


Ist das insulinozentrische Verständnis des Diabetes korrekt oder haben wir etwas Wichtiges übersehen?

Reto Krapf, Chefredaktor



Der Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselkrankheit mit unterschiedlichen Ursachen. Der gemeinsame, die Krankheit definierende Phänotyp ist die Hyperglykämie. Wir haben uns daran gewöhnt, diese Hyperglykämie als Folge eines absoluten oder relativen Mangels an Insulin (Betazell-Defekt) oder einer verschlechterten Insulinwirkung (Insulinresistenz) zu erklären. In Bezug auf eine der dramatischen Akutkomplikationen des Diabetes mellitus, die diabetische Ketoazidose, ist allerdings generell bekannt, dass diese nicht nur durch den isolierten Insulinmangel ausgelöst werden kann. Eine *Conditio sine qua non* dazu ist ein Überschuss von Glukagon, dem Gegenspieler des Insulins, aus den Alphazellen des Pankreas. Wie Abbildung 1  illustriert, braucht es zur Ketogenese diesen Anstieg des Glukagon-Insulin-Quotienten und allenfalls auch einen Stresshormon-Überschuss. Glukagon hemmt die Bildung des Malonyl-Coenzym-A, wodurch vermehrt Fettsäuren (im Kcotransport mit Carnitin) in die Mitochondrien gelangen und so die Ketogenese ankurbeln. Ist dieses insulinozentrische Verständnis des Diabetes mellitus (bis auf die Ausnahme der Ketoazidose) korrekt oder haben wir etwas Wichtiges übersehen, nämlich das 1923 kurz nach der Insulinbeschreibung (1920 durch Banting und

Best) von Kimball und Murlin entdeckte Glukagon [1]? Roger Unger, der einen grossen Teil seines akademischen Lebens der Erforschung der Physiologie und Pathophysiologie des Glukagons gewidmet hat, ist seit langem der Meinung, dass die metabolischen Veränderungen nur durch einen Insulinmangel *und* einen Glukagon-Überschuss erklärt werden können. Er wies und weist auf den gravierenden Mangel hin, dass wir in der Therapie des Diabetes mellitus nicht in die Glukagon-Wirkung eingreifen können und dass anscheinend auch kein solches Medikament in Entwicklung zu sein scheint.

Zusammen mit jüngeren Forschern hat Roger Unger meiner Ansicht nach nun sehr überzeugende Resultate von Experimenten publiziert, die seine These beweisen [2]. Diese neuen Experimente sind der beeindruckende Kulminationspunkt einer konsequenten, kritisch hinterfragenden, Mosaikstück an Mosaikstück reihenden Forschung. Wenn man bei Mäusen den Rezeptor für Glukagon in der Leber ausschaltet und nachher durch Zerstörung der Betazellen im Pankreas durch Streptozotocin einen Insulinmangel erzeugt, werden diese Tiere *nicht* hyperglykäm und haben eine normale Glukosetoleranz. Rekonstituiert man den Glukagon-Rezeptor durch einen Adenovirus-vermittelten Gentransfer, so treten die diabetischen Stoffwechselveränderungen und die Hyperglykämie prompt wieder auf. Die Schlussfolgerung ist ebenso klar und prononciert wie selbstbewusst: Die metabolischen Folgen des Diabetes (im Endeffekt die Hyperglykämie) können ohne Glukagon nicht auftreten!

Der wichtigste Glukagonsuppressor ist natürlich Insulin. Würde die Insulinzufuhr im Rahmen der Diabetestherapie nicht genügen? Wegen der räumlichen Nähe der Alpha- zu den Betazellen kann davon ausgegangen werden, dass die Alphazellen beim Gesunden viel höhere Insulinkonzentrationen «sehen», wie wenn Insulin therapeutisch systemisch verabreicht wird. Andere Glukagon-Suppressoren sind Amylin, Leptin sowie Somatostatin, und es gibt Studien, die mit diesen Substanzen eine verbesserte Glukosesenkung inklusive Hypoglykämien zeigten.

Die tierexperimentellen Befunde und die präliminären Daten mit Nicht-Insulin-Glukagon-Suppressoren, vor allem bei Typ-1-Diabetikern, sind wichtige Gründe und Motivation, mit gesteigertem Forschungseffort zu versuchen, via Modulation der Glukagon-Antwort die Lebensqualität und die Lebensspanne der diabetischen Patienten positiv zu beeinflussen.

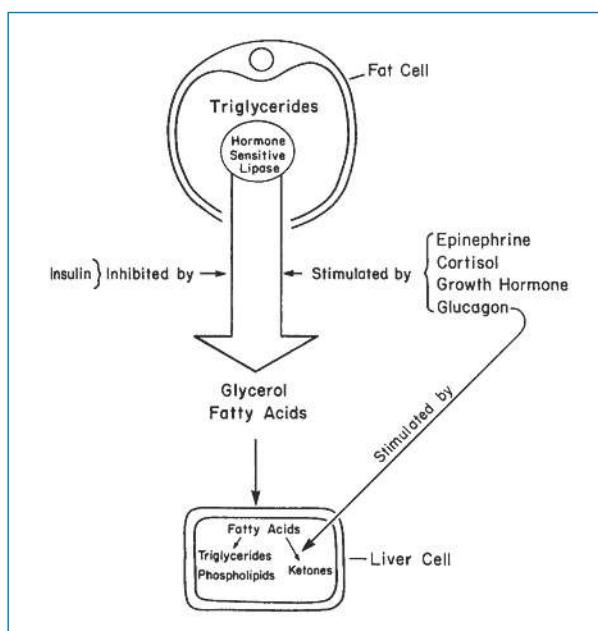


Abbildung 1

Regulation der Ketogenese: Bei Insulinmangel und Glukagon-Überschuss (Stimulierung der Lipase) werden aus den Adipozyten Triglyceride, Glycerol und freie Fettsäuren herausgelöst, die unter der stimulierenden Regulation durch Glukagon in den Mitochondrien der Hepatozyten zur Ketogenese Anlass geben.

Quelle: Krapf R, Seldin DW, Alpern RJ. Clinical syndromes of metabolic acidosis; in «The Kidney» (Alpern and Hebert, eds), 4. Ausgabe, Elsevier, Rotterdam, 2008, mit Erlaubnis.

Literatur

- 1 Kimball CP, Murlin JR. Aqueous extracts of pancreas. III. Some precipitant reactions to insulin. *J Biol Chem.* 1923;58:337–46.
- 2 Youn L, Berglund ED, Wang M, Fu, X, Yu X, Charron MJ, Burgess SC, Unger RH. Metabolic manifestations of insulin deficiency do not occur without glucagon action. *Proc Nat Acad Sci (USA).* 2012;109:14972–6.