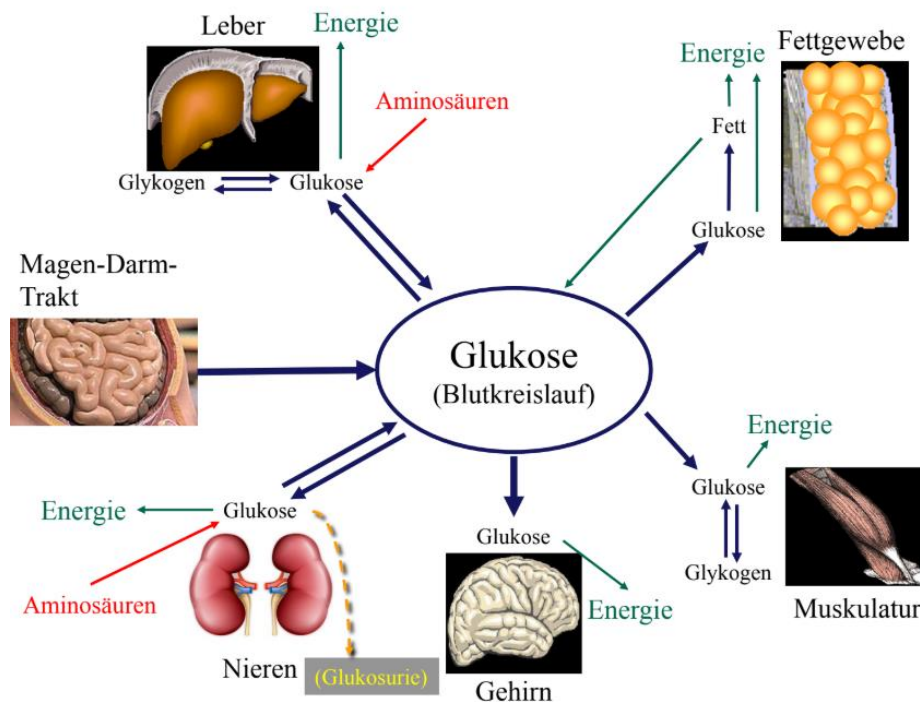


Vorlesung 3 – Glukosestoffwechsel und Diabetis mellitus

Physiologie des Glukosestoffwechsels

- Glukose ist der einzige Energieträger, den das ZNS (Gehirn und Rückenmark) für seine Energieversorgung nutzen kann
- Das Gehirn kann weder Glukose noch Energie (ATP) über längere Zeit speichern
- Bereits nach 5-10 min von keiner Glukose, kommt es zum Absterben von Nervenzellen und irreversiblen Schäden



Glukosetransportmoleküle

Name	Insulinabhängig?	Vorkommen (Funktion)
GLUT1	Nein	Beta-Zellen, Gehirn, rote Blutkörperchen (Insulin-unabhängige Glukoseaufnahme)
GLUT2	Nein	Beta-Zellen, Leber, Gehirn (Messung des Blut-Glukosespiegels) Darm (Aufnahme von Glukose aus der Nahrung)
GLUT4	Ja	Skelettmuskulatur, Fettgewebe (Steuerung der Glukoseaufnahme in die Zelle)

Glukoneogenese: „neu“bildung von Glukose aus Nicht-Zuckern, also AS, Laktat und Glykerin

Glykogenese: Glykogenbildung aus Glukose, dient der Speicherung

Glykogenolyse: Abbau von Glykogen zu Glukose

Glykolyse: Abbau von Glukose zu Laktat

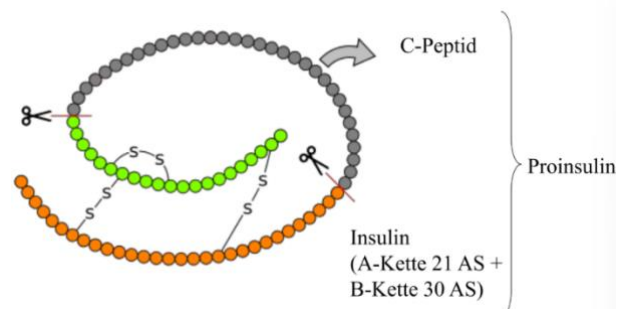
Pankreas (Bauchspeicheldrüse), endokrine Inseln

Zellen und Hormone des pankreatischen Inselorgans (Langerhans´sche Inseln)

Zelltyp	Häufigkeit	Hormon	(Haupt-) Funktion
Alpha-Zelle	20%	Glukagon	Anheben der Blutglukose
Beta-Zelle	60%	Insulin	Senken der Blutglukose
Delta-Zelle	10%	Somatostatin	Hemmung von Insulin- und Glukagonsekretion
PP-Zelle	10%	Pankreatisches Polypeptid	Hemmung der Pankreassaftsekretion

(Pro-) Insulin

- Peptidhormon mit 84 Aminosäuren und 3 Disulfidbrücken
- Entsteht aus Proinsulin durch Abschneiden eines C-Peptid-Teil
- Besteht aus zwei Peptidketten, die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind



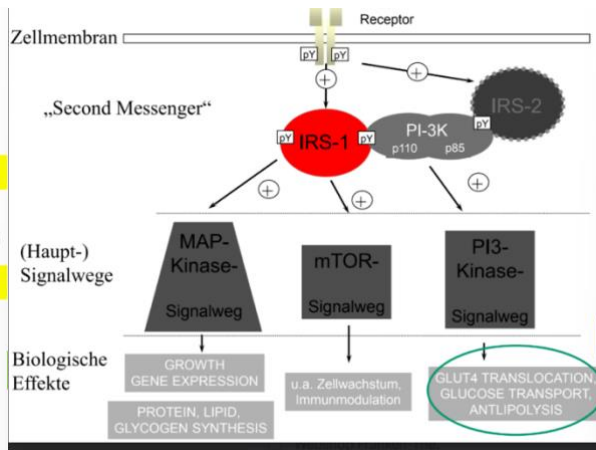
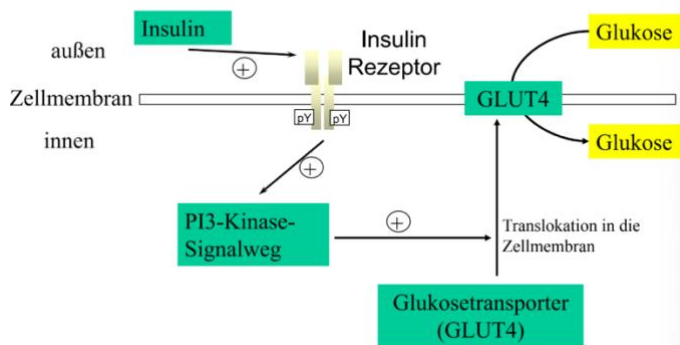
Wirkung

Gesamter Organismus: „Anabole Wirkung“

- Aufbau von Glykogen (aus Glukose)
- Aufbau von Fetten
- Aufbau von Proteinen (Wachstum, Modulation des Immunsystems)

Organ	Zelluläre Effekte	Wirkung auf die Blutglukose
Skelettmuskel	Glukoseaufnahme ↑ Glykogensynthese ↑ Proteinaufbau ↑	↓ (↓) -
Leber	Glykogensynthese ↑ Glykogenolyse ↓ Glukoneogenese ↓	↓ ↓ ↓
Fettgewebe	Glukoseaufnahme ↑ Lipolyse ↓, Lipogenese ↑ Freisetzung von Fettsäuren ↓	↓ - -

Insulinrezeptoren – PI3-Kinase-Signalweg, Glukoseaufnahme



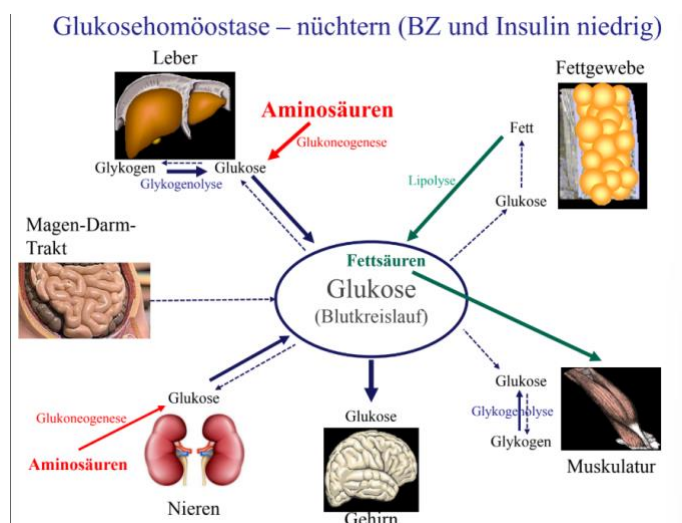
In den Abbildungen wird gezeigt, wie Insulin an seinen Rezeptor bindet und über den PI3-Kinase-Signalweg zur Translokation des Glukosetransporters GLUT4 an die Zellmembran führt, wodurch Glukose in die Zelle aufgenommen werden kann. Zusätzlich werden weitere Signalwege (MAP-Kinase, mTOR) aktiviert, die z. B. Zellwachstum, Genexpression und Stoffwechselprozesse regulieren.

Leicht gesagt: Wenn du etwas isst, steigt dein Blutzucker. Dann schüttet dein Körper Insulin aus. Insulin wirkt wie ein Schlüssel: Es „öffnet“ die Zellen, indem es dafür sorgt, dass kleine Türchen (GLUT4-Transporter) an die Zelloberfläche kommen. Durch diese Türchen kann die Glukose in die Zelle rein – dort wird sie als Energie genutzt oder gespeichert.

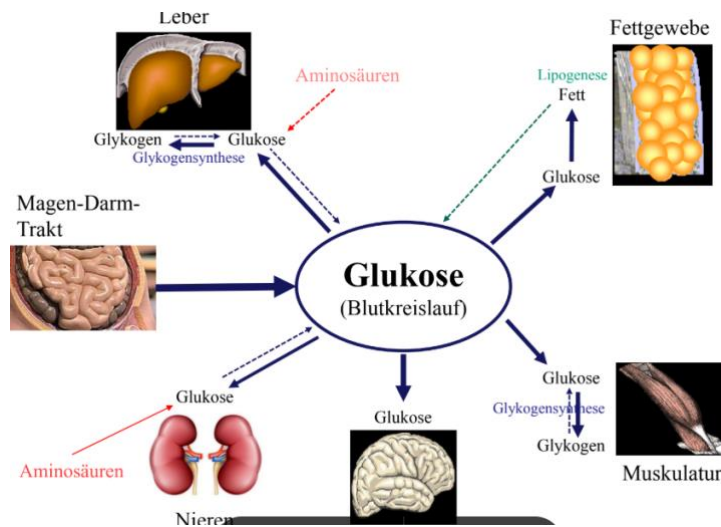
Physiologisch sorgt dieser Mechanismus dafür, dass Glukose aus dem Blut in die Körperzellen aufgenommen werden kann – vor allem in Muskel- und Fettzellen. Dadurch sinkt der Blutzuckerspiegel, und die Zellen erhalten Energie oder speichern die Glukose als Glykogen oder Fett. Gleichzeitig fördert Insulin Wachstum, Zellteilung und hemmt den Fettabbau (Antilipolyse).

Glukosehomöostase

Nüchtern (BZ und Insulin niedrig)



Postprandial (BZ und Insulin erhöht)



„Normaler“ Glukosestoffwechsel: immer die richtige Insulinmenge vorhanden

Mögliche pathophysiologische Zustände.

1. Erhöhte/unregulierte Insulinsekretion -> z.B: Insulinom, Nesidioblastose (sehr selten)
2. Zu wenig Insulin (bzw. zu geringer Insulineffekt -> Diabetis mellitus (häufige Erkrankungen):

Hyperglykämie

↳ zu viel Glucose im Blut

Schutz des Gehirns vor Glukosemangel (Hypoglykämie)

➔ die physiologische Regulation braucht eine effektive Absicherung gegen zu niedrige Glucosespiegel (Hypoglykämie)

Hormonelle Regulation

↳ zu wenig Glucose

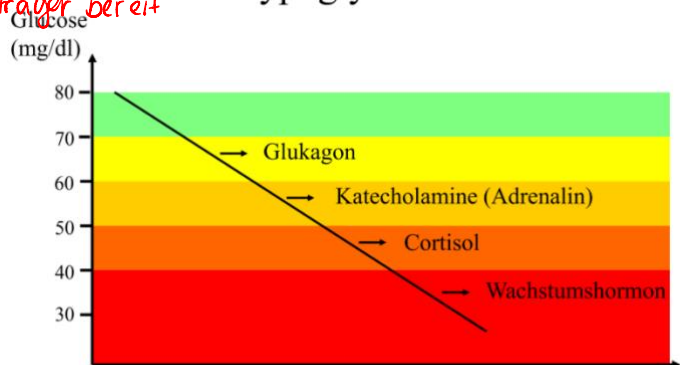
Antiinsulinäre Hormone

- Glukagon, Katecholamine (Adrenalin), Cortisol, Wachstumshormon

stellt Energieträger bereit

Hormon	Insulin	Glukagon	Adrenalin	Kortisol
Funktion	satt	Puffer	Alarm, Arbeit	Bereitstellung
Glukose				
Aufnahme in die Zelle	+ M, F	-	+ M	- M, F
Glykolyse	+	-	+	-
Glukoneogenese (L)	-	+	+	+
Glykogen				
Bildung ↔ Abbau	L, M	L	L, M	L
Fett				
Bildung ↔ Abbau	L, F	F	F	F

L = Leber M = Muskel F = Fettgewebe



Symptome der Hypoglykämie:

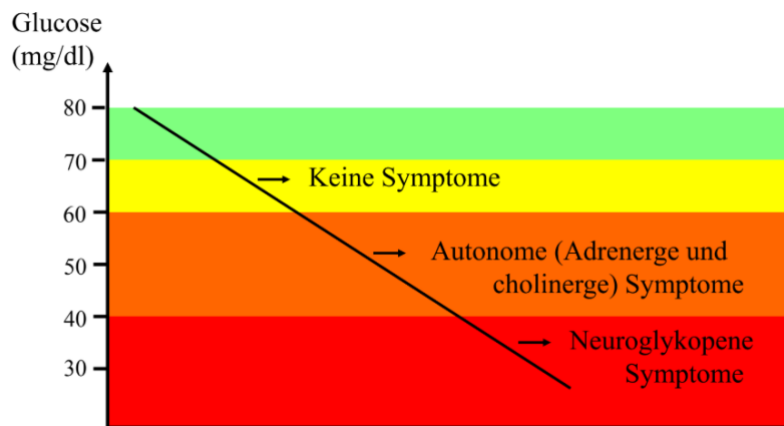
Autonome Symptome

- Adrenerg (Adrenalin)
- ➔ Zittern, Herzklopfen, Übelkeit, Frösteln, Angst
- Cholinerg (<60 mg/dl)

➔ *Schwitzen, Hunger, Schwäche, Traurige, weinerliche Stimmung*

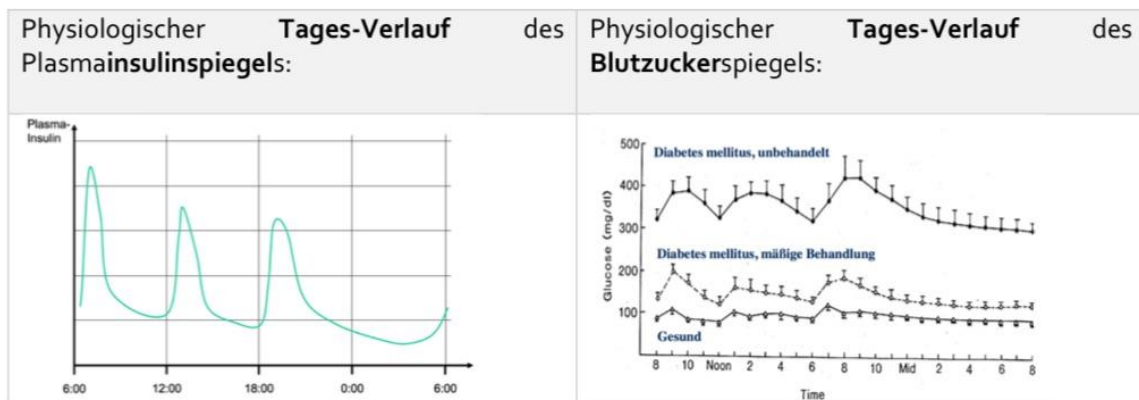
Neruoglykopenie Symptome ($<40\text{mg/dl}$)

- Doppelbilder
- Verschwommensehen
- Sprechschwierigkeiten
- Kopfschmerzen
- Müdigkeit
- Schläfrigkeit
- Konzentrationsstörung
- Konfusion/Verwirrtheit
- Angst
- Taubheit der Lippen



Pathophysiologie des Glukosestoffwechsels – Diabetes mellitus

Plasmakonzentration



■ Typ 1 Diabetes - β-Zell-Destruktion immunologisch vermittelt - idiopathisch	■ andere ursächliche Typen (Typ 3) - genetische Defekte (z.B. früher MODY) - Pankreatopathien, - Endokrinopathien, - med. induziert
■ Typ 2 Diabetes - primäre Insulinresistenz mit früher Insulinsekretionsstörung	■ Gestations - Diabetes (Typ 4)

Typ 1 Pathophysiologie

1. **Autoimmunerkrankung:** Entzündung der Langerhans'schen Inseln mit Zerstörung der Beta-Zellen (Insulin-produzierende Zellen).
 - Später kommt es auch zum Funktionsverlust der Alpha-Zellen (Glukagon-produzierende Zellen).

Autoimmunität

- Zellen des Immunsystems reifen aus Stammzellen des Knochenmarks heran.
- Beim Reifen der Immunzellen müssen diese lernen, welche „Antigene“ zum eigenen Körper gehören, also nicht angegriffen werden sollen.
- Alle anderen Antigene werden als „fremd/feindlich“ behandelt, d.h. im Zweifelsfall bekämpft.
- Dieses System sorgt dafür, dass Bakterien, Viren, Parasiten, aber auch artfremde Zellen und Substanzen (z.B. Proteine), Zellen/Substanzen anderer Vertreter derselben Art und entartete eigene Zellen, zunächst mal als fremd erkannt und bekämpft werden.

Bestimmte Bestandteile von den Insulin-produzierenden Beta-Zellen werden als fremd erkannt -> Bildung von Auto-Antikörpern und Killerzellen, die spezifisch die Beta-Zellen angreifen.

Typische Auto-Antikörper bei Diabetes mellitus Typ 1:

- Insulinautoantikörper (IAA, IA-AK)
 - Inselzellautoantikörper (ICA, IZ-AK)
 - Antikörper gegen Glutamatdecarboxylase der Beta-Zelle (GAD-AK)
 - Antikörper gegen Tyrosinphosphatase IA-2 (IA2-AK)
 - Antikörper gegen den Zinktransporter ZnT8 (ZnT8-AK)
- ➔ Chronische Entzündung der Pankreatischen Inseln (Insulitis) mit fortschreitender Zerstörung der Beta-Zellen.
2. **Genetische Prädisposition** („polygene Vererbung“): Erstgradig Verwandte von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 erkranken ca.20 x häufiger (3-8%) daran als der Bevölkerungsdurchschnitt (0,3%).

Polygene Vererbung:

- Mehrere Gene haben 2 (oder mehr) Varianten, von denen eine das Risiko für die Entwicklung der Erkrankung erhöhen.
- Jede ungünstige Variante hat einen (sehr) geringen Effekt, bei Vorliegen der ungünstigen Variante in mehreren Genen steigt das Risiko merkbar an.
- In Familien mit hoher Erkrankungsrate liegen meistens viele der bedeutenden Gene in der ungünstigen Variante vor.

Beispiele für Gene, die eine Prädisposition zum Diabetes mellitus Typ 1 vermitteln können:

- HLA-DR und DQ (HLA = Human Leucocyte Antigen)
- CTLA-4 (kodiert für ein Protein, das Leukozyten reguliert)

3. **Umweltfaktoren:** Beeinflussen das Risiko für Diabetes mellitus Typ 1 und können die Autoimmunreaktion „triggern“, d.h. den Erkrankungsbeginn auslösen.

- Nahrungsmittel (bisher v.a. weniger verlässliche Daten vorhanden, „TEDDY-Studie“ läuft)
 - ➔ Kurze Stillzeit, früher Beginn mit fester Nahrung in den ersten Lebensmonaten (erhöht Risiko für Inselzellautoimmunität)
 - ➔ **Gluten** (erhöht möglicherweise Risiko, nach 6-12 Monaten Gluten-freier Diät jedoch keine Risikosenkung erkennbar)
 - ➔ Giftstoffe aus **bestimmten Fäulniserregern an Kartoffeln/Karotten, etc.** (erhöhen Risiko)

- Infektionen

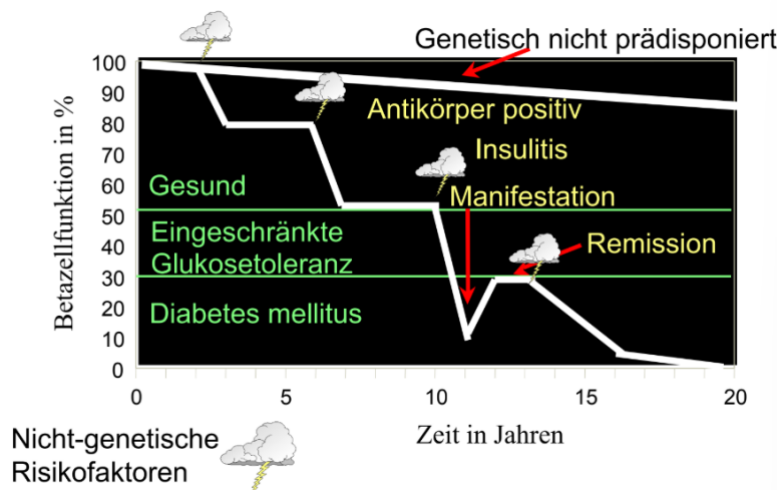
Erhöhtes Risiko bei häufigen Atemwegsinfektionen

Welche Krankheitserreger könnten eine ursächliche Rolle spielen?

- ➔ Coxsackie-B Viren
- ➔ Rötelninfektion in der Schwangerschaft
- ➔ Echoviren, CMV, Herpesviren, ...

Impfungen?

- ➔ Erhöhtes Risiko durch Impfung nicht nachgewiesen
- ➔ Protektiver Effekt von einigen Impfstoffen eher wahrscheinlich

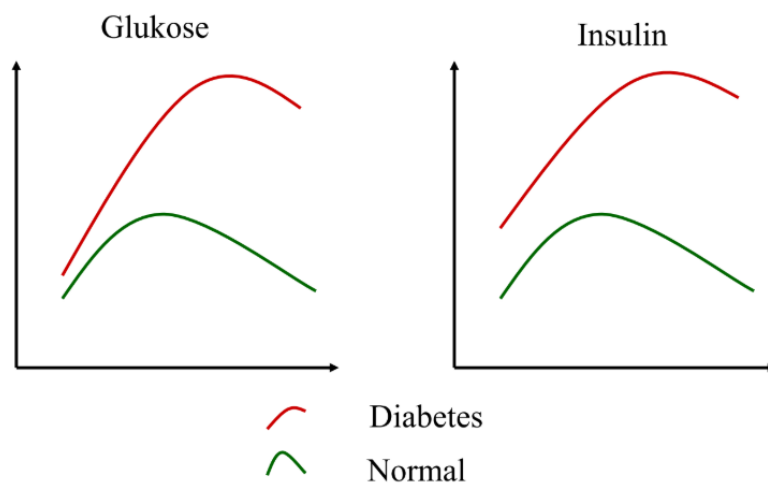


Diabetes mellitus Typ 1 und 2 – Gemeinsamkeiten und Unterschiede

	Typ 1	Typ 2
Alter <i>Altersspektrum</i>	Meist Kinder+Jugendliche 0-70 Jahre	Meist Rentner 10-100 Jahre
Genetik	Polygene Vererbung	Polygene Vererbung
Beteiligte Gene	verschieden	verschieden
Umweltfaktoren	Ernährung/Infekte	Ernährung/Bewegung
Pathogenes	autoimmun	metabolisch <i>-> im Stoffwechsel entstanden</i>
Auto-Antikörper	Positiv (anfangs)	Negativ
Krankheitsbeginn	Schnell (wenig Tage)	Schleichend (Jahre)
Symptome bei Beginn	Meist ausgeprägt	keine
Frühe Diagnose	=automatisch	Nur durch gezielten Test
Glukosespiegel	hoch	Hoch
Insulinspiegel	Niedrig bis sehr niedrig	Anfangs hoch
Verlauf ohne Therapie	Rasch tödlich	Langsam tödlich
Diät	Meist nutzlos	Anfangs erfolgreich
Tabletten	Nutzlos	Sehr wirksam
Insulin spritzen	Von anfang an	Erst nach Jahren nötig
Folgeerkrankungen	Kommen spät	Oft zu Beginn vorhanden

Bilder VL Anschauen Folie 33

Glucose- und Insulinwerte im OGTT bei Diabetes mellitus Typ 2



Insulinresistenz (= verminderte Insulinsensitivität):

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin ist abgeschwächt

Ursachen für Insulinresistenz

1. *Übergewicht*
2. *Genetische Faktoren, polygenetische Vererbung*
 - Genetische Varianten, die auch zu Übergewicht prädisponieren, z.B. Polymorphismen im FTO-Gen, MC4R-Gen
 - Genetische Varianten in Molekülen, die zur Insulinrezeptor-Signalkaskade zählen, z.B. Polymorphismen im IRS1-/IRS2-Gen
 - Varianten in übergeordneten Molekülen, die den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel beeinflussen, z.B. PPAR-gamma2
3. *Durch Ernährung beeinflussbare Faktoren*
 - Hohe Werte von freien gesättigten Fettsäuren im Blut, Verzehr von „rotem Fleisch“
 - Energiereiche Nahrung, wenig Ballaststoffe
 - Häufige und länger anhaltende Erhöhungen des Blutzuckers, hoher Gehalt an einfachen Kohlenhydraten (v.a. Zucker) in der Nahrung
4. *Lokale Entzündungsprozesse in Muskulatur und Fettgewebe mit lokal erhöhter Bildung von Entzündungsmediatoren (Mikroinflammation)*
5. *Abwesenheit von protektiven Faktoren:*
 - Bewegung, Ausdauersportarten
 - Konsum von günstig wirkenden Nahrungsmitteln/Substanzen, z.B. Ballaststoffe, Kaffee (?)
6. *„Verfettung“ von Skelettmuskulatur und Leber (Messbar z.B. mit Magnetresonanztomographie (MRS)):*
 - Hohe intramyozelluläre Lipide (IMCL)
 - Hohe intrahepatische Lipide (IHL)
7. *Medikamente, z.B. Glucocorticoide („Cortison“)*

Ursachen für Insulinsekretionsstörung:

1. *Glukotoxizität*
 - Anhaltend erhöhte Glukosekonzentrationen im Blut führen zu einer abgeschwächten Insulinsekretion
2. *Lipotoxizität*
 - Hohe Konzentrationen von bestimmten Fettmolekülen (v.a. gesättigte freie Fettsäuren) schädigen die Betazellen
3. *Lokale Inflammationsvorgänge in den pankreatischen Inseln*
 - Keine spezifische Immunreaktion, d.h. keine durch spezifische Antikörper vermittelte Immunreaktion
 - Erhöhte Inflammationsmarker im Blut (z.B. Leukozyten, C-reaktives Protein (CRP))
 - Erhöhte Konzentration von Zytokinen („Lockstoffe“, die Entzündungszellen anziehen und aktivieren), z.B. Tumor-Nekrose-Faktor- alpha, Interleukin-6, ...
4. *Genetische Faktoren, polygenetische Vererbung*

- Genetische Varianten, die die Empfindlichkeit der Betazellen für Inflammationsvorgänge, Glukotoxizität und Lipotoxizität erhöhen
- Genetische Varianten, die mit einer (angeborenen) verminderten Betazellmasse einhergehen
- Andere, ... (Zinktransporter, Metalloproteinasen, ...)