

## Inhalt

Diabetes-Basics .....	1
Anatomie .....	2
Physiologie .....	4
Insulin .....	6
Insulin und Glucosestoffwechsel:.....	6
Insulin und Fettstoffwechsel: .....	8
Schema der Insulinproduktion.....	9
Hypoinsulinämie.....	10
Hyperinsulinämie .....	10
Anders ist die Sachlage beim Typ 2: .....	12
Antagonisten.....	12
Glukagon .....	14
HbA1c.....	15
Nahrungsaufnahme.....	18

## Diabetes-Basics

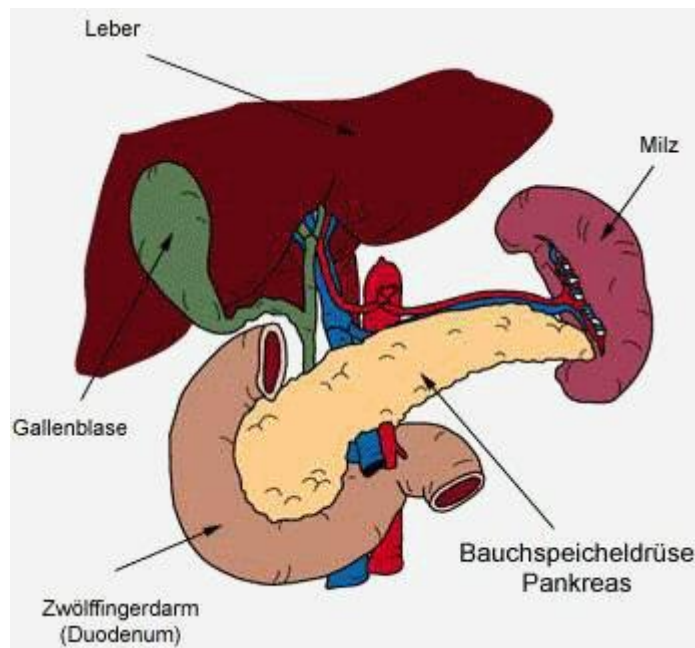
Hier geht es zunächst einmal um die Grundlagen der Glucohomöostase. Mit ausreichenden Kenntnissen der Physiologie und Biochemie lassen sich nämlich viele Symptome beim manifestem Diabetes leicht ableiten. Und keine Angst: zum Verständnis der Texte ist sicher kein abgeschlossenes Chemie-Studium erforderlich. Lediglich das Verständnis gewisser medizinischer Fachtermini setze ich voraus, aber dafür ist das hier ja eben auch eine Seite für Profis.

Kenntnisse über die genaue Lage und Größe der Organe sind ja sicherlich interessant, haben beim Diabetes mellitus aber eine eher untergeordnete Bedeutung, deswegen handle ich die Anatomie hier auch nur kurz ab. Ganz anders ist das im Bereich der Physiologie, dem eine zentrale Bedeutung zukommt. Hier werden Sie einiges zum Lesen vorfinden.

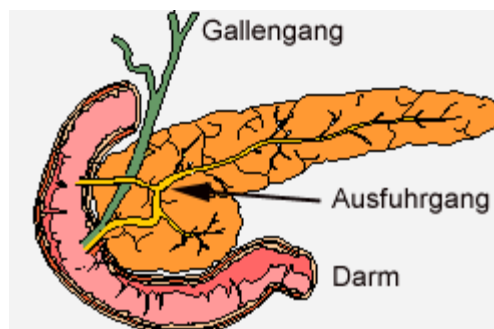
**In diesem Sinne: Viel Vergnügen!**

## Anatomie

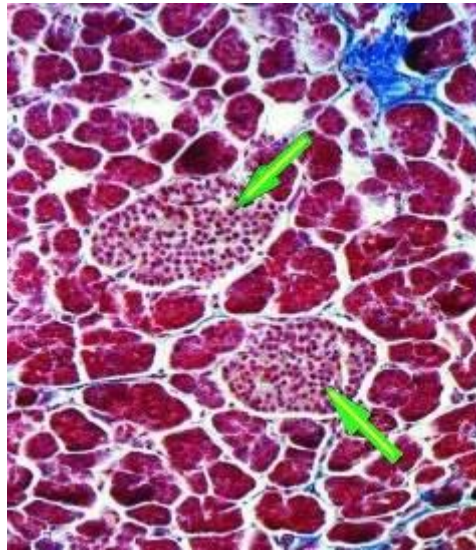
Die Bauchspeicheldrüse (BSD) oder auch das Pankreas ist ein Verdauungsorgan und liegt unterhalb der Leber an der Rückseite des Oberbauches. (*Projiziert auf den Körper in etwa zwischen Unterkante des Brustbeins und Bauchnabel*) Sie ist 15-20 cm lang, ca. 3cm dick, etwa 60-100g schwer und wird grob unterteilt in Kopf, Körper und Schwanz. Den breitesten Teil bildet der Kopf, der in dem hufeisenförmigen Bogen des Duodenums liegt.



Im Wesentlichen (zu ungefähr 90%) besteht die BSD aus Drüsengewebe, das sich zu kleinen Läppchen organisiert hat. Die vielen kleinen Ausführungsgänge, die das Sekret dieser Drüsen aufnehmen, vereinigen sich in der Mitte des Organs zum Bauchspeichelgang, der vom Schwanz bis zum Kopf reicht. Dort vereinigt er sich seinerseits mit dem Gallengang und mündet mit diesem gemeinsam in das Duodenum.



Weitere 5% der Zellmasse sind Binde- und Stützgewebe, die restlichen 5% machen den hormonproduzierenden Anteil aus und liegen auf den nach Langerhans benannten Inselzellen.



Auf diesen Inselzellen gibt es verschiedene Zellgruppen:

1. Die Alphazellen:

Sie sind überwiegend am Randsaum der Langerhans'schen Inseln lokalisiert und produzieren Glukagon (Hebt über bestimmte Mechanismen den Blutzucker)

2. Die Betazellen:

Befinden sich in der Mitte der Inseln und produzieren das Insulin (Senkt den Blutzucker)

3. Die Deltazellen:

(Ebenfalls am Randsaum zu finden) Sie produzieren das Somatostatin (Hat Einfluss auf das Wachstum, sowie auf die Ausschüttung von Bauchspeichel und Magensaft)

4. Die PP-Zellen:

Sie produzieren das pankreatische Polypeptid. (Hemmt die Darmbewegung sowie den Galle- und Bauchspeichelfluss)

Warum ich extra die Lokalisation erwähnt habe?

Das liegt an der Hauptflussrichtung des arteriellen Blutes innerhalb der Langerhans'schen Inseln. Sie ist von Innen nach außen und unterstützt somit die Interaktion der pankreatischen Hormone. Insulin hemmt ja die Glukagonsekretion. Taucht es eher im Blut auf, dann können die nachfolgenden Alpha-Zellen nicht mehr so viel Glukagon sezernieren.

## Physiologie

Als Verdauungsorgan stellt die BSD (=Bauchspeicheldrüse) verschiedene Enzyme zur Verfügung. Enzyme sind Reaktionsbeschleuniger (Katalysatoren), die an verschiedenen Stoffwechselprozessen beteiligt sind. Hier eben an der Verdauung.

Der von der BSD produzierte Verdauungssaft - der Bauchspeichel (täglich etwa 1,5 Liter) - ist besonders reich an Enzymen, die an der Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettspaltung beteiligt sind. Das soll uns hier aber nur am Rande interessieren, da wir uns eher den Aufgaben der BSD im Zuckerstoffwechsel zuwenden wollen.

Für den Diabetiker von Interesse sind eher die Hormone (abgeleitet vom griechischen *hormao* = *antreiben*)

### **Vielleicht an dieser Stelle eine kurze Begriffsdefinition:**

**Sekrete** nennt man Stoffe, die von Drüsenzellen abgesondert (=sezerniert) werden. Man spricht auch von »**Sekretion**«. Sekrete unterteilt man nach dem Ort, in den sie abgegeben werden in Exkrete und Inkrete.

**Exkrete** nennt man Stoffe, die ans Körperäußere abgegeben werden. Allerdings muss man wissen, wie sich "Körperäußeres" definiert: Das ist nämlich alles, was *nicht* Blut- oder Lymphsystem oder direkt Zellinneres ist. Also auch der Darm. Demnach sind Bauchspeichel und Gallenflüssigkeit Exkrete. Man spricht auch von »**Exkretion**«

**Inkrete** nennt man demnach Stoffe, die direkt in das Körperinnere (also direkt in die Zelle oder das Blut- und Lymphgefäßsystem) abgegeben werden. Das Hormon Insulin z.B. ist demnach ein Inkret; man spricht auch von »**Inkretion**«.

Spricht man über die Abgabe von Hormonen ins Blut, sind also sowohl die Ausdrücke *Sekretion* als auch *Inkretion* sachlich korrekt.

Auf den folgenden Seiten werde ich zunächst darstellen, wie das Zusammenspiel der verschiedenen Faktoren in einem gesunden Körper aussieht (Physiologie) und dem dann den Diabetiker gegenüberstellen (Pathophysiologie)

Eins möchte ich an dieser Stelle aber schon mal betonen: Die Vorgänge des Hormonregelkreislaufs sind einem hochkomplizierten Uhrwerk vergleichbar, in dem verschiedene Zahnräder ineinandergreifen und sich wechselseitig beeinflussen. Einfache Aussagen, die sich auf "Insulin senkt den Blutzucker; Glucose erhöht ihn" beschränken, werden Sie hier nicht finden. Dazu gibt es genug andere Informationsseiten. Hier soll das Ganze *etwas* genauer erklärt werden.

Wenn man von Glucohomöostase (oder Glukosehomöostase) spricht, dann meint man damit die Selbstregulation des Glucosegleichgewichts im Körper.

Die beiden hauptsächlich verantwortlichen Hormone sind Insulin (verantwortlich für die Assimilation (Aufnahme) von Glucose) und Glukagon (verantwortlich für die Deassimilation (Abgabe) von Glukose).

Eine alleinige Stellgröße gibt es jedoch nicht, denn diese beiden Hormone stehen in enger Wechselbeziehung zu anderen Hormonen, Neurotransmittern, Substraten und Metaboliten.

Die nachfolgende Tabelle soll beispielhaft einige dieser Wechselbeziehungen aufzeigen:

inhibiert stark  
 inhibiert schwach  
 stimuliert stark  
 stimuliert schwach

	Insulin	Glukagon
Glukagon		
Insulin		
GLP-1		
Somatostatin		
Prostaglandine, ACTH, TSH		
Beta-Adrenerge Agonisten		
Kohlenhydrate		
Aminosäuren		
Fettsäuren		

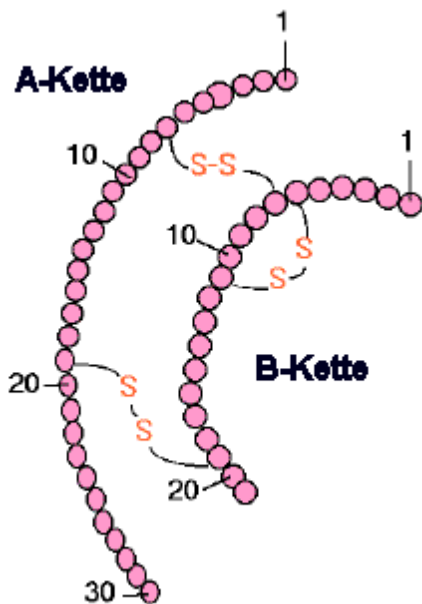
Hier sieht man auch schon die Wechselbeziehung der pankreatischen Hormone untereinander. Unterstützt wird diese teilweise über interzelluläre Kanäle von Zytosol zu Zytosol, andererseits über die schon in der Anatomie erwähnten arteriellen Flussrichtung (von der Mitte zum Rand der Langerhans'schen Inseln).

Aber auch wenn diese Steuerung der Glucohomöostase hauptsächlich intestinal erfolgt, so kann das Gehirn bei drohendem Glucosemangel zentralnervös eingreifen. Dies ist auch erforderlich, denn für die Nervenzellen ist Glucose der Haupt-Energielieferant und für bestimmte Zellen (Nebennierenmark und Erythrozyten) der einzige.

Der Aspekt der intestinalen Hauptsteuerung wird eindrucksvoll unterstrichen, wenn man sich die Auswirkungen auf den Plasmainsulinspiegel zwischen enteraler und parenteraler KH-Zufuhr ansieht: bei enteraler Zufuhr ist der Plasmainsulinspiegel deutlicher erhöht. Grund ist vor allem die Mitbeteiligung von GLP-1, doch dazu später mehr.

## Insulin

Insulin wird in den Betazellen der Langerhans'schen Inselzellen synthetisiert. Die Betazellen machen etwa 80% der Zellen innerhalb der Inselzellen aus.



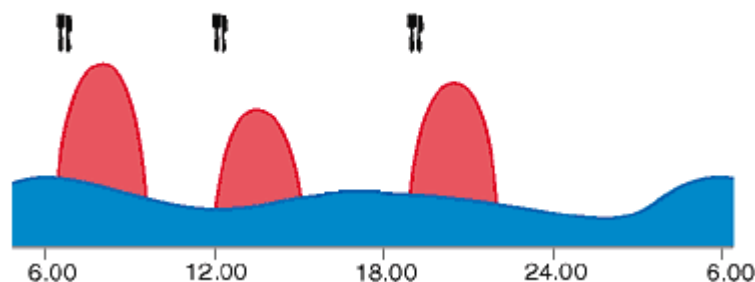
Es ist ein zweikettiges Peptidhormon (A-Peptid mit 21 Aminosäuren und B-Peptid mit 30 Aminosäuren), verknüpft durch zwei Disulfidbrücken, das nicht nur den Blutzucker senkt sondern darüber hinaus auch noch andere Aufgaben im Körper erfüllt:

- Es steigert den Transport von Glucose in die Skelettmuskel- und Fettzellen
- Es steigert die Glykogensynthese, bzw. hemmt die Glykogenolyse
- Es stimuliert die Proteinbiosynthese
- Es steigert die zelluläre Aminosäurekonzentration
- Es hemmt die Lipolyse
- Es hemmt die Gluconeogenese

Die Plasmahalbwertszeit von Insulin beträgt 7-15 Minuten, Abbau erfolgt nach reduktiver Spaltung der Disulfidbrücken durch Glutathion-Insulin-Transhydrogenase über proteolytischen Abbau der nun isolierten Ketten.

### Insulin und Glucosestoffwechsel:

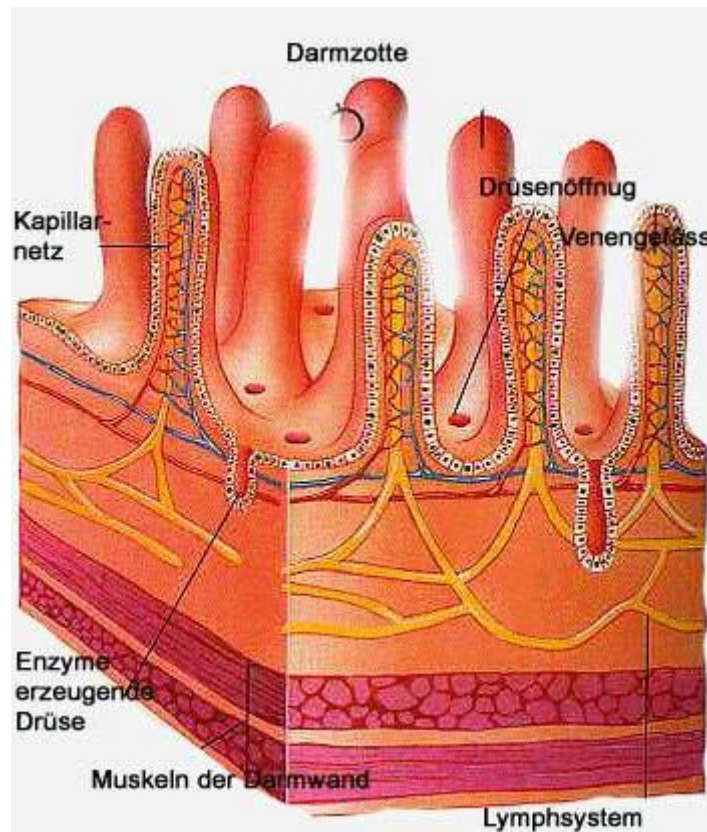
Um den Blutzucker möglichst konstant zu halten ist ein gut eingespieltes Gleichgewicht zwischen Insulin, Glukagon und Gluconeogenese erforderlich. Da die Gluconeogenese ein ständig laufender Prozess ist, um Nervenzellen zu ernähren (die ihre Energie vorwiegend aus Glucose gewinnen) muss natürlich auch ständig ein bestimmter Insulinspiegel aufrechterhalten werden. Daher reißt die Insulinproduktion nie ab. Im nachfolgenden Bild ist diese *Basalsekretion* blau dargestellt.



Die roten Gipfel entsprechen den Insulinausschüttungen, die nach einer kohlenhydrathaltigen Mahlzeit entstehen.

Kohlenhydrate können nur als Monosaccharide resorbiert werden. Die dafür notwendigen Enzyme sind das im Mundspeichel enthaltene Ptyalin und die pankreatische Amylase.

Über das Kapillarnetz der Darmzotten wird die Glucose dann ins Blut aufgenommen.



Der *Sekretionsreiz* für Insulin kann durch viele Mechanismen entstehen. Der erste Reiz ist ein hormongesteuerter (ACTH=adrenocorticotropes Hormon und STH=somatotropes Hormon), der schon beim Anblick der Speisen erfolgt. Ebenso wie beim zweiten Reiz, der über gastrointestinale Hormone, die beim Beginn der Verdauungsbewegungen abgegeben werden (GIP=gastrisch inhibitorisches Peptid und GLP-1=Glucagon-like-peptide), werden hier kleinste Mengen Insulin freigesetzt, die bis dahin in den Granula der Beta-Zelle zwischengespeichert waren. Das ist quasi die "Initialzündung" der Insulinantwort.

Der stärkste Reiz ist jedoch die Erhöhung der Glucosekonzentration im Blut, also des BZ-Spiegels. Dies löst eine kaskadische Reaktion innerhalb der Betazelle aus, durch die Insulin synthetisiert und freigesetzt wird. (Anstieg der intrazellulären ATP-Konzentration durch Glucose-Metaboliten, dadurch Schluss ATP-abhängiger Kaliumionenkanäle, dadurch Depolarisation der Zelle mit konsekutivem Öffnen spannungsabhängiger Calciumionenkanäle und durch die Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration wird dann Insulin freigesetzt)

Insulin reagiert dann mit den Insulinrezeptoren auf der Zellmembran der Zielzelle und löst so einen intrazellulären Prozess aus, der zur Bildung/Aktivierung von Glucosetransportmolekülen führt, den GLUT. Wir kennen verschieden Unterarten, z.B.:

- GLUT-1 = Erythrozyten, Nervenzellen des Gehirns, Plazenta, Niere und Colon
- GLUT-2 = Leber, pankreatische Betazellen, Niere, Dünndarm
- GLUT-3 = Nervenzellen des Gehirns, Plazenta, Niere
- GLUT-4 = Skelettmuskel, Herzmuskel und Fettgewebe
- GLUT-5 = Dünndarm und Niere

Die GLUT öffnen dann einen Transmembrankanal, durch den genau ein Glucosemolekül in die Zelle gelangen kann. Sie bleiben noch eine Zeitlang geöffnet und treten dann wieder ins Zytoplasma über. Diese Glucosetransporter werden nicht nur bei Bedarf aktiviert/gebildet (sie liegen in cytoplasmatischen Vesikeln vor), sondern sind auch in geringerer Anzahl auf der Plasmamembran lokalisiert, was den Insulinunabhängigen Glucosetransport ermöglicht. Nach größeren körperlichen Aktivitäten können sie sich so erweitern, dass sie auch mehrere Glucosemoleküle auf einmal ins Zellinnere schleusen.

Die Rezeptoren bestehen aus zwei "Teilen": der eine Teil bildet an der Zellmembran die Docking-Stelle für das Insulin, der andere Teil liegt im Zellinneren. Bindet Insulin an den Rezeptor, so wird der gesamte Komplex (Insulin und Rezeptor) ins Zellinnere überführt und wirkt dort als Enzym. Allerdings haben diese Rezeptoren nach "Gebrauch" eine gewisse Latenzzeit. Und so kann es dazu führen, dass über längere Zeit erhöhte Insulinspiegel eine Rezeptor-Down-Regulation bewirken.

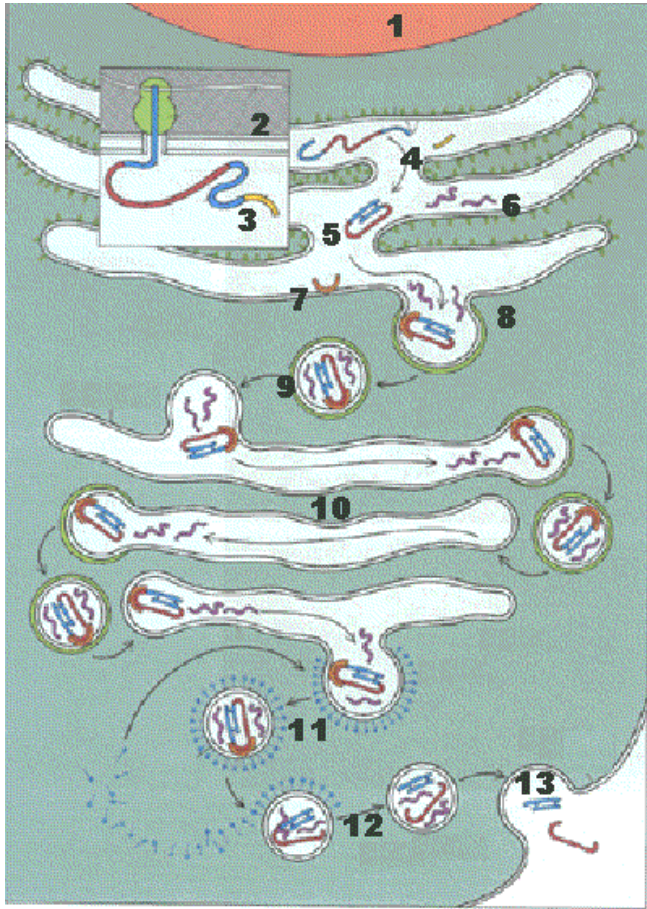
### **Insulin und Fettstoffwechsel:**

Insulin führt ja nicht nur den Muskelzellen die Glucose zu, sondern auch den Fettzellen. Von denen wird die Glucose unter Mithilfe des Insulins zu Speicherfett synthetisiert. Gleichzeitig hemmt Insulin die Lipolyse und es wird schwieriger, sein Körpergewicht zu reduzieren.

Andererseits behindern die bei der Fettspaltung entstehenden und durch die Nahrung aufgenommenen freien Fettsäuren den Insulinrezeptor, so dass es zu einer Insulinresistenz kommen kann. Man spricht dann auch von einer Fettsäureresistenz.

Insulin ist ein anaboles Hormon, weswegen es auch in der Tiermast eingesetzt wird. (Stichwort: Masthormon). Nach dem zweiten Weltkrieg wurde unterernährten Stadtkindern Insulin in geringen Dosen verabreicht, damit sie leichter an Gewicht zulegen konnten.

## Schema der Insulinproduktion



1. Zellkern der Betazelle

2. Über die m-RNA (=Messenger-RNA; eine Kopie der Information aus dem Zellkern) wird den Ribosomen der Strukturplan des Proteins übermittelt

3. Präpro-Insulin (eine Insulin-Vor-Vorstufe) wird als einkettige Struktur in den Ribosomen synthetisiert und mit Hilfe des Signalpeptids in das Endoplasmatische Retikulum eingefädelt.

4. Das Signalpeptid hat seine Aufgabe erfüllt und wird abgetrennt; aus dem Präpro-Insulin wird Pro-Insulin

5. Das Protein wird gefaltet und die zwei Ketten - die noch über ein C-Peptid miteinander verbunden sind - werden mit Disulfid-Brücken aneinander gebunden.

6. Spezifische Protease, die für die spätere Abspaltung des C-Peptids zuständig ist

7. Rezeptoren, die ein späteres Andocken der Transportvesikel an die innere Seite der Zellmembran

ermöglichen

8. Die Proteasen, der Rezeptor und das Pro-Insulin werden in Transportvesikel gehüllt

9. Transportvesikel auf dem Weg zum Golgi-Apparat, in welchem der Weitertransport stattfindet

10. Durchwanderung des Golgi-Apparates. Ein Teil des C-Peptids wird hier schon abgespalten, der größere Teil jedoch in den Coated-Vesikeln

11. Durch Anlagerung von Strukturproteinen wird aus dem Golgi-Apparat heraus ein "Coated-Vesikel" oder auch "Stachelsaum-Vesikel" gebildet. Diese Vesikel existieren nur wenige Sekunden und verschmelzen dann mit der Zellmembran der Beta-Zelle

12. Abspaltung des restlichen C-Peptids. Aus dem Pro-Insulin ist nun Insulin geworden. Insulin und C-Peptid liegen in äquimolarem Verhältnis (=zu gleichen Teilen) in den Vesikeln vor

13. Insulin und C-Peptid werden ins Blut abgegeben. Da C-Peptid äquimolar zum Insulin ist kann man über die Bestimmung des C-Peptidgehaltes im Blut selbst bei mit Insulin therapierten Diabetikern Aussagen über die Stärke der Insulinrestsekretion treffen. Der Nüchtern-C-Peptid eines Erwachsenen liegt bei 0,7-3,0 ng/ml, bzw. bei 230 - 1000pmol/l

## Hypoinsulinämie

Produzieren die Betazellen kein oder nicht mehr genug Insulin, so kommt es zum *absoluten* Insulinmangel (im Gegensatz zum *relativen* Insulinmangel bei Insulinresistenz).

Nervenzellen oxidieren fast ausschließlich Glucose, und zwar insulinunabhängig. Zwar können Nervenzellen außerhalb des Gehirns ihre Energie auch aus freien Fettsäuren und Ketonkörpern beziehen, aber das ist ein Vorgang, der recht langsam in Gang kommt. Dem Gehirn selber ist das Heranziehen freier Fettsäuren als Energieträger nicht möglich, denn das wird durch die Blut-Hirn-Schranke verhindert. (Diese lässt u.a. keine Lipide und Proteine passieren. Also auch kein Insulin. Daher leitet sich ab, dass Nervenzellen kein Insulin brauchen)

Organgewebe kann ebenfalls insulinunabhängig Glucose verwerten, unter Insulineinfluss ist die Verwertung jedoch besser.

Muskelzellen haben nur eine geringe Möglichkeit, insulinunabhängig an Glucose zu kommen. Nach großer körperlicher Belastung ist zwar der Transmembrantransport erleichtert, reicht aber für eine suffiziente Versorgung bei weitem nicht aus. Alternativ kommt es zur Oxidation freier Fettsäuren.

Die Kompensation insulinärer Mangelzustände unterliegt aber natürlichen Grenzen:

Zum einen kommt es über eine unverminderte Gluconeogenese zu einem weiteren BZ-Anstieg mit konsekutiver Polyurie und Polydipsie; damit auch zu einem renalen Kalium/Natriumverlust mit nachfolgender Hypokaliämie/Hyponatriämie. Die Folgen: Herzrhythmusstörungen, Hypovolämie, Krampfanfälle, neurologische Ausfälle und Coma diabeticum.

Auf der anderen Seite vermehrte Lipolyse und konsekutive Ketogenese mit metabolischer Azidose. Die sofort einsetzende respiratorische Kompensation ist natürlich unzulänglich und verstärkt ihrerseits die Dehydratation. Der pH-Abfall bewirkt eine Dämpfung des zentralen Nervensystems mit Verwirrtheit, Benommenheit, Muskelschwäche und endet seinerseits im Koma.

## Hyperinsulinämie

Die Hyperinsulinämie gehört eher in den Bereich der Pathophysiologie und soll hier nur kurz abgehandelt werden, da sie thematisch zum vorherigen Thema "Insulinmangel" passt.

Vor allem trifft man auf sie in der Anfangsphase eines Typ-2 Diabetes (so lange, bis infolge ständiger Überlastung der Betazellen auch hier ein absoluter Insulinmangel eintritt); natürlich bei Insulinüberdosierung und (recht selten) als Ausdruck eines Insulinoms.

Eine Überdosierung oder ein Insulinom führen unweigerlich zu einer Hypoglykämie, also einem Absinken des BZ unter einen Wert von etwa 50-60 mg/dl, so lautet die Definition.

In der Praxis aber hat das nur eine geringe Aussagekraft, denn der Zeitpunkt, ab dem die adrenergen Symptome:

- Zittern
- Schweißausbrüche
- Allgemeine Schwäche und Unwohlsein
- Heißhungergefühl
- Herzklopfen
- Blutdruckanstieg
- Störung der Konzentrationsfähigkeit / Kognitive Störungen

...wahrgenommen werden ist bei jedem Pat. unterschiedlich; ja selbst bei ein und demselben Pat. kann es da zu Differenzen kommen. Also kann man sagen:

**Eine Hypoglykämie ist das Absinken des Blutzuckers unter einen gewissen Schwellenwert ODER das Auftreten von Hypo-Symptomen**

Unterteilt wird eine Hypo in:

- **Leichte Hypo** = Man fühlt sich "komisch", kann sich aber selber behandeln
- **Mittelschwere Hypo** = Man wirkt bewusstseinsgetrübt, Bewegungen sind unkoordiniert
- **Schwere Hypo** = Bewusstlosigkeit ("Zuckerschock"), Fremdhilfe erforderlich.

**(Die erforderliche Fremdhilfe definiert die schwere Hypo)**

Maßgeblich für den Schwellenwert ist zum einen der durchschnittliche BZ, den der Pat. bisher hatte. Ein Diabetiker, der z.B. bisher durchschnittliche BZs um 300 mg/dl hatte kann sich möglicherweise schon bei Werten um 100 oder 150 mg/dl hypoglykämisch fühlen. Zum anderen ist die subjektive Stärke der Symptome aber auch abhängig vom Ausgangs-BZ und der Geschwindigkeit, mit der dieser sinkt. Schnell sinkende BZ-Werte bewirken in der Regel recht stark empfundene Symptome.

Beim Stoffwechselgesunden kann es zwar auch zu Hypoglykämien kommen, jedoch verlaufen diese infolge des noch intakten Regelmechanismus wesentlich milder als bei einer Überdosierung oder einem Insulinom. Die Insulinproduktion/-sekretion wird bei einem niedrigen BZ einfach gestoppt, so dass die Wirkung der Antagonisten überwiegt und es infolge dessen zu einer BZ-Gegenregulation mit konsekutivem BZ-Anstieg kommt. Beim Insulinom ist der hemmende Effekt nicht stark genug, so dass die Sekretion nie ganz zum Erliegen kommt. Und bei der Überdosierung kann ja die subcutane Resorption nicht gedrosselt werden. (Was gespritzt wurde, wird auch resorbiert)

Im Vorteil sind hier die Diabetiker mit Insulinpumpe, bei denen ja kein nennenswertes subcutanes Insulinreservoir vorliegt. Hier kann durch einen Eingriff in die Pumpensteuerung die Basalrate angepasst werden. (Ein überhöhter Bolus kann aber auch hier nicht gestoppt werden).

## Anders ist die Sachlage beim Typ 2:

Durch eine Insulinresistenz kann das vorhandene Insulin den BZ nicht in ausreichendem Maße senken. Infolgedessen steigt der BZ weiter an, der Sekretionsdruck auf die Betazellen nimmt zu und es kommt zu einem Missverhältnis zwischen Insulin und Glucose. Die Hyperinsulinämie bewirkt hier *keine* Hypoglykämie sondern führt zu einer weiteren Abnahme an Insulinrezeptoren (Down-Regulation) und zu einer gesteigerten Lipidsynthese und Lipolyseinhibition.

Erhöhte Insulinspiegel bewirken ihrerseits auch eine Zunahme des Hungergefühls, es wird also auch über den Bedarf hinaus gegessen. All dies führt zu einer Gewichtszunahme (Insulin ist ein anaboles Hormon!), die einen weiteren Bedarf an Insulin (Fettzellen sind mit mehr Insulinrezeptoren ausgestattet als Muskelzellen) und somit eine Erhöhung des relativen Insulinmangels nach sich zieht. Außerdem begünstigt das alles eine Hyperlipidämie. Kommt noch eine Hypertonie hinzu haben wir das Vollbild eines metabolischen Syndroms.

## Antagonisten

Als Antagonisten bezeichnet man etwas, das eine entgegengesetzte Wirkung auf einen spezifischen *Agonisten* hat. Z.B. gibt es einen Armbeuger (Bizeps) und einen Armstrecker (Trizeps). Die Frage, welcher von beiden jetzt der Agonist, bzw. der Antagonist ist hängt vom Betrachtungspunkt ab. Vom Standpunkt des Bizeps ist der Trizeps der Antagonist und umgekehrt. Das Wirkprinzip ist auf jeden Fall das des *Antagonismus*.

In der Pharmakologie kennt man mehrere Varianten des Antagonismus:

- **Den chemischen:**  
Stoffe binden andere Stoffe und heben so deren Wirkung auf.
- **Den funktionellen:**  
(Wechselwirkung); Ein Stoff bindet an einen anderen Rezeptor desselben Organsystems und beeinflusst dadurch die Wirkungsweise eines anderen Stoffes
- **Den kompetitiven:**  
Die Blockwirkung: ein Stoff, der nicht die Wirkung des Agonisten auslösen kann aber deren Zielrezeptor besetzt, so dass der Agonist nicht andocken und seine Wirkung entfalten kann.
- **Den physiologischen:**  
Ein Stoff, der ganz woanders ansetzt aber das Gegenteil des Agonisten bewirkt (Auch eine Wechselwirkung)

Eine solch physiologische Wechselwirkung liegt den meisten Insulin-Antagonisten zugrunde. Wenn der Agonist den BZ senkt, dann ist es klar, dass die Antagonisten den BZ erhöhen.

### Glukagon

ist der einzige Antagonist, dessen Hauptaufgabe die Erhöhung des BZ ist.

### Adrenalin und Noradrenalin

hingegen (körpereigene Hormone aus dem Nebennierenmark) wirken als sogenannte Katecholamine in erster Linie blutdruckerhöhend und Herzkraft-/Herzfrequenzsteigernd. Sie werden auch als **Stresshormone** bezeichnet, weil sie vor allem bei körperlichem und seelischem Stress vermehrt

ausgeschüttet werden. Evolutionsgeschichtlich hatten Sie die Aufgabe, den Menschen auf Flucht oder Kampf vorzubereiten, indem den Zellen über die Kreislaufwirkung mehr Sauerstoff zugeführt wird. Außerdem setzen sie die Glucosespeicher frei, indem sie den Abbau von Glykogen zu Glucose beschleunigen.

Adrenalin wird in den frühen Morgenstunden vermehrt ausgeschüttet, um den Körper auf das Aufstehen vorzubereiten. Bei manchen Menschen erfolgt im Moment des Aufstehens ein zusätzlicher Schub hauptsächlich Noradrenalins, der die Blutgefäße enger stellt und so verhindert, dass es im Gehirn zu einer Mangelversorgung kommt.

### **Cortison**

ist ein in der Nebennierenrinde gebildetes Hormon, chemisch und pharmakodynamisch mit dem ebenfalls dort produzierten Cortisol verwandt. (Insbesondere Diabetiker, die aus medizinischen Gründen Cortison-/Cortisolhaltige Medikamente einnehmen müssen haben mitunter große Probleme, ihren Blutzucker stabil zu halten.) Es wirkt entzündungshemmend und stimuliert die Gluconeogenese.

### **Somatostatin**

wird in den D-Zellen der Langerhans'schen Inselzellen gebildet und wirkt hauptsächlich regulierend auf die Magen-/Darm-Tätigkeit. Wirkt aber auch regulierend auf die Sekretion von Insulin und Glukagon.

### **Somatotropin** (STH; somatotropes Hormon)

ist ein Wachstumshormon (und Antagonist des Somatostatins). Es fördert in der Pubertät vor allem das Längenwachstum und bei Erwachsenen Organ- und Muskelaufbau. Auch STH stimuliert die Gluconeogenese; allerdings auch die Insulinsekretion.

Zusätzlich verstärkt es die Insulinresistenz, indem es die Postrezeptor-Signaltransduktion herabsetzt. (Man könnte auch sagen, es schwächt die Insulinwirkung direkt hinter dem Insulinrezeptor ab)

STH ist übrigens das Hormon, das am meisten für das Dawn-Phänomen verantwortlich ist.

### **Progesteron**

ist ein Sexualhormon, das den Körper auf eine Schwangerschaft vorbereiten soll. Unterliegt einer zyklischen Schwankung im Wirkstoffspiegel. Wirkt auf zweierlei Weise BZ-erhöhend:

- *kurzfristig*: indem es die Gluconeogenese stimuliert
- *langfristig*: indem es zu einem Wachstumsschub (Hyperplasie) der Betazellen kommt. Die konsekutive Hyperinsulinämie führt dann zur Down-Regulation der Insulinrezeptoren, was die Manifestation eines Schwangerschafts- oder [Gestationsdiabetes](#) auslösen kann.

Die hier aufgeführten Antagonisten bilden nur einen Teil dessen ab, was tatsächlich eine dem Insulin entgegengesetzte Wirkung hat. In der täglichen Praxis kommt vor allen den drei erstgenannten eine größere Bedeutung zu.

Natürlich sollte man auch die antagonistische Wirkung mancher Pharmaka nicht vergessen, auch wenn die nicht zu den primären Antagonisten gehören.

Aber das Beispiel "Cortison" zeigt ja schon, dass es auch da einiges zu beachten gibt.

Die Art und Weise, auf die Pharmaka Einfluss auf die Insulinwirkung haben ist aber dosis- und teilweise auch Anwendungsabhängig. So ist die Auswirkung von Cortison auf den BZ eher bei systemischer Anwendung zu erwarten, nicht aber bei lokaler auf Haut oder Schleimhaut.

Nachfolgend einige Pharmaka und deren Interaktion mit der Wirkung von Normalinsulin:

 erhöht die Wirkung     schwächt die Wirkung

Acetylsalicylsäure	
Manche ACE-Hemmer	
Manche Zytostatika	
MAO-Hemmer	
Sulfonamide	
Glukokortikoide	
orale Kontrazeptiva	
Phenytoin	
trizyklische Antidepressiva	
Heparin	

## Glukagon

... ist ein Peptidhormon aus 29 Aminosäuren und wird in den Alpha-Zellen gebildet, die etwa 20% der Zellen innerhalb der Langerhans'schen Inselzellen ausmachen. Sie liegen eher in den Außenbereichen.

Auch im Darm und im Zentral-Nerven-System wird ein Präpro-Glukagon gebildet, aus dem sich das glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) entwickelt (welches ja stimulierend auf die Insulinsekretion wirken kann) sowie das GLP-2.

Glukagon leistet als Insulin-Antagonist einen wesentlichen Anteil zum euglykämischen Stoffwechsel.

Sekretionsreiz ist vor allem der niedrige Glucosegehalt im Extrazellulärraum, aber auch reflektorisch nach Anstoß durch Adrenalin/Noradrenalin/Cortison im Rahmen der Hormonellen Gegenregulation.

Ein weiterer Sekretionsreiz scheint die vermehrte Zufuhr proteinreicher Nahrung zu sein. Vermutlich, um die konsekutive Insulinsekretionsstimulanz durch die Aminosäuren abzufangen und so einer Hypoglykämie vorzubeugen. Es wirkt stimulierend auf Glykogenolyse, (hepatische) Gluconeogenese und (in geringem Umfang) Lipolyse.

Die Glycogenbiosynthese wird durch Glukagon inhibiert.

Sekretionshemmend wirken Freie Fettsäuren, Ketone, Glucose und GABA (Gamma-aminobuttersäure, die u.a. in den Betazellen synthetisiert und sezerniert wird)

(Nach langjähriger Diabetesdauer kann die körpereigene Glukagonsekretion übrigens ungenügend sein.)

Dies bedeutet aber zunächst nicht, dass dann eine Gegenregulation ausbleibt; sie wird in diesem Fall nur überwiegend durch Adrenalin getragen. Erst wenn die adrenerge Sensitivität nachlässt kommt es zu erheblichen Problemen: der Patient hat dann ein erhöhtes Risiko für schwere Hypoglykämien (schwer = Fremdhilfe erforderlich).

Weiter kann die Gegenregulation durch Glukagon gestört sein, wenn es aufgrund hoher Plasma-Insulinspiegeln (z.B. Fehldosierung oder zu langer Spritz-Ess-Abstand) zu Hypoglykämien kommt. Insulin wirkt dann ja hemmend auf die Glukagonsekretion ein und hemmt ebenso die Deassimilation von Glucose in der Leber.

Erhöhte Glukagonspiegel findet man bei Glukagonomen, bronchogenem Riesenzell-Karzinom, akuter Pankreatitis, diabetischer Ketoazidose und Leberzirrhose.

Für den diabetischen Notfall (Hypoglykämie mit Bewusstlosigkeit) stehen auch sogenannte "Glukagon-Kits" zur Verfügung. Das sind Packungen mit Glukagon als Trockensubstanz inkl. eines Lösungsmittels. Zur Anwendung muss zunächst das Lösungsmittel mittels beiliegender Spritze in die Trockensubstanz gebracht werden. Das Glukagon löst sich sehr schnell und kann dann aufgezogen und injiziert werden.

Daraus wird schon deutlich, dass ein solches "Kit" oft nur sinnvoll ist, wenn im Notfall auch jemand zur Hand ist, der mit der Verabreichung vertraut ist.

Eine Ausnahme von dieser Regel ist z.B. die autonome Neuropathie mit Magenentleerungsstörung (Gastroparese). Hier kann oral aufgenommener Traubenzucker nicht schnell genug ins Duodenum gelangen, so dass hier auch von den Pat. selbst manchmal eine Glukagoninjektion erforderlich sein kann.

Es sollte dann aber auch daran gedacht werden, die durch Glukagon entleerten Glykogenspeicher durch oral aufgenommene KH wieder aufzufüllen.

## HbA1c

Wenn man vom HbA1c spricht, dann meint man das Phänomen des »glykierten Hämoglobins«, also das Verzuckern des roten Blutfarbstoffes mit Glucose. Glucose hat die chemische Eigenschaft sich an Eiweiße anzulagern. Zunächst in einem schnellen, reversiblen Prozess (Stichwort: Schiff'sche Base), der nach einiger Zeit in einen irreversiblen Prozess mündet (Stichwort: Amadori-Umlagerung).

Dies betrifft alle Eiweiße, nicht nur das Hämoglobin (=Hb), aber aufgrund seiner sonstigen Parameter eignet sich das Hb erstklassig zur Diagnostik: die Erythrozyten haben eine Lebensdauer von ca. 90-120 Tagen. Man kann also eine Aussage darüber machen, wie hoch der durchschnittliche BZ der letzten zwei Monate war. (Das Durchschnittsalter aller noch vorhandenen Erys)

Gemessen wird der Anteil des glykosylierten (oder auch - chemisch genauer - "glykierten") HbA1c gegenüber dem Gesamt-Hb, Angaben in Prozent. Normwerte sind zwischen 4,5-6,5 %

Die Normwerte können Schwankungen unterliegen, je nach verwendeter Messmethode des Labors. Deswegen sollte man dem einzelnen Messergebnis nicht allzu viel Aufmerksamkeit schenken, wenn man den dazugehörigen Referenzbereich nicht kennt.

HbA meint das adulte Hb, dessen größter Anteil das HbA1 ist, also der Teil mit kovalenter Glucosebindung. Das HbA1 gliedert sich in die Untergruppen a, b und c, wobei für die Diagnostik nur der c-Anteil (denn der besteht aus Glucose und Hb) relevant ist.

Ein *schlechtes* HbA1c zeigt eindeutig eine schlechte Einstellung, während ein *normwertiges* HbA1c noch kein endgültiger Beweis für eine gute Einstellung ist. Von einer guten Einstellung kann man nämlich nur dann sprechen, wenn keine größeren Schwankungen aufgetreten sind. BZ-Spitzen gelten als potentiell zytotoxisch und mitverantwortlich für Gefäßschädigungen.

Und da BZ-Spitzen nicht allzu lange dauern, die Glykierung aber erst nach etwa 4 Stunden irreversibel wird tauchen diese Spitzen nicht im HbA1c auf.

Diese Zytotoxizität zeigt sich vor allem im Endothel der Kapillaren der Netzhaut des Auges und in den Kapillaren, mit denen die Nerven versorgt werden. Demzufolge ist es auch nicht weiter verwunderlich, wenn es trotz akzeptablen HbA1c zu einer Progredienz von Retinopathien und Neuropathien kommt.

Von Seiten diabetologisch erfahrener Augenärzte ist daher schon seit längerem zu hören, dass sie eine Stoffwechseleinstellung mit moderat erhöhtem HbA1c aber stabilem Verlauf einer stark schwankenden Einstellung mit niedrigerem HbA1c bevorzugen.

[\(Z. B. Hier nachzulesen\)](#)

Man muss aber auch immer wieder betonen, dass das HbA1c zwar ein Parameter zur Verlaufskontrolle darstellt; dass es aber nicht der Auslöser diabetischer Folgeschäden ist.

Wie bereits erwähnt reagiert Glucose mit allen Proteinen auf die beschriebene Art und Weise, nicht nur mit dem Hämoglobin. Die biochemische Funktion des Hämoglobins wird hierbei nicht beeinträchtigt. Das kann bei anderen Proteinen jedoch anders sein.

Zudem ist es mit der Umwandlung in ein stabiles Ketoamin durch die Amadori-Umlagerung nicht getan. In einem weiter fortschreitenden Prozess entstehen dadurch auch die sogenannten **AGE**, die "Advanced Glycation Endproducts". Diese beim Diabetiker in erhöhtem Maße vorhandenen Stoffwechselprodukte haben ein nachgewiesenes hohes Schädigungspotential für Endothelzellen und gehören zu den eigentlichen Auslösern für Mikro- und Makroangiopathien. Untersucht wurde dieser pathobiochemische Weg bereits mehrfach. Danach scheinen die beim Diabetiker erhöhten AGE in einen circulus virtuosus zu münden: AGE binden an ihren spezifischen Rezeptor (den RAGE) auf der Oberfläche von Endothelzellen. Dieser Rezeptor wirkt auf intrazelluläre Transkriptionsfaktoren ein, die wiederum eine vermehrte Expression von RAGE bewirken, andererseits aber auch Zytokine freisetzen, mit denen das Immunsystem interagiert.

Normal ist ein HbA1c von etwa 5%, gut z.B. 6 - 7,5 und schlecht alles über 10.

Pat. mit 14-16 sind akut von einer ketoazidotischen Entgleisung bedroht, und ab 16 finden sie sich häufiger auf den Intensivstationen im diabetischen Koma wieder (wenn sie Glück haben und rechtzeitig gefunden werden).

HbA1c	Mittlerer BZ
4,0 % !	52 mg/dl
4,5 % !	68 mg/dl
5,0 %	84 mg/dl
5,5 %	100 mg/dl
6,0 %	116 mg/dl
6,5 %	132 mg/dl
7,0 %	149 mg/dl
7,5 %	165 mg/dl
8,0 %	181 mg/dl
8,5 %	197 mg/dl
9,0 %	213 mg/dl
9,5 %	229 mg/dl
10 %	245 mg/dl
11 %	278 mg/dl
12 %	309 mg/dl
13 %	342 mg/dl
14 %	374 mg/dl
15 %	406 mg/dl
16 %	438 mg/dl
17 %	471 mg/dl

(Korrespondierende BZ-Werte sind hier berechnet nach der Formel  $HbA1c (\%) = 0,031 \cdot \text{durchschn. BZ (mg/dl)} + 2,393$ )

Werte unter 5 sind mit Vorsicht zu betrachten, denn bei einem so niedrigen Durchschnitts-BZ sinkt auch der Schwellenwert für die Hypo-Wahrnehmung.

Sollten Sie selbst mit diesem Problem zu kämpfen haben, dann wäre es sicher nicht verkehrt mit dem behandelnden Arzt durchzusprechen, ob man nicht für eine Zeitlang den Durchschnittswert anhebt, bis Sie für Ihre Hypos wieder sensibler geworden sind. Auch ein spezielles [Hypo-Wahrnehmungstraining](#) wäre dann eine gute Idee.

Wichtig auch noch zu wissen, dass es mehrere Methoden gibt, mit denen ein Labor das HbA1c bestimmen kann. Daher sollten zur Beurteilung des Einzelwertes immer die Referenzwerte des Labors für diese Messung herangezogen werden.

Klinische Relevanz hat das bei potentiell falsch hohen Werten bei Pat. unter ASS-Therapie, Nierenschäden oder Alkoholabusus, bei denen mit der weit verbreiteten Ionenaustauschchromatographie gemessen wurde.

Differieren HbA1c und mittlerer BZ sehr stark, sollte nicht nur an eine Falschangabe durch den Pat. gedacht werden (ein Blick in den Messspeicher des Gerätes bringt da oft erstaunliches zu Tage), sondern man sollte auch eine zweite Probe an ein anderes Labor (mit einem anderen Messverfahren) vergeben.

Liegt tatsächlich eine Fehlinformation durch den Pat. vor sollte ein Gespräch geführt werden. Das kann nämlich Hinweis auf ein tiefsitzendes psychologisches Problem sein, das unaufbearbeitet langfristig den Therapieerfolg in Frage stellen kann.

Das HbA1c sollte nicht zu aggressiv gesenkt werden, denn starke Diskrepanzen zwischen bisher gewohnten BZ-Werten und gesenktem BZ kann eine bestehende Retinopathie verschlimmern (gilt insbesondere für die bereits proliferativen Formen) bis hin zur Netzhautablösung mit konsekutiver Erblindung!

Reversible Verschlechterungen des Sehvermögens sind allerdings bei Annäherung an normnahe BZ-Werte zu

erwarten und rühren von einem osmotischen Wassereinstrom (aufgrund des geänderten Glucosegehalt des Augenwassers) in die Linse.

**Interessant auch der Aspekt aus der klinischen Praxis, dass allein schon die regelmäßigere BZ-Kontrolle bei Pat., die sich bisher der Messung weitgehend entzogen haben eine Senkung des HbA1c um 1-1,5 Prozentpunkte ausmachen kann!**

Schon durch diese recht einfache Maßnahme (zumindest für den Therapeuten 😊) kann daher laut [UKPDS](#) das Risiko vaskulärer Erkrankungen signifikant gemindert werden, nämlich um 18% beim Myokardinfarkt, um 15% beim Apoplex und um bis zu 35% bei Erkrankungen an Auge und Niere!

*Kann der gemessene Wert falsch sein?*

Ja! Er kann "falsch niedrig" sein. D.h. der gemessene Wert entspricht nicht dem Durchschnitts-BZ, denn der war höher. Vorkommen kann dies bei Erkrankungen, bei denen die roten Blutkörperchen nicht so lange leben wie normal. Denn dann müssen schneller neue gebildet werden und von den alten können nicht so viele Verzuckern.

Des Weiteren kann das vorkommen bei schweren Infektionen oder nach Bluttransfusionen.

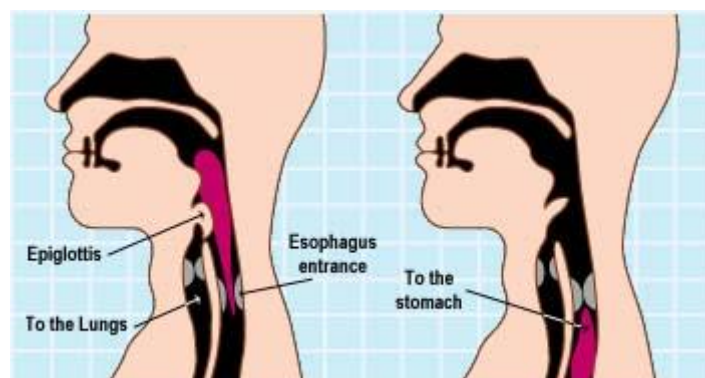
Er kann aber auch "falsch hoch" sein, z.B. bei vermehrtem Anteil an fetalem Hb, wie z.B. bei der Thalassämie

## Nahrungsaufnahme

...aus Sicht des Körpers beginnt schon beim Betrachten der Speisen und dem Entschluss, sie zu sich zu nehmen: Die Hypophyse schüttet ACTH (adrenocorticotropes Hormon) und STH (somatotropes Hormon) aus, das zum einen die Insulinbiosynthese anregt und zum anderen das in den Granula der Beta-Zelle gespeicherte Insulin zur Ausschüttung bringt.

Während des Kauvorganges wird die Nahrung mechanisch zerkleinert und mit Mundspeichel vermischt, der das Enzym Ptyalin enthält. Das Ptyalin beginnt also schon im Mund mit der Aufspaltung der Kohlenhydrate. Der Mundspeichel hat weiter die Aufgabe den Speisebrei gleitfähig zu machen um das Schlucken zu erleichtern.

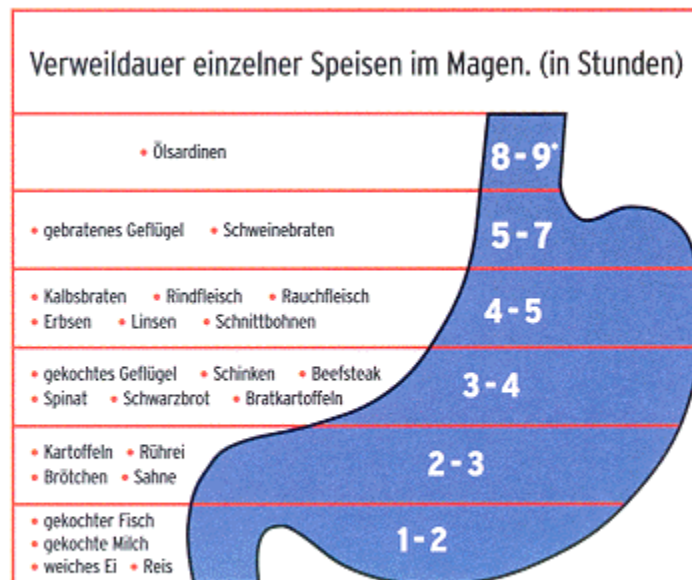
Nach dem Schluckvorgang passiert der Speisebrei die Epiglottis. (Siehe Schema)



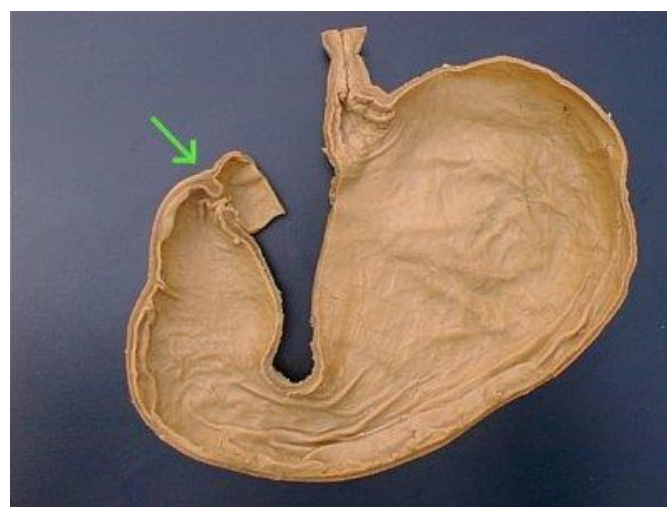
(Funktioniert der Epiglottisschluss nicht oder nicht vollständig, so kann Speisebrei in die Luftröhre geraten und es kommt zu heftigen Hustenattacken. Dabei sollen mit kräftigen Luftstößen die Fremdkörper aus der Trachea herausbefördert werden.

Bei geschwächten Personen oder Bewusstlosen kann das aber zum Erstickten oder zur Aspirationspneumonie führen)

Im Magen wird der Speisebrei durch die peristaltischen Bewegungen weiter zerkleinert und durch die Enzyme und Säure des Magens weiter aufgespalten. Wenn diese Verdauungsbewegungen beginnen werden weitere Hormone ausgeschüttet (GIP und GLP-1), die ihrerseits die Insulinproduktion und -sekretion stimulieren. Die Verweildauer des Speisebreis im Magen ist von seiner Zusammensetzung abhängig (siehe Schema).

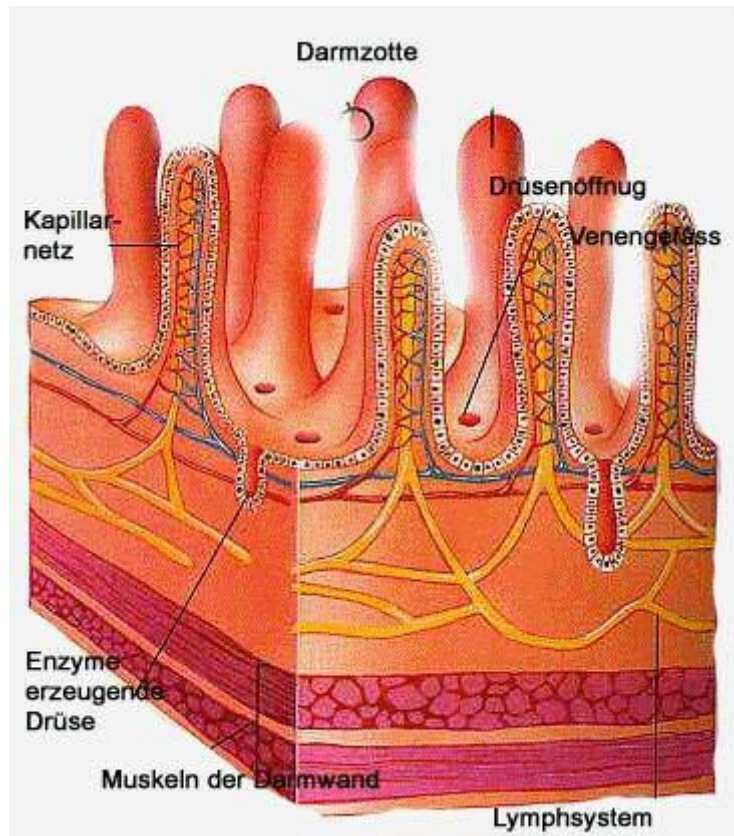


Als allgemeine Faustregel kann man aber sagen "*Je fettiger eine Mahlzeit, desto länger verbleibt sie im Magen*". (Der Volksmund spricht auch von "schwer im Magen liegen"). Das kommt u.a. daher, dass Fett ein Auslöser für die Sekretion von GIP ist, das zusammen mit GLP-1 und GLP-2 an der Regulation der Magen-Darm-Motilität beteiligt ist. (Wirkt - wie der Name schon sagt - inhibitorisch)  
Anschließend verlässt der Speisebrei den Magen durch den Pylorus (siehe Pfeil) und gelangt in das Duodenum.



Im Duodenum findet dann die endgültige Spaltung (wenn möglich) der Nährstoffe durch die Pankreasenzyme statt: Die wichtigsten Enzyme sind dabei für die Eiweiße das Trypsin, für Kohlenhydrate die Amylasen und für Fett die Lipasen.

Der Darm selbst ist in Falten gelegt, so dass sich seine Oberfläche vergrößert und mehr Oberfläche als Kontaktfläche zum Nahrungsbrei zur Verfügung steht. Um die Oberfläche weiter zu vergrößern sitzen auf diesen Falten kleine Ausstülpungen, die Darmzotten.

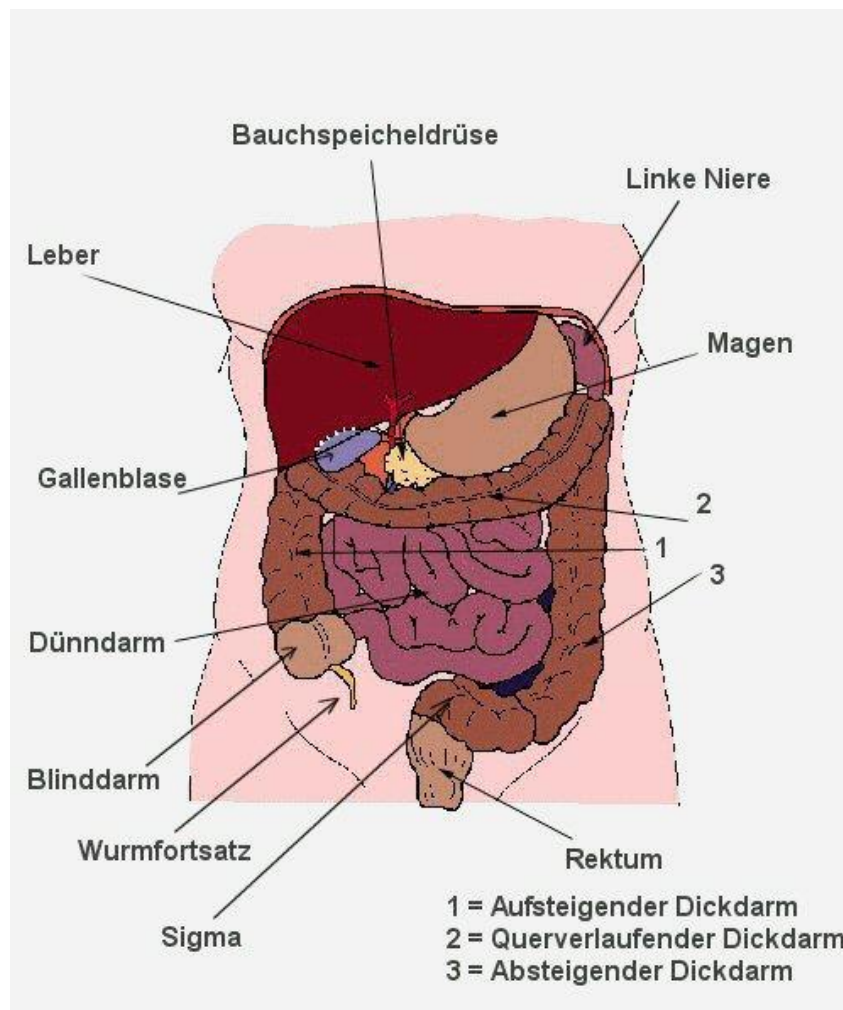


(Auf diesem Bild nicht zu sehen: die endgültige Vergrößerung der Oberfläche durch "Mikrovilli", quasi "Zotten auf den Zotten") Die sind von dichten Kapillarnetzen durchzogen um die Nährstoffe ins Blut aufzunehmen, die durch die Darmwand diffundieren. Wenn der BZ-Spiegel dadurch ansteigt, erhöht sich der Sekretionsreiz für Insulin und die Körperzellen können mit Brennstoff versorgt werden.

Der Nahrungsbrei nimmt weiter seinen Weg durch den Dünndarm: Nach dem Duodenum folgt das Jejunum (Krummdarm) und das Ileum (Leerdarm). Auf diesem Weg nehmen Falten und Zottenzahl langsam ab.

Nahrungsbestandteile, die nicht bis zur erforderlichen Größe gespalten werden konnten werden mit dem Nahrungsbrei weitertransportiert. Durch Fäulnisbakterien beginnt deren Zersetzung, was zu Blähungen führen kann (durch Gase, die bei der Fäulnis entstehen.).

Der Dünndarm mündet schließlich in den Dickdarm (Colon).



Auf diesem Bild schön zu sehen die einzelnen Abschnitte des Colons: Blinddarm (Caecum) mit Wurmfortsatz (Appendix), Aufsteigender- (Colon ascendens), Querverlaufender- (Colon transversum) und absteigender Dickdarm (Colon descendens), der in das Sigma (Colon sigmoideum) und schließlich in den Enddarm (Rectum) übergeht. Die Mündung von terminalem Ileum ins Colon liegt zwischen Colon ascendens und Caecum.

Im Colon wird üblicherweise dem Nahrungsbrei die Flüssigkeit entzogen; er wird dort eingedickt. Finden sich jedoch viele unverdaute Kohlenhydrate im Nahrungsbrei (z.B. bei übermäßigem Verzehr von Fruchtzucker oder Zuckeraustauschstoffen oder medikamentös bei Einnahme von Acarbose), so ist dieser Prozess gestört. Zum einen bilden sich mehr Fäulnisgase, zum anderen verhindert die osmotische Kraft der Kohlenhydrate eine Eindickung. Die mögliche Folge ist Durchfall (Diarrhoe), der bei längerem Bestehen mit einem erhöhten Wasser- und Salzverlust einhergeht.

Normalerweise finden sich im Kot jedoch nur unverdauliche Bestandteile wie z.B. Ballaststoffe. Mit dem Ausscheiden des Kotes durch das Rectum ist sowohl der Weg der Nahrung als auch meine Ausführung hier beendet (Ich hoffe Sie sind nicht der Meinung, dass bei beidem das Gleiche herausgekommen ist 😊)