serinresten phosphorylieren, was eine frühe Blockade der Insulinsignaltransduktion bewirkt und zelluläre Insulinresistenz auslöst. **Ceramide** hemmen auf einem noch unbekanntem Weg die PKB. Auch dies löst eine Insulinresistenz aus. Diese vielfältigen Möglichkeiten der Signaltransduktion von Fettsäuren sind in ► Abb. 1.19 dargestellt. Zudem lösen erhöhte intrazelluläre Fettsäurekonzentrationen ebenso wie erhöhte Glukosekonzentrationen ER-Stress aus.

1.10.2 Cholesterin

Die Menge des mit der Nahrung aufgenommenen Cholesterins reguliert die endogene Cholesterinbiosynthese. Dabei übt Cholesterin einen hemmenden Effekt auf die Expression der an der Cholesterinsynthese beteiligten Enzyme HMG-KoA-Synthase, HMG-KoA-Reduktase und Farnesylpyrophosphatsynthase sowie auf die Expression des LDL-Rezeptors aus.

Maßgeblich daran beteiligt ist der Transkriptionsfaktor **SREBP-2**. In Anwesenheit von Cholesterin sitzt dieser in der ER-Membran, die er mittels zweier Transmembrandomänen durchspannt, und wird dort im inaktiven Zustand gehalten. Dies wird dadurch bewerkstelligt, dass SREBP-2 an SCAP (SREBP cleavage-activating protein) gebunden ist, ein ER-Membranprotein, das Cholesterin bindet und damit den Cholesterinsensor darstellt. SCAP wiederum ist über eine Bindung an das Membranprotein Insig (insulin-induced gene) im ER verankert. Bei Cholesterinmangel ändert SCAP seine Konformation und die Bindung zwischen Insig und dem SREBP-2-SCAP-Komplex löst sich. Dadurch wird der SREBP-2-SCAP-Komplex in Vesikel verpackt und zum Golgi-Apparat transportiert. Dort spalten zwei Proteasen SREBP-2 sequenziell, was eine Freisetzung der N-terminalen Domäne von SREBP-2 ins Zytosol herbeiführt. Das N-terminale Fragment tritt dann in den Zellkern ein und induziert als Transkriptionsfaktor die oben genannten Enzyme der Cholesterinbiosynthese. Auch das Schrittmachenzym der Cholesterinbiosynthese, die **HMG-KoA-Reduktase**, ist selbst ein integrales ER-Membranprotein mit einer dem SCAP sehr ähnlichen cholesterinbindenden Domäne. In Anwesenheit von Cholesterin löst die Cholesterinbindung an die HMG-KoA-Reduktase deren proteolytischen Abbau und dadurch eine Verminderung der Cholesterinsynthese aus.

1.10.3 Kohlenhydrate

Eine exzessive Zufuhr von Kohlenhydraten fördert die Triazylglyzerinsynthese in Fettgewebe, Leber und Muskel. Ursächlich hierfür ist die Stimulation von Glykolyse und Fettsäurebiosynthese durch Aktivierung der Transkriptionsfaktoren **SREBP-1c** und **ChREBP** (carbohydrate response element-binding protein) [12]. SREBP-1c ist dem SREBP-2 homolog und wird durch das glukoseabhängig ausgeschüttete Hormon Insulin aktiviert. Der Mechanismus seiner Aktivierung ähnelt dem von SREBP-2. ChREBP liegt in Abwesenheit von Glukose im Zytosol in phosphorylierter inaktiver Form vor. Für die Phosphorylierung von ChREBP wird die durch Glukagon und Katecholamine vermittelte Aktivierung der PKA verantwortlich gemacht. In Gegenwart von Glukose wird über den Pentosephosphatweg vermehrt Xylulose-5-Phosphat gebildet, das einen allosterischen Aktivator der Phosphoproteinphosphatase 2A δ darstellt. Mithilfe dieses Enzyms wird ChREBP glukoseabhängig dephosphoryliert und in seine aktive Form überführt, die dann in den Zellkern transloziert und dort

die Genexpression beeinflusst. Beide Transkriptionsfaktoren induzieren in konzertierter Aktion die Schlüsselenzyme der Glykolyse und der Fettsäurebiosynthese (► Tab. 1.5). Chronisch erhöhte intrazelluläre Glukosespiegel können darüber hinaus ER-Stress auslösen.

1.10.4 Aminosäuren

Die Skelettmuskulatur ist zwar nicht das energiedichteste, aber doch das größte Brennstoffreservoir des Körpers (bis zu 40% des Körpergewichts gehen auf Muskelmasse zurück). Der Abbau des Muskelproteins, wie er z. B. bei Fehlernährung, Hunger, längerer Bettlägerigkeit und bestimmten Krankheiten vermehrt stattfindet, liefert aber nicht nur Brennstoffe, sondern auch Substrate für die Glukoneogenese (glukogene Aminosäuren) und die Ketontkörpersynthese (ketogene Aminosäuren). Etwa 1–2% des Muskelproteins werden täglich ab- und wieder aufgebaut. Der Aufbau des Muskelproteins wird unter anderem durch proteinreiche Mahlzeiten stimuliert. Dabei sind es vor allem die essenziellen Aminosäuren (Leucin, Isoleucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan, Valin), welche die Proteinbiosynthese stimulieren [7].

Auch wenn der zugrunde liegende Mechanismus noch nicht aufgeklärt ist, scheinen alle diese Aminosäuren **mTORC1** zu aktivieren, der die Proteinkinase mTOR und die Proteine Raptor (regulatory associated protein of mTOR) und G β L (G-protein β -subunit-like protein) enthält. Die beiden akzessorischen Proteine Raptor und G β L verleihen der Proteinkinase mTOR ihre Spezifität für die Substrate 4E-BP1 (4E-Bindeprotein 1) und S6K1 (ribosomale S6-Kinase 1). 4E-BP1 ist im unphosphorylierten Zustand an den eukaryontischen Translationsinitiationsfaktor 4E (eIF4E) gebunden, wodurch dieser im inaktiven Zustand gehalten wird. Die Phosphorylierung von 4E-BP1 durch mTOR setzt eIF4E frei, der dann die 5'-Kappenstruktur von mRNA binden und die Translation initiieren kann. Die mTOR-abhängige Phosphorylierung von S6K1 aktiviert diese Kinase und führt so eine Phosphorylierung des ribosomalen Proteins S6 herbei, was mit einer Steigerung der Translationsrate einhergeht.

Tab. 1.5 Insulin- und glukoseabhängige Induktion der Schlüsselenzyme von Glykolyse und Fettsäurebiosynthese durch SREBP-1c und ChREBP.

Enzyme	SREBP-1c (Insulin)	ChREBP (Glukose)
Glukokinase, Hexokinase	↑	–
Pyruvatkinase	–	↑
Azetyl-KoA-Karboxylase	↑	↑
Fettsäuresynthase	↑	↑

1.10.5 Nahrungsstoffe und ER-Stress

Chronisch erhöhte Fettsäure- und Glukosespiegel stören auf bislang noch unverstandene Weise die korrekte Faltung der am ER gebildeten Proteine. In der Folge akkumulieren ungefaltete und fehlgefaltete Proteine im ER-Lumen und lösen den sog. **ER-Stress** (oder die UPR, „unfolded protein response“) aus [9].

Diese Zellantwort hat folgende Ziele:

- Reduktion der Synthese neuer Proteine am ER, um die Akkumulation un- bzw. fehlgefalteter Proteine im ER-Lumen nicht weiter zu verstärken
- Erhöhung der Faltungskapazität des ER durch gesteigerte Expression von Chaperongen
- Ausschleusung aus dem ER und Abbau irreversibel fehlgefalteter Proteine
- Einleitung der Apoptose bei lang anhaltendem ER-Stress

Hierzu werden mehrere parallel verlaufende Signalwege aktiviert, die unter anderem ein Musterbeispiel für die Kommunikation zwischen ER und Zellkern darstellen. Diese sind in ► Abb. 1.20 dargestellt.

Die Anhäufung irreversibel fehlgefalteter Proteine stimuliert den Export dieser Proteine über einen als **Retro-translocon** bezeichneten Komplex ins Zytosol, wo sie proteolytisch degradiert werden. Die Akkumulation ungefalteter Proteine führt zur Abdissoziation des kleinen Chaperons **BiP** (Immunglobulin-Schwerketten-Bindeprotein), das für die Proteinfaltung benötigt wird, von den drei ER-Membranproteinen **ATF6**, **PERK** (PKR-ähnliche ER-Kinase; PKR = Proteinkinase, RNA-aktiviert) und **IRE1** (inositol-requiring ER-to-nucleus signal kinase), wodurch diese aktiviert werden. Nach Freisetzung von BiP wird **ATF6** in Vesikel verpackt und zum Golgi-Apparat transportiert, wo die proteolytische Abspaltung seiner zytosolmatischen Domäne erfolgt. Diese kann nun in den Kern translozieren, wo sie als Transkriptionsfaktor die Expression von Chaperongen induziert. Die Aktivierung der Proteinkinase **PERK** leitet die Phosphorylierung des eukaryontischen Translationsinitiationsfaktor **2 α** (eIF2 α) ein. Auf diesem Weg wird die Translation vieler mRNA-Spezies blockiert, während bestimmte mRNA, wie die des Transkriptionsfaktors **ATF4**, verstärkt translatiert werden.

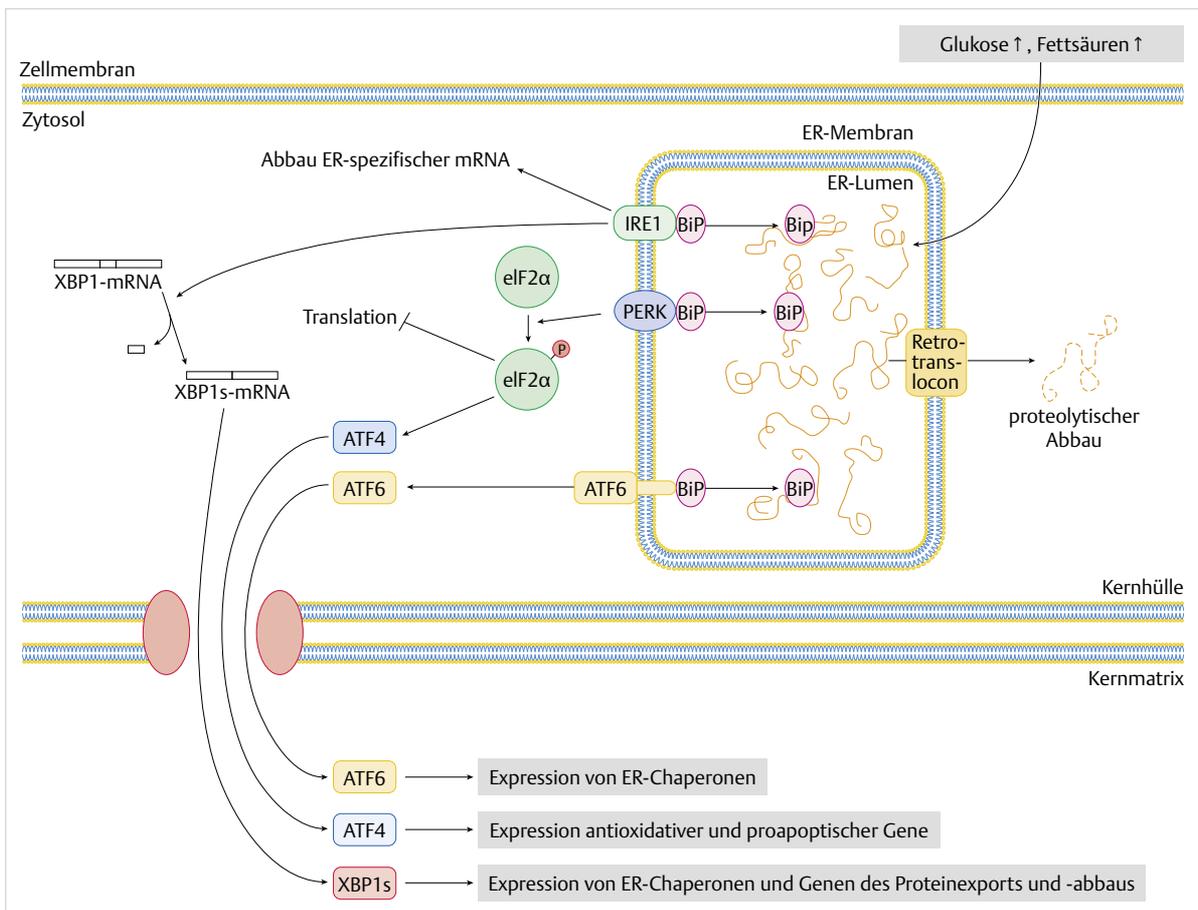


Abb. 1.20 Signalwege bei ER-Stress. BiP: Immunglobulin-Schwerketten-Bindeprotein, IRE1: Inositol-requiring ER-to-Nucleus Signal Kinase, PERK: PKR-ähnliche ER-Kinase (PKR = Proteinkinase, RNA-aktiviert), ATF: aktivierender Transkriptionsfaktor, eIF2 α : eukaryontischer Translationsinitiationsfaktor 2 α , XBP1: X-Box-Bindeprotein 1, XBP1s: gespleißtes XBP1 (XBP1 spliced).

Der vermehrt gebildete ATF4 induziert die Expression von antioxidativen und proapoptischen Genen. Die IRE1-Aktivierung verleiht der zytoplasmatischen Domäne von IRE1 Endoribonucleaseaktivität, welche die Exzision von 26 Nukleotiden aus der XBP1 (X-Box-Bindprotein 1)-mRNA katalysiert. Die gespleißte mRNA kodiert schließlich für den Transkriptionsfaktor XBP1s (XBP1 spliced), der die Expression sowohl von Chaperongen als auch die von Genen induziert, die am Export ins Zytosol und am proteolytischen Abbau fehlgefalteter Proteine beteiligt sind. Ferner initiiert IRE1 auf noch nicht im Detail geklärten Wegen den Abbau von ER-spezifischen mRNA, also von mRNA, die für Membran- und Sekretionsproteine kodieren.

1.11 Pathomechanismen

Die Pathomechanismen, die zu Typ-1- und Typ-2-Diabetes führen, unterscheiden sich grundlegend.

Kennzeichnend für **Typ-1-Diabetes** ist eine meist im juvenilen Alter auftretende autoimmune Zerstörung der pankreatischen β -Zellen, einhergehend mit einem weitgehenden Verlust der Insulinproduktion (absoluter Insulinmangel). Die Ursachen dieser Autoimmunerkrankung sind derzeit noch relativ wenig verstanden. Es wird jedoch angenommen, dass genetische Faktoren und umweltbedingte Faktoren (Stress, Viren) eine Rolle spielen. Da Typ-1-Diabetes jedoch nur etwa 5% der Diabetesfälle weltweit ausmacht, soll der Fokus dieses Abschnitts auf der Pathogenese des Typ-2-Diabetes ruhen.

Typ-2-Diabetes tritt überwiegend jenseits des 40. Lebensjahres auf. Aber bereits vor seiner klinischen Manifestation, im sog. prädiabetischen Zustand, zeigen sich die ersten charakteristischen pathophysiologischen Fehlregulationen. Zu den frühesten Kennzeichen zählt die Insulinresistenz der peripheren Gewebe, wie Skelettmuskel, Leber und Fettgewebe, sowie des Gehirns. Die Insulinresistenz nimmt in den meisten Fällen mit dem Lebensalter zu und ruft eine kompensatorische Insulinausschüttung hervor. Dieser Zustand kann im günstigsten Fall ein Leben lang anhalten, ohne dass die Zuckerkrankheit zum Ausbruch kommt. Erst wenn sich die Kapazität der β -Zellen so weit erschöpft, dass die Insulinresistenz nicht mehr kompensiert werden kann, entstehen Hyperglykämie und Diabetes (relativer Insulinmangel). Als Folge der Stoffwechselentgleisung kommt es nicht selten auch bei Typ-2-Diabetes zu einer Abnahme der Insulinsekretion und zum Verlust an β -Zell-Masse.

1.11.1 Insulinresistenz

Folgen für den Stoffwechsel

Die Resistenz des Fettgewebes und des Skelettmuskels gegenüber Insulin geht mit einer eingeschränkten GLUT-4-vermittelten Aufnahme und einer **Minderverwertung von Glukose** einher. Die hepatische Insulinresistenz führt

zudem zu einer **gesteigerten Glukoseproduktion** sowohl auf dem Weg der Glykogenolyse als auch auf dem der Glukoneogenese. Bei chronischer, nicht mehr kompensierbarer Insulinresistenz tragen diese metabolischen Fehlregulationen entscheidend zur Entstehung der Hyperglykämie bei [22]. Die Insulinresistenz des Fettgewebes hat außerdem eine Steigerung der Lipolyserate und damit eine erhöhte **Freisetzung von Fettsäuren** ins Blut zur Folge. Hohe Konzentrationen zirkulierender Fettsäuren verstärken nicht nur die metabolische Inflexibilität des Skelettmuskels, sondern beeinflussen – primär über ihre hormonellen Eigenschaften – die Funktionen vieler Gewebe. So lösen vor allem die gesättigten Fettsäuren Palmitat (C16:0) und Stearat (C18:0) in vielen Zelltypen eine inflammatorische Antwort aus (Lipoinflammation), stimulieren die Triacylglycerin- und VLDL-Synthese in der Leber, was eine Hyperlipidämie zur Folge hat, hemmen den hepatischen Insulinabbau, was die Hyperinsulinämie fördert, verstärken die Insulinresistenz von Leber und Muskel (Lipotoxizität) und beeinträchtigen die pankreatische Insulinsekretion. Letzteres ist mitunter durch einen apoptotischen Untergang der β -Zellen bedingt (Lipoapoptose).

Ursachen

Die Ursachen der Insulinresistenzentstehung sind vielfältig. Aufgrund des starken inversen Zusammenhangs zwischen der viszeralen Körperfettmasse und der Insulinsensitivität geht man heute davon aus, dass **Fettzellprodukte**, wie Fettsäuren, Zytokine und Adipokine, die Insulinsensitivität der Peripherie und des Gehirns herabsetzen. Chemokine wie MCP-1 lösen eine Infiltration des hypertrophen Fettgewebes durch Makrophagen aus, die dann maßgeblich zur Zytokinproduktion und **Inflammation des Fettgewebes** beitragen. Zytokine, wie TNF- α und G-CSF, können eine zelluläre Insulinresistenz durch Serinphosphorylierung von Insulinrezeptorsubstraten auslösen. **Adiponectin** ist ein Adipokin mit insulinsensitivierenden, antiinflammatorischen und antiatherogenen Eigenschaften, dessen Sekretion bei Fettgewebshypertrophie eingeschränkt ist. Dies trägt zur Insulinresistenz von Skelettmuskel und Leber bei. Für die Minderproduktion des Adiponectins werden die Zytokine TNF- α und IL-6 verantwortlich gemacht.

Interessant ist, dass es trotz der scheinbar unbegrenzten Fettspeicherkapazität des Fettgewebes bei Adipositas auch zur Ablagerung von Triacylglycerinen in Geweben kommt, die unter physiologischen Bedingungen kein oder nur wenig Fett speichern, wie Muskel und Leber (**ektope Fettspeicherung**). Gerade diese ektopen Fettdepots sind in jüngster Zeit als noch wichtigere Determinanten für die Insulinresistenz identifiziert worden als das viszerale Fettdepot. Ursächlich für diese ungünstige Form der Fettspeicherung könnte eine eingeschränkte oxidative Kapazität von Leber und Muskel sein, die auf eine verminderte

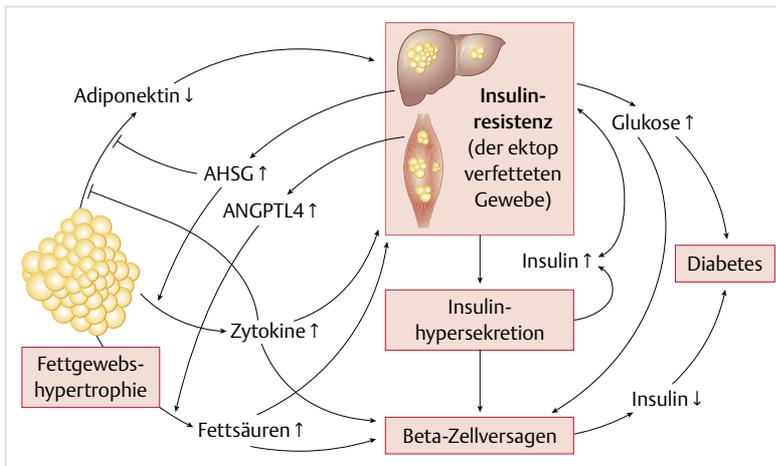


Abb. 1.21 Mechanismen der Pathogenese des Typ-2-Diabetes. AHSG: α 2-Heremans-Schmid-Glykoprotein, ANGPTL4: angio-poietin-like Protein 4.

Expression der Atmungskettenproteine und der β -Oxidationsenzyme (mitochondriale Dysfunktion) zurückzuführen ist.

Wie die intramyozellulären und intrahepatischen Triacylglycerine die Insulinsensitivität herabsetzen, ist jedoch noch unklar. Einen möglichen Mediator stellt unter Umständen das Leberhormon (Hepatokin) **α ₂-Heremans-Schmid-Glykoprotein** dar, das bei Tieren als Fetuin-A beschrieben ist. Dieses wird von der Leber in Abhängigkeit vom Leberfettgehalt sezerniert und löst im Fettgewebe eine inflammatorische Antwort aus, die mit einer Repression der Adiponectinexpression einhergeht. Der durch die anflutenden Fettsäuren überladene Skelettmuskel produziert zudem das Hormon (Myokin) **ANGPTL4** (angio-poietin-like protein 4), das im Fettgewebe durch Induktion der Lipase ATGL die Lipolyse stimuliert und damit die Plasmafettsäurespiegel weiter erhöht. Außerdem hemmt ANGPTL4 im Fettgewebe die Lipoproteinlipase, was einen Anstieg der Triacylglycerin-, VLDL- und Chylomikronenspiegel im Plasma herbeiführt und damit die Hyperlipidämie fördert.

Die hier diskutierten insulinresistenzfördernden Mechanismen sind in ► Abb. 1.21 zusammengefasst.

1.11.2 β -Zell-Dysfunktion

Die zunehmende Insulinresistenz der peripheren Organe provoziert eine kompensatorische Steigerung der Insulinsekretion, die mit einem Größenwuchs der Langerhans-Inseln und einer **Vermehrung der β -Zellen** einhergeht. Die daraus resultierende Hyperinsulinämie verstärkt wiederum die Insulinresistenz der peripheren Gewebe, was durch eine messbar erhöhte insulininduzierte Serinphosphorylierung von Insulinrezeptorsubstraten erklärbar ist.

Der später eintretende relative Insulinmangel geht mitunter auf **β -Zell-Apoptose** zurück. Hierfür werden verschiedene Auslöser diskutiert [6]. Hohe Glukose- sowie hohe Fettsäurespiegel initiieren in isolierten β -Zellen den

apoptotischen Zelluntergang, wobei eine Aktivierung der PKC, eine Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und ER-Stress-vermittelte Signalwege als zentrale molekulare Mechanismen diskutiert werden. Eine alternative Hypothese sieht die bei Fettgewebshypertrophie und Adipositas vermehrt zirkulierenden Zytokine TNF- α , IL-1 β und IL-6 im Zentrum des Geschehens, die – wie schon viel früher beim Typ-1-Diabetes gezeigt wurde – β -Zell-Apoptose auslösen können. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch der neue Befund, dass bei Typ-2-Diabetes vermehrt Adipozyten im Pankreasgewebe zu finden sind, die bei ausgeprägter Akkumulation eine **Pankreasverfettung** auslösen können. Dass die in unmittelbarer Nähe der Langerhans-Inseln lokalisierten Fettzellen mit ihrer Zytokinsekretion zur β -Zell-Apoptose beitragen, gilt als sehr wahrscheinlich.

Die zum Untergang der β -Zellen führenden Mechanismen sind in ► Abb. 1.21 dargestellt.

1.12 Diabetische Stoffwechsellage

Absoluter oder relativer Insulinmangel führt in Abhängigkeit von Ausmaß und Dauer zu erheblichen Veränderungen des gesamten Mineral-, Wasser- und Energiehaushalts, des Kohlenhydrat-, Lipid- und Proteinstoffwechsels und beeinflusst die Zellproliferation, die Zelldifferenzierung, das Zellüberleben und u. a. das Sättigungsgefühl.

1.12.1 Organspezifische Insulinwirkungen

Funktionsverluste bei Insulinrezeptor-Knockout-Mäusen

Um die Insulinwirkung auf die einzelnen Organe zu studieren, wurde der Insulinrezeptor organspezifisch in Mäusen molekulargenetisch deletiert, und anschließend wurden die Funktionsverluste untersucht (► Tab. 1.6).

Tab. 1.6 Organspezifische Effekte der fehlenden Insulinwirkung in Mäusen [14].

Organ, dessen Insulinrezeptor deletiert wurde	Insulinsensitivität	Glukosetoleranz	Plasmainsulin	Biologische Effekte
Skelettmuskel	normal	normal	normal	reduzierte Muskelmasse ¹
Leber	↓↓	↓↓	↑	Entwicklung eines Typ-2-Diabetes
Fettgewebe	↓	↓	↑	Fettleber
β-Zelle	normal	(↓)	(↓)	reduzierte β-Zell-Masse ¹
Gehirn	(↓)	(↓)	↑	längeres Leben ¹
Endothelzellen	normal	normal	normal	gestörte Glukoseaufnahme im Skelettmuskel ¹

¹ Diese Effekte waren nur bei Deletion des IRS-2 signifikant.

Der vollständige Verlust der Insulinwirkung am Skelettmuskel führte zu keiner signifikanten Störung des Glukosestoffwechsels, aber zu erhöhten Triglyzeriden und freien Fettsäuren im Plasma, also zu einer Konstellation, wie wir sie auch beim Menschen mit peripherer Insulinresistenz finden, wobei bei diesen Mäusen kein Diabetes auftrat. Bei Deletion des hepatischen Insulinrezeptors waren sowohl Insulinsensitivität als auch Glukosetoleranz stark erniedrigt, während die Plasmainsulinkonzentration erhöht war. Bei diesen Mäusen manifestierte sich im weiteren Verlauf ein Typ-2-Diabetes. Bei Deletion des Insulinrezeptors im Fettgewebe traten die gleichen metabolischen Effekte wie bei der leberspezifischen Deletion auf, nur waren die Effekte geringer ausgeprägt. Wie erwartet, wurde im Fettgewebe kaum, dafür in der Leber massiv Fett gespeichert (Fettleber). Nach Deletion des Insulinrezeptors in den pankreatischen β-Zellen und im Gehirn wurde der Glukosestoffwechsel gering, aber signifikant verschlechtert. Die Deletion des Insulinrezeptors in Endothelzellen führte zu keinen Stoffwechseleffekten. Da die Insulinresistenz bei Menschen mit Diabetes nicht mit einem fehlenden Insulinrezeptor, sondern mit verminderter Insulinsignalübertragung assoziiert ist, wurden Mäuse mit Deletion des IRS-1 bzw. IRS-2 generiert. Während das Fehlen von IRS-1 keine oder nur milde Effekte auf den Stoffwechsel hatte, zeigte sich eine reduzierte Skelettmuskel- bzw. β-Zellmasse, wenn in diesen Organen IRS-2 deletiert wurde. Mäuse, bei denen der Insulinrezeptor bzw. IRS-2 im zentralen Nervengewebe deletiert worden war, waren hyperphag und wurden schnell übergewichtig. Offensichtlich wurde durch die fehlende Insulinwirkung das Sättigungsgefühl reduziert. Eine Deletion des IRS-2 verlängerte das Leben dieser Mäuse.

In Mäusen, bei denen das IRS-2 in vaskulären Endothelzellen deletiert worden war, war die Glukoseaufnahme im Skelettmuskel gestört. Dieser Befund steht im Einklang mit früheren Beobachtungen am Menschen, die

zeigen, dass Insulin den Blutfluss im Skelettmuskel erhöht und dass diese Wirkung bei Übergewichtigen und Menschen mit Typ-2-Diabetes vermindert ist [2]. Insulin wirkt rasch auf den gesamten vaskulären Baum: Die anschließende Relaxation der größeren Resistenzgefäße erhöht den Blutfluss in den Muskel. Diese Insulinwirkungen auf das arterielle Gefäßsystem sind NO-vermittelt (Kap. Endotheliale Dysfunktion). Über diesen Weg stimuliert Insulin sowohl seinen eigenen Transport als auch den der Substrate, darunter Glukose, zum Zielorgan.

1.12.2 Insulinmangel beim Menschen

Die Effekte eines ausgeprägten Insulinmangels bzw. einer stark verminderten Insulinwirkung im Menschen (kataboler Zustand) sind in ► Abb. 1.22 dargestellt [13].

Protein- und Lipidstoffwechsel

Da durch die reduzierte Insulinwirkung die zelluläre Proteolyse stimuliert und die Proteinsynthese gehemmt wird, werden vermehrt Aminosäuren durch Transaminierung in Glukosevorläufer umgesetzt. Der erhöhte Ammoniakankfall führt zu erhöhter **Harnstoffbildung** und -ausscheidung. Unter extremem Insulinmangel wird die Lipidsynthese gehemmt und die Lipolyse stimuliert, sodass die freien Fettsäurespiegel im Blut ansteigen. Die anflutenden hohen Fettsäuremengen werden unter diesen Bedingungen zu Ketonkörpern (S.39) verstoffwechselt und verursachen so eine metabolische Azidose (Ketoazidose). Zum Teil werden die **Ketonkörper** als Salz mit Na⁺, K⁺ oder NH₄⁺ als Gegenion über den Urin ausgeschieden und tragen so zum Elektrolytverlust bei. Sowohl die erhöhten freien Fettsäurespiegel als auch die durch die Stressreaktion erhöhten Cortisol- und Katecholaminspiegel vermindern zusätzlich die Insulinwirkung.

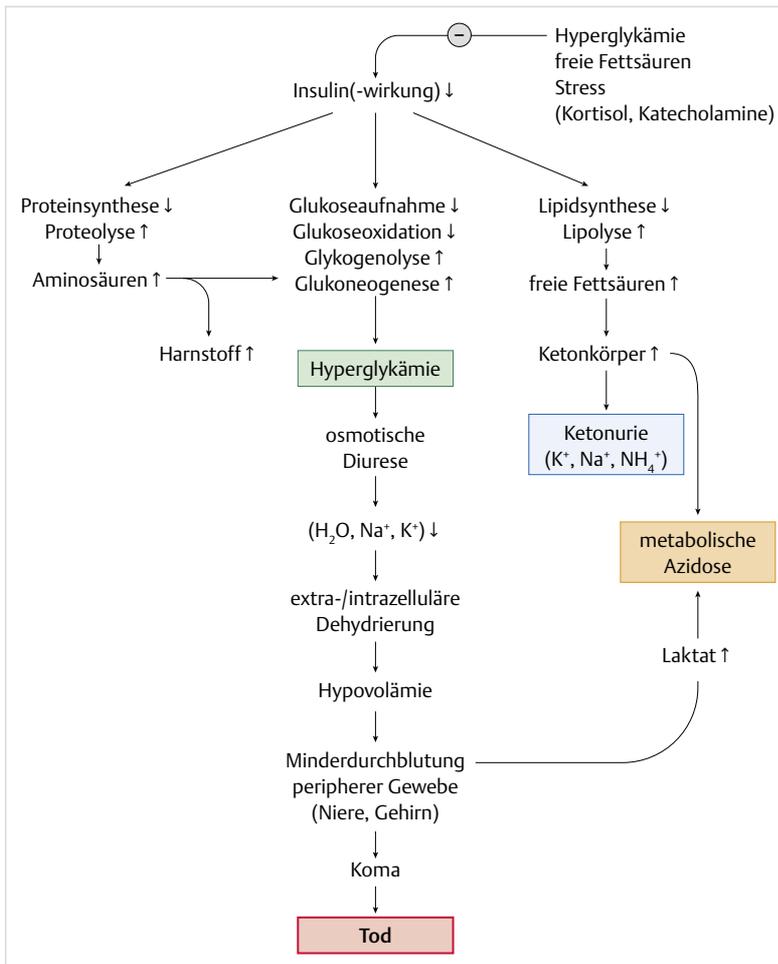


Abb. 1.22 Insulinmangel. Folgen des Insulinmangels bzw. der fehlenden Insulinwirkung beim diabetischen Patienten. Durch die verminderte Insulinwirkung werden Kohlenhydrat-, Lipid- und Proteinstoffwechsel stark verändert. Der durch diese Konstellation beeinflusste Mineral- und Wasserhaushalt führt zum diabetischen Koma und unbehandelt zum Tod.

Hyperglykämie und Dehydratisierung

Frühzeitig kommt es unter den Bedingungen der reduzierten Insulinspiegel bzw. Insulinwirkung zur Hyperglykämie aufgrund der gesteigerten Glykogenolyse, verminderten zellulären Glukoseaufnahme und -oxidation und der reduzierten Hemmung der hepatischen Glukoneogenese. Die erhöhte Blutglukose trägt erheblich zur erhöhten Osmolarität des Plasmas bei (je 100 mg/dl Glukose = 5,5 mmol/l entspricht 5,5 mOsmol/l) und führt so zur osmotischen Diurese, die teilweise über die Reduktion der Na^+ -Plasmakonzentration kompensiert wird. Außerdem wird durch die fehlende Insulinwirkung die zelluläre Kaliumaufnahme reduziert und das Kalium über die Niere ausgeschieden. Der physiologische Plasmakaliumspiegel wird auf Kosten des intrazellulären Kaliumpools aufrechterhalten. Im schweren diabetischen Koma können bis zu 400 mmol Natrium- bzw. Kaliumionen durch Diurese verlorengehen. Insgesamt führt diese Konstellation zu intra- und extrazellulärer Dehydratisierung und dann zu Hypovolämie.

Organversagen und Koma

Die Minderdurchblutung der peripheren Organe führt zur Laktatazidose und zum Organversagen, die Minderdurchblutung des Gehirns führt zum Koma und unbehandelt zum Tod. Da die Lipolyse auch bei sehr niedrigen Insulinspiegeln noch gehemmt wird, tritt bei Betroffenen mit Restsekretion an Insulin, also meist mit Typ-2-Diabetes, kein ketoazidotisches Koma, sondern ein hyperosmolares, hyperglykämisches Koma auf.

1.13 Biochemische Grundlagen der diabetischen Spät komplikationen

1.13.1 Epidemiologie diabetischer Spät schäden

Die diabetischen Spät komplikationen sind vor allem auf eine Erkrankung der großen Arterien und der Kapillaren (Kapillaropathie) zurückzuführen und betreffen sowohl Menschen mit Typ-1- als auch mit Typ-2-Diabetes. Obwohl die meisten Langzeitstudien vor allem mit Betroffene-

nen mit Typ-1-Diabetes durchgeführt wurden, geht man davon aus, dass die gleichen biochemischen Ursachen für die Entstehung der Spät komplikationen in den Diabetes-typen verantwortlich sind.

Merke

Die klinisch besonders relevanten diabetischen Spät-schäden werden vor allem durch die mikrovaskulären Schäden an Auge, Niere und peripherem Nerv und die makrovaskulären Schäden an großen aber auch kleineren Arterien verursacht.

Gluko- und Lipotoxizität

Die diabetische Retinopathie ist Hauptursache für die Erblindung im Erwachsenenalter, die diabetische Nephropathie Hauptursache für die terminale Niereninsuffizienz und die diabetische Neuropathie Hauptursache für nicht-traumatische Unterschenkelamputationen (► Abb. 1.23).

Obwohl eine chronische Hyperglykämie den Stoffwechsel peripherer Neuronen beeinflusst, geht man davon aus, dass die mikrovaskulären Schäden der Neuronenversorgenden Kapillaren wesentlich zu den Läsionen beitragen. Die makrovaskulären Läsionen führen bei Menschen mit Diabetes zu einer 2- bis 4-fachen Zunahme der koronaren Herzerkrankung und von Schlaganfällen. Dabei zeigen die groß angelegten und lange laufenden epidemiologischen Studien (DCCT, UKPDS, Kumamoto-Studie), dass vor allem die Hyperglykämie (gemessen am HbA1c) mit dem frühen Eintreten und der Schwere der mikrovaskulären Schäden korreliert. Diese klinischen und viele experimentelle Studien haben zu der Hypothese geführt, dass zwischen der chronischen Hyperglykämie und der Entstehung der Spät komplikationen ein kausaler Zusammenhang besteht. Diese Hypothese wird unter dem Begriff „Glukotoxizität“ zusammengefasst.

Für das Auftreten der makroangiopathischen Läsionen ist die Korrelation zur Hyperglykämie weniger ausgeprägt. Hier scheint auch die Hypertonie eine wichtige Rolle zu spielen. In einer Übersichtsarbeit wurden die Er-

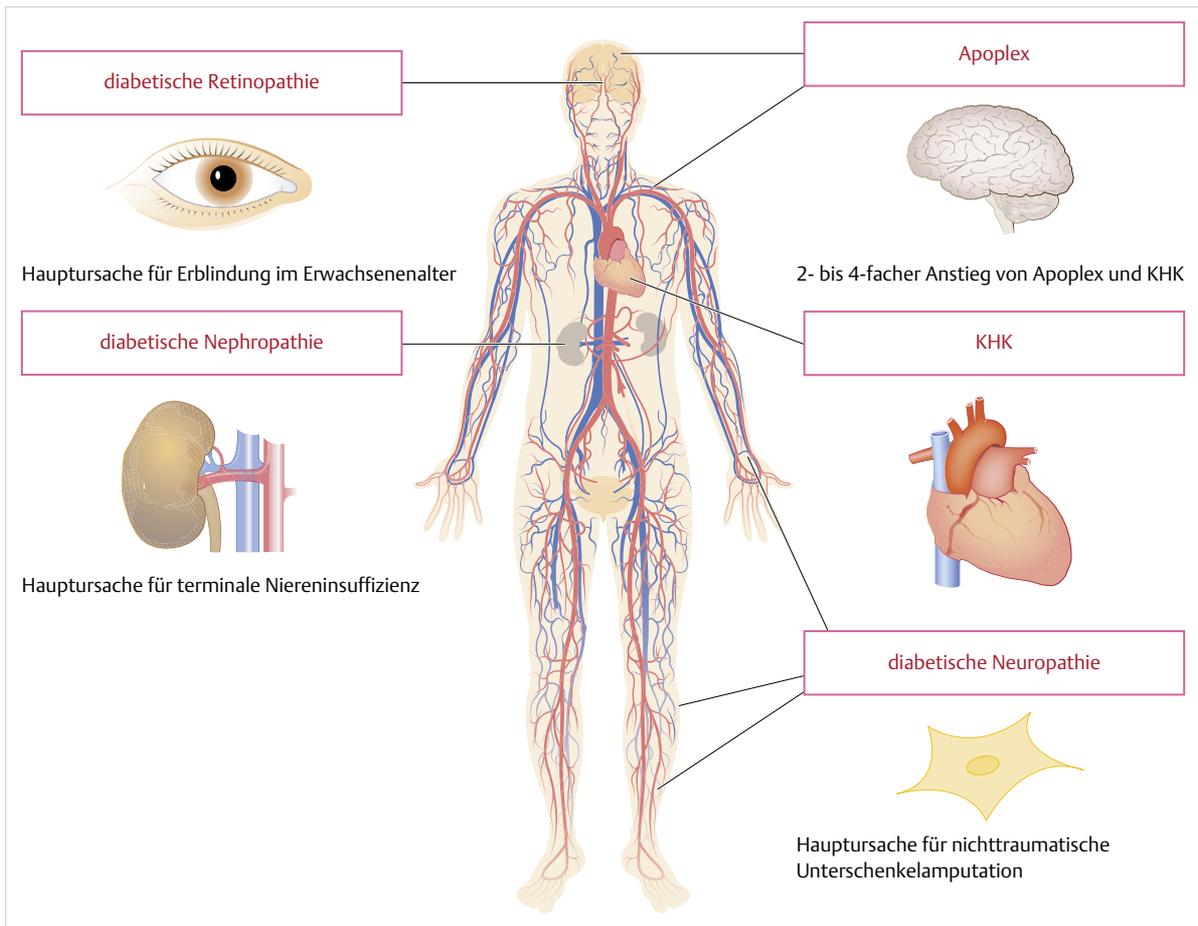


Abb. 1.23 Diabetische Gefäßschäden. Hauptlokalisierung diabetischer Gefäßschäden und ihre klinischen Folgen [16]. KHK: koronare Herzkrankheit.

kenntnisse folgendermaßen zusammengefasst: „Bei der Verursachung von endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose und Thrombusbildung scheinen Insulinresistenz, freie Fettsäuren im Plasma und inflammatorische Zytokine wichtiger als die Hyperglykämie zu sein, während bei der Entwicklung der mikroangiopathischen Läsionen die Hyperglykämie im Vordergrund steht.“ [19]. In neueren experimentellen Arbeiten wird die differenzierte Rolle freier Fettsäuren auf zelluläre Funktionen bis hin zum Zelltod immer deutlicher. Diese Rolle der freien Fettsäuren und die Dyslipoproteinämie werden unter dem Begriff „Lipotoxizität“ subsumiert.

1.13.2 Organspezifität der Spätschäden

Obwohl das gleiche Blut mit entsprechend erhöhter Glukose und anderen Metaboliten und Hormonen durch alle Organe eines Patienten fließt, werden die verschiedenen Organe sehr unterschiedlich betroffen. So manifestieren sich die vaskulären Läsionen vor allem an Organen wie dem Auge, der Niere, dem Herz und dem Gehirn, während andere Organe, wie z. B. Leber oder Skelettmuskel, scheinbar nicht geschädigt werden.

Darüber hinaus erstaunt, dass bei einem individuellen Patienten die besonders anfälligen Organe nicht in gleichem Maße betroffen werden. So konnte J. Pirart bereits 1977 in einer Follow-up-Studie nur eine eingeschränkte Konkordanz zwischen den diabetischen Spätschäden beobachten (► Abb. 1.24) [18]. Er fand beispielsweise, dass von allen neu entdeckten Retinopathiefällen 61% bereits eine bestehende periphere Neuropathie, aber nur 24% eine Nephropathie aufwiesen. Außerdem zeigen epidemiologische Studien, dass bei fast allen schlecht eingestellten Menschen mit über 10 Jahren Diabetesdauer eine Retinopathie nachweisbar ist, aber nur bei ca. 30–40% eine diabetische Nephropathie. Mit ca. 50% liegt das Auftreten einer diabetischen peripheren Neuropathie dazwischen. Diese auch in der täglichen Praxis feststellbaren Diskrepanzen zeigen nicht nur, dass einige Organe besonders anfällig für mikrovasculäre Schäden sind, sondern dass die Schäden auch beim gleichen Patienten unterschiedlich stark in den anfälligen Organen auftreten.

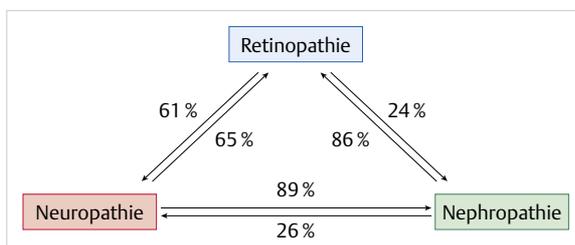


Abb. 1.24 Auftreten der diabetischen Mikroangiopathie. Schematische Darstellung [18].

Assoziation von mikro- und makrovaskulären Schäden

Interessanterweise scheint es einen Zusammenhang zwischen mikro- und makrovaskulären Läsionen zu geben. So konnte die Gruppe um T. Deckert [8] in Kopenhagen zeigen, dass das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung (kumulative Inzidenz) ca. 5-fach erhöht ist (blutdruckadjustiert), wenn bei den diabetischen Patienten eine Proteinurie vorlag. Diese Ergebnisse konnten von anderen Gruppen bestätigt und erweitert werden. Die Assoziation von mikro- und makrovaskulären Schäden wird auch in einer großen Studie (EURODIAB) [23] zur diabetischen Neuropathie deutlich. In dieser Studie wurden die vaskulären Risikofaktoren für die Entwicklung einer distalen symmetrischen Neuropathie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes untersucht. Nach Adjustierung für die Diabetesdauer und Diabeteseinstellung waren die wichtigsten Risikofaktoren (odds ratios):

- kardiovaskuläre Erkrankungen (2,74),
- Makroalbuminurie (2,08),
- Hypertonie (1,92) und
- Retinopathie (1,70).

Betrachtet man die Histopathologie diabetischer Vaskulopathien, so sind die Veränderungen in der Retina und den Glomeruli, besonders im fortgeschrittenen Ausmaß, diabetestypisch, während sich die Atherosklerose von Menschen mit und solchen ohne Diabetes histopathologisch nicht unterscheidet. Jedoch treten bei Menschen mit Diabetes die Läsionen der mittleren und großen Arterien früher, ausgedehnter und auch mehr distal auf. Zusammengefasst weisen die Befunde, dass mikroangiopathische Gefäßschäden in ihrer typischen Form nur bei diabetischen Patienten auftreten, auf einen ursächlichen Zusammenhang mit der diabetischen Stoffwechsellage hin. Allerdings zeigt die individuell unterschiedliche Anfälligkeit der Organe für Läsionen, dass neben der Hyperglykämie noch andere Faktoren eine Rolle spielen.

Die Rolle der **Hypertonie** und eine **genetische Disposition** sind für die Entstehung der diabetischen Nephropathie klar belegt. Zwar wurden in umfangreichen Studien zahlreiche Risikovarianten charakterisiert, die aber nicht in anderen Kollektiven verifiziert werden konnten, sodass bislang keine eindeutigen, für die Praxis relevanten Genmarker für eine Prädisposition für die diabetische Mikroangiopathie und die akzelerierte Makrovaskulopathie vorliegen [1].

1.13.3 Strukturelle und funktionelle Veränderungen der Gefäße

Obwohl die mikroangiopathischen Komplikationen untereinander nur mäßig korrelieren, lassen sich einige gemeinsame strukturelle und funktionelle Veränderungen beschreiben.

Die **Verdickung der subendothelialen Basalmembran** ist ein Kennzeichen früher struktureller Veränderungen der Kapillaren. Interessanterweise wird diese Veränderung nicht nur in den klinisch relevanten Organen, wie z. B. Glomerulumkapillaren, gefunden, sondern auch z. B. in den Kapillaren des Skelettmuskels, ohne dass es hier zu einer klinisch relevanten Funktionsänderung kommt. In neueren Berichten wird auf die Beteiligung der koronaren Mikroangiopathie und Neuropathie bei den diabetischen koronaren Funktionsstörungen hingewiesen.

Im Verlauf des Diabetes kann es zu einer weiteren Vermehrung der extrazellulären Matrix nicht nur in den Gefäßwänden, sondern auch in anderen Organen kommen, die zu Funktionseinschränkungen, wie z. B. zur Verminderung der Elastizität von Arterien, Lunge und Haut führt. Diese Beobachtungen weisen auf eine allgemeine **Dysregulation des Kollagenstoffwechsels** (erhöhte Synthese und/oder verringerter Abbau) hin, der mit der bei diabetischen Patienten beobachteten vermehrten Sklerosierung/Fibrosierung im Einklang steht. Trotz der verdickten subendothelialen Basalmembran sind die Kapillaren bereits im frühen Diabetesverlauf permeabler, ein Zustand, der sich durch das Austreten von Albumin in den Extrakapillarraum in Auge, Niere und Haut nachweisen lässt, lange bevor klinische Manifestationen vorliegen. Die **erhöhte Permeabilität** wird wahrscheinlich durch eine dysregulierte Synthese der Basalmembran-Komponenten in Kombination mit den Veränderungen bzw. dem Absterben der Gefäßwandzellen (Podozyten, Endothelzellen, Perizyten) verursacht. Besonders ausführlich sind Nierenbiopsien von Menschen mit Diabetes histopathologisch untersucht. Diese Befunde zeigen, zusammen mit tierexperimentellen Ergebnissen, dass im frühen Verlauf zwar vermehrt das basalmembranspezifische Kollagen IV gebildet wird, aber das assoziierte Heparansulfat, das u. a. die Ladungsbarriere für Albumin darstellt, vermindert vorliegt. Im weiteren Verlauf des Diabetes treten, neben den beschriebenen quantitativen Veränderungen, qualitative Veränderungen auf, d. h. es werden andere Kollagentypen gebildet, die keine glomeruläre Filterfunktion mehr haben. Dieser qualitative Wechsel der Kollagentypen scheint den Anfang der Irreversibilität der Läsion zu markieren.

Ein weiteres Kennzeichen mikroangiopathischer Veränderungen ist die Beobachtung, dass im frühen Verlauf keine relevante Zellvermehrung und im weiteren Verlauf meist ein **Verlust an spezifischen Zellen** in den betroffenen Organen/Kapillaren stattfindet. Diese Vorgänge sind an der Retina (Perizytenverlust, dann Endothelverlust) und dem Glomerulum (Podozytenverlust) sehr gut belegt. Diese Befunde, zusammen mit den Beobachtungen, dass wenige, aber signifikant mehr inflammatorische Zellen, insbesondere Makrophagen, im betroffenen Gewebe gefunden werden, sprechen für eine chronische geringgradige inflammatorische Reaktion.

Basierend auf den beobachteten strukturellen und funktionellen frühen Veränderungen der diabetischen Kapillaropathie und den biochemischen Ergebnissen wurden verschiedene nachfolgend dargestellte Hypothesen zur Pathogenese diabetischer Gefäßschäden formuliert.

1.13.4 Hyperglykämie als Ursache der diabetischen Gefäßschäden

Zelluläre Glukoseaufnahme

Obwohl nicht alle mikrovaskulären und insbesondere nicht die makrovaskulären Schäden mit dem Ausmaß der chronischen Hyperglykämie korrelieren, geht man von einer kausalen Beteiligung der erhöhten Glukosespiegel bei der Entstehung der Gefäßschäden aus (Glukotoxizität). Allerdings ist der molekulare Mechanismus unklar. Man nimmt an, dass die chronisch erhöhte Blutglukose von insulininsensitiven Geweben, also Nichtmuskel- und -fettzellen, konzentrationsabhängig vermehrt über GLUT in die Zellen aufgenommen wird und die entstehenden Stoffwechselprodukte dann für die Langzeitschäden verantwortlich sind. Die GLUT unterscheiden sich erheblich in ihrer Affinität für Glukose (Kap. 1.4). Die in Gefäßzellen exprimierten GLUT, vor allem GLUT-1 und GLUT-3, sind bei physiologischen Glukosekonzentrationen bereits zu ca. 80 % gesättigt, sodass bei einer Erhöhung des Glukosespiegels kaum mehr Glukose in die Zelle aufgenommen wird. Allerdings konnte für glomeruläre Zellen gezeigt werden, dass sowohl Hyperglykämie als auch Angiotensin II, aber auch erhöhte mechanische Belastung zu vermehrter GLUT-1-Protein-Expression in der Niere und so zu vermehrter insulinunabhängiger zellulärer Glukoseaufnahme führt. Die vom Blutdruck unabhängigen Effekte von Angiotensin II waren zu den Effekten der Hyperglykämie nicht additiv, was dafür spricht, dass beide Effekte über den gleichen Signalweg vermittelt werden. Diese und andere experimentelle Daten bieten eine Erklärung, warum die Gefäßkomplikationen nicht streng mit dem Ausmaß der Hyperglykämie korrelieren.

Seitenstoffwechselwege

Schon frühzeitig wurde vermutet, dass intrazellulär aus Glukose gebildete Stoffwechselprodukte zellschädigend wirken (► Abb. 1.25). Diese experimentell belegten Stoffwechselwege sind der Polyol-Weg, der Hexosamin-Biosynthese-Weg und die Bildung reaktiver Glykolyse-Intermediate. Andererseits könnten auch nichtenzymatische Mechanismen, wie die Bildung von glykierten Proteinen und Folgeprodukten, an der Entstehung diabetischer Gefäßschäden beteiligt sein.

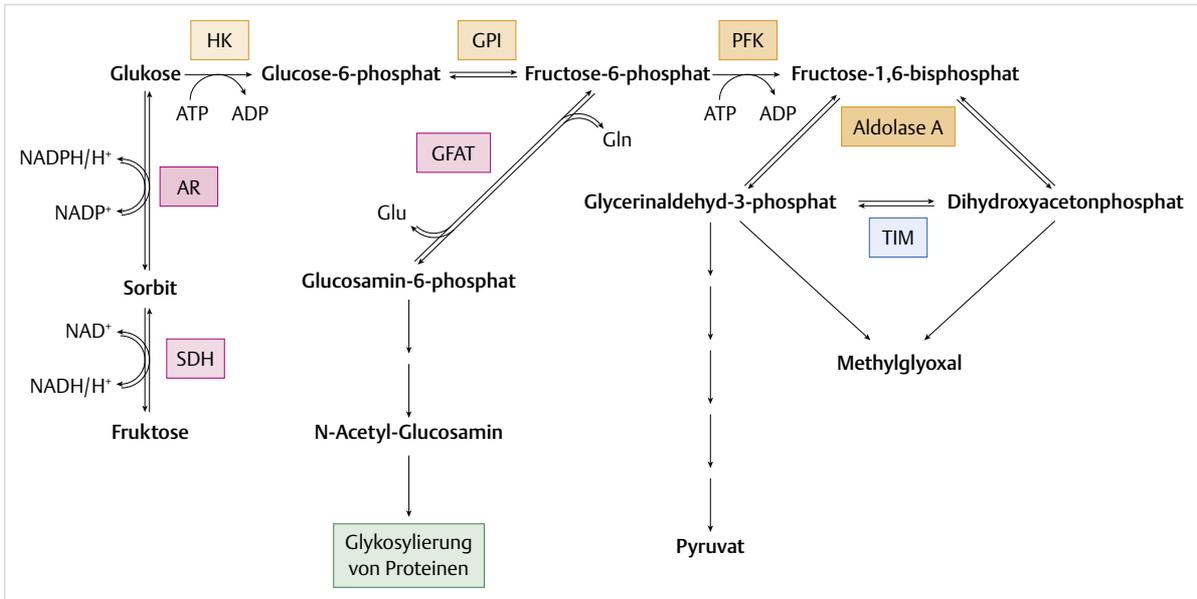


Abb. 1.25 Seitenstoffwechselwege. Stoffwechselwege der Glykolyse, die für die Entstehung von diabetischen Angiopathien verantwortlich gemacht werden. HK: Hexokinase, GPI: Glukose-6-phosphat-Isomerase, PFK: Phosphofruktokinase, TIM: Triosephosphatisomerase, AR: Aldosereduktase, SDH: Sorbitdehydrogenase, Gln: Glutamin, GFAT: Glutamin-fructose-6-phosphat-Aminotransferase.

Polyol-Weg

Als ein zellschädigender Stoffwechselweg wurde der Polyol-Weg experimentell nachgewiesen. Die während hyperglykämischer Perioden in die Zellen aufgenommene Glukose wird von der Aldosereduktase vermehrt in Sorbit umgewandelt und diese wird durch die Sorbitdehydrogenase in Fruktose umgesetzt. Diese Stoffwechselprodukte werden in der Zelle angehäuft und führen so zu einer osmotischen Dysbalance, die als Ursache vor allem der diabetischen peripheren Neuropathie und aber auch anderer diabetischer mikrovaskulärer Komplikationen vermutet wurde. Daraufhin wurden eine Reihe von Aldosereduktase-Inhibitoren entwickelt, die zwar tierexperimentell, nicht aber in klinischen Studien ihre Wirkung zeigten.

Hexosamin-Biosynthese-Weg

Um die Spezifität der Glukosetoxizität zu prüfen, wurden Glukoseanaloga untersucht. Es zeigte sich, dass z. B. die L-Glukose und viele andere Analoga keine Effekte auf den Stoffwechsel und die Zytokinproduktion von glomerulären Zellen hatten. Das Ergebnis, dass D-Glukosamin sogar effizienter als D-Glukose war, führte zur Hypothese, dass der Hexosamin-Biosynthese-Weg für die hyperglykämie-induzierte Zellschädigung verantwortlich sein könnte. Bei diesem Weg wird Fruktose-6-phosphat mit Glutamin als Aminodonor mithilfe des Enzymes Glutamin-fructose-6-phosphat-Aminotransferase zu Glucosamin-6-phosphat umgewandelt, das wiederum für die Synthese von Glykoproteinen, -lipiden und Proteoglykanen benötigt wird. In

einer Reihe von Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Hyperglykämie zu vermehrtem Flux über den Hexosamin-Weg in retinalen und glomerulären Zellen führt und so die Zellen schädigt. Obwohl der genaue molekulare Mechanismus noch nicht bekannt ist, weisen verschiedene Ergebnisse darauf hin, dass dieser Weg zu vermehrter N-Azetyl-Glukosamin-Modifikation von Proteinen führen kann, die dadurch fehlreguliert werden.

Glykolyse-Intermediate

Aus den Glykolyse-Intermediaten Dihydroxyacetonphosphat und Glyzeraldehyd-3-phosphat der Glykolyse wird die hochreaktive Dikarboxylverbindung Methylglyoxal spontan gebildet. Obwohl viele prozessierte Nahrungsmittel Methylglyoxal enthalten, geht man aufgrund von experimentellen Daten davon aus, dass beim Menschen die Bildung vor allem intrazellulär aus den Glykolyse-Intermediaten erfolgt. Methylglyoxal und verwandte Stoffwechselprodukte binden an die freien Aminogruppen von Lysin und vor allem an Arginine in Proteinen, aber auch an DNA, und können so die Eigenschaften der Proteine und der DNA bleibend verändern. Bei Diabetes ist die Bildung von Methylglyoxal und seiner Folgeprodukte erheblich vermehrt. Methylglyoxal wird durch das glutathionabhängige Glyoxalase-System unter Bildung von D-Laktat entgiftet. Neben Methylglyoxal wird auch das chemisch verwandte Glyoxal, das aus verschiedenen Quellen, z. B. aus der Degradation von Lipiden, Kohlenhydraten und glykierten Proteinen stammen kann, über das Glyo-

xalase-System detoxifiziert. Dieses System ist bei Diabetes deutlich vermindert exprimiert, wobei eine Aktivierung der AGE-RAGE-Achse (s. u.) eine negative Rolle zu spielen scheint. Die funktionelle Bedeutung des Glyoxalase-Systems wurde durch Deletion in Mäusen nachgewiesen. Bei diesen Tieren treten vaskuläre und neurologische Schäden auf, die denen der diabetischen Kontrolltiere entsprechen.

Vermehrte Bildung von glykierten Proteinen

Mit der Charakterisierung des Hämoglobins **HbA1c** zeigte sich, dass Glukose unter physiologischen Bedingungen mit freien Aminogruppen von Proteinen ein Schiff-Base-Addukt bildet, das sich langsam in eine stabile Ketoaminform umlagert. Diese nicht enzymatische Reaktion wird als Glykierung bezeichnet. Nicht nur das Hämoglobin, sondern andere extrazelluläre Proteine werden glykiert: im Plasma sind das insbesondere Albumin, HDL, LDL, γ -Globulin und Fibrinogen. Das Ausmaß der Glykierung korreliert mit der Höhe des Blutzuckerspiegels der untersuchten diabetischen Patienten. Sowohl für das Hämoglobin als auch für die Plasmaproteine konnte nachgewiesen werden, dass die **Glykierung nicht reversibel** ist, d. h. einmal an das Protein gebundene Glukose verbleibt während dessen gesamter „Lebenszeit“ am Protein. Die Beobachtungen, dass das HbA1c mit der Entwicklung der Spätschäden korreliert und dass nicht nur das Hämoglobin, sondern auch andere Proteine glykiert sind, ließen vermuten, dass die langsam, aber stetig verlaufende Glykierung von Proteinen ursächlich für die Entstehung der diabetischen Komplikationen verantwortlich sein könnte. Bei Menschen mit Diabetes konnte bei den für die Spätschäden relevanten Geweben, wie z. B. glomeruläre Basalmembran, peripheres Nervengewebe, Aortenwand, Lungparenchymgewebe u. a., eine im Vergleich zu Nichtbetroffenen erhöhte Glykierung entsprechend ihrer Stoffwechseleinstellung gefunden werden. Die Hypothese, dass die glykierten Proteine zu einer Funktionsänderung führen, die die Langzeitschäden des diabetischen Patienten verursacht – der Mensch „verzuckert“ im Laufe seines Lebens, und der an Diabetes Erkrankte schneller – konnte allerdings experimentell nicht bestätigt werden. Das könnte u. a. damit zusammenhängen, dass das Ausmaß der Glykierung bei den meisten Proteinen relativ gering ist und dass die Glykierung langfristig in Folgeprodukte (AGE) weiterreagiert.

Vermehrte Bildung von Advanced-Glycation-End-(AGE-) Produkten und ihre Auswirkungen

Bei der Untersuchung von langlebigen Proteinen (z. B. Kollagenen) beobachtete man, dass unter physiologischen Bedingungen aus glykierten Proteinen Folgeprodukte (AGE) entstehen. Solche AGE-Produkte könnten zur Quervernet-

zung von langlebigen Proteinen, wie z. B. Kollagenen, führen und so ihre Eigenschaften, z. B. in der Haut und Gefäßwänden (erhöhte Rigidität), verändern. Das häufigste AGE-Produkt **Karboxymethyllysin** (CM), das nur unter oxidativen Bedingungen entsteht, wird bei Menschen mit Diabetes in den Kapillaren von Retina und Glomerulum sowie in den peripheren Nerven versorgenden Kapillaren entsprechend der Läsion vermehrt gefunden. Vermehrte CM-Modifikation wurde **in atherosklerotischen Plaques** aller untersuchten Proben, aber auch intrazellulär in Schaumzellen immunologisch nachgewiesen. Bei an Diabetes Erkrankten war sowohl die Anfärbung der extrazellulären Matrix der Arterienwand als auch die intrazelluläre Anfärbung wesentlich intensiver als bei altersentsprechenden Nichtbetroffenen. Die AGE-Produkte sind auch in unseren prozessierten, d. h. gebackenen, gekochten bzw. gebratenen Lebensmitteln vielfältig vorhanden und werden in der Lebensmittelchemie allgemein als „Maillard-Produkte“ bezeichnet. Da Maillard- bzw. AGE-Produkte sehr schlecht im Darm resorbiert werden, wurden die ursprünglichen Bedenken, dass die in Nahrungsmitteln enthaltenen Maillard- bzw. AGE-Produkte schädlich sein könnten, wieder fallengelassen.

Vorkommen und Funktion des Rezeptors für AGE-Produkte (RAGE)

Mit der Entdeckung des RAGE wurde offenbar, dass über die Bindung von AGE an RAGE eine Amplifikation des biologischen Effekts von AGE möglich ist. So konnte erstmals ein funktioneller Zusammenhang zwischen der Entstehung von AGE-Produkten und biologischen Effekten nachgewiesen werden. Inzwischen wurde gezeigt, dass RAGE mit einer Vielzahl von Liganden interagieren kann [5]. Solche **Liganden** sind z. B. die S100-Proteine und High-Mobility-Group-Box-Proteine – alles Liganden, die bei **chronischen Inflammationen** vermehrt exprimiert werden. Nach ligandenabhängiger Stimulation von RAGE wird eine Signaltransduktionskaskade aktiviert, die die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies durch Aktivierung der NADPH-Oxidase induziert. Diese reaktiven Sauerstoffspezies aktivieren nun u. a. den Transkriptionsfaktor NF κ B, der wiederum die **Genexpression von inflammatorischen Zytokinen** induziert (► Abb. 1.26). Da die Expression von RAGE unter der Kontrolle von NF κ B steht, stimuliert die Aktivierung von RAGE seine eigene Expression und führt so zu einer perpetuierten Aktivität der Signalkaskade und damit zur chronischen Expression dieser Zytokine (Circulus vitiosus). RAGE ist normalerweise in geringer Konzentration auf vaskulären und inflammatorischen Zellen, auf retinalen Müller-Zellen, renalen Podozyten, Neuronen und vielen Epithelzellen exprimiert. Tatsächlich wird unter pathologischen Bedingungen, insbesondere bei Diabetes, eine Hochregulation von RAGE und seiner Liganden in den Gefäßen der betroffenen Organe beobachtet.

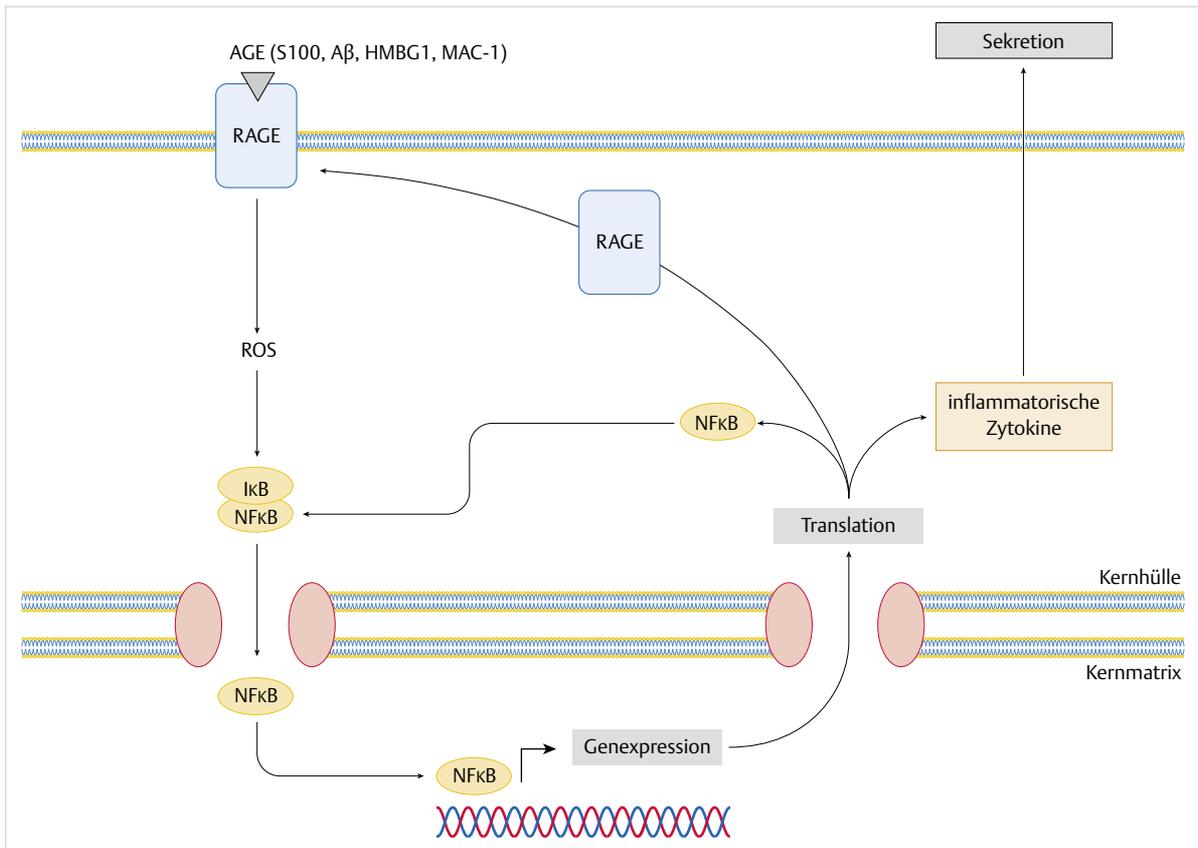


Abb. 1.26 RAGE. Die Aktivierung des Rezeptors für AGE (RAGE) durch verschiedene Liganden führt zur Induktion von Zytokinen. ROS: reaktive Sauerstoffspezies, NFκB: nukleärer Faktor des κ-Leichtkettengenverstärkers in B-Zellen, IκB: Inhibitor des κ-Leichtkettengenverstärkers in B-Zellen.

Beteiligung der AGE-RAGE-Achse bei diabetischen Spätkomplikationen

Die vielfach gefundenen Korrelationen von RAGE bzw. dessen Liganden, den vermehrten RAGE-Signalelementen und deren typischen Produkten, wie IL-6, in diabetestypischen Läsionen beweisen noch keine kausale Beteiligung der AGE-RAGE-Achse an der Entwicklung diabetischer mikro- und makrovaskulärer Komplikationen.

Makrovaskuläre Schäden

Die Funktion der AGE-RAGE-Achse wurde einerseits durch Gabe von löslichem RAGE, das den RAGE-Liganden bindet, oder durch Blockade von RAGE, z. B. durch Antikörper, tierexperimentell untersucht. Diese Versuche ergaben eine Beteiligung von AGE-RAGE an der Aktivierung von Zellen/Schädigung von Gefäßen bei Diabetes [3]. Noch eindeutiger konnte die kausale Beteiligung der AGE-RAGE-Achse durch Deletion von RAGE im Mausmodell nachgewiesen werden. Der Mäusestamm, der kein RAGE exprimiert, wies signifikant reduzierte atherosklerotische Plaques, weniger proinflammatorischen Mediatoren und reduzierten oxidativen Stress auf.

Retinopathie und Nephropathie

In der Literatur finden sich viele Hinweise auf eine Beteiligung von AGE-Produkten bei der Entstehung und Progression der diabetischen Retinopathie. So akkumulieren AGE-Produkte in retinalen Gefäßen von diabetischen Patienten und verursachen wahrscheinlich über die AGE-RAGE-Achse eine Apoptose von Perizyten. Über diese Achse kann auch VEGF (vascular endothelial growth factor) vermehrt induziert werden, und das führt zu einer erhöhten Permeabilität der Retinagefäße (verminderte Blut-Retina-Schranke). Darüber hinaus könnte die AGE-induzierte VEGF-Produktion die Neoangiogenese während der proliferativen Phase der diabetischen Retinopathie verursachen.

Entsprechend gibt es auch zahlreiche Hinweise für die Beteiligung der AGE-RAGE-Achse an der Pathogenese der diabetischen Nephropathie. Nach Diabetesinduktion wurde bei transgenen Mäusen, die das humane RAGE-Gen überexprimieren, eine signifikante Akzeleration der diabetischen Nephropathie im Vergleich zu diabetischen Wildtyp-Mäusen gefunden. In mikroskopischen und immunhistochemischen Studien wurden die glomerulären Podozyten als Hauptwirkungsort der AGE-RAGE-Achse nachgewiesen.

Diabetische Polyneuropathie

Besonders ausführlich wurde die Beteiligung des RAGE-Weges in der Pathogenese von diabetischen Polyneuropathien untersucht. In Biopsien des N. suralis von Patienten mit diabetischer Polyneuropathie konnten die CM-Modifikation, RAGE und NFκB, kolokalisiert in den epineuralen Gefäßen und im Perineurium, nachgewiesen werden. Darüber hinaus waren diese Proteine auch in Endoneuralgefäßen nachweisbar. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Aktivierung des RAGE-Weges zur Pathogenese der diabetischen Polyneuropathie beiträgt, während er bei Polyneuropathien anderer Genese, wie z. B. alkoholinduziert, nicht beteiligt zu sein scheint. Besonders erwähnenswert ist der Befund, dass bereits bei Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz ohne Manifestation eines Diabetes eine Aktivierung der AGE-RAGE-Achse in peripheren Nerven nachweisbar war.

AGE-Produkte (AGE-Reader)

Wie beschrieben reagieren die glykierten Proteine weiter zu Folgeprodukten (AGE), die für die Entwicklung der diabetischen Komplikationen mitverantwortlich gemacht werden. Um diese AGE-Produkte in der Haut zu messen, wurde ein Reflexionsfluorimeter entwickelt, das die AGE-Produkte auf der Unterseite des Unterarms misst. Dabei wird mit einer festen Wellenlänge im UV-Bereich angeregt und die für AGE-Produkte typische, vom Unterarm emittierte Strahlung quantifiziert. In einer Reihe von Publikationen konnte eine Korrelation zu der Entstehung von diabetesassoziierten bzw. -spezifischen Komplikationen nachgewiesen werden. Ein Beispiel für die Aussagekraft der AGE-Bildung ist die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos mittels kutaner AGE-Messung [15]. Ob sich die Messung von AGE-Produkten in der Haut in der Routine durchsetzt, bleibt abzuwarten.

1.13.5 Lipotoxizität als Ursache der diabetischen Gefäßschäden

Dyslipoproteinämie

Seit Langem ist die Dyslipoproteinämie bei Menschen mit Diabetes bekannt. Vor allem bei Diabetes Typ 2 wird aufgrund einer vermehrten hepatischen Triglyzeridsynthese vermehrt VLDL von der Leber sezerniert, das durch die verminderte endotheliale Lipoproteinlipaseaktivität verlangsamt zu LDL umgebaut wird, sodass daraus erhöhte Triglyzerid- und Cholesterinspiegel im Plasma des Betroffenen resultieren. Darüber hinaus werden vermehrt Triglyzeride in der Leber gespeichert (Fettleber).

Erhöhte freie Fettsäuren

In vielen Untersuchungen konnte man dagegen zeigen, dass erhöhte freie Fettsäuren, vor allem die gesättigten Fettsäuren Palmitat und Stearat, zellschädigend für arterielle Endothelzellen, Kardiomyozyten und auch pankreatische β-Zellen sind [4]. Freie Fettsäuren können über verschiedene Mechanismen in die Zelle aufgenommen werden und werden rasch aktiviert (s. ► Abb. 1.19). In katabolen Zuständen werden die Fettsäuren vor allem über die β-Oxidation in den Mitochondrien verstoffwechselt. Unabhängig davon wird ein Teil der freien Fettsäuren in das ER für die Synthese von Phospholipiden transportiert. Bei einer **chronischen Überbelastung** mit gesättigten freien Fettsäuren (Palmitat, Stearat) werden diese vermehrt in das Phosphatidylcholin der ER-Membranen eingebaut. Diese Veränderung führt zum Anschwellen des ER, zum Verlust von ER-spezifischen Proteinen und zur Aktivierung von proapoptotischen und inflammatorischen Genen, z. B. CHOP (CCAAT/enhancer-binding protein-homologous protein) bzw. IL-6 und IL-8 (ER-Stress).

Eine Deponierung von gesättigten freien Fettsäuren in Form von **Triglyzeriden** ist nur in Anwesenheit ausreichender monoungesättigter Fettsäuren (Palmitoleat, Oleat) möglich, da Triglyzeride mindestens eine monoungesättigte Fettsäure enthalten müssen, damit sie bei 37 °C flüssig sind. Die Bereitstellung kann einerseits durch exogene Zufuhr von monoungesättigten Fettsäuren, aber auch endogen durch Desaturierung aus gesättigten Fettsäuren erfolgen. Diese Synthese wird durch die stark regulierte, ubiquitär exprimierte **Stearoyl-KoA-Desaturase** katalysiert. Wie in ► Abb. 1.27 dargestellt, kann ein akutes Überangebot an gesättigten freien Fettsäuren durch Desaturierung und nachfolgende Metabolisierung zu Triglyzeriden als Lipidtröpfchen in der Zelle abgelagert und so „entgiftet“ werden. Unter diesen Bedingungen bleibt eine Aktivierung des ER mit Induktion von proapoptotischen Genen aus. Wie sich eine chronische Triglyzeridspeicherung auf den Zellstoffwechsel auswirkt, ist molekular nicht erforscht; jedoch ist eine ektope Fettspeicherung häufig mit einer Dysfunktion des betroffenen Organs assoziiert.

1.13.6 Molekularer Mechanismus der diabetischen Mikroangiopathie und mögliche Interventionen

Obwohl bei Diabetes mellitus die Störung des Kohlenhydratstoffwechsels im Vordergrund steht, tragen die Veränderungen des Lipidstoffwechsels, der Hämodynamik und der Mikroinflammation, die auch untereinander nicht unabhängig sind, in unterschiedlichem Maße zu den mikrovaskulären Schäden in den betroffenen Organen bei (► Abb. 1.28).

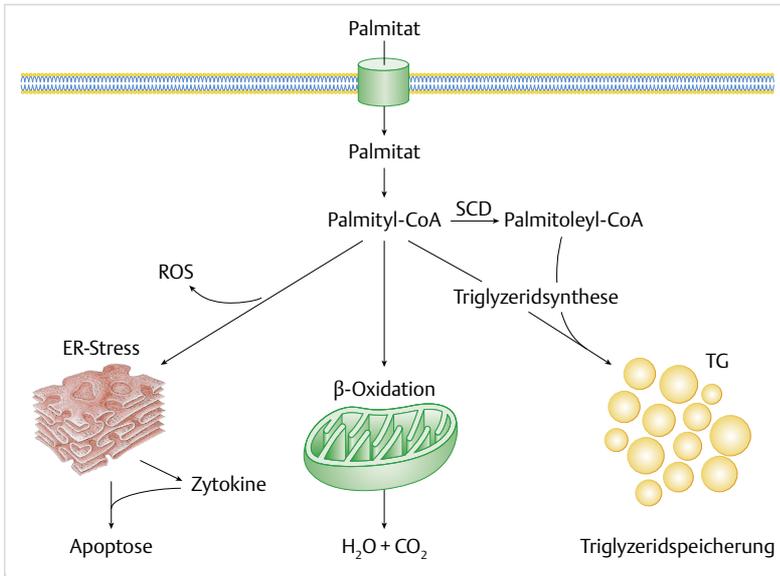


Abb. 1.27 Freie Fettsäuren. Stoffwechsel von freien Fettsäuren (hier Palmitat) und ihre Wirkung. Freie Fettsäuren werden über verschiedene Wege in die Zelle aufgenommen, aktiviert und in den Mitochondrien zur ATP-Gewinnung oxidiert. Bei Überangebot werden vermehrt freie Fettsäuren in die ER-Membranen eingebaut, die zu ER-Stress, Induktion von inflammatorischen Zytokinen und Apoptose führen können. Das Überangebot von zellulären gesättigten Fettsäuren kann durch Einbau in Triglyzeride (TG) und anschließende Deponierung als Lipidtröpfchen reduziert werden. Für die Triglyzeridsynthese sind monounsättigte Fettsäuren zwingend erforderlich, die aus Palmitat oder Stearat durch die ubiquitäre, induzierbare Stearoyl-KoA-Desaturase (SCD) synthetisiert werden können. ER: endoplasmatisches Retikulum, ROS: reaktive Sauerstoffspezies.

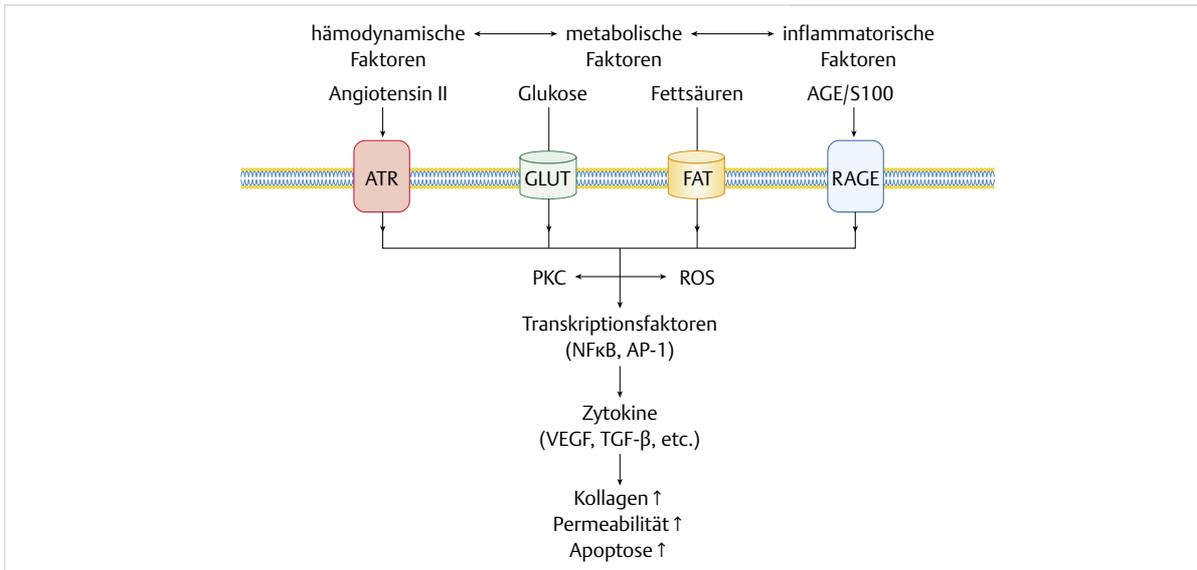


Abb. 1.28 Pathobiochemische Signalwege, die zur diabetischen Vaskulopathie führen. Durch das diabetische Milieu – veränderte hämodynamische, metabolische und inflammatorische Situation – werden über verschiedene Mediatoren Signalwege aktiviert, die über die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren zur Expression von Zytokinen und Wachstumsfaktoren führen, die ihrerseits Ursache für die erhöhte Kollagenbildung, Permeabilität und Apoptose sind. Die Aktivierung von Proteinkinase C und die Induktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) scheinen für die bei Diabetes induzierten Signalwege essenziell zu sein. Durch Aktivierung der Proteinkinase C können ROS via NADPH-Oxidase gebildet werden und vice versa kann Proteinkinase C durch ROS aktiviert werden. ATR: Angiotensinrezeptor, GLUT: Glukosetransporter, FAT: Fatty Acid Transporter, AGE: Advanced Glycation End Products, RAGE: Rezeptor für AGE, NF κ B: nukleärer Faktor des κ -Leichtkettengenverstärkers in B-Zellen, AP-1: Aktivatorprotein 1, VEGF: Vascular endothelial Growth Factor, TGF: Transforming Growth Factor.

Induktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren

Entsprechend den erhöhten Glukose- oder freie Fettsäurespiegeln kann auch Angiotensin II die PKC und die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies durch Stimulierung der NADPH-Oxidase in Gefäßzellen aktivieren. Außerdem kann die AGE-RAGE-Achse, die durch inflammatorische Stimuli aktiviert wird, die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies induzieren. Die Stimulierung dieser intrazellulären Mediatoren führt zu mannigfaltigen Modulationen von Signalwegen, wie z.B. dem p38-MAPK-Weg, insbesondere aber zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie NFκB und AP-1, die wiederum zur Expression von Zytokinen und Wachstumsfaktoren führen. Bisher ist die Rolle des Wachstumsfaktors TGF-β für die Fibrosierung und von VEGF für die Permeabilitätserhöhung an den betroffenen Organen gut belegt. So konnte die Glomerulosklerose, nicht aber die Albuminurie, bei diabetischen Tieren durch Behandlung mit Anti-TGF-β-Antikörpern verhindert werden, während eine Behandlung mit Anti-VEGF-Antikörpern die Albuminurie reduzierte. Zusammenfassend weisen die Ergebnisse darauf hin, dass im diabetischen Milieu nicht nur ein „schädigendes“ Stoffwechselprodukt, sondern mehrere Produkte vorliegen, die ähnliche, aber nicht identische Signalwege aktivieren, und dass nicht nur ein Zytokin die strukturellen und funktionellen Veränderungen verursacht.

Im Detail sind die aktivierten Signalwege sehr viel diffiziler, wie man am Beispiel der PKC-Familie sehen kann, die 11 Isoformen umfasst. So werden z.B. durch Hyperglykämie in der Retina vor allem die Isoformen PKC-α, -δ und -ε und im Glomerulum die PKC-α und -β aktiviert. Die Aktivierung der PKC-β führt, wahrscheinlich durch Hemmung der NO-Bildung, zu Abnormalität des retinalen und renalen Blutflusses. Dieses Beispiel zeigt, dass es nicht genügt, eine Isoform durch einen spezifischen Inhibitor zu hemmen, sondern parallel verlaufende aktivierte Signalwege zu inhibieren. Darüber hinaus können, wie in ► Abb. 1.28 skizziert, bei Hemmung eines Signalweges die parallel verlaufenden aktivierten Signalwege weiterhin die Expression von Gewebshormonen stimulieren und so die Gefäßschäden verursachen. Tatsächlich ist es bislang noch nicht gelungen, durch Hemmung eines Signalweges die Entwicklung der diabetischen Mikroangiopathie zu verhindern.

Therapeutische Ansätze

Klinisch am erfolgreichsten ist bislang der Einsatz von Inhibitoren des ACE (Angiotensin I-converting enzyme) bzw. von Antagonisten des Angiotensin-II-Rezeptors 1 bei der Behandlung der diabetischen Nephropathie. Die tierexperimentelle erfolgsversprechenden Substanzen wie α-Liponsäure (antioxidativ), Alagebrium (bricht AGE-Vernetzungen auf), der RAGE-Antagonist TTP488, das Ruboxistaurin (PKC-β Inhibitor) zeigten am Menschen unzu-

reichende Wirkung bzw. erhebliche Nebenwirkungen. Der bislang fehlende Erfolg von spezifischen Inhibitoren einzelner Signalwege weist darauf hin, dass nur eine kombinierte Behandlung erfolgreich sein könnte. Dagegen zeigen die neuen Antidiabetika wie GLP-1 und SGLT-2 Inhibitoren positive Effekte auf das Gefäßsystem, wobei nicht klar ist, ob diese Effekte auf der Blutglukosesenkung beruhen oder ob noch weitere glykämieunabhängige Wirkungen hinzukommen.

1.13.7 Pathobiochemie der Makroangiopathie

Endotheliale Dysfunktion

Ein wichtiger Prädiktor für die Entstehung einer Atherosklerose ist die endotheliale Dysfunktion. Sie ist das früheste messbare Kennzeichen für makrovaskuläre Veränderungen, noch vor den messbaren Intima-Media-Verdickungen. Die endotheliale Dysfunktion wird über flussmedierte Vasodilatation bestimmt; sie ist ein Maß für die Wirkung des durch Scherkräfte freigesetzten Stickmonoxids NO. Bereits in diesem Stadium beobachtet man eine **erhöhte Permeabilität** der Arterienwände, die mit einer Extravasation von Lipoproteinen und anderen Plasmaproteinen einhergeht. Parallel dazu findet man leicht erhöhte Plasmaspiegel von Chemokinen, wie z.B. MCP-1, und Adhäsionsmolekülen, die die Adhäsion von Thrombozyten, Monozyten und T-Zellen an die Gefäßwand begünstigen. Weiterhin lässt sich bei Patienten mit endothelialer Dysfunktion bereits eine **Proliferation der glatten Muskelzellen**, eine geringgradige Inflammation und Vasokonstriktion beobachten, Zustände, die die Entwicklung der Atherosklerose begünstigen.

Reduzierte NO-Bildung und -Wirkung

Eine wesentliche Ursache der endothelialen Dysfunktion ist die verminderte endotheliale Freisetzung bzw. Wirkung des Vasodilatators NO. Wie in ► Abb. 1.29 schematisch dargestellt ist, wirkt NO an der Gefäßwand nicht nur vasodilatatorisch, sondern es hemmt auch die Proliferation und Migration der glatten Muskelzellen. Außerdem hemmt es die Thrombozytenaktivierung und wirkt antiadhäsiv auf Leukozyten. Die Bildung von NO aus Arginin und Sauerstoff wird durch die NO-Synthase (NOS) katalysiert die u.a. Tetrahydrobiopterin für die Aktivität benötigt. Die Expression der endothelialen NO-Synthase (eNOS) wird unabhängig von den anderen Isoformen u. a. durch Insulin stimuliert. Darüber hinaus wird die eNOS durch insulinstimulierte Phosphorylierung aktiviert. Daher ist bei Insulinresistenz die NO-Bildung reduziert und die Vasodilatation eingeschränkt. Da der MAPK-Weg unbeeinflusst bleibt, überwiegt der Signalweg, der die Proliferation z.B. der glatten Muskelzellen, stimuliert (► Abb. 1.29).

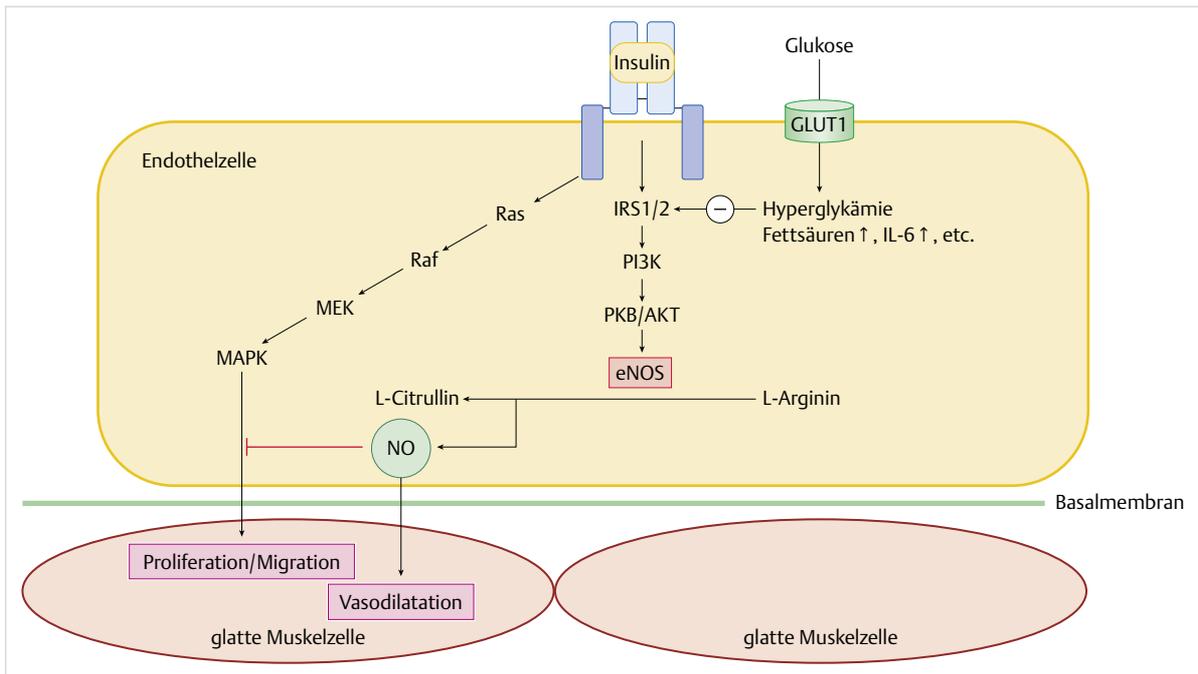


Abb. 1.29 Beeinträchtigung des vaskulären NO-Stoffwechsels bei Diabetes. GLUT: Glukosetransporter, IRS: Insulinrezeptorsubstrat, IL-6: Interleukin-6, PI3K: Phosphatidylinositol-3'-Kinase, PKB: Proteinkinase B (= AKT), Ras: Rat Sarcoma Oncogene, Raf: Rat Fibrosarcoma Oncogene, MEK: MAPK/ERK-Kinase, MAPK: mitogenaktivierte Proteinkinase (= ERK, extracellular signal-regulated kinase).

Die bei diabetischen Patienten beobachtete verminderte NO-Bildung könnte auch durch einen Mangel an Tetrahydrobiopterin verursacht werden, da sich bei einigen Patienten die NO-abhängige endotheliale Dysfunktion nach Gabe des Kofaktors verbesserte. Darüber hinaus erscheint bei Diabetes auch die NO-Wirkung an den glatten Muskelzellen reduziert (NO-Resistenz?).

Reaktive Sauerstoffspezies

Wie bereits für die mikrovaskulären Läsionen diskutiert, wird im (prä-)diabetischen Milieu auch in makrovaskulären Gefäßen die plasmamembranassoziierte NADPH-Oxidase aktiviert, sodass reaktive Sauerstoffspezies entstehen, die für die endotheliale Dysfunktion und die weitere Entwicklung bis zu atherosklerotischen Plaques verantwortlich gemacht werden. Aus diesem Grunde wurden groß angelegte Studien durchgeführt, bei denen Probanden bzw. Patienten mit Antioxidantien wie Vitamin C, E oder Karotinoiden über Jahre behandelt wurden. In einer Auswertung aller Studien wurde jedoch kein signifikanter Effekt auf die Entwicklung der Atherosklerose gefunden [21]. Mehrere Ursachen werden für die fehlende Wirkung verantwortlich gemacht: falsche Antioxidantien, falsche Dosis, falscher Zeitpunkt der Behandlung, zu kurze Behandlung.

Atherosklerose und instabile Plaques

Glatte Muskelzellen, die aus Koronararterien von bypassoperierten diabetischen Patienten gewonnen wurden, zeigten eine erhöhte Proliferation, Migration und Adhäsionsgeschwindigkeit. Diese Befunde weisen darauf hin, dass arterielle glatte Muskelzellen von Menschen mit Diabetes in einem aktivierten Zustand sind, der die Entstehung der Atherosklerose begünstigt. Die diabetische Stoffwechsellage beschleunigt nicht nur die Entstehung von Atherosklerose, sie begünstigt auch die Bildung instabiler Plaques. Histopathologisch erscheinen die Plaques von Betroffenen lipid- und zellreicher. Die infiltrierten Makrophagen setzen proteolytische Enzyme, vor allem Metalloproteasen, frei, die die Stabilität der fibrotischen Kappe der Plaques reduzieren und so eine Ruptur begünstigen.

Merke

Während die mikrovaskulären Schäden vor allem mit dem Ausmaß der Hyperglykämie korrelieren, ist die Entstehung von makrovaskulären Läsionen mit gestörter Glukosetoleranz, Insulinresistenz und erhöhten freien Fettsäuren im Plasma assoziiert.

Literatur

- [1] Ahlqvist E, van Zuydam NR, Groop LC et al. The genetics of diabetic complications. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 277–287
- [2] Artunc F, Schleicher E, Weigert C et al. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12: 721–737
- [3] Bierhaus A, Nawroth PP. Multiple levels of regulation determine the role of the receptor for AGE (RAGE) as common soil in inflammation, immune responses and diabetes mellitus and its complications. *Diabetologia* 2009; 52: 2251–2263
- [4] Brookheart RT, Michel CI, Schaffer JE. As a matter of fat. *Cell Metab* 2009; 10: 9–12
- [5] Calcutt NA, Cooper ME, Kern TS et al. Therapies for hyperglycaemia-induced diabetic complications: from animal models to clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 417–429
- [6] Donath MY, Halban PA. Decreased beta-cell mass in diabetes: significance, mechanisms and therapeutic implications. *Diabetologia* 2004; 47: 581–589
- [7] Drummond MJ, Rasmussen BB. Leucine-enriched nutrients and the regulation of mammalian target of rapamycin signalling and human skeletal muscle protein synthesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 222–226
- [8] Feldt-Rasmussen B, Nørgaard N, Jensen T et al. Hypertension in the course of insulin dependent diabetes mellitus and its pathogenetic mechanisms. *J Diabet Complications* 1990; 4: 60–62
- [9] Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008; 29: 42–61
- [10] Grodsky GM, Curry D, Landahl H et al. Further studies on the dynamic aspects of insulin release in vitro with evidence for a two-compartmental storage system. *Acta Diabetol Lat* 1969; 6 (Suppl 1): 554–578
- [11] Hardie DG, Sakamoto K. AMPK: a key sensor of fuel and energy status in skeletal muscle. *Physiology* 2006; 21: 48–60
- [12] Iizuka K, Horikawa Y. ChREBP: a glucose-activated transcription factor involved in the development of metabolic syndrome. *Endocr J* 2008; 55: 617–624
- [13] Kitabchi AE, Umperie GE, Miles JM et al. Hyperglycemic crisis in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1335–43
- [14] Kubota T, Kubota N, Kadowaki T. Imbalanced Insulin Actions in Obesity and Type 2 Diabetes: Key Mouse Models of Insulin Signaling Pathway. *Cell Metab* 2017; 25: 797–810
- [15] Lutgers HL, Gerrits EG, Graaff R et al. Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in T2 DM. *Diabetologia* 2009; 52: 789–797
- [16] National Diabetes Information Clearinghouse. Diabetes Statistics – Complications of Diabetes. (Website: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>; Stand: 29.10.2020).
- [17] Obici S, Zhang BB, Karkanias G et al. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat Med* 2002; 8: 1376–82
- [18] Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabet Metab* 1977; 3: 97–107
- [19] Singleton JR, Smith AG, Russell JW et al. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003; 52: 2867–73
- [20] Staiger H, Machicao F, Fritsche A et al. Pathomechanisms of type 2 diabetes genes. *Endocr Rev* 2009; 30: 557–85
- [21] Steinhubl SR. Why have antioxidants failed in clinical trials? *Am J Cardiol* 2008; 101:14D–19D
- [22] Taubes G. Prosperity's plague. *Science* 2009; 325: 256–260
- [23] Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy (EURODIAB Prospective Complications Study Group). *New Engl J Med* 2005; 352: 341–350
- [24] Wymann MP, Schneider R. Lipid signalling in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 162–76

2 Klassifikation und Genetik

K. Badenhop, R. Wagner, E. Ramos-Lopez*, P. Weyrich*

Das Wichtigste in Kürze

- Ein Diabetes mellitus liegt vor, wenn der Blutzucker – wiederholt – nüchtern gemessen bei 126 mg/dl (7 mmol/l) oder höher (venöses Plasma) oder 2 h nach oraler Glukosetoleranztestung (oGTT) mit 75 g bei einem Wert von 200 mg/dl (11,1 mmol/l) oder höher liegt.
- Eine pathologische Glukosetoleranz besteht bei Glukosewerten von über 140 mg/dl (7,8 mmol/l) und unter 200 mg/dl (11,1 mmol/l) 2 h nach oGTT. Hierfür werden die wahren venösen Glukosewerte (Hexokinase-methode, laborchemisch gemessen, keine Teststreifen) im Plasma herangezogen. Ein gestörter Nüchternblutzucker liegt ab 100 mg/dl (5,6 mmol/l) nach ADA bis zur Diabetesgrenze von 126 mg/dl (7 mmol/l) vor.
- Ein Gestationsdiabetes wird bereits bei niedrigeren Grenzwerten diagnostiziert: nüchtern ≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l), 60 min nach 75 g Glukose ≥ 180 mg/dl (10,0 mmol/l) und 120 min danach ≥ 153 mg/dl (8,5 mmol/l), wenn einer der 3 Werte überschritten wird.
- Der Typ-1-Diabetes entsteht durch eine autoimmune β -Zell-Zerstörung mit nachfolgendem Insulinmangel, während der Typ-2-Diabetes durch eine Resistenz der peripheren Gewebe gegenüber der Insulinwirkung und eine relativ zum Blutzuckerspiegel insuffiziente Insulinsekretion charakterisiert ist.
- Selten wird der Diabetes monogenetisch verursacht, etwa beim MODY (maturity onset diabetes in young people) oder anderen Genveränderungen. Bei auffälliger Familienanamnese und sonstigen klinischen Hinweisen ist eine molekulargenetische Diagnostik angeraten, um Mutationen nachzuweisen und die Ursache des Diabetes festzustellen.

2.1 Diabetes mellitus

Bei Diabetes mellitus („honigsüßer Durchfluss“, griechisch/lateinisch), auch Zuckerkrankheit genannt, handelt es sich um eine Stoffwechselerkrankung, die mit einer Hyperglykämie und Glukosurie einhergeht. Häufig sind jedoch sowohl der Kohlenhydrat- als auch Fett- und Eiweißstoffwechsel gestört. Es liegt entweder eine reduzierte Insulinsekretion (Insulinmangel) vor, eine verminderte Wirkung von Insulin (Insulinresistenz) oder eine Kombination aus beiden Ursachen. Seltener sind erblich bedingte familiäre Formen, etwa beim MODY. Hier bestehen Mutationen in Genen die u. a. zu einer gestörten Insulin-

sekretion führen. Ferner gibt es Defekte in Glukosesensoren, Glukosetransportern, Insulin oder Insulinrezeptoren.

Neben akuten **Komplikationen** durch Hyperglykämien oder Insulinmangel stellt das Hauptproblem des chronischen Diabetes die Entwicklung von **Folgeerkrankungen** dar:

- diabetische Nephropathie
- Retinopathie
- Neuropathie
- Angiopathie

Die spezifischen Mikroangiopathien an Nieren und Augen sind die wichtigsten auch präventiv behandelbaren Komplikationen des Diabetes mellitus. Daneben wird die Entwicklung einer Makroangiopathie an den Koronararterien und den großen Gefäßen sowie einer Neuropathie durch den Diabetes mellitus gefördert. Diese Spätkomplikationen bestimmen zunehmend Verlauf und Prognose des Diabetes mellitus.

2.1.1 Diagnose

Diabetes mellitus

Die Diagnose des Diabetes mellitus leitet sich aus den Grenzwerten der Glukosespiegel im Plasma in verschiedenen Blutmessungen ab. Ein Diabetes mellitus liegt in folgenden Fällen vor:

- Wenn der Plasmaglukosespiegel im Nüchternzustand bei zwei unabhängigen Messungen über 126 mg/dl (7 mmol/l) liegt.
- Wenn bei einem symptomatischen Patienten (also einem Patienten mit Polyurie, Polydipsie und unerklärtem Gewichtsverlust) ein „Gelegenheits-Plasmaglukosespiegel“ von ≥ 200 mg/dl (11,1 mol/l) gemessen wird (d. h. egal ob morgens oder abends, nüchtern oder nicht).
- Wenn ein oraler Glukosetoleranztest einen 2-h-Wert von ≥ 200 mg/dl (11,1 mol/l) ergibt.
- Ein erhöhter HbA1c $\geq 6,5\%$ (> 48 mmol/mol) ist – insbesondere bei Typ-2-Diabetes – diagnostisch, während ein normaler HbA1c-Wert einen Diabetes nicht ausschließt, vor allem bei neu manifestiertem Typ-1-Diabetes [4].

Gestationsdiabetes

Ferner wird ein Gestationsdiabetes in einer Schwangerschaft diagnostiziert, wenn einer der folgenden Grenzwerte überschritten wird:

- nüchtern ≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l)
- 60 min nach 75 g Glukose ≥ 180 mg/dl (10,0 mmol/l)
- 120 min nach 75 g Glukose ≥ 153 mg/dl (8,5 mmol/l)

Gestörte Nüchtern glukose und pathologische Glukosetoleranz (Prädiabetes)

Zusammenfassend werden gestörte Nüchtern glukose und/oder pathologische Glukosetoleranz als Prädiabetes bezeichnet. Bei Personen mit einer pathologischen Glukosetoleranz liegen die Glukosewerte 2 h nach oGTT über 140 mg/dl (7,8 mmol/l), aber noch unter 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Zur Definition der gestörten Nüchtern glukose empfiehlt die Amerikanische Diabetesgesellschaft (American Diabetes Association, ADA) einen Blutzuckerwert ab 100 mg/dl (5,6 mmol/l; bis zur Diabetesgrenze, also 125 mg/dl oder 6,9 mmol/l). Die ältere WHO-Klassifikation hatte einen etwas höheren Blutzuckerwert ab 110 mg/dl (6,0 mmol/l) als Grenze der gestörten Nüchtern glukose festgelegt. Bei prädiabetischen Individuen kann noch keine ICD-Diagnose kodiert werden, aber ein abnormer Blutbefund (R73.0).

2.1.2 Definition und Klassifikation

Klassische Einteilungskriterien

Die Einteilung des Diabetes mellitus berücksichtigt die Ätiologie der verschiedenen Diabetesformen. Sie ist die Aktualisierung eines Konsens der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA) [4] und wurde auch von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) übernommen [29]. Die WHO-Klassifikation wurde 2019 erneut angepasst, und die Typ-1- und Typ-2-Diabetes-Untergruppen wurden gelöscht [4]. In diese Klassifikation gehen die unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen des Diabetes ein, während das Alter bei Erstmanifestation oder die antidiabetische Therapie bei der Klassifikation nachrangig sind. (► Tab. 2.1).

Tab. 2.1 Klassifikation des Diabetes mellitus. (Jede Form des Diabetes kann zu irgendeinem Zeitpunkt eine Insulintherapie erfordern, ohne dass dies notwendigerweise die Klassifikation ändert.)

Klasse	Beschreibung
I.	Typ-1-Diabetes (β -Zell-Zerstörung mit daraus resultierendem absolutem Insulinmangel, Insulinabhängigkeit)
II.	Typ-2-Diabetes (Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz)
III.	Hybridformen des Diabetes <ul style="list-style-type: none"> • Langsam entstehender immunvermittelter Erwachsenendiabetes. Wie Typ-1-Diabetes in Erwachsenen, aber oft mit metabolischem Syndrom vergesellschaftet und mit besserer β-Zell-Funktion. • Typ-2-Diabetes mit Ketoseneigung. Der Diabetes tritt mit Ketose und Insulinmangel auf, bedarf später aber keines Insulins; nicht immunvermittelt, sich wiederholende Episoden von Ketose.
IV.	Andere spezifische Formen
A	Monogener Diabetes <ul style="list-style-type: none"> • Monogene Defekte der β-Zell-Funktion • Monogene Defekte der Insulinwirkung (Typ-A-Insulinresistenz, Leprechaunismus, Rabson-Mendenhall-Syndrom, lipoatrophischer Diabetes mellitus)
B	Erkrankungen des exokrinen Pankreas <ul style="list-style-type: none"> • Pankreatitis • Trauma/Pankreatektomie • Neoplasien • Mukoviszidose • Hämochromatose • fibrokalzinöse Pankreaserkrankung • andere
C	Endokrinopathien <ul style="list-style-type: none"> • Akromegalie • Cushing-Syndrom • Glukagonom • Phäochromozytom • Hyperthyreose • Somatostatinom • Aldosteronom (Conn-Syndrom) • andere

Tab. 2.1 Fortsetzung

Klasse	Beschreibung
D	Medikamenten- oder chemikalieninduzierte Formen <ul style="list-style-type: none"> • Vacor (Nagergift) • Pentamidin • Nikotinsäure • Glukokortikoide • Schilddrüsenhormone • Diazoxid • β-Sympathomimetika • Thiaziddiuretika • Phenytoin • γ-Interferon • andere
E	Infektionen <ul style="list-style-type: none"> • kongenitale Rubellainfektion (Röteln) • Zytomegalievirusinfektion • andere
F	Seltene Formen des immunvermittelten Diabetes mellitus <ul style="list-style-type: none"> • „Stiff-Man“-Syndrom • Antiinsulinrezeptor-Antikörper • andere
G	Andere genetische Syndrome, die mit einem Diabetes mellitus assoziiert sein können <ul style="list-style-type: none"> • Down-Syndrom • Klinefelter-Syndrom • Turner-Syndrom • Wolfram-Syndrom • Friedreich-Ataxie • Huntington-Ataxie • Laurence-Moon-Biedl-Syndrom • myotone Dystrophie • Porphyrie • Prader-Willi-Syndrom • andere
IV.	Unklassifizierter Diabetes Temporäre Kategorie für die Beschreibung von Diabetes, der nicht klar in eine der oberen Kategorien passt.
V.	In der Schwangerschaft diagnostizierte Hyperglykämie <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus in der Schwangerschaft: Typ-1- oder Typ-2-Diabetes zuerst in der Schwangerschaft diagnostiziert • Gestationsdiabetes: Hyperglykämie unter den diagnostischen Grenzen für Diabetes in der Schwangerschaft

Pathophysiologisch orientierte Einteilung in 5 Gruppen

Bei der obigen Klassifikation wird der Typ-2-Diabetes, die häufigste Form des Diabetes, als eine homogene Entität behandelt. In Wirklichkeit haben aber Patienten mit Typ-2-Diabetes sehr unterschiedliche Verläufe sowohl in der Glykämie, der Therapierbarkeit, als auch in der Neigung zu Komplikationen. Ein neuer Ansatz der Diabetesklassifikation von Patienten mit neu manifestiertem Diabetes im Erwachsenenalter teilt die Patienten anhand von 6 klinisch-laborchemischen Variablen (Alter bei Manifestation, BMI, HbA1c, Insulinsensitivität und Insulinsekretion mit C-Peptid-basiertem HOMA2-Indizes und GAD-Antikörperstatus) in 5 Gruppen ein (► Tab. 2.2) [24]. Klinisch werden 3 schwere Diabetesformen, nämlich

- severe autoimmune diabetes (SAID),
- severe insulin-deficient diabetes (SIDD) und
- severe insulin-resistant diabetes (SIRD)

unterschieden. Der SAID entspricht dem spät manifestierten Typ 1/LADA. Die 2 milden Diabetesformen werden als

- mild obesity-related diabetes (MOD) und
- mild age-related diabetes (MARD)

bezeichnet. Die auch von der statistischen Gruppierungstechnik als Cluster benannten Diabetesklassen unterscheiden sich in mehreren Eigenschaften und dem Risiko der Komplikationen.

Tab. 2.2 Klassifikation des neu manifestierten Diabetes im Erwachsenenalter nach Ahlqvist et al. [2].

Typ	Prävalenz	Besonderheiten	Komplikationen
1/SAID	6–15 %	Entspricht dem Typ-1-Diabetes im Erwachsenenalter, schnelle Progression und Insulinbedürftigkeit	Retinopathie
2/SIDD	8–20 %	Ausgeprägter Insulinmangel ohne Autoimmunpathologie; wird lange falsch therapiert, da nicht richtig erkannt	hohes Retinopathie- und Neuropathierisiko
3/SIRD	11–17 %	Deutliche Insulinresistenz, hohe Fettleberprävalenz	Sehr hohe Rate an diabetischer Nephropathie mit schneller Progression in terminale Niereninsuffizienz
4/MOD	18–23 %	Hoher BMI mit mäßiger Insulinresistenz, metabolisch milder Verlauf	keine klaren Unterschiede, evtl. Makroangiopathie
5/MARD	34–47 %	Altersbedingter Diabetes, metabolisch milder Verlauf	keine klaren Unterschiede, evtl. Makroangiopathie

2.2 Genetik des Typ-1-Diabetes

2.2.1 Epidemiologie

Immer mehr Menschen haben einen Typ-1-Diabetes, bis zu 10 % aller Diabetespatienten leiden daran. Die Inzidenz des Typ-1-Diabetes steigt im Kindesalter jährlich um ca. 3 % an, was einer Verdopplung in 20–25 Jahren entspricht. Mit einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 14. und 20. Lebensjahr sind vorwiegend Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene betroffen. Aber auch im höheren Alter kann ein Typ-1-Diabetes auftreten: In Island werden ein Viertel der Neudiagnosen nach dem 40. Lebensjahr gestellt [42].

Der größte Teil dieser Patienten (ca. 85–90 %) kommt aus Familien, in denen bislang kein Diabetes vorlag. Nur in bis zu 15 % sind weitere Verwandte von einem Typ-1-Diabetes betroffen (Multiplexfamilien), wobei sich diese Familien aber weder klinisch noch genetisch von den Familien mit lediglich einem Patienten unterscheiden. Bei Zwillingspaaren mit einem Typ-1-Diabetes beträgt die Konkordanz 30–50 %, sodass eine erbliche Disposition mit variabler Penetranz besteht. Weiterhin haben 5–10 % der Patienten, die initial einen Typ-2-Diabetes attestiert bekamen, einen langsam progredienten Typ-1-Diabetes, der auch als Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA) bezeichnet wird.

Insgesamt leiden ca. 2 Mio. Europäer (ungefähr 0,5 % der Gesamtbevölkerung Europas) an dieser Erkrankung. In fast allen europäischen Ländern wurden ansteigende Patientenzahlen berichtet, insbesondere in der Gruppe der Vorschulkinder (1–5 Jahre). Wegen der absehbar langen Diabetesdauer tragen die Betroffenen trotz aller Fortschritte in der Therapie ein hohes Risiko möglicher Langzeitfolgen. Deshalb ist der Typ-1-Diabetes ein wachsendes Thema aller Gesundheitssysteme weltweit, was ein besseres Verständnis der Pathogenese auch im Hinblick auf Prävention und Frühinterventionen erfordert. Zunehmend sinkt das Alter bei Diagnose eines Typ-1-Diabetes. Die Bedeutung von Umweltfaktoren für diese Entwick-

lung wird auch daran erkennbar, dass die Inzidenz im Bundesland Sachsen nach der Wiedervereinigung stark anstieg (von 7,9/100 000 Patientenzahlen im Zeitraum 1982–1989 auf 20,1 in der Zeit 1989–2014) [24].

2.2.2 Pathogenese

Merke

Ein Typ-1-Diabetes entsteht multifaktoriell durch Interaktion von Umweltfaktoren bei genetisch prädisponierten Individuen.

Die autoimmun vermittelte, chronisch progrediente Insulinitis mit T-Zell-Infiltration und Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen erfolgt in einem Zeitraum von wenigen Wochen bis Jahren in den Langerhans-Inseln des Pankreas und führt zu einem Insulinmangel [5]. Mit schrumpfender β -Zell-Masse sinkt die endogene Insulinsekretion, bis das verfügbare Insulin nicht mehr für die Blutzuckerregulation ausreicht. Die Betroffenen sind dann auf die Zufuhr exogenen Insulins angewiesen. Durch welche Trigger (gastrointestinale Virusinfektionen oder Noxen) der Autoimmunprozess ausgelöst wird, ist weiterhin unklar.

2.2.3 Genetische Prädisposition

Sind beide Eltern an Typ-1-Diabetes erkrankt, liegt das Risiko für das Kind bei bis zu 41 % [30], bei einem erkrankten Elternteil bei 3–5 %, (bei diabetischen Vätern 5 %, respektive Müttern 3 %). Eineiige Zwillingspaare zeigen nach prospektiven Untersuchungen eine Typ-1-Diabetes-Konkordanzrate von ca. 36 %, während das Risiko für Geschwister bei 3 % liegt.

Ein monokausaler genetischer Defekt konnte für den Typ-1-Diabetes bisher nicht definiert werden. Inzwischen

sind 58 chromosomale Regionen durch genomweite Screeninganalysen mit wenigstens 50 Genorten identifiziert worden, die alleine oder in Kombination mit Typ-1-Diabetes assoziiert werden können [27]. Insgesamt tragen Risikogene nur in 30–50% zur Manifestation bei. Die stärkste Prädisposition wird durch das HLA-System (humanes Leukozytenantigen-System) vermittelt, kodiert in der MHC-Region (major histocompatibility complex) auf dem kurzen Arm von Chromosom 6. So erhöht sich das Risiko für Typ-1-Diabetes um das 4- bis 10-Fache bei kombiniertem Vorliegen von HLA-DR3 und -DR4.

Bedeutung der HLA-Region

Die Gene der HLA-Region kodieren für Schlüsselemente des Immunsystems, die Antigene prozessieren und gegenüber T-Lymphozyten präsentieren [18]. Beim Reifungsprozess von T-Zellen im Thymus werden Lymphozyten selektioniert. Dies unterliegt u. a. der Kontrolle der HLA-Antigen-T-Zellrezeptor-Erkennung, wobei die Bindung und Präsentation von Selbstantigenen durch HLA-Moleküle eine Grundvoraussetzung für die immunologische Toleranz ist. Eine Störung der Toleranzinduktion wird als eine der Ursachen für die β -Zell-Autoimmunität angesehen, ein Vorgang, der von HLA-Genen reguliert wird. Da diverse HLA-Merkmale das Risiko für die meisten Autoimmunerkrankungen erhöhen, wird angenommen, dass HLA-Epitope die T-Zellselektion und somit die Toleranz regeln. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass insulinproduzierende β -Zellen aus Inseln rezenter verstorbener Typ-1-Diabetespatienten selbst HLA-Moleküle exprimieren. Pankreatische β -Zellen können damit zur Antigenpräsentation gegenüber T-Zellen und zum Triggern der Autoimmunpathogenese selbst beitragen [33].

Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos vom HLA-Haplotypmuster

HLA-DR3 und -DR4

Nahezu alle Patienten haben prädisponierende Merkmale des HLA-Systems: HLA-DR3-DQ2 und/oder -DR4-DQ8 kommen bei 90% der Patienten mit Typ-1-Diabetes, jedoch nur bei 40–50% der Normalpersonen vor [6], [19], [34]. Andere HLA-Typen (z. B. DR2, DR5) sind bei Patienten mit Typ-1-Diabetes derart selten, dass eine Protektion angenommen wird. Die heterozygote Kombination aus HLA-DR3-DQ2 und -DR4-DQ8 vermittelt das höchste Risiko für die Erkrankung: HLA-DR3/DR4-heterozygote Geschwister von Patienten mit Typ-1-Diabetes tragen ein Risiko von 20%.

Risiko von Familienmitgliedern

Das Erkrankungsrisiko eines Familienmitglieds hängt ab von den HLA-Haplotypen, die es mit dem Probanden teilt. Das geringste Risiko – vergleichbar mit dem der All-

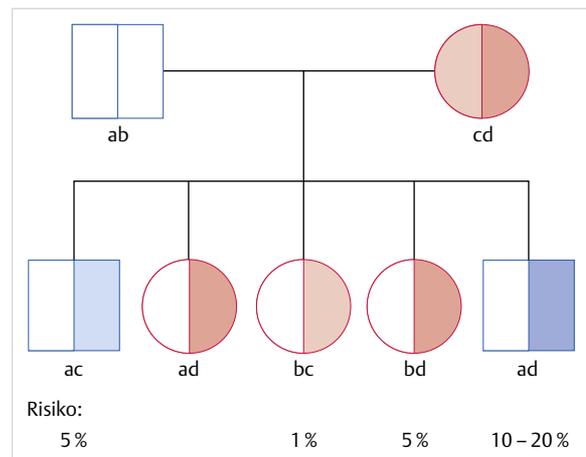


Abb. 2.1 Erkrankungsrisiko von Familienmitgliedern. Stammbaum einer hypothetischen Familie, in welcher der kranke männliche Proband die Kombination der Haplotypen a (vom Vater) und d (von der Mutter) hat. Das statistische Risiko für seine Geschwister leitet sich ab von den Haplotypen, die sie gemeinsam mit dem Probanden haben: Ein HLA-identisches Geschwisterkind hat ein Risiko von 10–20% (abhängig von der Art der gemeinsamen HLA-Merkmale), ein halbidentisches von 5%, und ein Geschwisterkind, das keinen gemeinsamen HLA-Haplotyp aufweist, hat ein Risiko von 1%, der Allgemeinbevölkerung vergleichbar (Übersicht bei [7]).

gemeinbevölkerung – haben HLA-nichtidentische Geschwister (1%), ein mittleres Risiko haben haploidentische (5%) und ein hohes Risiko (10–20%) HLA-identische Geschwister (► Abb. 2.1) in Abhängigkeit vom spezifischen HLA-Haplotyp.

Das durchschnittliche Risiko für Geschwister liegt bei 3%. Kinder von Eltern mit Typ-1-Diabetes tragen ein statistisches Risiko von 4%, wobei das Risiko bei diabetischen Vätern (5%) höher im Vergleich zu diabetischen Müttern (2,5%) ist. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit von Verwandten hängt vom Zeitintervall seit der Manifestation des Probanden ab und sinkt mit zunehmendem zeitlichem Abstand. Die meisten Verwandten erkranken in den ersten 8 Jahren nach Manifestation des Typ-1-Diabetes bei dem ersten betroffenen Familienmitglied [12].

HLA-DR und -DQ (Prädispositionsgenort IDDM1)

Risiko und Protektion

HLA-DR und -DQ-Allele sind durch große Familien- und Kohortenuntersuchungen als genetische Marker bei Typ-1-Diabetes mellitus etabliert [22], [8]: Die Allele HLA-DRB1*0401, -DQA1*0301, -DQB1*0302 und HLA-DQA1*0501, -DQB1*0201 vermitteln das höchste Risiko für einen Typ-1-Diabetes mellitus, während HLA-DQA1*0102 und -DQB1*0602 eine dominante Schutzfunktion ausüben (► Tab. 2.3) [16].

Tab. 2.3 Häufigkeit von HLA-DR/DQ-Haplotypen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes und gesunden Probanden in Familien aus dem Type 1 Diabetes Genetics Consortium [16]. Die jeweils 5 stärksten Risiko- (R) und protektiven (P) Haplotypen sind dargestellt.

DRB1*-DQA1*-DQB1*	% gesunde Probanden	% Patienten	Odds Ratio (OR)	Risiko (R) oder Protektion (P) nach Wichtigkeit	χ^2 - und p-Werte
DRB1*0405-DQA1*0301-DQB1*0302	0,2	2,5	11,37	R1	16,88; 4×10^{-5}
DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302	4,5	28,1	8,39	R2	156,73; 6×10^{-36}
DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201	12,5	34,1	3,64	R3	95,33; 2×10^{-22}
DRB1*0402-DQA1*0301-DQB1*0302	1,0	3,5	3,63	R4	13,28; $3,3 \times 10^{-4}$
DRB1*0404-DQA1*0301-DQB1*0302	3,2	25,0	1,59	R5	3,88; 0,049
DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0303	4,3	0,1	0,02	P1	48,33; 4×10^{-12}
DRB1*1401-DQA1*0101-DQB1*0503	62,1	70,0	0,02	P2	23,51; 1×10^{-6}
DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602	12,0	0,4	0,03	P3	127,14; 2×10^{-29}
DRB1*1104-DQA1*0501-DQB1*0301	2,3	0,2	0,07	P4	21,88; 3×10^{-6}
DRB1*1303-DQA1*0501-DQB1*0301	1,0	0,1	0,08	P5	9,01; 0,003

HLA-DQ-Allele

Folgende HLA-DQ-Allele unterscheiden sich in kritischen Aminosäurepositionen voneinander: Eine Asparaginsäure an Position 57 der DQ- β -Kette (z. B. bei protektiven DQ-Allelen: HLA-DQB1*0602, -DQB1*0301) kommt bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sehr selten vor und übt somit einen Schutzmechanismus aus, während die Aminosäuren Valin, Alanin oder Serin prädisponieren. Auch die HLA-DQ- α -Kette mit einem Arginin an Position 52 vermittelt ein hohes Risiko für den Typ-1-Diabetes mellitus, und die Kombination DQ α 52-Arg/DQ β 57-Non-Asp zeigt eine starke Assoziation mit dem Typ-1-Diabetes. Tatsächlich haben 61% der kaukasoiden Menschen mit Typ-1-Diabetes auf beiden DQB1-Allelen an Position 57 der β -Kette „Non-Asp“-Aminosäuren im Vergleich zu 20% der Normalpersonen, und 49,3% der deutschen Patienten waren homozygot für Alanin an dieser Position.

HLA-DRB1-Allele

Unter den HLA-DRB1-Genen ist besonders das Allel HLA-DRB1*0401 ein starker Prädispositionsfaktor. Der Genort der HLA-Region wurde inzwischen mit dem Namen IDDM1 als Prädispositionslocus benannt, da von ihm an-

genommen wird, dass ungefähr ein Drittel der genetischen Prädisposition auf ihn zurückzuführen ist. Inzwischen wurden kritische Aminosäurepositionen des DRB1- und der benachbarten DRB3-, DRB4- und DRB5-Genloci beschrieben, die die Antigen-Peptid-Bindung betreffen und als kausale Residuen verstanden werden, die über Prädisposition oder Protektion bei Typ-1-Diabetes entscheiden [51].

Die HLA-DR-DQ-Assoziation (DRB1*0401-DQB1*0302) ist bei Patienten mit Erstmanifestation im Kindes- und Jugendalter besonders stark ausgeprägt, während bei Erstmanifestation nach der Pubertät die Stärke der Assoziation abnimmt. Da in dieser Altersgruppe ein schleichender Verlauf mit länger anhaltender β -Zell-Residualfunktion beobachtet wurde, könnte dies auf eine andere Pathogenese im Vergleich zum Typ-1-Diabetes des Kindes hindeuten, bei dem es in der Regel zu einem raschen Verlust der Insulinproduktion kommt. Auch werden Teilremissionen eher in der Gruppe mit schleichendem β -Zell-Verlust beobachtet.