

Endokrine Gewebe II: Die schnelle Stoffwechselregulation

In diesem Kapitel wird eine Gruppe von Hormonen besprochen, zu deren Funktion die rasche Umstellung vor allem der energieliefernden Stoffwechselprozesse an geänderte Aktivitäten des Organismus gehört.

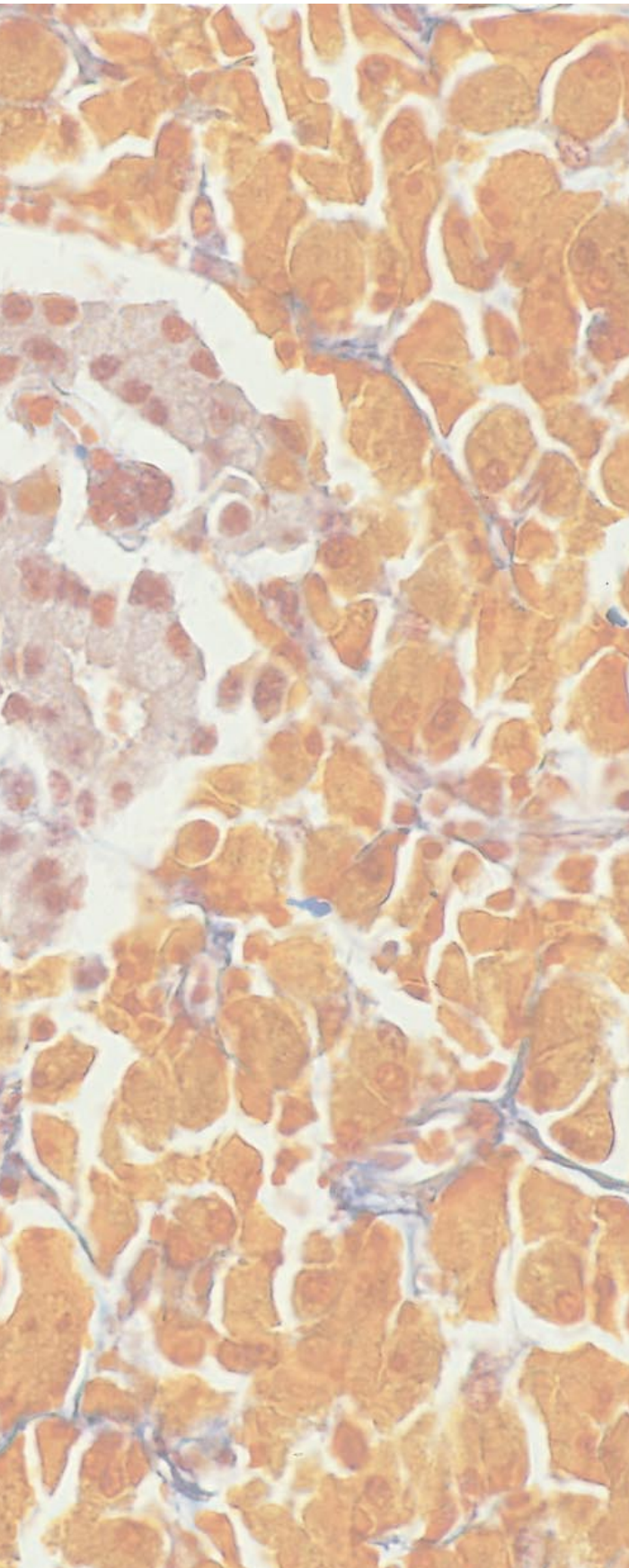
Insulin ist als das wichtigste anabole Hormon für die Regulation von Substrataufnahme und Speicherung in einer Reihe von Geweben notwendig. Sein Mangel löst den Diabetes mellitus aus, eine Erkrankung, deren klinischer Verlauf und Symptomatik schon sehr genau in den medizinischen Papyri der alten Ägypter beschrieben wurden.

Glucagon ist einer seiner direkten Gegenspieler. Es ist verantwortlich für die Stoffwechselumstellung auf fehlende Nahrungszufuhr und wirkt überwiegend auf die Leber, wo es Glykogenabbau und Gluconeogenese stimuliert.

Die Katecholamine schließlich sind die wichtigsten Hormone für die rasche Mobilisierung von gespeicherten Substraten. Sie spielen eine wesentliche Rolle bei der Reaktion des Organismus auf Stresssituationen und haben ein außerordentlich breites Wirkungsspektrum, das von der Regulation der Durchblutung verschiedener Gewebsgebiete bis zur Steuerung des Stoffwechsels reicht.

Die Entdeckung der nach ihrem Erstbeschreiber benannten Langerhans Inseln der Bauchspeicheldrüse war ein Meilenstein der Pathobiochemie. Er führte zunächst zur Isolierung von Insulin und damit zur Therapie der Zuckerkrankheit, später zur Strukturaufklärung des Insulins und seines Rezeptors sowie zu wichtigen Untersuchungen über die insulinabhängige Signaltransduktion.

(Bild: A. u. H.-F. Michler, Okapia Bild-Archiv, Frankfurt)



ÜBERSICHT

28.1	Insulin	788
28.1.1	Struktur	788
28.1.2	Biosynthese und Sekretion	788
28.1.3	Plasmakonzentration und Abbau	793
28.1.4	Biologische Wirkungen	794
28.1.5	Molekularer Wirkungsmechanismus	796
28.2	Glucagon	798
28.2.1	Struktur	798
28.2.2	Biosynthese und Sekretion	798
28.2.3	Biologische Wirkungen	800
28.2.4	Molekularer Wirkungsmechanismus	800
28.3	Katecholamine	800
28.3.1	Struktur	800
28.3.2	Biosynthese und Sekretion	800
28.3.3	Biologische Wirkungen	802
28.3.4	Molekularer Wirkungsmechanismus	803
28.3.5	Abbau	804
28.4	Pathobiochemie	806
28.4.1	Insulinmangel – Diabetes mellitus	806

28.1 Insulin

28.1.1 Struktur

Insulin wurde 1923 erstmalig von Frederick Banting und Charles Best aus Rinderpankreas angereichert, so daß seither sein therapeutischer Einsatz bei der Behandlung der Zuckerkrankheit möglich ist. Erst nach dem 2. Weltkrieg gelang Frederick Sanger die Strukturklärung des Insulins. Es ist ein Proteohormon, welches aus zwei Peptidketten besteht, die als **A-Kette** mit 21 Aminosäuren sowie als **B-Kette** mit 30 Aminosäuren bezeichnet werden. A- und B-Kette sind durch **zwei Disulfidbrücken** miteinander verknüpft, eine dritte Disulfidbrücke im Bereich der A-Kette trägt zur Stabilisierung der Raumstruktur des Insulins bei (Abb. 28.1).

Bis heute ist die Primärstruktur der Insuline von weit über 20 Arten aufgeklärt worden. Soweit bis jetzt bekannt, ist der Bauplan aller Insuline identisch, wenn auch eine Reihe von Aminosäuren variiert. Die größte Ähnlichkeit mit dem Humaninsulin hat das **Schweineinsulin**, bei dem nur das carboxyterminale Threonin der B-Kette gegen ein Alanin ausgetauscht ist. Die Insuline des Schafes, des Pferdes und des Rindes unterscheiden sich vom Schweineinsulin durch Veränderungen der drei Aminosäuren unter der Disulfidbrücke der A-Kette. Bei anderen Arten sind bis zu 29 der insgesamt 51 Aminosäuren des Insulins ausgetauscht, obwohl sich an der biologischen Aktivität der unterschiedlichen Insuline in verschiedenen experimentellen Systemen relativ wenig Unterschiede zeigen.

Im Blut kommt Insulin sehr wahrscheinlich nur in monomerer Form vor. Bei stärkerer Konzentration und vor allem in Anwesenheit von **Zinkionen** bilden sich in vitro hexamere und dimere Insuline, die leicht kristallisieren. In den das gespeicherte Insulin enthaltenden Granula der β -Zellen der Langerhans'schen Inseln (s. u.) liegt das Insulin in stark kondensierter Form als Zinkkomplex vor. Insulinkristalle haben die Röntgenstrukturanalyse des Insulinmoleküls ermöglicht (S. 57). Dabei hat sich gezeigt, daß große Teile der A-Kette des Moleküls nach außen exponiert sind, während die B-Kette mehr im Inneren des Moleküls liegt. Diese Tatsache hat zur Annahme geführt, daß die A-Kette den größeren Anteil an der biologischen Aktivität des Insulinmoleküls hat, während die B-Kette beispielsweise für die Ausbildung von Insulinoligomeren verantwortlich ist (S. 76).

28.1.2 Biosynthese und Sekretion

Biosynthese und Sekretion von Insulin finden in den β -Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas statt

Für die Insulinbiosynthese, Speicherung und Sekretion ist der **endokrine** Teil des Pankreas verantwortlich. Er enthält die Langerhans'schen Inseln, kleine homogen

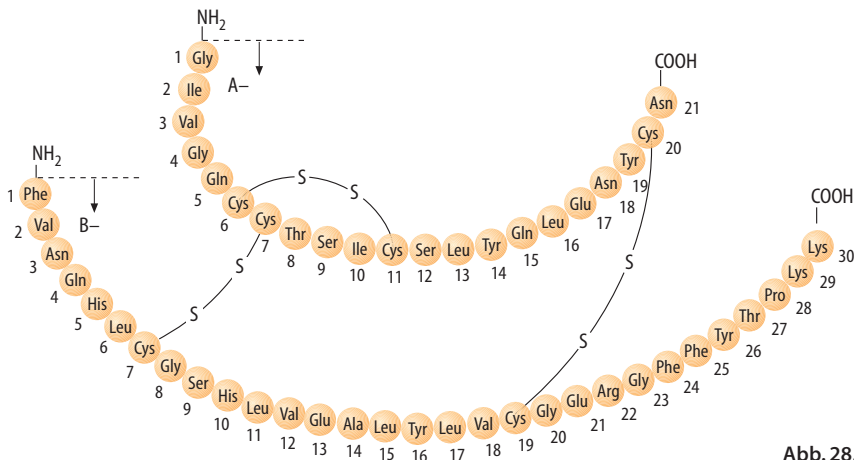


Abb. 28.1 Primärstruktur des Humaninsulins

über das Pankreas verstreute Zellaggregate, in denen verschiedene Zelltypen nachzuweisen sind:

- Die für die Produktion von Glucagon (S. 798) verantwortlichen α -Zellen,
- die β -Zellen, in denen die Insulinbiosynthese abläuft sowie
- die δ -Zellen, die Somatostatin (S. 850) produzieren.

Die β -Zellen machen etwa 80 % der gesamten Zellmasse der Langerhans'schen Inseln aus. Abbildung 28.2 zeigt die schematische Darstellung eines elektronenmikroskopischen Bildes einer Langerhans'schen Insel,

auf der die genannten drei Zellarten zu sehen sind. Sie lassen sich aufgrund ihrer unterschiedlichen Sekretgranula differenzieren.

Proinsulin ist der einkettige Insulinpräkursor

An einem menschlichen Inselzelltumor konnte der Mechanismus der *Insulinbiosynthese* von Donald Steiner aufgeklärt werden. Er zeigte, daß die beiden Ketten des Insulins Teile eines *einkettigen* Vorläufermoleküls sind. Heute ist auch die Struktur des auf dem kurzen

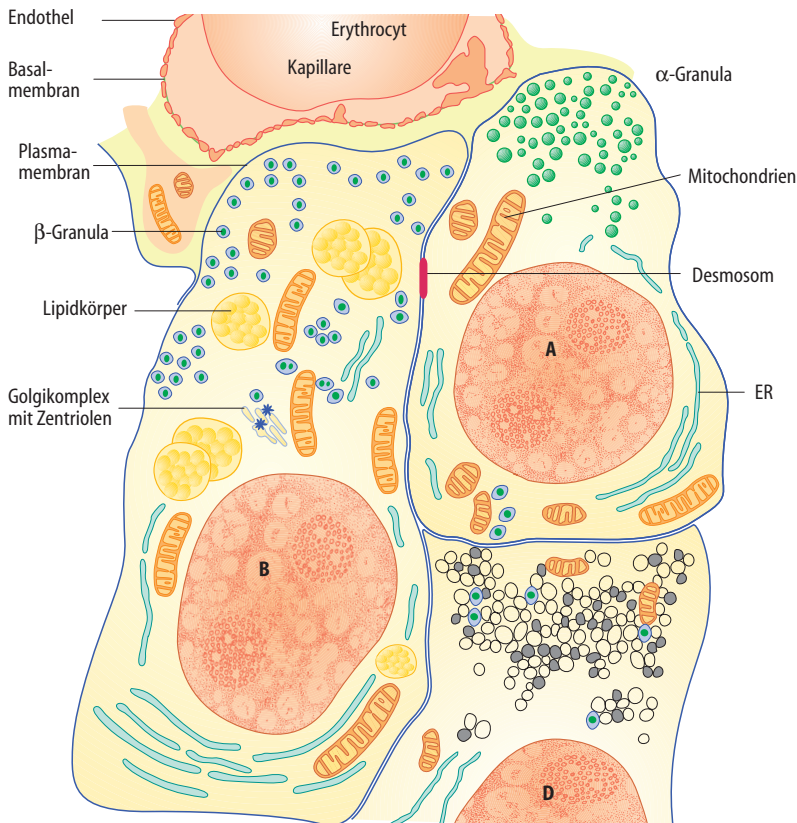


Abb. 28.2 Schematische Darstellung einer Langerhans'schen Insel des Menschen nach elektronenmikroskopischen Aufnahmen. Vergrößerung 10000 : 1. A α -Zelle; B β -Zelle; D δ -Zelle

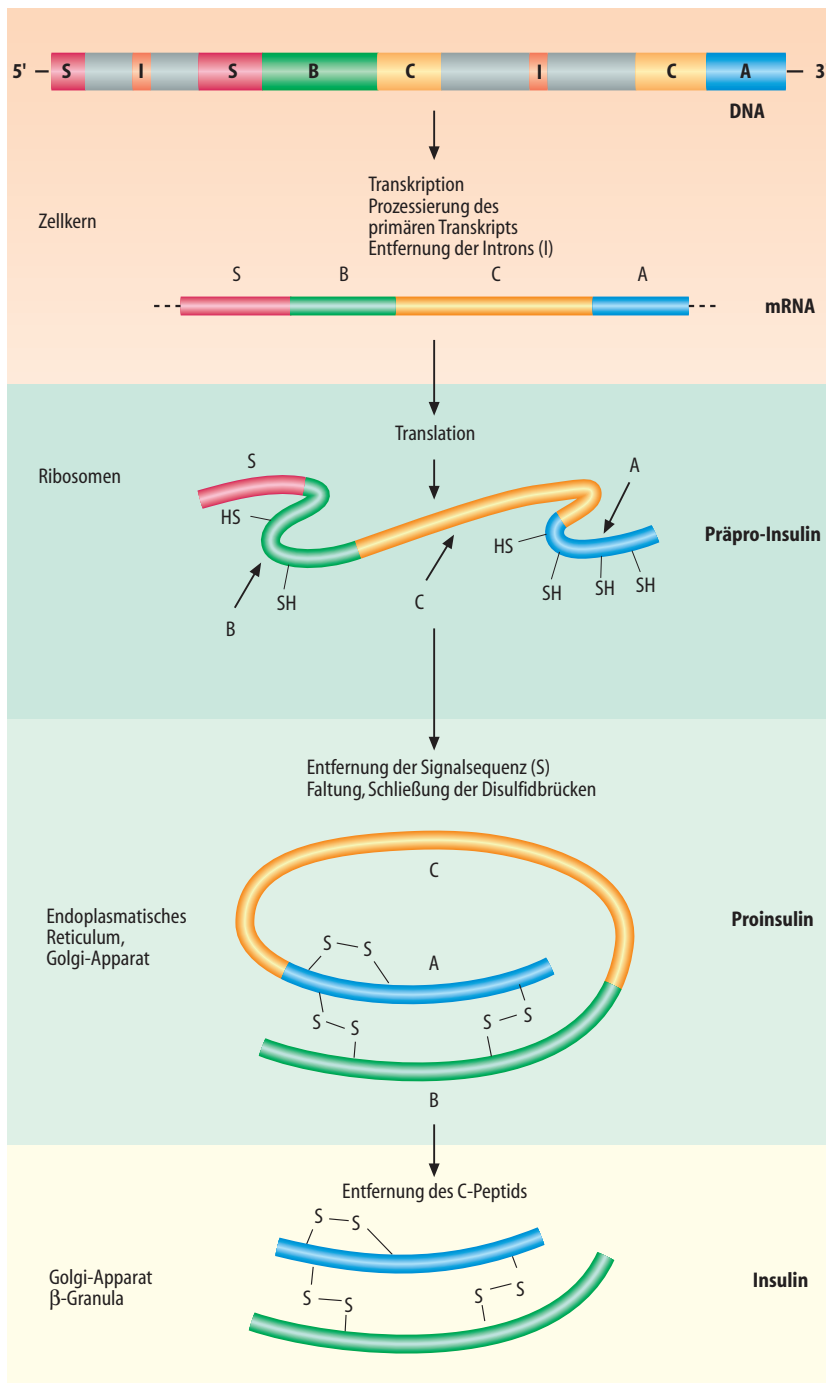


Abb. 28.3 Biosynthese von Insulin. Das Insulingen enthält zwei große Introns (I). Diese werden posttranskriptional entfernt. Nach Translation der dabei entstehenden RNA entsteht Präpro-Insulin, welches posttranslational prozessiert werden muß, damit natives Insulin entsteht. S Exon für Signalpeptid. (Einzelheiten s. Text)

Arm von Chromosom 11 gelegenen Insulingens bekannt, so daß der in Abb. 28.3 dargestellte Syntheseweg gesichert ist. Das Insulingen enthält zwei Introns. Die nach Transkription und Spleißen entstehende mRNA des Insulins codiert für ein Protein, das, vom N- zum C-Terminus zunächst ein Signalpeptid (S. 283) aus 24 Aminosäuren enthält, an das sich die vollständige Sequenz der B-Kette anschließt. Nach einem C-Peptid folgt dann die Sequenz der A-Kette. Das Translationsprodukt ist das **Präpro-Insulin**, welches je nach Species

aus 104–109 Aminosäuren besteht. Wie andere Exportproteine wird auch Präpro-Insulin an den Ribosomen des rauhen endoplasmatischen Reticulums synthetisiert, wobei das Signalpeptid für die Einfädelung der synthetisierten Peptidkette in das Lumen des ER verantwortlich ist. Dort erfolgt die Abtrennung des Signalpeptids, so daß **Proinsulin** entsteht. Strukturell ist es Mitglied einer Familie stoffwechselaktiver Wachstumsfaktoren, zu denen u. a. die insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (S. 851) sowie das Relaxin (S. 849)

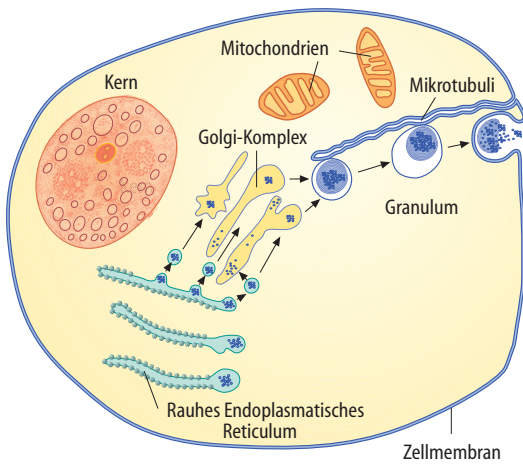


Abb. 28.4 Schematische Darstellung der Insulinsekretion der β -Zelle. (Einzelheiten s. Text)

gehören. Insulin wird unter Einschaltung einer spezifischen Protease aus der Familie der **Prohormon-Convertasen** durch Entfernung des C-Peptids gebildet. Dieser Vorgang findet im Golgi-Apparat sowie innerhalb der β -Granula statt.

Das C-Peptid wird nicht weiter proteolytisch abgebaut, so daß sich in den im Golgi-Apparat entstehenden Sekretgranula Insulin und C-Peptid in äquimolarem Verhältnis befinden. Diese Tatsache ist insofern von einiger klinischer Bedeutung, als bei der Sekretion von Insulin (s. u.) auch C-Peptid in äquimolaren Konzentrationen zum Insulin freigesetzt wird. Durch spezifische immunologische Bestimmung der **C-Peptid-Konzentration** im Plasma ist bei mit exogenem Insulin behandelten Diabetikern ein Rückschluß auf die noch vorhandene körpereigene Restsekretion von Insulin möglich.

Der wichtigste Faktor für die Expression des Insulingens ist **Glucose**. Viele Beobachtungen haben gezeigt, daß jede Erhöhung der extrazellulären Glucosekonzentration eine Zunahme der Präpro-Insulinsynthese auslöst. Hohe Insulinkonzentrationen führen dagegen zu einer Hemmung der Expression des Präpro-Insulingens.

Die Insulinsekretion hängt von der extrazellulären Glucosekonzentration ab

In Abb. 28.4 ist die aus elektronenmikroskopischen Untersuchungen abgeleitete Vorstellung über den Ablauf der Insulinsekretion der β -Zellen schematisch dargestellt. Nach seiner Biosynthese und posttranslationalen Modifikation wird Insulin zusammen mit C-Peptid in dem vom Golgi-Komplex abgeschnürten Sekretgranula in konzentrierter Form gespeichert. Jeder zur Sekretion führende Reiz bewirkt eine Wanderung der β -Granula an die innere Zellmembranoberfläche. Hier verschmilzt die Granulamembran mit der Plasmamem-

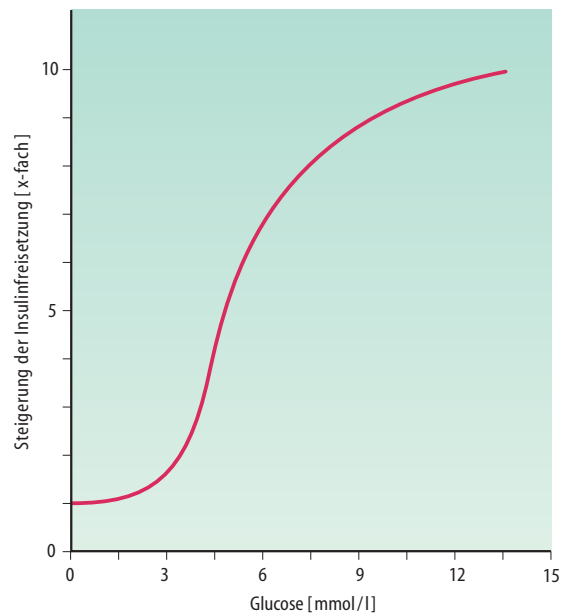


Abb. 28.5 Glucoseabhängigkeit der Insulinsekretion. Isolierte Langerhans'sche Inseln wurden 30 Minuten lang mit Glucose in den angegebenen Konzentrationen inkubiert und danach die Menge des freigesetzten Insulins ermittelt

bran, an der Nahtstelle reißt die Membran auf, so daß der Granulainhalt jetzt in den perikapillären Raum entleert werden kann.

Der Sekretionsvorgang, der also dem klassischen Ablauf der regulierten Exocytose (S.192) entspricht, ist abhängig von der Aufrechterhaltung einer physiologischen **Calciumkonzentration** im extrazellulären Raum. **Colchicin** oder **Vinca-Alkaloide** (S.197) sind wirkungsvolle Hemmstoffe der Insulinsekretion, was für eine Beteiligung des mikrotubulären Systems bei der Wanderung der β -Granula zur Zellmembran spricht.

Der physiologische Reiz zur Auslösung der Insulinsekretion der β -Zelle besteht in einer Erhöhung der **Glucosekonzentration** in der extrazellulären Flüssigkeit. Wie Abb. 28.5 zu entnehmen ist, beginnt die Insulinsekretion bei einer Glucosekonzentration von 2–3 mmol/l und nimmt danach bis zu einem Grenzwert von etwa 15 mmol/l mit der Glucosekonzentration zu. Diese Tatsache gewährleistet, daß jede Erhöhung der Blutglucosekonzentration über einen Grenzwert von etwa 3 mmol/l dosisabhängig von einer Insulinsekretion begleitet ist. Unter normalen Bedingungen folgt also jeder Erhöhung der Blutglucosekonzentration ein Anstieg der Insulinkonzentration im peripheren Blut (Abb. 28.6). Dieses Phänomen ist die Grundlage der **Glucosebelastungstests** zur Diagnose von Vorstadien des Diabetes mellitus (S. 407). Nur bei normaler Insulinsekretion ist der etwa 30 min nach der Glucosebelastung erfolgende Abfall der Blutglucose möglich.

Durch kombinierte biochemische und elektrophysiologische Untersuchungen hat man heute eine ei-

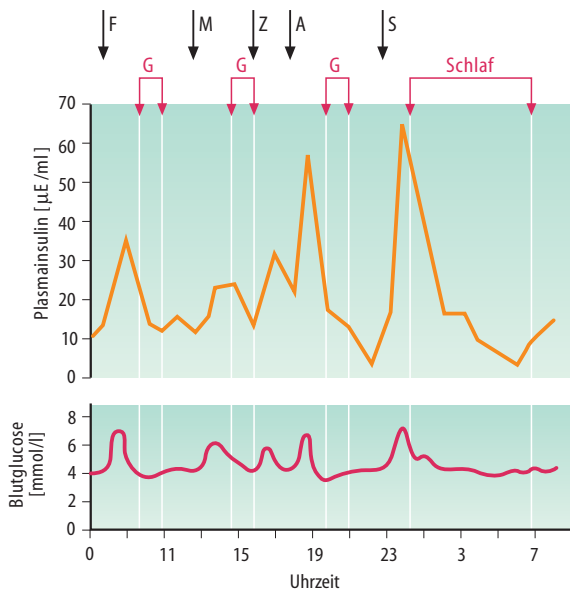


Abb. 28.6 24-Stunden-Profil von Blutglucose- und Plasmainsulin-Konzentration bei einer normalgewichtigen Versuchsperson. F Frühstück; M Mittagessen; Z Zwischenmahlzeit; A Abendessen; S Spätmahlzeit; G 1 Stunde gehen. (Nach Molnar et al. (1972) Mayo Clin Proc 47: 709)

nigermaßen sichere Vorstellung von dem biochemischen Mechanismus, mit Hilfe dessen das Signal einer erhöhten extrazellulären Glucosekonzentration in die Exocytose der Insulin-enthaltenden β -Granula umgesetzt wird (Abb. 28.7). Glucose wird von den β -Zellen in Abhängigkeit von ihrer Konzentration (s. u.) aufgenommen und verstoffwechselt. Jede Steigerung des Glucoseumsatzes in der β -Zelle resultiert in einem Anstieg des zellulären ATP/ADP-Verhältnisses. Dies führt zur Hemmung eines in der Plasmamembran der β -Zellen vorhandenen ATP-empfindlichen K^+ -Kanals, was eine **Depolarisierung** der β -Zelle auslöst. Ein spannungsregulierter Ca^{2+} -Kanal öffnet sich infolgedessen und führt zu einem Anstieg der cytosolischen Calciumkonzentration, die wiederum der Auslöser für die gesteigerte Exocytose von β -Granula ist.

Die molekulare Ursache für die Abhängigkeit der Insulinsekretion der β -Zellen der Langerhans'schen Inseln von der extrazellulären Glucosekonzentration und vom Glucoseumsatz liegt offensichtlich in einem gewebstypischen Zusammenspiel von Glucoseaufnahme und Glucosephosphorylierung. In den β -Zellen der Langerhans'schen Inseln kommt das Glucosetransportprotein *Glut-2* mit einer besonders hohen Michaeliskonstante für Glucose vor, so daß die Glucoseaufnahme dieser Zellen nie limitierend für den Glucoseumsatz wird. Ähnlich wie die Leber verfügen β -Zellen über eine hohe **Glucokinaseaktivität**. Die Glucokinase der β -Zellen hat eine K_M von etwa 8 mmol/l. Da aufgrund der Ausstattung mit Glut-2 die intrazelluläre Glucosekonzentration der β -Zellen der extrazellulären entspricht, hängt die Glucosephosphorylierung und

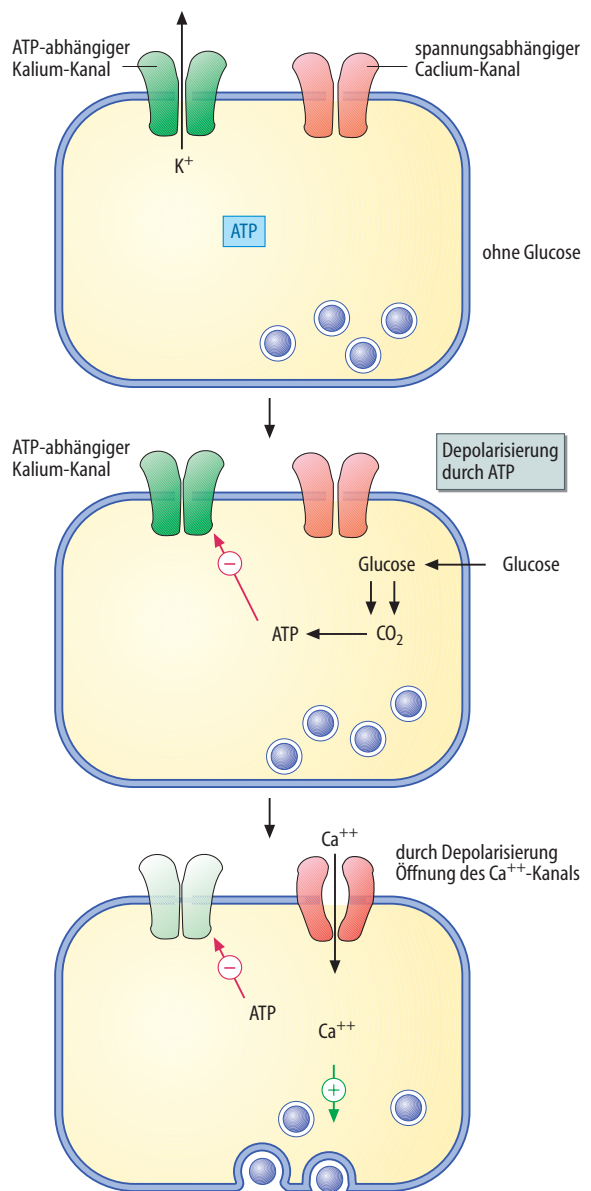


Abb. 28.7 Mechanismus der Glucose-induzierten Insulinsekretion in β -Zellen der Langerhans'schen Inseln. Der Glucosestoffwechsel der β -Zellen der Langerhans'schen Inseln führt in Abhängigkeit von der extrazellulären Glucosekonzentration zu einer Steigerung des ATP/ADP-Quotienten, der das metabolische Signal für das Schließen eines ATP-abhängigen K^+ -Kanals abgibt. Die sich dadurch ergebende Depolarisierung führt zur Öffnung eines spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanals und zur Zunahme der regulären Calciumkonzentration. Diese ist der Auslöser für die gesteigerte Exocytose von β -Granula

damit die Glykolyserate der β -Zellen direkt von der Blutglucosekonzentration ab.

Verschiedene Verbindungen modulieren die Antwort der β -Zelle auf den Glucosereiz. Außer einigen Monosacchariden können **Aminosäuren**, **Fettsäuren** und **Ketonkörper** zur Insulinfreisetzung führen. Allerdings ist in jedem Fall die Anwesenheit von Glucose notwendig, so daß eigentlich lediglich die Glucose-in-

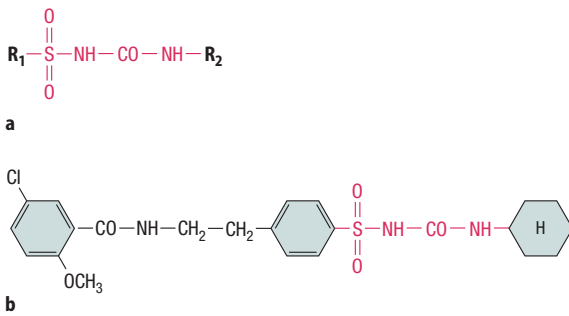


Abb. 28.8 a, b Struktur von Sulfonylharnstoffen. a Allgemeine Struktur der Sulfonylharnstoffe. b Glibenclamid als Beispiel für einen häufig verwendeten Sulfonylharnstoff

duzierte Insulinsekretion durch die genannten Verbindungen verstärkt wird. Nicht metabolisierbare Zucker wie 2-Desoxyglucose oder Mannoheptulose sind experimentelle Hemmstoffe der Insulinsekretion.

Einige Hormone üben eine regulierende Wirkung auf die Insulinfreisetzung durch die β -Zelle aus. **Noradrenalin** und besonders **Adrenalin** hemmen die Insulinsekretion. Blockade der α_2 -Rezeptoren (S. 803) hebt diese Hemmwirkung auf, Stimulierung der β -Rezeptoren führt dagegen zu einer Steigerung der Insulinfreisetzung, bei der das Adenylatcyclasesystem eingeschaltet ist. In ähnlicher Weise wirkt auch das Glucagon.

Seit langem ist bekannt, daß die gleiche Menge Glucose oral gegeben zu höheren Insulinspiegeln führt als bei intravenöser Zufuhr. Dies ist die Folge einer durch Enterohormone gesteigerten Insulinsekretion. Derartige Enterohormone werden auch als **Inkretine** bezeichnet. Von besonderer Bedeutung ist hier das **gastrische inhibitorische Peptid** (GIP) (S. 1004), dessen Plasmakonzentration besonders nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten auf Werte ansteigt, die die Insulinsekretion deutlich stimulieren. Ähnlich verhält sich das aus dem Präpro-Glucagon der Mucosazellen entstehende **Glucagon-ähnliche Peptid** (GLP-1, S. 798).

Ob Insulin seine eigene Sekretion hemmt, ist nach wie vor Gegenstand der Diskussion. Dagegen ist es sicher, daß **Somatostatin**, welches u. a. in den δ -Zellen der Langerhans'schen Inseln gebildet wird, die Insulinsekretion hemmt. Die physiologische Bedeutung dieses Befundes ist noch nicht klar.

Unter den Pharmaka besitzen die von den Sulfonylamiden abgeleiteten **Sulfonylharnstoffe** (Abb. 28.8) eine besonders ausgeprägte Wirkung auf die Insulinfreisetzung. Aus diesem Grund werden sie als sog. **orale Antidiabetika** zur Therapie vor allem des Typ II Diabetes (S. 807) eingesetzt.

Inzwischen ist es gelungen, den **Sulfonylharnstoff-Rezeptor** der β -Zelle zu klonieren und zu charakterisieren. Dieses SUR-Protein (*engl.* sulfonylurea receptor, SUR) ist ein Transmembranprotein mit einem Molekulargewicht von etwa 180 kD. Es ist ein Mitglied der ABC-Transporter-Familie und hat zwei Nucleotid-

Bindungsdomänen. Mutationen im Bereich dieser Domänen führen zur kindlichen familiären hyperinsulinämischen Hypoglykämie, da der Rezeptor konstitutiv aktiviert ist. Man schließt daraus, daß das SUR-Protein ein Teil des ATP-empfindlichen K^+ -Kanals ist. Bindung von Sulfonylharnstoffen würde dann damit eine Hemmung des Kanals und die Depolarisierung der β -Zelle auslösen.

28.1.3 Plasmakonzentration und Abbau

Im zirkulierenden Blut kommt Insulin im wesentlichen als Monomer vor. Ein Bindungsprotein für Insulin ist nicht nachgewiesen worden. Die Insulinkonzentration im Blut beträgt – in Abhängigkeit von der Glucosekonzentration – beim Stoffwechselgesunden 0,4–4 ng/ml. Meist werden Insulinmengen aber in internationalen Einheiten angegeben. 1 mg Insulin entspricht etwa 25 internationalen Einheiten (IE). Dieser Wert ist mit Hilfe eines immunologischen Testverfahrens (S. 767) ermittelt worden. Die früher häufiger benutzten biologischen Bestimmungsverfahren führen zu höheren Werten, die durch die Anwesenheit von Insulin-ähnlich wirkenden Verbindungen im Plasma verursacht sind (Somatomedine, Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren, S. 851). Eine Reihe von sehr aktiven enzymatischen Systemen sorgt für den raschen Abbau von zirkulierendem Insulin, so daß dessen Halbwertszeit im Serum nur etwa 7–15 Minuten beträgt. So kann von einer Reihe von Zellen der Insulin-Rezeptor-Komplex (s. u.) internalisiert und durch lysosomale Enzyme abgebaut werden. Eine spezifische **Glutathion-Insulin-Transhydrogenase** katalysiert die reduktive Spaltung

Tabelle 28.1 Die Insulinempfindlichkeit verschiedener Organe und Zellen

<i>Insulinempfindliche Organe</i>
<i>Muskel (Skelett- und Herzmuskel)</i>
<i>Fettgewebe</i>
<i>Leber</i>
Leukocyten
Lactierende Brustdrüse
Samenblasen
Knorpel und Knochen
Haut
Linse des Auges
Hypophyse
Peripherer Nerv
Aorta
<i>Insulinunempfindliche Organe</i>
Erythrocyten
Intestinale Mucosa
Nieren

der die A- und B-Kette verbindenden Disulfidbrücken. Die nun isolierten Ketten werden rasch proteolytisch abgebaut. Speziell in der Muskulatur scheint es darüber hinaus Proteasen mit hoher Spezifität für Insulin zu geben.

28.1.4 Biologische Wirkungen

Das aus den β -Zellen der Langerhans'schen Inseln freigesetzte Insulin wirkt nicht auf alle Zellen des Organismus. Von den in Tabelle 28.1 aufgeführten insulinempfindlichen Geweben fallen aufgrund ihrer Masse und Stoffwechselbedeutung die **Muskulatur**, das **Fettgewebe** und die **Leber** besonders ins Gewicht, weswegen an ihnen die biochemischen Funktionen des Insulins dargestellt werden sollen (Tabelle 28.2).

Insulin stimuliert die Glucoseaufnahme in Fettgewebe und Skelettmuskel

Die am längsten bekannte und wichtigste Wirkung des Insulins wurde in den 40er Jahren von Rachmiel Levine entdeckt, als er zeigen konnte, daß Insulin die **Glucoseaufnahme** der Skelettmuskulatur stimuliert. Später konnte eine gleichartige Insulinwirkung auch im Fettgewebe nachgewiesen werden. Die hierdurch gesteigerte Glucoseverwertung führt am Gesamtorganismus zu einem raschen **Blutglucoseabfall** nach Insulingaben. Für die Glucoseaufnahme sowohl der Muskel- als auch der Fettzelle ist der bereits beschriebene Glucosetransporter **Glut-4** (S. 408) verantwortlich, welcher die Glucoseaufnahme durch erleichterte Diffusion katalysiert. Glut-4-Transporter sind nicht nur in der Plasmamembran verankert, sondern befinden sich auch in intracellulären Membranvesikeln, wo sie zur schnellen Mobilisierung bereitstehen. Die Wirkung des Insulins beruht darauf, daß es solche Vesikel in die **Plasmamembran** verlagert (S. 409). Ein derartiger Mechanismus paßt gut zu den Ergebnissen kinetischer Untersuchungen, wonach Insulin die Maximalgeschwindigkeit und nicht etwa die K_M des Glucosetransportsystems verändert. Im Gegensatz zur Fett- und Muskelzelle verfügt die **Leberzelle** nicht über ein insulinabhängiges Glucosetransportsystem. Sie besitzt den Glucosetransporter **Glut-2**, welcher aufgrund seiner K_M eine Glucoseaufnahme in Abhängigkeit von der extrazellulären Konzentration gewährleistet. Eine Translokation zwischen Plasmamembran und intrazellulären Vesikeln findet bei Glut-2 nicht statt. Da die Leber, ähnlich wie die β -Zellen, eine sehr aktive **Glucokinase** besitzt, wird von ihr Glucose proportional dem Glucoseangebot der extrazellulären Flüssigkeit metabolisiert.

Die gesteigerte Glucoseaufnahme in Muskel- und Fettzelle führt zu einer Reihe von charakteristischen Stoffwechseleffekten. An der **Muskelzelle** kommt es v. a. zu einer Zunahme der Glykogenbiosynthese, da-

Tabelle 28.2 Stoffwechselwirkungen von Insulin

Wirkungstyp	Effekt	Stoffwechselwirkung
Schnell	Steigerung des Glucosetransports in Skelettmuskel und Adipocyt	Senkung der Blutglucosekonzentration; Steigerung der Glykogensynthese und Glykolyse der Skelettmuskulatur; Steigerung der Triacylglycerinsynthese im Fettgewebe
	Aktivierung der Glykogensynthese	Steigerung der Glykogensynthese in Leber und Skelettmuskulatur
	Aktivierung der cAMP-spezifischen Phosphodiesterase	Senkung des cAMP-Spiegels; in Fettgewebe Hemmung der Lipolyse, in Leber und Skelettmuskel Hemmung der Glykogenolyse und Stimulierung der Glykogensynthese; in Leber Hemmung der Gluconeogenese
Langsam	Steigerung des Aminosäuretransports in Skelettmuskel	Steigerung der zellulären Aminosäurekonzentration; Stimulierung der Proteinbiosynthese
	Induktion der Lipoproteinlipase	Steigerung der Spaltung von VLDL-Triacylglycerinen; Stimulierung der Triacylglycerinbiosynthese
	Induktion von Glucokinase, Phosphofruktokinase, Pyruvatkinase	Stimulierung der Glykolyse
	Repression von Pyruvat-Carboxylase, PEP-Carboxykinase, Fructose-1,6-Bisphosphatase und Glucose-6-Phosphatase	Hemmung der Gluconeogenese

neben zu gesteigerter Glykolyse. In der **Fettzelle** wird ein beträchtlicher Teil der vermehrt aufgenommenen Glucose im Hexosemonophosphatweg unter Bildung von NADPH/ H^+ abgebaut. Außerdem steigt auch in der Fettzelle die Geschwindigkeit des Glucoseabbaus in der Glykolyse, wobei das gebildete Pyruvat zu Acetyl-CoA decarboxyliert und danach gegebenenfalls für die Fettsäurebiosynthese verwendet wird (S. 433). Ver-

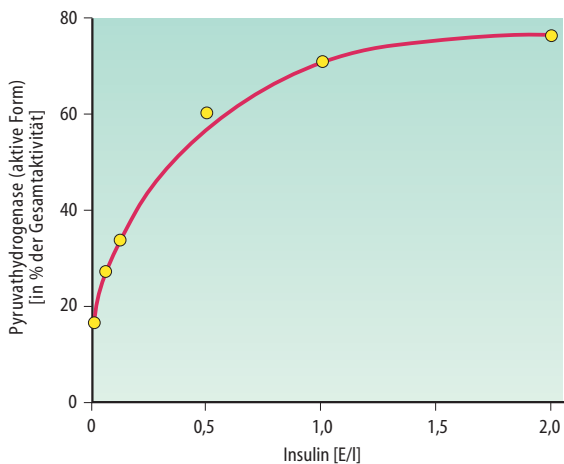


Abb. 28.9 Übergang der Pyruvatdehydrogenase des Fettgewebes in die aktive Form durch Insulin. Isolierte Fettzellen der Ratte wurden mit den angegebenen Mengen von Insulin inkubiert und anschließend die aktive Form des Pyruvatdehydrogenase-Komplexes gemessen. Daneben werden die Acetyl-CoA-Carboxylase sowie sehr wahrscheinlich das fettsäureübertragende Enzym Glycerophosphat-Acyl-Transferase allosterisch oder durch Interkonvertierung aktiviert

mehrt synthetisierte Fettsäuren werden in Triacylglycerine eingebaut, womit Insulin auch an der Fettzelle den Aufbau von Speichermolekülen begünstigt. Von besonderer Bedeutung hierfür ist die durch das Insulin ausgelöste Aktivierung des in den Mitochondrien lokalisierten **Pyruvatdehydrogenase-Komplexes**. Dies führt zu einer vermehrten Bereitstellung von Acetyl-CoA für die Fettsäurebiosynthese (Abb. 28.9).

Insulin senkt den cAMP-Spiegel vieler Gewebe

Da die Glucoseaufnahme des Hepatocyten insulinunabhängig verläuft, müssen etwaige Angriffspunkte des Insulins an der Leber über andere Wege als das Glucosetransportsystem vermittelt werden. Auffallend ist, daß in der Leber Stoffwechseleffekte des Insulins mehr als bei anderen Organen im Gegensatz zu Insulinantagonisten, also Glucagon oder Katecholaminen auftreten. So vermag Insulin wirkungsvoll die durch Glucagon (s. u.) stimulierte Gluconeogenese zu hemmen, daneben stimuliert es die Glykolyse sowie die Glykogensynthese. Die genannten Effekte gehen mit einer durch Insulin verursachten Senkung des cAMP-Spiegels der Leberzelle einher. Ursächlich hierfür ist eine durch Insulin hervorgerufene Aktivierung der für den cAMP-Abbau verantwortlichen **Phosphodiesterase**.

Jeder Abfall der cAMP-Konzentration muß zwangsläufig zu einer Hemmung des Glykogenabbaus und zu einer Stimulierung der Glykogensynthese führen. Darüber hinaus verursacht eine niedrige cAMP-Konzentration eine verminderte Phosphorylierung der Fructose-6-phosphat-2-Kinase, was nach dem auf S. 416 dargestellten Schema zur gesteigerten Bil-

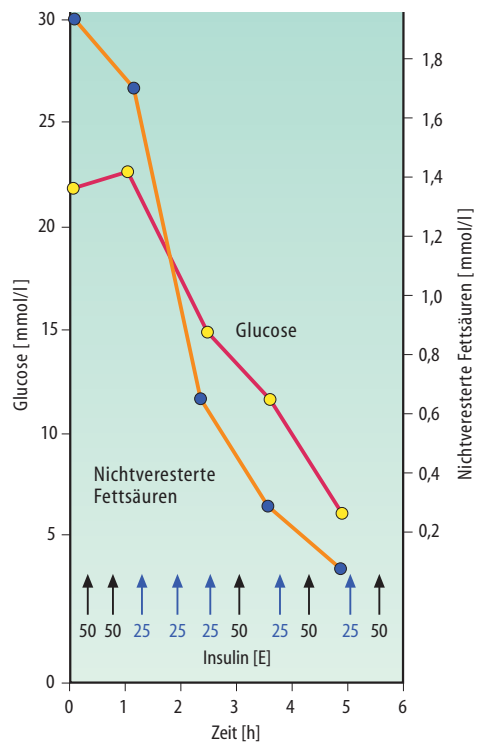


Abb. 28.10 Konzentrationsabfall von Glucose und nichtveresterten Fettsäuren im Blutplasma während der Therapie eines Coma diabeticum

dung von Fructose-2,6-bisphosphat und damit zur gesteigerten Glykolyse führen muß. Wahrscheinlich beruht die unter Insulin beobachtete Hemmung der Ketonkörperproduktion auch auf dem beschriebenen Abfall des cAMP.

Am Fettgewebe, nicht aber an der Muskulatur zeigt Insulin einen ähnlichen Hemmeffekt auf die Adenylatcyclase und führt so zu einer Senkung der durch Insulin-antagonistische Hormone gesteigerten cAMP-Konzentration. Dieses Phänomen bildet die Basis des schon lange bekannten antilipolytischen Effektes von Insulin am Fettgewebe. Dieser äußert sich besonders eindrucksvoll in dem in Abb. 28.10 dargestellten Verhalten von Blutglucose- und Fettsäurekonzentration bei der Therapie eines Patienten mit diabetischem Coma.

Insulin stimuliert die Proteinbiosynthese

Die Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt der genannten Insulineffekte beträgt einige Sekunden bis höchstens wenige Minuten. Anders ist es dagegen mit Insulineffekten auf Wachstum und Proteinbiosynthese. Diese sind erst nach Stunden bis Tagen nachweisbar und können sich auf der Ebene der Induktion bzw. Derepression einzelner Enzyme abspielen, was zu einem geänderten Enzymbestand der Zielzelle führt, oder in einer allgemeinen Wachstumswirkung bestehen.

Tabelle 28.3 Enzyme, deren Biosynthese durch Insulin reguliert wird (Auswahl)

Gewebe	Insulin	
	Induziert	Reprimiert
Fettgewebe	Glut-4 Phosphofruktokinase Pyruvatkinase Acetyl-CoA-Carboxylase Fettsäuresynthase Lipoproteinlipase	
Leber	Glucokinase Phosphofruktokinase Pyruvatkinase Acetyl-CoA-Carboxylase Fettsäuresynthase	Pyruvatcarboxylase PEP-Carboxykinase Fructose-2,6-Bisphosphatase Glucose-6-Phosphatase
Muskulatur	Glut-4 Aminosäuretransport-Systeme	

Von immer mehr Genen wird bekannt, daß ihre Transkription durch Insulin reguliert wird. Meist handelt es sich um Enzyme, die an Schlüsselstellen des Kohlenhydrat- oder Fettstoffwechsels stehen. Tabelle 28.3 enthält eine Auswahl derartiger Enzyme. Am Fettgewebe wird die Expression der für die Umwandlung von Glucose in Fettsäuren benötigten Transportproteine und Enzyme durch Insulin induziert. Ein weiteres wichtiges, unter Insulinregulation stehendes Enzym ist die **Lipoproteinlipase** (S. 427, 472). Dieses für die Aufnahme von Triacylglycerinen aus den VLDL des Plasmas verantwortliche Enzym fehlt bei Insulinmangel im Fettgewebe fast vollständig, seine Aktivität läßt sich jedoch durch Zugabe von Insulin normalisieren.

Auch in der Leber beeinflußt Insulin in spezifischer Weise den Enzymbestand. So dient es als **Induktor** für die glykolyse-spezifischen Enzyme

- Glucokinase,
- Phosphofruktokinase und
- Pyruvatkinase.

Gleichzeitig **reprimiert** es die Biosynthese von Schlüsselenzymen der Gluconeogenese wie

- Pyruvatcarboxylase,
- Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase,
- Fructose-1,6-Bisphosphatase und
- Glucose-6-Phosphatase.

An der Muskelzelle ist Insulin ein Induktor des Glucosetransporters Glut 4, womit die Glucoseaufnahme und der Glucoseumsatz dieses Gewebes unter Insulinkontrolle steht. Außerdem stimuliert Insulin die Aufnahme der Aminosäuren Alanin, Glycin, Serin, Threonin, Prolin, Histidin und Methionin; in wieweit sich dies auch auf andere Aminosäuren erstreckt, ist noch nicht sicher

bekannt. Dieser Insulineffekt läßt sich erst nach einer Latenzzeit von einigen Stunden nachweisen sowie durch Hemmstoffe der Proteinbiosynthese blockieren. Möglicherweise beruht er auf einer Insulin-abhängigen Induktion der für die einzelnen Aminosäuren abhängigen Transportsysteme (S. 524).

Es ist schon sehr lange bekannt, daß Insulin für ein normales Körperwachstum essentiell ist und daß beispielsweise Wachstumshormon in Abwesenheit von Insulin gar keine oder nur geringe Wirkung zeigt. Aus Untersuchungen an isolierten Geweben weiß man, daß Insulin die Proteinbiosynthese stimuliert. Sein Effekt beruht dabei nicht nur auf einem gesteigerten Aminosäuretransport (s. o.), sondern auf seinem in seinen Einzelheiten noch nicht geklärten Effekt auf die Proteinbiosynthese.

In vielen Fällen ist es jedoch nicht eindeutig festzustellen, ob Insulin seine wachstumsstimulierende Wirkung nicht durch Wechselwirkung mit den Rezeptoren für die Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren (IGF-I und IGF II, S. 851) ausübt. Dies trifft besonders dann zu, wenn im Experiment supraphysiologisch hohe Insulinkonzentrationen eingesetzt werden.

Insulin ist das wichtigste anabole Hormon des Organismus

Faßt man die geschilderten Insulinwirkungen auf den Stoffwechsel von Leber, Muskulatur und Fettgewebe zusammen, so stellt sich Insulin als ein anabol wirksames Hormon dar. Seine Sekretion wird durch ein erhöhtes Substratangebot im Blut, vornehmlich durch Glucose, ausgelöst. Es sorgt durch seine Wirkung auf die Glucosetransportsysteme von Muskulatur und Fettzelle mit nachgeschalteten Effekten auf verschiedene Enzymsysteme für die effiziente Speicherung dieses Substratangebotes in Form von Glykogen und Triacylglycerinen. Unterstützt wird diese Insulinwirkung durch die gleichzeitig erfolgende Hemmung des Adenylatcyclasesystems, was Stoffwechseleffekte von Insulin-antagonistisch wirksamen katabolen Hormonen blockiert. Insulin fördert die Aufnahme verschiedener Aminosäuren in Gewebe und damit die Proteinbiosynthese.

28.1.5 Molekularer Wirkungsmechanismus

Während das physiologische Wirkungsspektrum des Insulins ein klares Bild seiner biologischen Funktionen ergibt, kann die Frage nach seinem molekularen Wirkungsmechanismus auch heute noch nicht endgültig und befriedigend beantwortet werden. Ungeachtet der vielfältigen (pleiotropen) Effekte des Insulins auf die verschiedenen Gewebe steht eindeutig fest, daß die primäre Insulinwirkung auf molekularer Ebene in seiner Bindung an einen in der Plasmamembran der je-

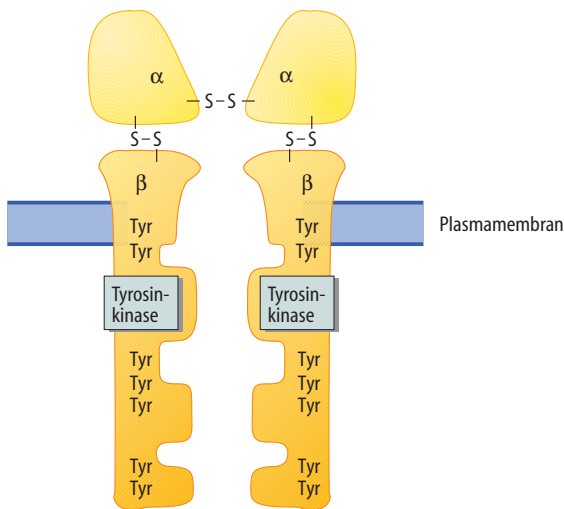


Abb. 28.11 Struktur des Insulinrezeptors. Die α -Untereinheit des Insulinrezeptors besteht aus 723 Aminosäuren und trägt die Insulin-bindende Domäne. Die beiden α -Untereinheiten sind über eine Disulfidbrücke miteinander verknüpft. Die β -Untereinheit besteht aus 620 Aminosäuren mit einer extrazellulären, einer Transmembran und einer cytosolischen Domäne. In der letzteren finden sich drei Gruppen von Tyrosinresten, die nach Insulinbindung durch die Tyrosinkinaseaktivität der β -Untereinheiten phosphoryliert werden können

weiligen Zielzelle gelegenen sehr spezifischen Rezeptor, dem **Insulinrezeptor**, besteht.

In Abb. 28.11 ist der Aufbau und die Membranintegration des Insulinrezeptors dargestellt. Er konnte aus einer großen Zahl von Geweben angereichert und charakterisiert werden. Da er auch aus einer humanen cDNA-Bibliothek kloniert werden konnte, ist die Aminosäuresequenz des menschlichen Insulinrezeptors bekannt. Es handelt sich um tetrameres Molekül aus je zwei identischen Untereinheiten, also der Struktur $\alpha_2\beta_2$. Die einzelnen Untereinheiten sind durch Disulfidbrücken miteinander verknüpft, die β -Untereinheiten enthalten jeweils eine α -helicale Transmembrandomäne. Ein tetramerer Rezeptor bindet jeweils ein Insulinmolekül. Für die Bindung sind die beiden nicht in die Plasmamembran integrierten α -Untereinheiten verantwortlich. Die Bindung des Insulins an sie führt zu einer Konformationsänderung der β -Untereinheit, die von der Aktivierung einer in einer spezifischen Domäne des Rezeptors lokalisierten **Tyrosinkinaseaktivität** begleitet ist (S. 779). Dies führt als erstes zu einer Autophosphorylierung spezifischer Tyrosylreste an der cytosolischen Domäne des Rezeptors. Von den insgesamt 13 Tyrosylresten in der cytoplasmatischen Domäne jeder einzelnen Insulinrezeptorhälfte werden maximal sieben Tyrosylreste phosphoryliert und spielen bei der Signaltransduktion eine wichtige Rolle. Sie sind in der Primärstruktur der β -Ketten des Insulinrezeptors in insgesamt drei Gruppen zusammengefaßt, in

- einer Juxtamembranregion,
- einer sogenannten Trityrosinregion und
- am carboxyterminalen Ende.

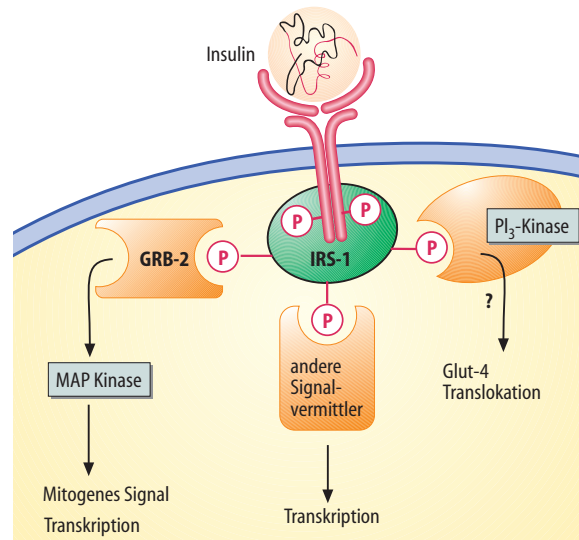


Abb. 28.12 Modell der insulinvermittelten Signaltransduktion. Die Phosphorylierung des Insulinrezeptors aktiviert dessen Tyrosinkinaseaktivität und löst damit die Phosphorylierung des Insulinrezeptorsubstrates IRS-1 aus. Eine Reihe von Tyrosylresten des IRS-1 werden durch die Tyrosinkinaseaktivität des Insulinrezeptors phosphoryliert und bilden damit Stellen für die Andockung von Proteinen mit SH-2-Domänen. Zu diesen gehören eine Phosphatidylinositol-3-Kinase, das für die Aktivierung der MAP-Kinase (S. 780) notwendige GRB-2-Protein sowie wahrscheinlich weitere Proteine mit SH-2-Domänen

Am wichtigsten für die Stimulierung der Tyrosinkinaseaktivität ist offensichtlich die Trityrosindomäne. Werden diese Tyrosylreste durch gezielte Mutagenese in Phenylalaninreste umgewandelt, so wird der Rezeptor vollständig inaktiv. Die Funktion der unter dem Einfluß von Insulin ebenfalls phosphorylierten carboxyterminalen Tyrosylreste ist weniger klar, während die Funktion der Tyrosylreste in unmittelbarer Nähe der Transmembrandomäne etwas mit der Rezeptorinternalisierung zu tun haben scheint.

Außer an Tyrosylresten kann der Insulinrezeptor auch an Serin- und Threoninresten phosphoryliert werden, sehr wahrscheinlich durch die cAMP-abhängige Proteinkinase. Dies führt zu einer Verminderung der Tyrosinkinaseaktivität des Insulinrezeptors und damit der Insulinempfindlichkeit. Damit spielt sich die Beziehung zwischen Insulin und seinen Antagonisten wie beispielsweise den Katecholaminen nicht nur auf der Ebene metabolischer Effekte, sondern auch auf der Empfindlichkeit der insulinvermittelten Signaltransduktion ab.

Der Insulinrezeptor gehört also zur Familie der Tyrosinkinase-Rezeptoren. Jedoch löst, anders als bei den Wachstumsfaktoren mit Tyrosinkinase-Rezeptoren, die Autophosphorylierung des Insulinrezeptors die Assoziation eines spezifischen Proteins an den Rezeptor aus, das als **Insulinrezeptorsubstrat 1** (IRS-1) bezeichnet wird. Wie in Abb. 28.12 dargestellt, führt dies zu einer Phosphorylierung spezifischer Tyrosylreste des IRS-1, an die eine Reihe von Proteinen andocken können, welche die intrazelluläre Signaltransduktion des Insulins übernehmen. Über die weitere intrazelluläre

Signalverarbeitung, welche zur Glut 4-Translokation, zur Steigerung der Phosphodiesteraseaktivität, zu Änderungen der Genexpression oder zu mitogenen Effekten führen muß, ist noch nichts Sicheres bekannt.

28.2 Glucagon

28.2.1 Struktur

Glucagon ist ein Peptidhormon mit 29 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 3.485. Es wird in den α -Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas, also in unmittelbarer Nachbarschaft zum Produktionsort des Insulins gebildet. Alle Aminosäuren des Glucagons, dessen chemische Totalsynthese gelungen ist, sind für die biologische Aktivität erforderlich.

Dem Glucagon sehr ähnliche Peptide werden in endokrin aktiven Zellen des Intestinaltraktes synthetisiert und scheinen dort u. a. für trophische Effekte auf das Epithel verantwortlich zu sein (S.1004).

28.2.2 Biosynthese und Sekretion

Glucagon ist das proteolytische Spaltprodukt eines Präkursors

Glucagon wird wie viele Peptidhormone in Form eines wesentlich größeren Moleküls synthetisiert. Es handelt sich um das *Präpro-Glucagon*, dessen Molekulargewicht etwa 18 kD beträgt und das außer in den α -Zellen

der Langerhans'schen Inseln auch in der intestinalen Mucosa vorkommt (Enteroglucagon, S.1004).

Abbildung 28.13 zeigt den Aufbau des Präpro-Glucagons sowie seine proteolytische Prozessierung. N-terminal trägt es eine Signalsequenz, die wie bei Präpro-Insulin für die Einschleusung des entstehenden Peptids in das Lumen des endoplasmatischen Reticulums verantwortlich ist. Neben dem Glucagon enthält das Vorläuferprotein die Aminosäuresequenz für zwei weitere Peptide, deren Struktur der des Glucagons homolog ist und die infolgedessen als GLP-I und GLP-2 bezeichnet werden (GLP = engl. glucagon like peptide). Die jeweiligen Peptide sind durch Sequenzen basischer Aminosäuren voneinander getrennt, die Spaltstellen für die Prohormon-Convertase I und II darstellen. In den α -Zellen der Langerhans'schen Inseln entsteht durch Proteolyse zunächst ein N-terminales, als Glicentin bezeichnetes Protein sowie ein C-terminales Fragment, das Proglucagonfragment. Das letztere wird in den α -Zellen proteolytisch zerstört. Glicentin wird jedoch weiter proteolytisch gespalten, wobei je nach Spaltstelle das große 9kD-Glucagon bzw. Oxyntomodulin als Zwischenprodukte entstehen, die jedoch rasch zu fertigem Glucagon umgebaut werden.

Außer in den α -Zellen der Langerhans'schen Inseln wird Präpro-Glucagon in der intestinalen Mucosa und im Zentralnervensystem exprimiert. Hier sind die wichtigsten aus der proteolytischen Spaltung entstehenden Produkte das GLP-I und GLP-2. Vom GLP-I weiß man, daß es nach der Nahrungsaufnahme vom Intestinaltrakt freigesetzt wird und die Insulinsekretion der β -Zellen der Langerhans'schen Inseln stimuliert (s. o.).

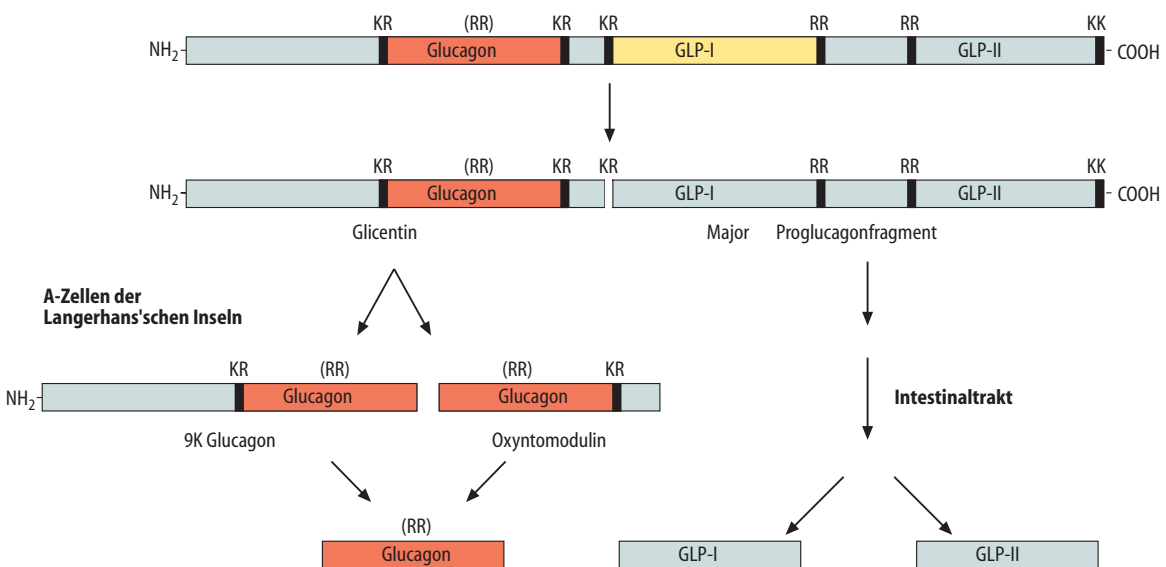


Abb. 28.13 Aufbau und proteolytische Prozessierung des Präpro-Glucagons. Das Präkursorprotein enthält die Sequenzen von Glucagon sowie GLP-1 und GLP-2. In den α -Zellen des Pankreas erfolgt eine schrittweise Spaltung dieses Präkursors,

so daß als wichtigstes Spaltprodukt Glucagon entsteht. Die verschiedenen Zwischenprodukte der Spaltungsreaktion sind in den α -Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas nachgewiesen worden

Die Glucagonsekretion wird von der Glucosekonzentration beeinflusst

Auch die Glucagonsekretion erfolgt in Abhängigkeit von der extrazellulären Glucosekonzentration. Anders als beim Insulin ist hier aber ein **Abfall** der Glucosekonzentration der auslösende Stimulus für die Glucagonabgabe (Abb. 28.14). So läßt sich nach mehrtägiger Nahrungskarenz ein Abfall der Insulin- und ein Anstieg der Glucagonkonzentration im Blut beobachten, der zeitlich genau dem Abfall der Blutglucosekonzentration

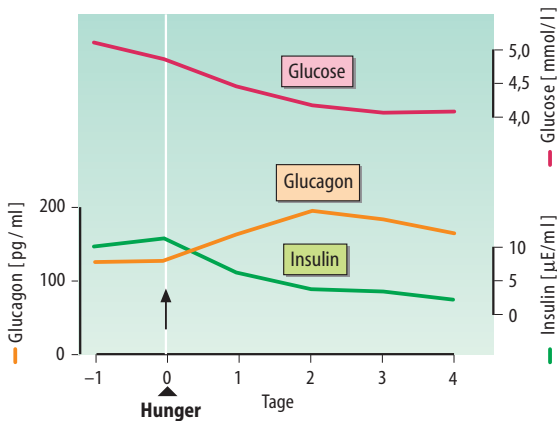


Abb. 28.14 Mittlere Glucagon-, Insulin- und Glucosekonzentrationen vor und während 3–4-tägigem totalem Fasten. Die Bestimmungen wurden jeweils um 9 Uhr morgens durchgeführt

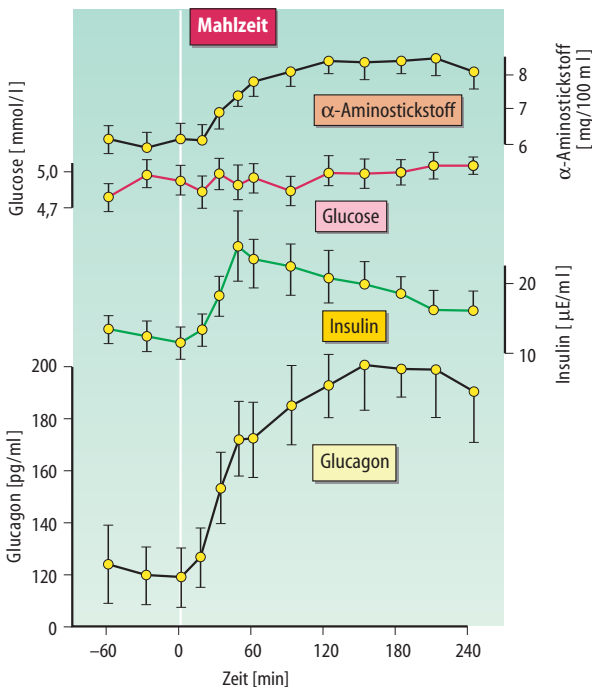
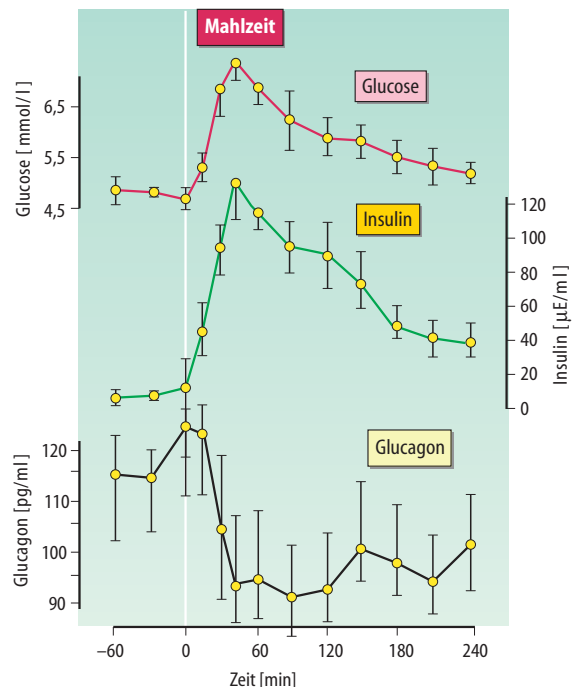


Abb. 28.15 Sekretion von Insulin und Glucagon nach zwei verschieden zusammengesetzten Mahlzeiten. Links: Nach einer reichhaltigen Proteinmahlzeit (Mittelwerte +/- Standardabweichung vom Mittelwert).

Auch an isolierten Langerhans'schen Inseln führt jeder Anstieg der Glucosekonzentration im Medium zu einem Abfall der Glucagonsekretion. Glucose beeinflusst also die Sekretion von Insulin und Glucagon in reziproker Weise.

Dieser Befund trifft allerdings nicht für alle physiologischen Bedingungen zu.

Außer durch Glucose kann nämlich die Glucagonsekretion auch durch die Nahrungszusammensetzung beeinflusst werden. Während nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit die Insulinkonzentration im Blut ansteigt und diejenige des Glucagons abfällt, findet sich nach einer proteinreichen Mahlzeit ein Anstieg sowohl der Insulin- als auch der Glucagonkonzentration (Abb. 28.15). Der biologische Sinn dieses Effektes liegt wohl darin, daß die nach einer proteinreichen Mahlzeit vermehrt resorbierten Aminosäuren die Insulinsekretion stimulieren und dadurch eine Hypoglykämie auslösen könnten. Diese wird durch die gesteigerte Glucagonsekretion verhindert. Verbindungen, die die vermehrte Glucagonsekretion auslösen, sind sowohl die resorbierten Aminosäuren wie auch das bei proteinreichen Mahlzeiten gesteigert produzierte *Cholecystokinin-Pankreozymin* (S. 1007).



Rechts: Nach einer reichhaltigen Kohlenhydratmahlzeit (Mittelwerte +/- Standardabweichung vom Mittelwert)

28.2.3 Biologische Wirkungen

Der Hauptwirkort des Glucagons ist die **Leber**, an die das Hormon nach seiner Sekretion zunächst und in höchster Konzentration gelangt. Am Hepatocyten stimuliert Glucagon nur die **Adenylatcyclase**, so daß all seine Effekte auf den Leberstoffwechsel sich auf die dadurch erhöhten cAMP-Konzentrationen zurückführen lassen. So kommt es zu gesteigerter Glykogenolyse durch Aktivierung der Phosphorylase mit gleichzeitig gehemmter Glykogenbiosynthese. Darüber hinaus führt cAMP über die auf S. 416 geschilderten Mechanismen zu einer Hemmung der hepatischen Glykolyse und Stimulierung der Gluconeogenese. Damit ist Glucagon an der Leber ein Insulin-antagonistisch wirkendes Hormon, dessen Aktivität bei kataboler Stoffwechsellaage notwendig ist. Es wird bei **Substratmangel** (Glucosemangel) im Blut aus den α -Zellen der Langerhans'schen Inseln freigesetzt und stimuliert die Mobilisierung von Glucosespeichern wie auch die Glucose-neusynthese. Unterstützt wird die rasche Glucagonwirkung durch die cAMP-Wirkung auf die Biosynthese von Schlüsselenzymen der Glykolyse und Gluconeogenese. cAMP dient als Repressor von Schlüsselenzymen der Glykolyse und als Induktor von solchen der Gluconeogenese (S. 415).

Am Fettgewebe von Nagern und anderen Versuchstieren ist Glucagon imstande, in physiologischen Konzentrationen die Adenylatcyclase zu aktivieren. Damit wirkt es an diesem Gewebe lipolytisch und als Insulinantagonist. Auch am menschlichen Fettgewebe sind Glucagonrezeptoren nachweisbar.

Welche Rolle Glucagon bei der Regulation der Lipolyse spielt, ist allerdings unklar.

28.2.4 Molekularer Wirkungsmechanismus

Alle bekannten Glucagoneffekte werden durch einen in der Cytoplasmamembran lokalisierten **Glucagonrezeptor** vermittelt, der inzwischen kloniert und charakterisiert werden konnte. Er wird in einer Reihe von Geweben exprimiert, wobei die Leber ohne Zweifel der wichtigste Ort für die Glucagonwirkung ist. Es handelt sich um einen Rezeptor mit sieben Transmembrandomänen, der über G-Proteine an das Adenylatcyclasesystem gekoppelt ist. Dies macht verständlich, warum alle Glucagonwirkungen durch cAMP imitiert werden können.

Der Rezeptor für *GLP-1* hat auf der Ebene der Aminosäuren 42% Identität mit dem Glucagonrezeptor, ist also mit diesem verwandt. Er findet sich besonders in den β -Zellen der Langerhans'schen Inseln, was für die Bedeutung des *GLP-1* für die Regulation der Insulinsekretion spricht (s. o.).

28.3 Katecholamine

28.3.1 Struktur

Das Nebennierenmark ist entwicklungsgeschichtlich ein Abkömmling eines sympathischen Ganglions, in welchem die postganglionären Zellen ihre Axone verloren haben und die von ihnen synthetisierten Transmitter als Hormone direkt in die Blutbahn abgeben. Dementsprechend ist auch bei einigen Species **Noradrenalin** das im Nebennierenmark synthetisierte Hormon. Bei anderen Arten, z. B. dem Menschen oder dem Hund, wird dagegen im wesentlichen **Adrenalin** synthetisiert, das durch Methylierung von Noradrenalin entsteht (Abb. 28.16). Adrenalin und Noradrenalin werden auch als **Katecholamine** bezeichnet, da sie chemisch Derivate des Katechols (1,2-Dihydroxybenzol) sind. Außer durch das Nebennierenmark wird Noradrenalin auch durch die synaptischen Endigungen der adrenergen Neuronen gebildet und gespeichert. Es wirkt hier als Neurotransmitter (S. 986).

28.3.2 Biosynthese und Sekretion

Katecholamine werden aus Tyrosin synthetisiert

Die Enzyme der Katecholaminbiosynthese finden sich sowohl in den adrenergen, postganglionären Nervenendigungen als auch in den Zellen des Nebennierenmarks. Tyrosin ist der Ausgangspunkt für die Katecholaminbiosynthese (Abb. 28.16). Bis zum Noradrenalin hin ist der Syntheseweg im Nebennierenmark und in postganglionären Nervenzellen identisch. Da die an der Katecholaminbiosynthese beteiligten Enzyme sich in verschiedenen Kompartimenten der Zelle befinden, müssen die Biosynthesezwischenprodukte zusätzlich Transportschritte durchlaufen. Das erste Enzym der Katecholaminbiosynthese ist die **Tyrosinhydroxylase**. Sie ist eine Monooxygenase, die reduziertes Tetrahydrobiopterin, zweiwertiges Eisen und Sauerstoff benötigt. Das bei der Reaktion entstehende Dihydrobiopterin muß mit NADPH/H⁺ reoxidiert werden (Abb. 28.17). Das durch die Tyrosinhydroxylase aus Phenylalanin gebildete **Dihydroxyphenylalanin** (Dopa) wird im nächsten Schritt zu **Diphydroxyphenylamin** (Dopamin) decarboxyliert. Die **Dopadecarboxylase** zeigt eine breite Spezifität für aromatische L-Aminosäuren. Deshalb ist das im Cytosol lokalisierte Enzym außer an der Biosynthese der Katecholamine auch an der Bildung von Tyramin, Serotonin und Histamin beteiligt. Es sollte deswegen auch besser als **aromatische L-Aminosäuredecarboxylase** bezeichnet werden. Durch einen spezifischen Carrier wird Dopamin in die **chromaffine Granula** des Nebennierenmarks bzw. der postganglionären Neuronen aufgenommen. Hier erfolgt als weiterer

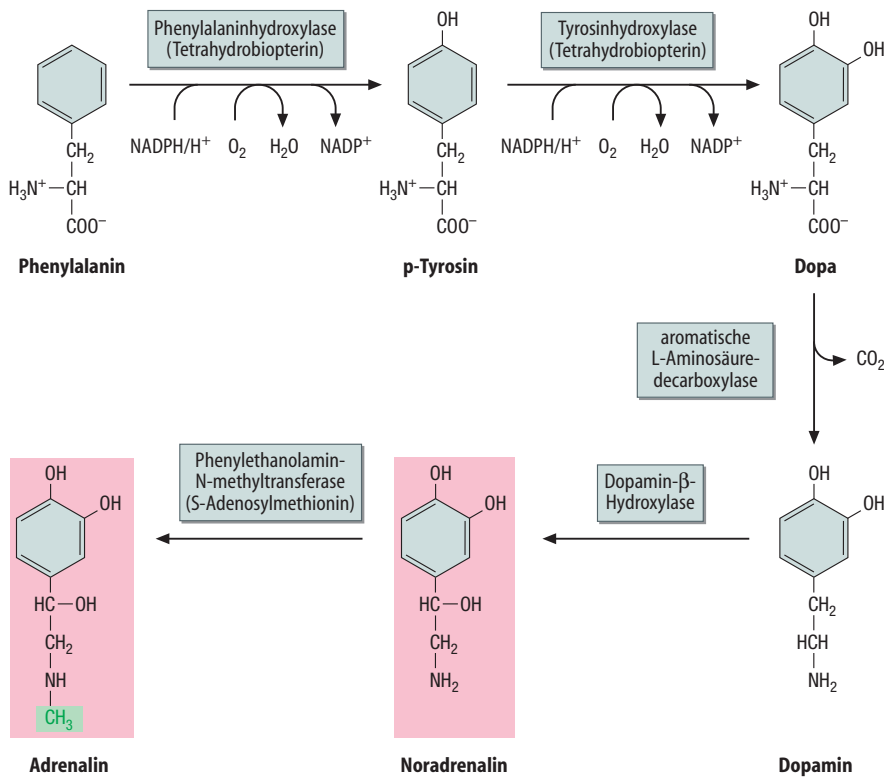


Abb. 28.16 Biosynthese der Katecholamine

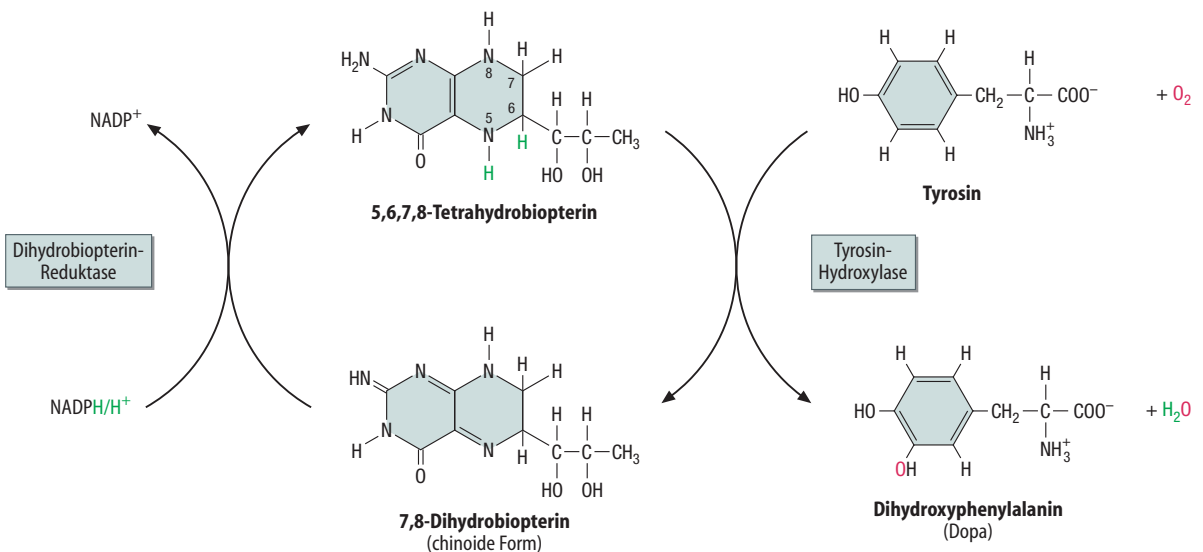


Abb. 28.17 Die Rolle des Dihydrobiopterins bei der Tyrosinhydroxylase. Tetrahydrobiopterin dient als Donor der Reduktionsäquivalente für die Hydroxylasereaktion. Es muß mit NADPH/H⁺ reoxidiert werden

Schritt die Bildung von Noradrenalin aus Dopamin. Das hierfür benötigte Enzym, die *Dopamin-β-Hydroxylase*, ist eine Monooxygenase, welche zweiwertiges Kupfer und Ascorbinsäure benötigt (S. 662). Mit Hilfe der *Phenylethanolamin-N-methyltransferase* erfolgt als letzte Reaktion die N-Methylierung von Noradrenalin zu *Adrenalin*. Die hierfür benötigte Methylgruppe stammt vom S-Adenosylmethionin (S. 548).

Die Katecholaminbiosynthese wird neural und durch Glucocorticoide reguliert

Angesichts der Bedeutung der Katecholamine für Streßreaktionen aller Art, einschließlich körperlicher Aktivität, Kälteadaptation u. a. ist klar, daß die Katecholaminsynthese sehr genau reguliert sein muß. Da-

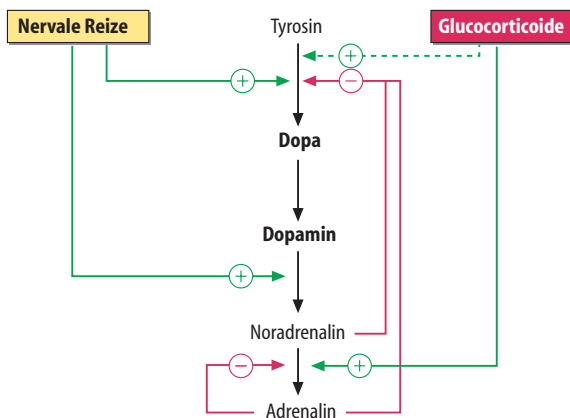


Abb. 28.18 Regulation der Katecholamin-Biosynthese. (Einzelheiten s. Text)

bei spielen sowohl nervale als auch hormonelle Faktoren eine wichtige Rolle (Abb. 28.18). Nervale, über *nicotinische Acetylcholinrezeptoren* vermittelte Impulse, sind für die Aktivierung der Katecholaminbiosynthese auf der Stufe der Tyrosinhydroxylase sowie der Dopamin- β -Hydroxylase verantwortlich, wobei der Effekt auf einer Induktion beider Enzyme beruht. *Glucocorticoide* sind schwache Induktoren der Tyrosinhydroxylase und starke der Phenylethanolamin-N-methyltransferase. Da Katecholamine die CRH- und ACTH-Sekretion im Hypothalamus bzw. der Hypophyse stimulieren, ergeben sich hiermit Verstärkersysteme, die rasch die Produktion großer Mengen an Katecholaminen gewährleisten. Vermindert wird die Katecholaminbiosynthese durch *Adrenalin* und *Noradrenalin*, die allosterisch die Tyrosinhydroxylase und Phenylethanolamin-N-methyltransferase hemmen.

Angesichts der Bedeutung der Katecholamine für die Entstehung des Bluthochdrucks hat es nicht an Versuchen gefehlt, ihre Biosynthese durch geeignete Pharmaka zu hemmen. Obwohl eine Reihe von Hemmstoffen für die entsprechenden Reaktionen gefunden wurden (im wesentlichen handelt es sich um halogenierte Zwischenprodukte), haben nur das *α -Methyltyrosin* sowie das *α -Methyldopa* als Mittel gegen erhöhten arteriellen Blutdruck weitere Verbreitung gefunden. Beide Verbindungen wirken als artifizielle Substrate, aus denen *α -Methylnoradrenalin* entsteht. Dieses verdrängt Noradrenalin von den α -Rezeptoren an der Zielzelle, ist jedoch selber unwirksam. Strukturanalogue von Katecholaminen haben weite Verbreitung als kompetitive Hemmstoffe der über β -Rezeptoren vermittelten Wirkungen erhalten (β -Blocker, s. Lehrbücher der Pharmakologie).

Die Katecholaminsekretion wird durch nervale Reize ausgelöst

Sowohl in den sympathischen Nervenendigungen als auch im Nebennierenmark werden Katecholamine in

spezifischen, von einer Membran umhüllten Granula gespeichert und durch einen in seinen molekularen Einzelheiten noch unbekanntem Mg^{2+} - und ATP-abhängigen Vorgang konzentriert. Sie bilden einen Komplex mit ATP im Verhältnis von 4 : 1. Außer ATP und Katecholaminen enthalten die Sekretgranula die Dopamin- β -Hydroxylase, sowie verschiedene weitere als *Chromogranine* bezeichnete Proteine. Bei den letzteren handelt es sich um eine Familie von Proteinen, welche an die Membran der Sekretgranula der neuroendokrinen Sekretion assoziiert sind und über deren Bedeutung noch nichts bekannt ist.

Bei der *Katecholaminsekretion* sowohl aus dem Nebennierenmark wie auch aus den sympathischen Nervenendigungen wandern die Sekretgranula zur Zellmembran, mit der die Granulamembranen verschmelzen, wobei der Granulainhalt nach außen abgegeben wird. Durch diese Exocytose treten auch andere Inhaltsstoffe der Sekretgranula wie ATP, Dopamin- β -Hydroxylase sowie Chromogranine in die extracelluläre Flüssigkeit aus.

Die Katecholaminsekretion wird durch nervale Reize ausgelöst. In den sympathischen Nervenendigungen ist dabei eine Erregung der präganglionären Neuronen beteiligt, die Acetylcholin freisetzen, das als chemischer Transmitter wirkt (S.981). Aus entwicklungs geschichtlichen Gründen bewirken ähnliche Mechanismen auch die Adrenalin- und Noradrenalinausschüttung aus dem Nebennierenmark. Auch hier wird Acetylcholin von den die sekretorischen Zellen innerwierenden präganglionären Neuronen freigesetzt und löst dann die Hormonsekretion aus.

28.3.3 Biologische Wirkungen

Das Nebennierenmark bildet zusammen mit den adrenergen Nervenendigungen das *adrenerge System*. Dieses wird bei körperlicher und psychischer Belastung aktiviert. Katecholamine erhöhen die Kontraktionskraft und Frequenz des Herzens und erweitern die coronaren Blutgefäße. In den peripheren Geweben außer der Skelettmuskulatur wird durch Katecholamine eine Vasokonstriktion verursacht. Zur Deckung des erhöhten Substratverbrauchs, führen Katecholamine zur Mobilisierung zellulärer Energiespeicher. Dabei wird die Glykogenolyse und Lipolyse stimuliert, eine Resynthese der Energiespeicher wird zu einem beträchtlichen Anteil durch eine Hemmung der Insulinsekretion (S.793) verhindert. Deswegen kommt es zu einem Anstieg der Glucose-, Lactat- und Fettsäurekonzentration im Blut. Dies gewährleistet die Substratversorgung der in Stressituationen vermehrt in Anspruch genommenen Geweben. Die pleiotropen Effekte der Katecholamine sind nur möglich, weil ihre Wirkungen über mehrere unterschiedliche Rezeptortypen vermittelt werden, deren Expression in verschiedenen Gewe-

ben variiert, so daß sich eine große Zahl unterschiedlicher Reaktionsmöglichkeiten auf den Katecholaminstimulus ergibt.

28.3.4 Molekularer Wirkungsmechanismus

Aufgrund von Bindungsstudien sowie des Wirkungsspektrums von synthetisch hergestellten Derivaten der Katecholamine wurde schon sehr früh die Hypothese formuliert, daß diese Hormone über spezifische Rezeptoren von Zellen erkannt werden und unter Vermittlung dieser Rezeptoren ihre Wirkung ausüben. Die Fortschritte der Molekularbiologie der letzten Jahrzehnte haben diese Vorstellung in eindrucksvoller Weise bestätigt (Tabelle 28.4). Die schon aufgrund pharmakologischer Untersuchungen postulierte Unterscheidung zwischen α - und β -Rezeptoren für Katecholamine konnte dahingehend erweitert werden, daß zwei Typen von α Rezeptoren, α_1 - und α_2 -Rezeptoren, sowie drei Typen von β -Rezeptoren, β_1 -, β_2 - und β_3 -Rezeptoren, molekularbiologisch charakterisiert werden konnten. Auffallend dabei ist, daß sowohl für die α_1 - wie auch für die α_2 -Rezeptoren jeweils noch drei gewebsspezifische exprimierte Isoformen nachweisbar sind. Sämtliche bis jetzt klonierte Katecholaminrezeptoren werden durch eigene, auf verschiedenen Chromosomen lokalisierte Gene codiert.

Alle Katecholaminrezeptoren gehören in die Gruppe der an *heterotrimeren G-Proteine gekoppelten Rezeptoren* mit sieben Transmembrandomänen (S. 772). Entsprechend ihrem jeweiligen Wirkungsmechanismus erfolgt jedoch diese Kopplung über unterschiedliche G-Proteine. So aktiviert der α_1 -Rezeptor die

Isoform G_{16} der G-Proteine, was zu einer Aktivierung der Phospholipase C β und damit zu einer gesteigerten intracellulären Calciumfreisetzung führt. Dieser Effekt spielt bei der Katecholamin-induzierten Vasokonstriktion eine besondere Rolle. α_2 -Rezeptoren sind an ein inhibitorisches G-Protein der Adenylatcyclase gekoppelt, so daß ihre Aktivierung durch Katecholamine zu einer Senkung des cAMP-Gehalts führt. Dies ist besonders für das Fettgewebe wichtig. Adipocyten der typischen weiblichen Prädispositionsstellen für die Fettsammlung, sog. *gynoiden Adipocyten*, enthalten neben β_2 - (s. u.) besonders viel α_2 -Rezeptoren. Dies bedeutet, daß sie relativ unempfindlich gegenüber der lipolytischen Wirkung von Katecholaminen sind. In der Tat vermindert sich die Zahl der α_2 -Rezeptoren in diesem Gewebe nur während Schwangerschaft und Lactation. Dies deutet darauf hin, daß eine wesentliche Funktion des gynoiden Fettgewebes in der während der Lactationsphase erforderlichen Bereitstellung von Lipiden für die Synthese der Milchfette besteht.

Alle bekannten β -Rezeptoren sind über stimulierende G-Proteine (G_s) mit dem Adenylatcyclasesystem gekoppelt, steigern also den zellulären cAMP-Gehalt. β_1 -Rezeptoren finden sich u. a. in der Leber, wo sie für die Glucoseproduktion aus verschiedenen Quellen verantwortlich sind. Am Myocard beruht ihre Hauptfunktion in einer Steigerung der Kontraktionskraft des Herzens. β_2 -Rezeptoren sind für die catecholamininduzierte Steigerung der Lipolyse des Fettgewebes verantwortlich. Außerdem führen sie zu einer *Relaxation* der glatten Muskulatur sowie der Bronchien und der Blutgefäße der Skelettmuskulatur. Die molekulare Basis dieses Effektes beruht einmal auf der durch cAMP stimulierten Calciumaufnahme in die Speicher des endoplasmatischen Reticulums. Dies führt zu einem Absinken der cytoplasmatischen Calciumkonzentration

Tabelle 28.4 Funktion und Mechanismus von Katecholaminrezeptoren

Rezeptor	Signaltransduktion	Intrazelluläres Signalmolekül	Effekt
α_1	G-Protein vermittelte Aktivierung der Phospholipase C β	Inositoltrisphosphat; Ca ⁺⁺ -Freisetzung	Glykogenolyse Vasokonstriktion u. a. im Splanchnicusgebiet
α_2	G _i -Protein vermittelte Hemmung der Adenylatcyclase	Senkung des cAMP-Gehaltes	Hemmung der Lipolyse; Hemmung der Insulinsekretion
β_1	G _s -Protein vermittelte Stimulierung der Adenylatcyclase	Steigerung des cAMP-Gehaltes	Steigerung von Glykogenolyse und Gluconeogenese der Leber; Stimulierung der Insulinsekretion; Steigerung der Kontraktionskraft des Herzens
β_2	G _s -Protein vermittelte Stimulierung der Adenylatcyclase	Steigerung des cAMP-Gehaltes	Steigerung der Lipolyse des Fettgewebes; Vasodilatation in Skelettmuskulatur
β_3	G _s -Protein vermittelte Stimulierung der Adenylatcyclase	Steigerung des cAMP-Gehaltes	Steigerung der Lipolyse und Thermogenese im braunen Fettgewebe

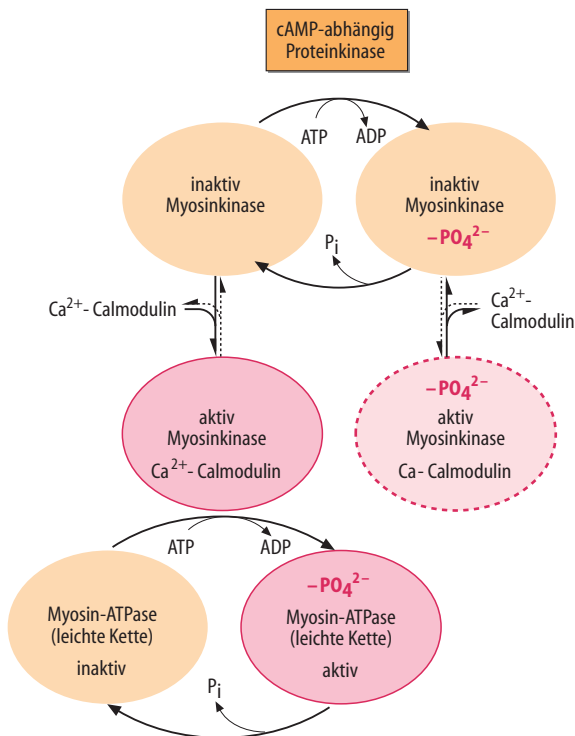


Abb. 28.19 Regulation der Kontraktion der glatten Muskulatur. Die Myosin-ATPase der glatten Muskelzellen ist nur in phosphorylierter Form aktiv. Für die Phosphorylierung wird eine Myosinkinase benötigt, die durch den Ca²⁺-Calmodulinkomplex aktiviert wird. Katecholaminrezeptoren können in zweifacher Weise eingreifen. α_1 -Rezeptoren führen über den IP₃-Cyclus zu einer Erhöhung der zellulären Calciumkonzentration. Durch Aktivierung der β -Rezeptoren erhöhte cAMP-Konzentrationen fördern einmal die Calciumsequestrierung im endoplasmatischen Reticulum, zum anderen durch die aktivierte, cAMP-abhängige Proteinkinase die Phosphorylierung der Myosinkinase. Die phosphorylierte Myosinkinase benötigt höhere Ca²⁺-Calmodulin-Konzentrationen, um aktiv zu sein

in der glatten Muskelzelle und damit zu einer Verminderung der Aktivität der *Myosinkinase* (Abb. 28.19). Über β_2 -Rezeptoren ändern Katecholamine jedoch den Kontraktionszustand der glatten Muskulatur über einen zweiten Mechanismus. Die *cAMP-abhängige Proteinkinase* phosphoryliert die Myosinkinase, wodurch deren Affinität zum Calcium-Calmodulin-Komplex wesentlich verändert wird. Im Vergleich zum nicht-phosphorylierten Enzym werden wesentlich höhere Konzentrationen des Calcium-Calmodulinkomplexes benötigt, um von der inaktiven in die aktive Form überzugehen. Dies bedeutet, daß unter β_2 -adrenerger Stimulierung die bei Erregung einer glatten Muskelzelle auftretende Konzentrationszunahme an freien Calciumionen nicht mehr zur Auslösung eines Kontraktionsvorgangs ausreicht. Dieser Mechanismus liegt u. a. der therapeutischen Wirkung von β_2 -sympathikomimetisch wirkenden Arzneimitteln zugrunde, die in großem Umfang zur Therapie des *Bronchialasthmas* eingesetzt werden, welches durch eine gesteigerte Kon-

traktion der glatten Muskulatur des Bronchialtrakts gekennzeichnet ist.

β_3 -Rezeptoren finden sich schließlich im braunen Fettgewebe, wo sie für eine Steigerung der Lipolyse sowie der Thermogenese verantwortlich sind.

Die genaue Kenntnis der Struktur der verschiedenen adrenergen Rezeptoren bietet natürlich die Möglichkeit, gezielte Hemmstoffe bzw. Aktivatoren spezifischer Rezeptoren zu entwickeln und für therapeutische Zwecke einzusetzen. Am bekanntesten sind derzeit Hemmstoffe der β -Rezeptoren, welche eine hohe Spezifität für die myokardialen β_1 -Rezeptoren zeigen und u. a. für die Therapie der Hochdruckerkrankung eingesetzt werden (s. auch Lehrbücher der Pharmakologie).

28.3.5 Abbau

Die Plasmaspiegel der Katecholamine sind mit etwa 1 nmol/l (0,2 ng/ml) für Noradrenalin und 0,2 nmol/l (0,05 ng/ml) für Adrenalin außerordentlich niedrig. Nach beidseitiger Adrenalektomie im Tierexperiment fällt der Plasmaadrenalinsspiegel auf 0 ab, während sich der Noradrenalinsspiegel nicht ändert, da der Ausfall der Noradrenalinbiosynthese im Nebennierenmark durch entsprechende Mehrsekretion der adrenergen Nervenendigungen ausgeglichen wird.

Adrenalin und Noradrenalin werden durch eine Kombination von Oxidation und Methylierung zu biologisch inaktiven Produkten abgebaut. Die am Abbau beteiligten Enzyme sind die *Monoaminoxidase* (MAO) und die *Katechol-O-methyltransferase* (COMT) (Abb. 28.20). Die Monoaminoxidase desaminiert Amine, darunter auch Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin, wonach die entstehenden Aldehyde entweder zur entsprechenden Säure oxidiert oder zum Alkohol reduziert werden. Monoaminoxidase ist in den verschiedensten Geweben nachweisbar und findet sich in der äußeren Mitochondrienmembran. Die Katechol-O-methyltransferase ist zur O-Methylierung verschiedener biologisch aktiver Verbindungen wie Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin, 3-Hydroxyestradiol, Ascorbat u. a. fähig. Als Methylendonor dient S-Adenosylmethionin.

Der Abbau von zirkulierendem Noradrenalin und Adrenalin beginnt mit der O-Methylierung zu den entsprechenden 3-Methoxyverbindungen *Normetanephrin* und *Metanephrin*. Durch MAO werden beide Verbindungen zum 3-Methoxy-4-Hydroxymandelsäurealdehyd desaminiert, wonach eine Oxidation zur 3-Methoxy-4-Hydroxymandelsäure (Vanillinmandelsäure iVMS) erfolgt. Diese wird im Harn ausgeschieden. In den adrenergen Nervenendigungen wird Noradrenalin zunächst durch MAO zum 3,4-Dihydroxymandelsäurealdehyd desaminiert, der zum größten Teil durch COMT ebenfalls in Vanillinmandelsäure umgebaut wird.

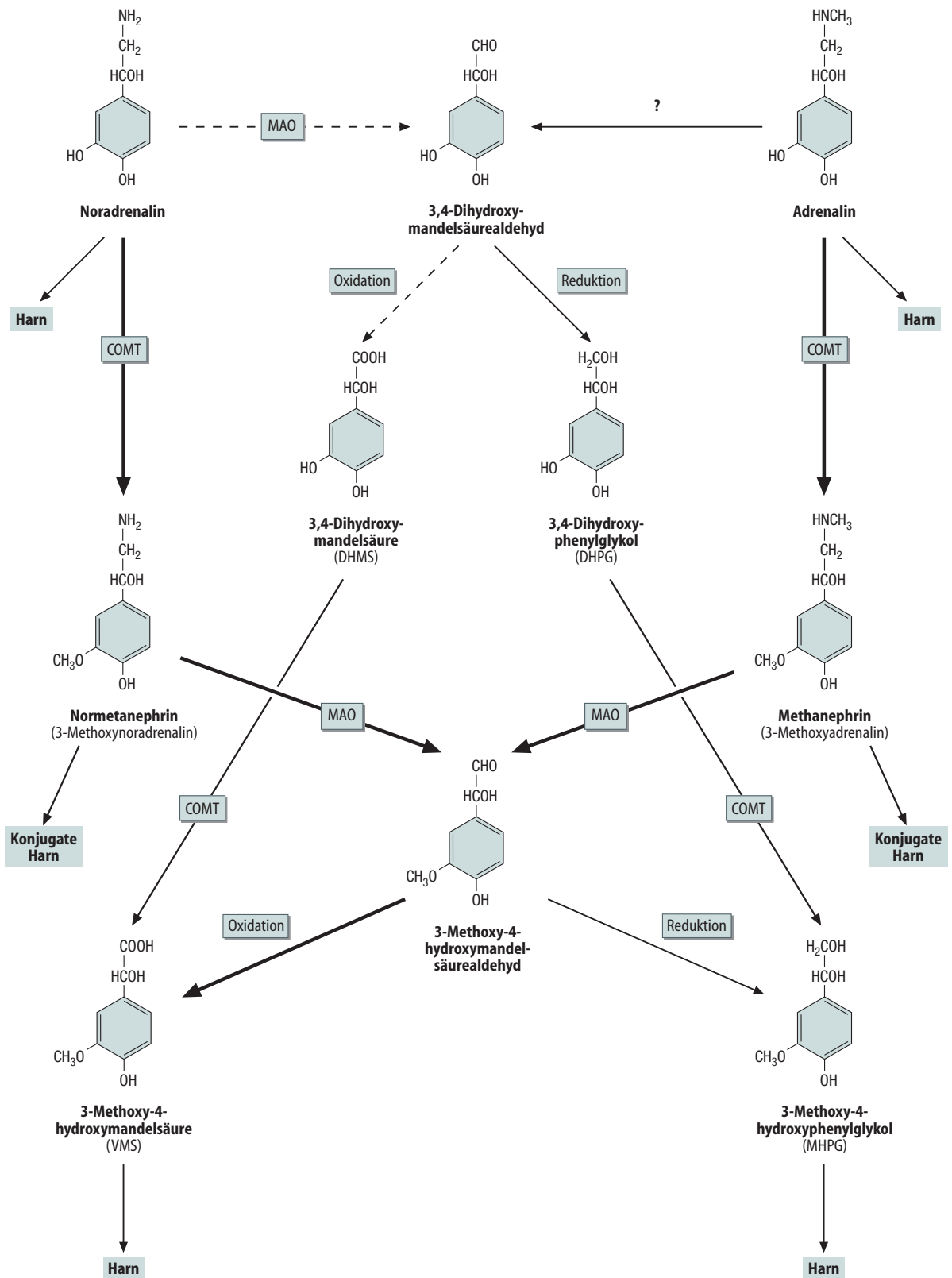


Abb. 28.20 Abbau von Noradrenalin und Adrenalin. In den adrenergen Nervenendigungen wird der Noradrenalinabbau durch MAO eingeleitet; --- Abbau in adrenergen Neuronen; — Abbau zirkulierender Katecholamine (vorwiegend in der Leber). Die quantitativ bedeutendsten Abbauewege sind hervorgehoben

MAO desaminiert. MAO Monoaminoxidase; COMT Katechol-O-Methyltransferase; --- Abbau in adrenergen Neuronen; — Abbau zirkulierender Katecholamine (vorwiegend in der Leber). Die quantitativ bedeutendsten Abbauewege sind hervorgehoben

Vanillinmandelsäure stellt demnach das Hauptabbauprodukt der Katecholamine dar. Um Aufschluß über die Katecholaminsekretion zu erhalten, hat es sich daher bewährt, statt der sehr aufwendigen Bestimmung der Katecholamingehalte des Plasmas die Vanillinmandelsäureausscheidung im Urin über 24 h zu messen, die außerdem Anhaltspunkte über den täglichen Umsatz gibt.

28.4 Pathobiochemie

Das koordinierte Zusammenspiel von *Insulin* und seinen Antagonisten *Glucagon* sowie den *Katecholaminen* gewährleistet, daß der Intermediärstoffwechsel des Organismus rasch und flexibel auf Änderungen der Nahrungszufuhr reagieren kann. Ein wesentliches Ziel dieser hormonellen Regulation besteht darin, unabhängig vom jeweiligen Ernährungsstatus und der Art eines eventuellen Nahrungsmittels eine weitgehende Konstanz der Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten zu erhalten, besonders was das Substratangebot angeht. Im Überschuß aufgenommene Nahrungsstoffe werden im wesentlichen unter dem Einfluß von Insulin in den Energiedepots des Organismus als Glykogen bzw. Triacylglycerine abgelagert. Im Hungerzustand kommt es zunächst zu einer Abnahme der Substratkonzentration im Blut und damit zu einer Hemmung der Insulinsekretion. Das hierdurch ausgelöste Überwiegen insulinantagonistischer Hormone sowie die Steigerung der Glucagonsekretion gewährleistet eine rasche Mobilisierung der gespeicherten Energievorräte. Dabei sorgen komplizierte Regulationsprozesse dafür, daß trotz fehlender Zufuhr die Glucosekonzentration im Blut so hoch bleibt, daß die Energieversorgung des von Glucose abhängigen Zentralnervensystems gedeckt bleibt. Aufgrund dieser Erwägungen nimmt es nicht wunder, daß endokrine Störungen, welche das Verhältnis der genannten Hormone betreffen, rasch zu schweren Erkrankungen führen können. Anhand einiger ausgewählter Beispiele soll dies im Folgenden dargestellt werden.

28.4.1 Insulinmangel – Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, welche auf einem Insulinmangel beruht. Können infolge einer pathologischen Veränderung der β -Zellen der Langerhans'schen Inseln oder sehr viel seltener durch Bildung eines mutierten Insulins mit fehlerhafter Aminosäuresequenz physiologische Insulinkonzentrationen nicht aufrecht erhalten werden, spricht man von **absolutem Insulinmangel**. Das durch ihn ausgelöste Krankheitsbild wird als **Typ I-Diabetes** bezeichnet. Ein **relativer Insulinmangel** liegt dann vor, wenn trotz gele-

gentlich normaler oder sogar leicht erhöhter Insulinkonzentrationen im Blut die metabolische Antwort des Organismus nicht ausreicht. Dies kann u. a. die Folge eines Rezeptor- oder Postrezeptordefekts sein, hierdurch ausgelöste Diabetes-Formen werden als **Typ II-Diabetes** bezeichnet.

Absoluter Insulinmangel löst den Typ I Diabetes mellitus aus

Das klassische Krankheitsbild des Diabetes mellitus findet sich beim meist in juvenilem Alter auftretenden insulinabhängigen Typ I Diabetes. Eine durch **Virusinfekte** oder **Autoimmunreaktionen** ausgelöste Zerstörung der β -Zellen führt häufig sehr rasch zu einem akuten Insulinmangel.

Für den Stoffwechsel des Organismus hat dies eine Reihe von Konsequenzen (Abb. 28.21): Im **Fettgewebe** kommt es zu einer Verminderung der Glucoseaufnahme und -oxidation, was zu einer Hemmung von Fettsäure- und Triacylglycerinbiosynthese führt. Durch das Überwiegen insulinantagonistischer Hormone wird eine gesteigerte Lipolyse mit Freisetzung von Glycerin und nichtveresterten Fettsäuren in die Blutbahn ausgelöst. Dies führt zu einem Überangebot mit gesteigerter Fettsäureoxidation in der Leber und damit zu überschießender Produktion von Ketonkörpern. Die Konsequenz sind **Ketonämie** und **Ketonurie**.

In der **Muskulatur** sind der Glucosetransport und die Glucoseoxidation verlangsamt. Die Glykogenbiosynthese ist vermindert, die Proteolyse gesteigert. In der **Leber** führt dies zu einer Zunahme der Gluconeogenese aus Aminosäuren sowie zu einer gesteigerten Harnstoffbiosynthese. Proteolysesteigerung und Stimulierung der Harnstoff-Biosynthese sind die Ursache der **negativen Stickstoffbilanz**. Gestörte Glucoseaufnahme in den extrahepatischen Geweben und erhöhte Gluconeogenese in der Leber führen zu Hyperglykämie und Glucosurie, die einen erheblichen Energieverlust bedeutet. Mit dem Anstieg der Glucose im Extracellulärraum wird Wasser aus dem Intrazellulärraum abgezogen, um die Osmolalität aufrecht zu erhalten. Es kommt zur intracellulären Dehydratation.

Infolge der Glucosurie und Ketonurie stellt sich, bedingt durch osmotische Diurese mit verminderter Wasserreabsorption im proximalen Tubulus, eine Zwangspolyurie ein. Die gesteigerte Ausscheidung organischer Anionen (Acetacetat und β -Hydroxybutyrat) bringt die gleichzeitige Ausscheidung von Kationen und Ammoniumionen mit sich.

Unter akutem Insulinmangel erreichen diese Fehlregulationen in kürzester Zeit ein bedrohliches Ausmaß. Es kommt zum **Coma diabeticum**. Im schweren diabetischen Coma können täglich 4–8 l Flüssigkeit, etwa 400 mmol Natrium- und 300–400 mmol Kaliumionen durch Diurese verlorengehen. Trotz des ausgeprägten Kaliumverlustes kann im Blutplasma ein normaler Kaliumspiegel gefunden werden, da die

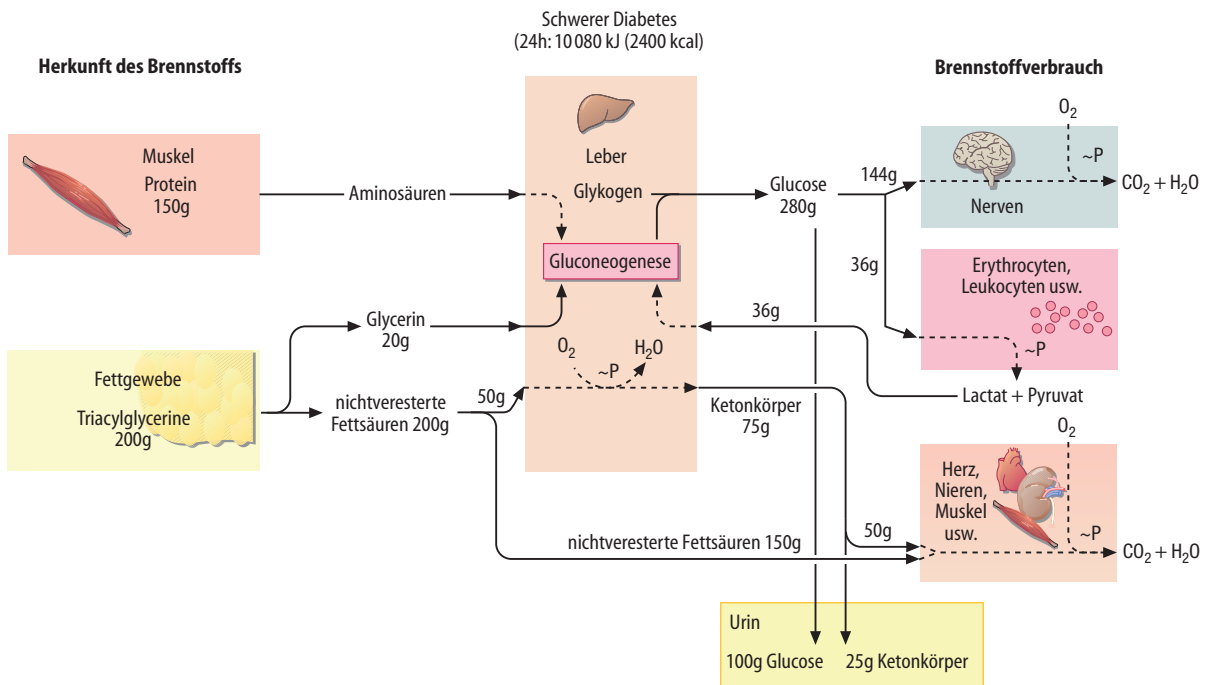


Abb. 28.21 Brennstofffluß beim schweren Diabetes mellitus

Gewebe im Insulinmangel vermehrt Kalium in den Extrazellulärraum verlieren. Anhaltende Hyperglykämie und zunehmender Flüssigkeitsverlust setzen die Osmolalität des Blutes weiter hinauf. Das zirkulierende Blutvolumen nimmt ab, es kommt zur Kollapsneigung mit cerebraler und renaler Minderdurchblutung mit entsprechenden erheblichen Funktionsstörungen. Die Anhäufung von Ketonkörpern im Blut führt zur Acidose (diabetische Ketoacidose, S. 451). Für die Hirnfunktionsstörungen im diabetischen Coma sind im wesentlichen die Elektrolytverschiebungen, intracelluläre Dehydratation und ein Sauerstoffmangel durch Minderdurchblutung verantwortlich zu machen. Die hier im einzelnen beschriebenen Fehlregulationen, die zum diabetischen Coma führen, sind schematisch in Abb. 28.22 zusammengefaßt. Für die Behandlung des Coma diabeticum ist neben der Insulinsubstitution vor allem eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und die Korrektur der Elektrolytstörungen erforderlich.

Ursache des Diabetes mellitus vom Typ II ist ein relativer Insulinmangel

Der Diabetes mellitus vom Typ II unterscheidet sich grundsätzlich vom Diabetes mellitus Typ I. Das Krankheitsbild stellt sich meist in höherem Lebensalter ein und die Krankheit verläuft wesentlich milder. Ungeachtet einer deutlichen Hyperglykämie mit Glucosetoleranzstörung finden sich häufig nur leicht erniedrigte, normale oder in Einzelfällen sogar erhöhte Insulinkonzentrationen im Blut. Bei einem Teil

der Patienten zeigt sich eine Insulinresistenz als Ausdruck eines Rezeptor- oder Postrezeptordefekts, andere weisen nach Kohlenhydratbelastung eine gestörte Insulinsekretion auf. Sehr häufig geht der Typ II-Diabetes mit **Übergewicht**, **Hyperlipidämie** und **Hypertonie** einher. Diese Kombination wird auch als **metabolisches Syndrom** bezeichnet und bessert sich meist nach Gewichtsreduktion, so daß gelegentlich sogar die Behandlungsbedürftigkeit des Diabetes verschwindet.

Eine große Zahl von Untersuchungen hat deutliche Hinweise dafür gebracht, daß bei der Entstehung des Typ II-Diabetes eine genetische Komponente eine große Rolle spielt. Amerikanische Indianer oder Bewohner von Pazifik-Inseln zeigen bei westlicher Ernährungsweise eine Inzidenz an Typ II-Diabetes von 30–40 %, was weit über der Häufigkeit dieser Erkrankung in der europäischen Bevölkerung (4 %) liegt. Interessanterweise war zu Beginn des Jahrhunderts der Diabetes innerhalb dieser Bevölkerungsgruppen eine ausgesprochen seltene Erkrankung. Er trat erst zusammen mit dem metabolischen Syndrom in dieser gehäuften Form mit dem Übergang zu der in der westlichen Zivilisation üblichen Diät mit unbeschränktem Zugang zu einer großen Auswahl an Nahrungsmitteln auf. Diese und andere Beobachtungen haben zu dem Konzept geführt, daß das oder die für die Entwicklung des metabolischen Syndroms und Typ II Diabetes verantwortlichen Gen(e) für das Überleben unter Mangelbedingungen einen erheblichen Selektionsvorteil bieten, nicht aber unter den europäischen und nordamerikanischen Industriestaaten. Da die Entstehung eines

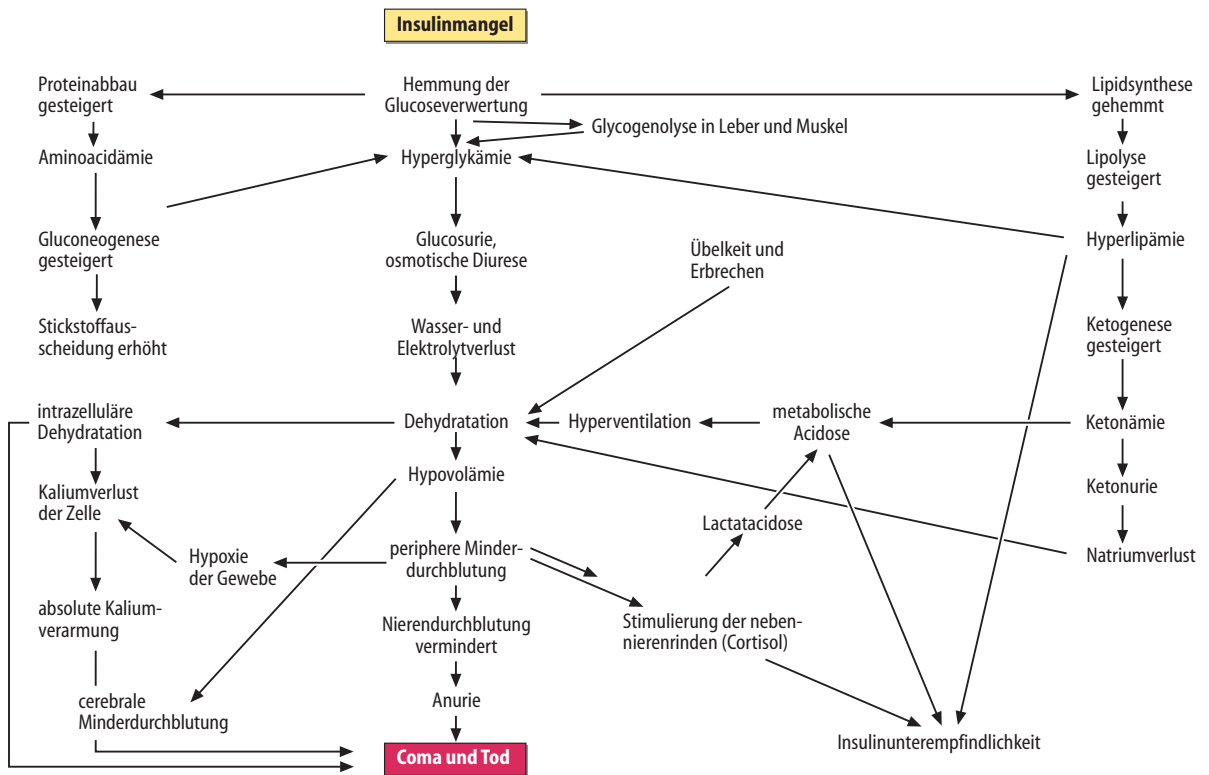


Abb. 28.22 Mechanismen der Entstehung des Coma diabeticum. (Einzelheiten s. Text)

metabolischen Syndroms eine lebensverkürzende Erkrankung darstellt, vermindert sich die Zahl der Träger dieses Gens, was die relativ niedrige Inzidenz des Typ II-Diabetes in der europäischen und nordamerikanischen Bevölkerung erklären könnte. Leider gibt es noch keine Anhaltspunkte, um welche Gene es sich im einzelnen handelt.

Ein kennzeichnendes Merkmal des Typ II-Diabetes und des metabolischen Syndroms ist eine **Insulinresistenz**, vor allem der Muskulatur. Es gibt Hinweise dafür, daß bei den Betroffenen die Tyrosinkinaseaktivität des Insulinrezeptors vermindert ist oder aber Postrezeptordefekte vorliegen. Die Ursache dieser Erscheinungen, ihr Zusammenhang mit Ernährungsgewohnheiten und Übergewicht ist zur Zeit Gegenstand intensiver Untersuchungen.

Chronischer Insulinmangel und lang dauernde Hyperglykämien führen zum diabetischen Spätsyndrom

Ogleich die akute diabetische Stoffwechsellage heute in der Regel gut zu beherrschen ist, hängt das Schicksal diabetischer Patienten zu einem beträchtlichen Ausmaß von Spät komplikationen an

- Augen (Katarakt),
- Nieren (Nephropathie),
- Nerven (Neuropathie) und
- dem Gefäßsystem (Angiopathie) ab.

Der Entstehungsmechanismus dieser Spät komplikationen ist zwar noch nicht genau bekannt, es spricht aber einiges dafür, daß die Stoffwechseleinstellung mit den konventionellen Methoden ein- oder zweimaliger subkutaner Insulininjektion in vielen Fällen inadäquat ist, da Insulin von den Depots in den Injektionsstellen kontinuierlich und nicht nach Bedarf freigesetzt wird, so daß sich Hyperglykämien nicht vermeiden lassen. Die derzeitige Auffassung von der Entstehung der Spät komplikationen geht davon aus, daß die zeitweise erhöhte Glucosekonzentration im Blut die entscheidende Störgröße ist: Da einzelne Gewebe Glucose insulinunabhängig auf nichtglykolytischen Stoffwechselwegen umsetzen können, weicht der Glucosestoffwechsel – bei vermehrtem Angebot – offenbar auf diese Wege aus. So kann Glucose z. B. im Polyolstoffwechselweg über Fructose in Sorbitol überführt werden (S. 395). In Zellen, in denen die dazugehörigen Enzyme synthetisiert werden, verursacht deshalb ein hohes Glucoseangebot osmotische Zellschädigungen, da die Aldosereduktasereaktion praktisch irreversibel ist und die beiden Zucker nicht weiter verstoffwechselt werden, aber auch nicht in den Extrazellulärraum zurückdiffundieren können. Eines der betroffenen Organe ist die **Augenlinse**, in deren Epithelzellen die Akkumulation der osmotisch aktiven Fructose und Sorbitol den Nachstrom von Wasser und damit eine Zellschwellung bewirkt. Mit dem Wasser dringt Natrium in die Epithelzelle, was von einem gleichzeitigen

Efflux von Kalium zur Erhaltung der Elektroneutralität begleitet ist. Diese Elektrolytverschiebung stört die Membranfunktionen, so daß das Zellinnere an Aminosäuren und Proteinen, an Glutathion und ATP verarmt. Die Konsequenz dieser pathobiochemischen Veränderung ist der Zusammenbruch der Osmoregulation der Zelle, der sich klinisch als Trübung und Quellung der Linsenfasern, also als Katarakt, äußert.

Die Verteilung des Polyolstoffwechselwegs im Nervengewebe zeigt interessante Aspekte für die Entwicklung der diabetischen Neuropathie. Die Aldosereduktase ist vorwiegend in den Schwann-Zellen lokalisiert, in denen auch die ersten diabetischen Schäden auftreten. Auch an der Pathogenese der Angiopathie soll eine Fehlregulation des Polyolstoffwechsels beteiligt sein.

Die diabetische Nephropathie ist durch Veränderungen der glomerulären Basalmembran mit ihrem speziellen Typ IV-Kollagen (S.1042) gekennzeichnet. Basalmembranen von Diabetikern weisen einen höheren Gehalt an Hydroxylysin und an Hydroxylysin-gebundenen Disacchariden auf. Dies spricht dafür, daß die Lysylreste der Basalmembrankollagene vermehrt hydroxyliert werden, so daß mehr Akzeptorgruppen zur Ankopplung von Kohlenhydratseitenketten entstehen. Auch die Biosynthese von Glykosaminoglykanen ist ein Prozeß, der offensichtlich beim Diabetes verändert ist. So sind beim Diabetiker Änderungen des Gehalts dieser Stoffe in Aorta, Nieren, Haut und Retina sowie im Blut beschrieben worden.

Als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Qualität der Einstellung eines Diabetikers, die außerordentlich wichtig für die Verringerung von Spätkomplikationen ist, hat sich die Bestimmung der Glykohämoglobine (S.420, S.902) erwiesen. Normalerweise machen diese nur bis zu 6 % des gesamten Erwachsenen-hämoglobins aus. Dabei korreliert ihr Anteil nicht mit der aktuellen Blutglucosekonzentration, sondern – was entscheidend für die Frage ist, ob ein Diabetiker nicht nur zum Zeitpunkt der Untersuchung sondern langfristig gut eingestellt ist – mit der über einen längeren Zeitraum erhöhten Blutglucosekonzentration. Nicht die Dauer des Diabetes oder Art der Therapie sind für die Höhe dieser glycosylierten Hämoglobine entscheidend, sondern allein die Häufigkeit und Stärke der Konzentrationsveränderungen von Glucose im Blut und damit in den Erythrocyten.

In den letzten Jahren sind viele Hinweise dafür gefunden worden, daß nicht nur Hämoglobin, sondern eine Reihe weiterer extrazellulärer Proteine nichtenzymatisch glycosyliert wird. Als Konsequenz dieser Glykierung ergeben sich sehr komplexe Umlagerungsreaktionen der im Zug der Glykierung angehängten Gruppen, die den aus der Lebensmittelchemie bekannten Bräunungsreaktionen entsprechen und zu den sogenannten Advanced Glycosylation Endproducts (AGE's, S.420) führen. Diese treten beim Diabetiker weitaus häufiger auf als beim Nichtdiabetiker, betreffen u. a. Endothelien und könnten so für das verfrühte Auftreten von Gefäßveränderungen bei Diabetes verantwortlich sein.



RESÜMEE

Eine rasche Umstellung des Stoffwechsels ist unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme, bei Nahrungskarenz, beim Übergang von Ruhe zu körperlicher Aktivität sowie im Gefolge vieler Stresssituationen notwendig. Als Regulationssignale, die dann den Stoffwechsel des Organismus so koordinieren, daß er die für die Bewältigung der jeweiligen Situation notwendigen Leistungen erbringen kann, dienen die rasch wirkenden Hormone Insulin, Glucagon sowie die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin.

Insulin ist das wichtigste und deswegen auch lebensnotwendige anabole Hormon des Organismus. Es beeinflusst den Kohlenhydratstoffwechsel akut durch Stimulierung des Glucosetransportes in Fettgewebe und Muskulatur sowie durch die Induktion von Enzymen der Glykolyse und Repression der Enzyme der Gluconeogenese. Durch die Aktivierung einer cAMP-abhängigen Phosphodiesterase führt es zu erniedrigten zellulären cAMP-Konzentrationen. Dies erklärt seine hemmende Wirkung auf den Glykogenabbau und die Lipolyse, die mit einem stimulierenden Effekt auf Glykogensynthese und Lipidsynthese einhergehen. Alle Wirkungen des Insulins werden durch seine Bindung an einen membranassoziierten Insulinrezeptor vermittelt, der zur Familie der Tyrosinkinase-Rezeptoren gehört. Bindung des Insulins an den Rezeptor löst die Assoziation des Insulinrezeptorsubstrates an den Rezeptor aus, von dem aus die verschiedenen Insulineffekte ihren molekularen Ursprung nehmen.

Glucagon ist das zweite Hormon der Langerhans'schen Inseln und an der Leber ein wichtiger Insulinantagonist. Es wird beim Absinken der Blutglucosekonzentration freigesetzt und stimuliert durch eine Erhöhung der cAMP-Konzentration des Hepa-

tocten Glykogenolyse und Gluconeogenese. Außer in den α -Zellen der Langerhans'schen Inseln kommt der Glucagonpräkursor im Intestinaltrakt vor. Hier wird er jedoch proteolytisch im wesentlichen zu GLP-1 abgebaut, das ein Stimulator der Insulinsekretion der Langerhans'schen Inseln ist und bei Nahrungszufuhr freigesetzt wird.

Für die Bewältigung von Stressituationen sind die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin von ganz besonderer Bedeutung. Sie werden in adrenergen Nervenendigungen sowie im Nebennierenmark aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert und dienen dazu, den Organismus auf Stressituationen einzustellen. Hierzu haben sie ein breites Spektrum von Wirkungen am Kreislaufsystem sowie Stoffwechselwirkungen, die im wesentlichen die Mobilisierung gespeicherter Substrate zum Ziel haben. Diese Vielfalt von Effekten kommt dadurch zustande, daß der Organismus über mindestens fünf unterschiedliche Adrenalinrezeptoren verfügt. Sie gehören alle in die Familie der Rezeptoren mit sieben Transmembrandomänen und benötigen für ihre Wirkung heterotrimere G-Proteine. Diese sind als α_1 -Rezeptoren an den Phosphatidylinositidcyclus gekoppelt, hemmen als α_2 -Rezeptoren die Adenylatcyclaseaktivität oder stimulieren als β -Rezeptoren dieselbe. Die Antwort einer Zelle auf einen Katecholamin-Stimulus hängt damit von ihrer Ausstattung mit den unterschiedlichen Rezeptoren ab.

Der Diabetes mellitus ist die häufigste Ursache von Störungen im Bereich der rasch wirksamen Stoffwechselhormone. Als Typ 1-Diabetes beruht er auf einem absoluten Insulinmangel durch weitgehende Zerstörung der Insulin-produzierenden β -Zellen, als Typ 2-Diabetes spiegelt er eher eine gestörte Regulationskette wider, die durch eine Insulinresistenz vor allem der Muskulatur gekennzeichnet ist und häufig mit Übergewicht, Hypertonie und Hyperlipidämie einhergeht und dann als metabolisches Syndrom bezeichnet wird.

Literatur

Original- und Übersichtsarbeiten

- AGULAR-BRYAN L, NICHOLS CG, WECHSLER SW et al (1995) Cloning of the β -Cell High-Affinity Sulfonylurea Receptor: A Regulator of Insulin Secretion. *Science* 268: 423–426
- BAYNES JW (1991) Role of Oxidative Stress in Development of Complications in Diabetes. *Diabetes* 40: 405–412
- BENNETT MK, SCHELLER RH (1993) The molecular machinery for secretion is conserved from yeast to neurons. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 90: 2559–2563
- CZECH MP, CLANCY BM, PESSINO A, WOON CW, HARRISON SA (1992) Complex regulation of simple sugar transport in insulin-responsive cells. *TIBS* 17: 197–201
- EFRAT S, TAL M, LODISH HF (1994) The pancreatic β -cell glucose sensor. *TIBS* 19: 535–538
- VAN DER GEER P, HUNTER T, LINDBERG RA (1994) Receptor Protein-Tyrosine Kinases and their Signal Transduction Pathways. *Annu Rev Cell Biol* 10: 251–337
- GROS L, THORENS B, BATAILLE D, KERVAN A (1993) Glucagon-Like Peptide-1-(7–36)Amide, Oxyntomodulin, and Glucagon Interact with a Common Receptor in a Somatostatin-Secreting Cell Line. *Endocrinology* 133: 631–638
- HALES CN (1994) Fetal nutrition and adult diabetes. *Sci American Science and Medicine* 1: 54–63
- JELINEK LJ, LOK S, ROSENBERG GB et al (1993) Expression cloning and signaling properties of the rat glucagon receptor. *Science* 259: 1614–1616
- LEE J, PILCH PF (1994) The insulin receptor: structure, function, and signaling. *Am J Physiol*. 266: 319–334
- MELLMAN I (1995) Enigma variations: Protein mediators of membrane fusion. *Cell* 82: 869–872
- MOREL C, CORDIER-BUSSAT M, PHILIPPE J (1995) The Upstream Promoter Element of the Glucagon Gene, G1, Confers Pancreatic Alpha Cell-specific Expression. *J Biol Chem* 270: 3046–3055
- MYERS MG, JR, SUN XJ, WHITE MF (1994) The IRS-1 signaling system. *TIBS* 19: 289–293
- PHILIPPE J, MOREL C, CORDIER-BUSSAT M (1995) Islet-specific Proteins Interact with the Insulin-response Element of the Glucagon Gene. *J Biol Chem* 270: 3039–3045
- ROTHENBERG ME, EILERTSON CD, KLEIN K et al (1995) Processing of Mouse Proglucagon by Recombinant Prohormone Convertase 1 and Immunopurified Prohormone Convertase 2 in Vitro. *J Biol Chem* 270: 10136–10146

SCHWABE C, BÜLLESBACH EE (1994) Relaxin: Structures, functions, promises and nonevolution. *FASEB J* 8: 1152–1160

STEINER DF (1992) Cellular and molecular biology of the Beta cell. *Diabetologia* 35: 41–48

WALSH DA, VAN PATTE SM (1994) Multiple pathway signal transduction by the cAMP-dependent protein kinase *FASEB J* 8: 1227–1236

ZHANG HJ, PETERSEN B, ROBERTSON RP (1994) Variable regulation by insulin of insulin gene expression in HIT-T15 cells. *Diabetologia* 37: 559–566