

Synthese des Insulins

α -Zellen $\rightarrow$ Glucagon

δ -Zellen $\rightarrow$ Somatostatin $\leftarrow$ Hypothalamus, Darm



Laborbestimmung der Insulinproduktion

Auslöser: Blutzucker ↑, Enterochrome [v.a. gastroinhibitorisches Peptid (GIP)] + $\text{glucagon-like peptide 1 (GLP-1)}$
Hemmung der Ausschüttung durch Adrenalin und Somatostatin

- ## 6. Freisetzung des Insulins

- Tyrosinkinase-Rezeptor

- einziges Hormon, das Blutzucker senken kann
- anaboles Hormon: Synthese von Glycogen, Fett, Protein nach Nahrungsaufnahme
vgl. Cortisol: Synthese von Glycogen ohne Nahrungsaufnahme
- Translokation von GLUT-4 in Zellmembran
- Induktion verschiedener Enzyme:
 - Glycogensynthese
 - FS-Synthese
 - Glycolyse in Leber
- Induktion der endothelialen Lipoprotein-Lipase
FS aus Nahrung sollen nicht ins Blut sondern ins Fettgewebe

- Ausnahmen (phosphoryliert aktiv):

-
- Das Diagramm zeigt die Regulation der Glykolyse durch cAMP und PFK-2. Es besteht aus zwei parallelen horizontalen Pfeilen, die nach rechts zeigen und mit 'Glycolyse' beschriftet sind. Der obere Pfeil ist durch einen dicken schwarzen Pfeil verstärkt, was eine Aktivierung darstellt. Der untere Pfeil ist durch einen dünnen schwarzen Pfeil dargestellt, was eine Hemmung darstellt. Über dem oberen Pfeil steht 'F2,6BP' und unter ihm 'F6P'. Über dem unteren Pfeil steht 'F2,6BP' und unter ihm 'F6P'. Zwischen den beiden Pfaden befindet sich ein vertikaler Pfeil, der nach unten zeigt und mit 'cAMP' beschriftet ist. Rechts neben diesem Pfeil befindet sich ein Oval, das mit 'PFK-2' beschriftet ist und einen kleinen Kreis mit einem 'P' (Phosphat) enthält. Links neben dem vertikalen Pfeil befindet sich ein weiteres Oval, das mit 'PFK-2' beschriftet ist. Ein horizontaler Pfeil führt von diesem linken Oval zum ovalen PFK-2 mit Phosphat. Ein weiterer horizontaler Pfeil führt von dem ovalen PFK-2 mit Phosphat zum unteren Glykolyse-Pfeil. Unter dem unteren Glykolyse-Pfeil steht der Text 'nur in der Leber'.

Synthese des Glucagons

Regulation der Glucagonausschüttung

Wirkungen des Glucagons

- G-Protein-gekoppelter Rezeptor $\rightarrow$ cAMP $\rightarrow$ PKA
 - wichtigster Insulin-Antagonist
 - Hauptwirkort = Leber $\leftrightarrow$ Insulins $\rightarrow$ viele Organe
- Glycogen-Abbau in Leber $\leftrightarrow$ im Muskel Adrenalin-abhängig
 - Gluconeogenese in Leber $\leftrightarrow$ in Niere zur Neutralisation von Säuren
 - Lipolyse (Bedeutung beim Menschen unklar)

➤ Glycogen-Abbau in Leber ↔ im Muskel Adrenalin-abhängig für Eigenbedarf

➤ Gluconeogenese in Leber ↔ in Niere zur Neutralisation/Verbrauch von Säuren, z.B. Pyruvat, etc.

➤ Lipolyse (Bedeutung beim Menschen unklar)

Muskel, Fettgewebe

GLUT-5

Fructose-Transporter in
apikaler Membran der
intestinalen Enterozyten und
Plasmamembran reifer
Spermatozyten

GLUT-4
 $K_M = 5 \text{ mM}$

Hexokinase $K_{0,5} = 0,2 \text{ mM}$

Glycogen (Muskel)

TAG (Fettgewebe)

Glycerin-3-P

FS

LPL

LDL

IDL

VLDL

Insulin

β -Zelle

Glucokinase
 $K_{0,5} = 8 \text{ mM}$

GLUT-2
 $K_M = 15-20 \text{ mM}$

GLUT-1

normale Blutzucker 4-8 mM

GLUT-1

GLUT-3

$K_M = 1 \text{ mM}$
alle Gewebe

Hexokinase

Grundversorgung

Glucokinase

Induktion

Glycolyse

AcCoA

FS

Glycogen

Leber

Bauchspeicheldrüse

Katecholamine: Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin

Neurotransmitter und Hormone

Synthese der Katecholamine

- Dopamin und Noradrenalin als Neurotransmitter in Nervenzellen
- Adrenalin und wenig Noradrenalin als Hormone im Nebennierenmark
Nebennierenmark = entwicklungsbedingt umgewandeltes sympathisches Ganglion; Stoffwechselwirkungen von Adrenalin und Noradrenalin weitgehend identisch;

Regulation der Adrenalin-Ausschüttung

Speicherung in Vesikeln → Nervenimpuls streß, psychisch, physisch → Depolarisation → Ca^{2+} -Einstrom → Exocytose

Wirkung des Adrenalins

- Bereitstellung von Substraten für Energiestoffwechsel: Glyco-Abbau
ähnlich Glucagon Gluconeogenese
Lipolyse
- Wirkung auf Herz- und glatte Muskulatur
- verschiedene Wirkungen auf unterschiedliche Gewebe/Organe wegen unterschiedlicher Rezeptortypen
Noradrenalin bindet bevorzugt an α -Rezeptoren
- Wirkung auf Glycolyse organspezifisch (verschiedene Isoformen der PFK2)
 - Hemmung der Glycolyse in Leber
 - Aktivierung der Glycolyse im Herzmuskel
 - Keine Wirkung auf Glycolyse im Skelettmuskel

β_2 -Blocker

Koronare Herzkrankheit → schlecht O_2 -Versorgung des Herzens
=> selektive β_1 -Blocker (keine Wirkung auf β_2 -Rezeptoren der Bronchien)

β_2 -Sympathomimetika

Asthma → erhöhter Tonus der Bronchialmuskulatur

=> β_2 -Erregung durch β_2 -Sympathomimetika → Weitstellung (Dilatation) der Bronchien

Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer

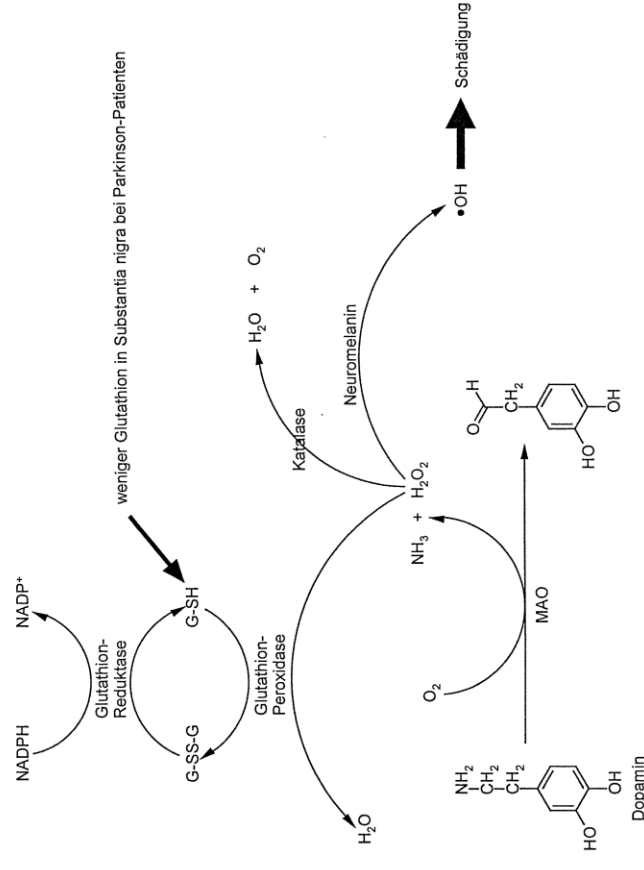
MAO Typ A

im ZNS → Abbau von Noradrenalin und Serotonin
=> Antidepressiva (zu wenig Serotonin bei Depression)

MAO Typ B

in Leber und Gehirn → Abbau von Dopamin

=> Parkinson (verursacht durch Degeneration dopaminerger Neurone in Substantia nigra)



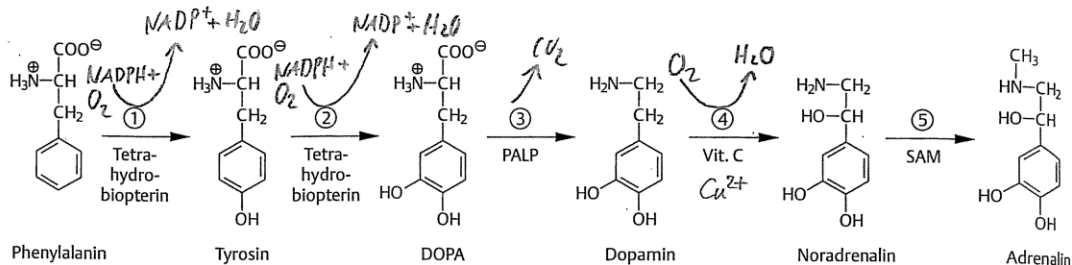


Abb. 8.26 Biosynthese der Katecholamine. Beteiligte Enzyme: (1) Phenylalaninhydroxylase; (2) Tyrosinhydroxylase; (3) Decarboxylase; (4) Dopaminhydroxylase; (5) N-Methyltransferase

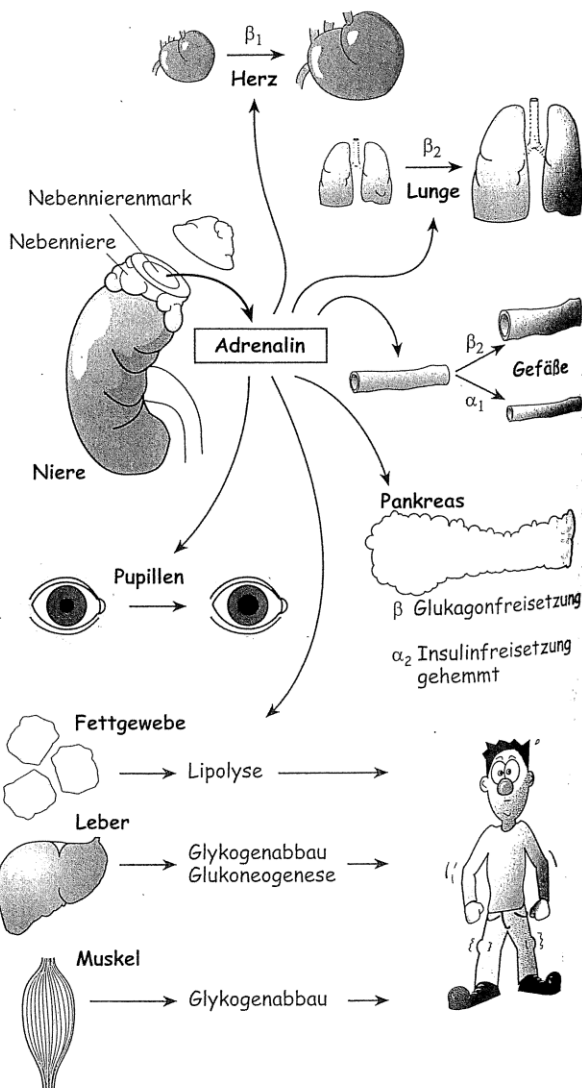


Abb. 8.27 Abbau des Adrenalin zu Vanillinmandelsäure

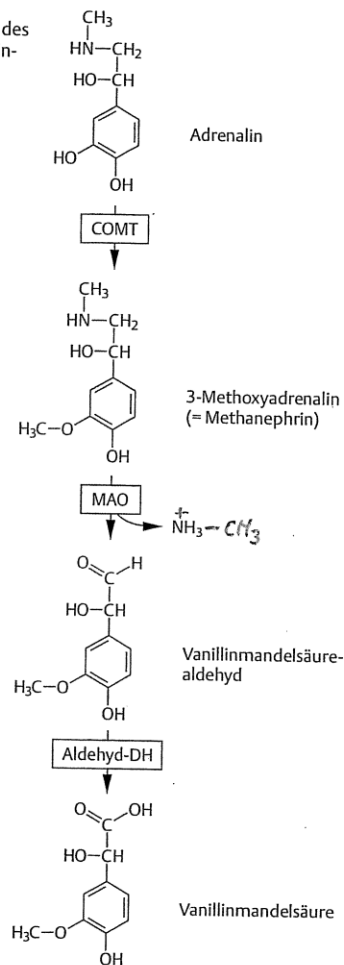


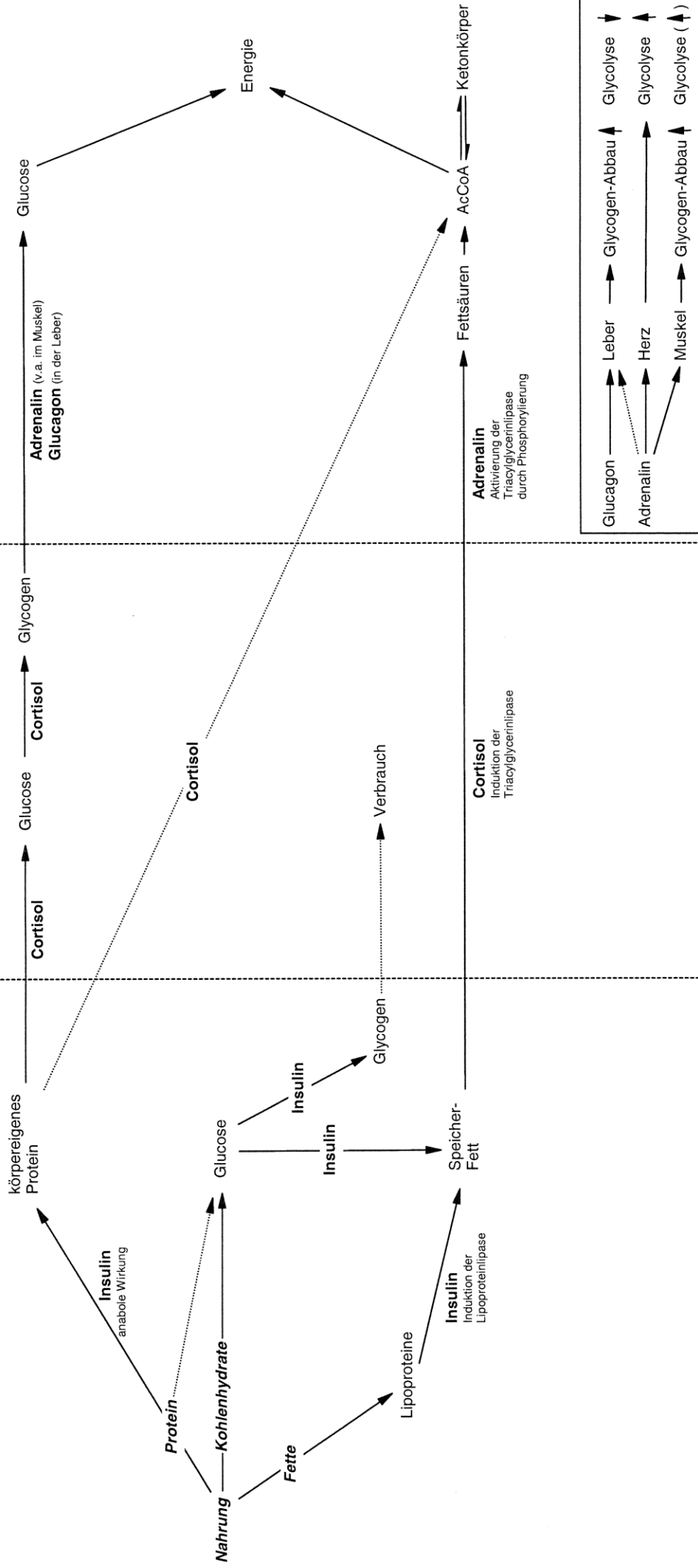
Tabelle 8.1 Die Rezeptoren der Katecholamine und ihre Wirkmechanismen

Rezeptor	aktivierte Proteine	second messenger	Wirkung
α_1 -Rezeptor	Phospholipase C G_q	es entsteht IP_3 und DAG	Glykogenolyse zur Substratbereitstellung Konstriktion der glatten Muskulatur
α_2 -Rezeptor	G_i -Proteine	cAMP-Konzentration wird erniedrigt	Hemmung der Insulinsekretion und der Lipolyse
β_1 -Rezeptor	G_s -Proteine	es entsteht cAMP	Stimulation des Herzens: Kontraktionskraft, Frequenz, AV-Überleitung und Blutdruck werden gesteigert Steigerung der Reninsekretion
β_2 -Rezeptor	G_s -Proteine	es entsteht cAMP	Glykogenolyse und Steigerung der Insulinsekretion Lipolyse zur Substratbereitstellung Dilatation der glatten Muskulatur
β_3 -Rezeptor	G_s -Proteine	es entsteht cAMP	Lipolyse zur Substratbereitstellung

Nach Nahrungsaufnahme:
Anlegen von Glycogen- und Fett-Speichern

Hugner:
Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels,
Anlegen von Glycogenspeichern,
permissive Wirkung für Fettmobilisierung

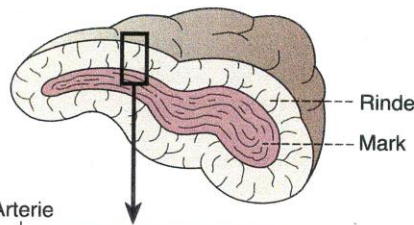
Arbeit:
Mobilisierung der Speicher



In geselliger Runde wird ein Mammut versepeist.

Am nächsten Morgen:
Das Frühstück ist noch nicht erfunden.
Hungrig aber gut gelaunt begibt man sich
auf Nahrungssuche.

Eine Mammutherde taucht auf,
die Jagd beginnt.



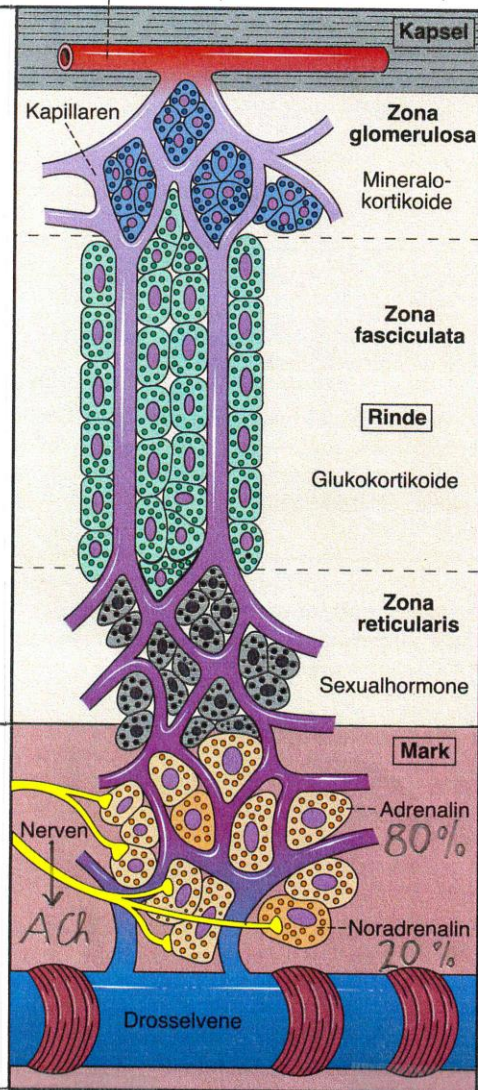
Coelom-Epithel
(Mesoderm)

↓
Rinde

Neuralliste
(Neuroektoderm)

↓
Sympathikoblasten

↓
Mark-Zellen



Aldosteron

Cortisol

DHEA-Sulfat
DHEA
Androstendion

Tyrosin

Noradrenalin

Adrenalin

Induktion

Plazenta

CRH

fetale Hypophyse

ACTH

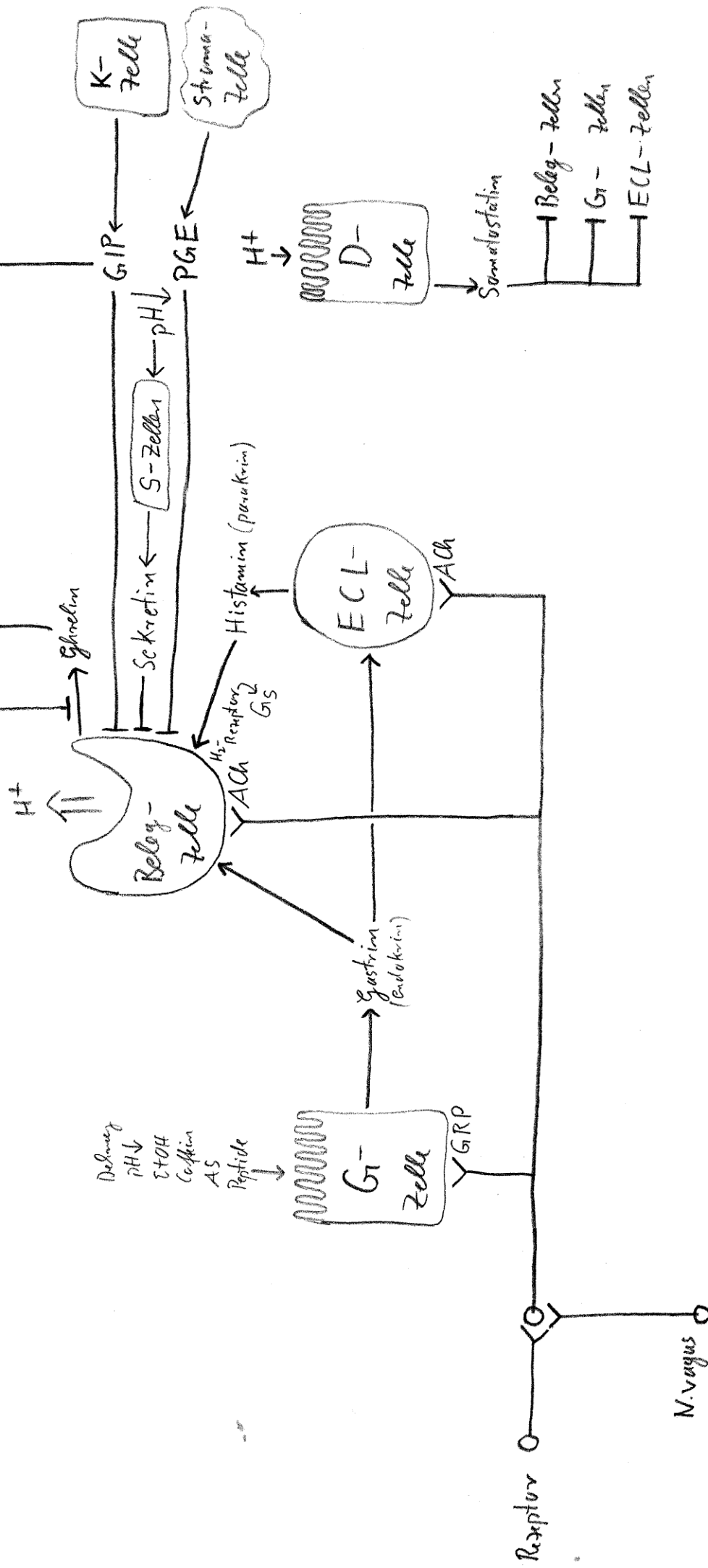
Wachstum der fetalen Zone z.w. Mark u. Rinde (NN bei Geburt so groß wie adult)

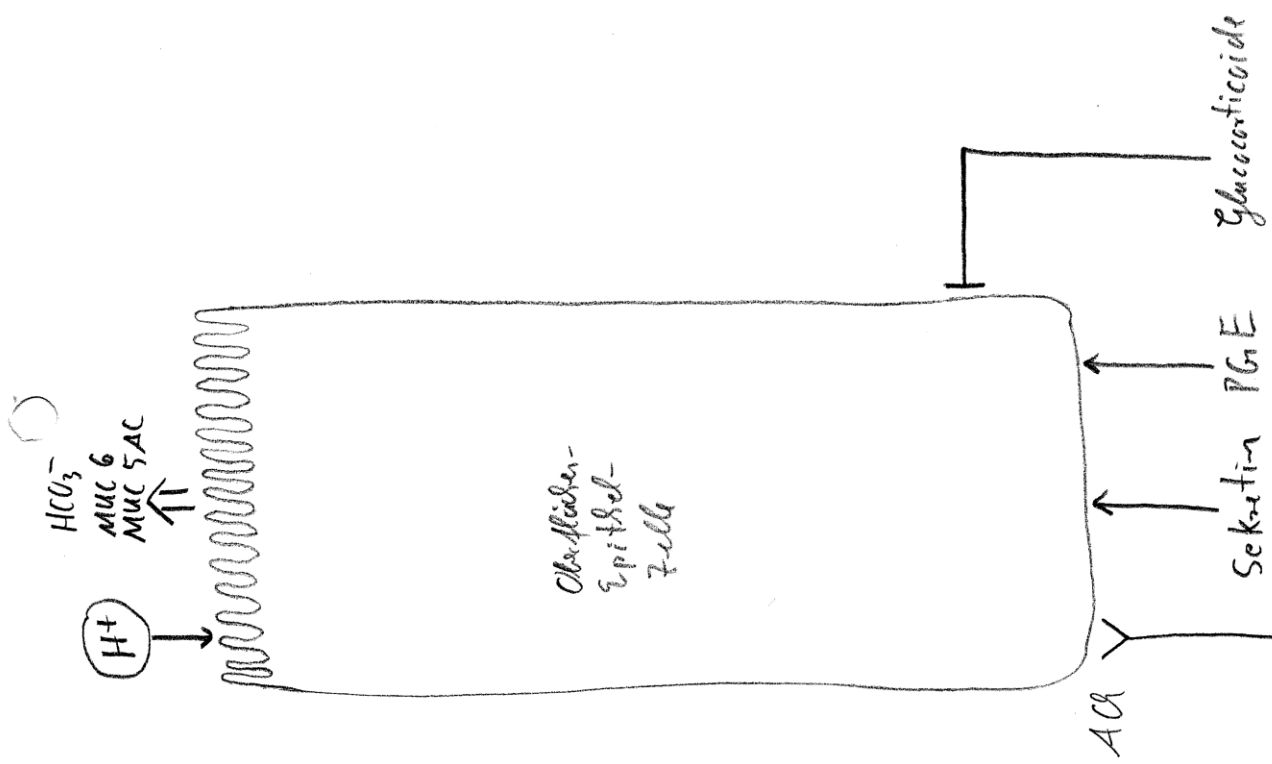
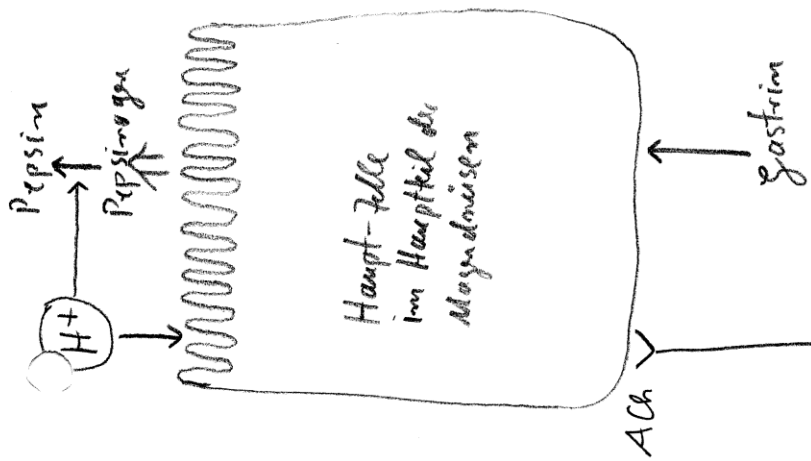
DHEA-S (Dehydroepiandrosteron-Sulfat)

Plazenta (Aromatase)

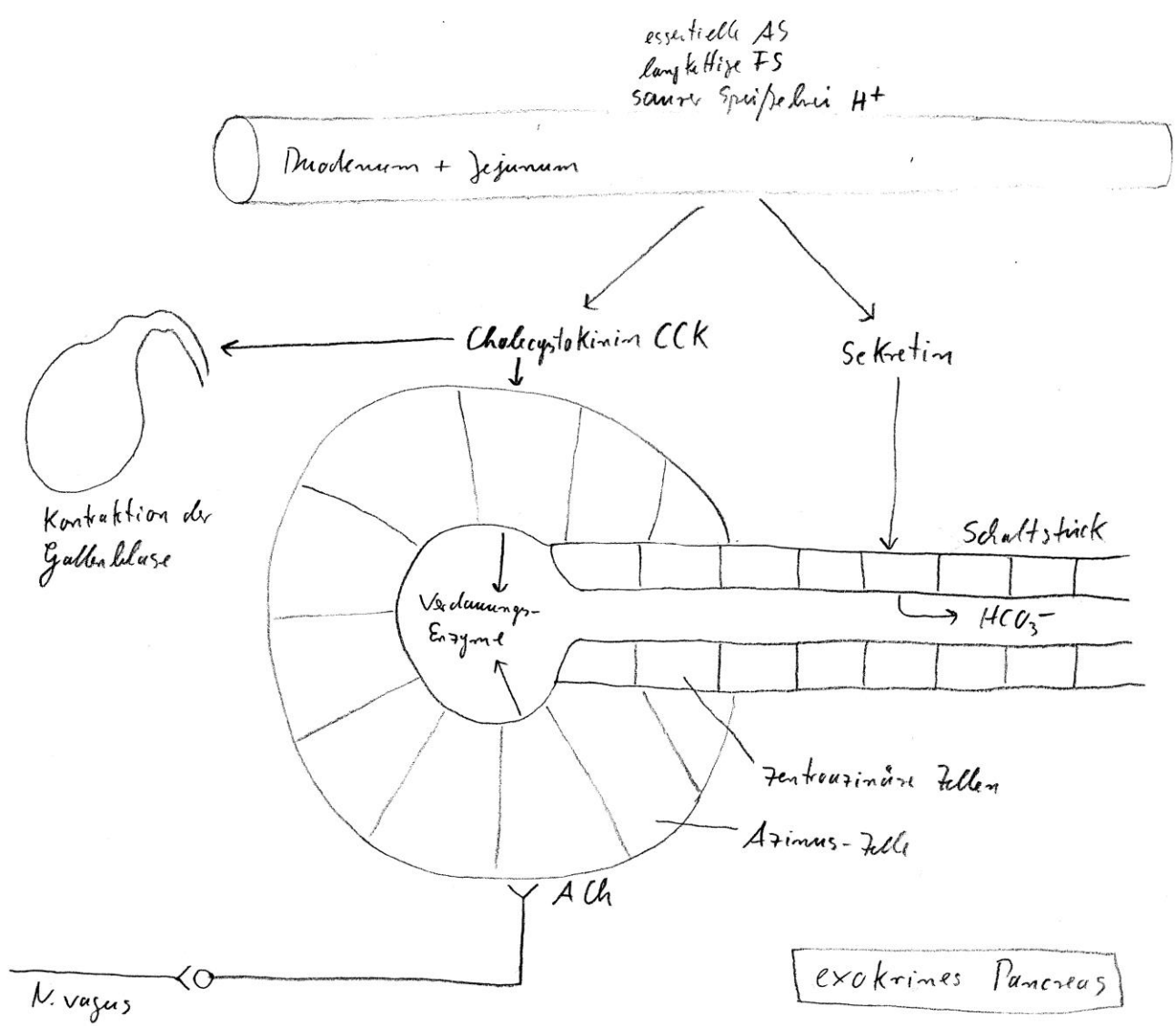
Estradiol → Wachstum des Uterus / Brustdrüsen

S-Zellen: Dünndarm

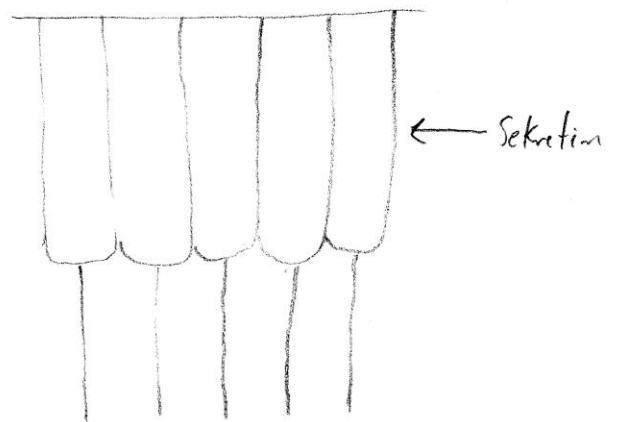




N. vagus



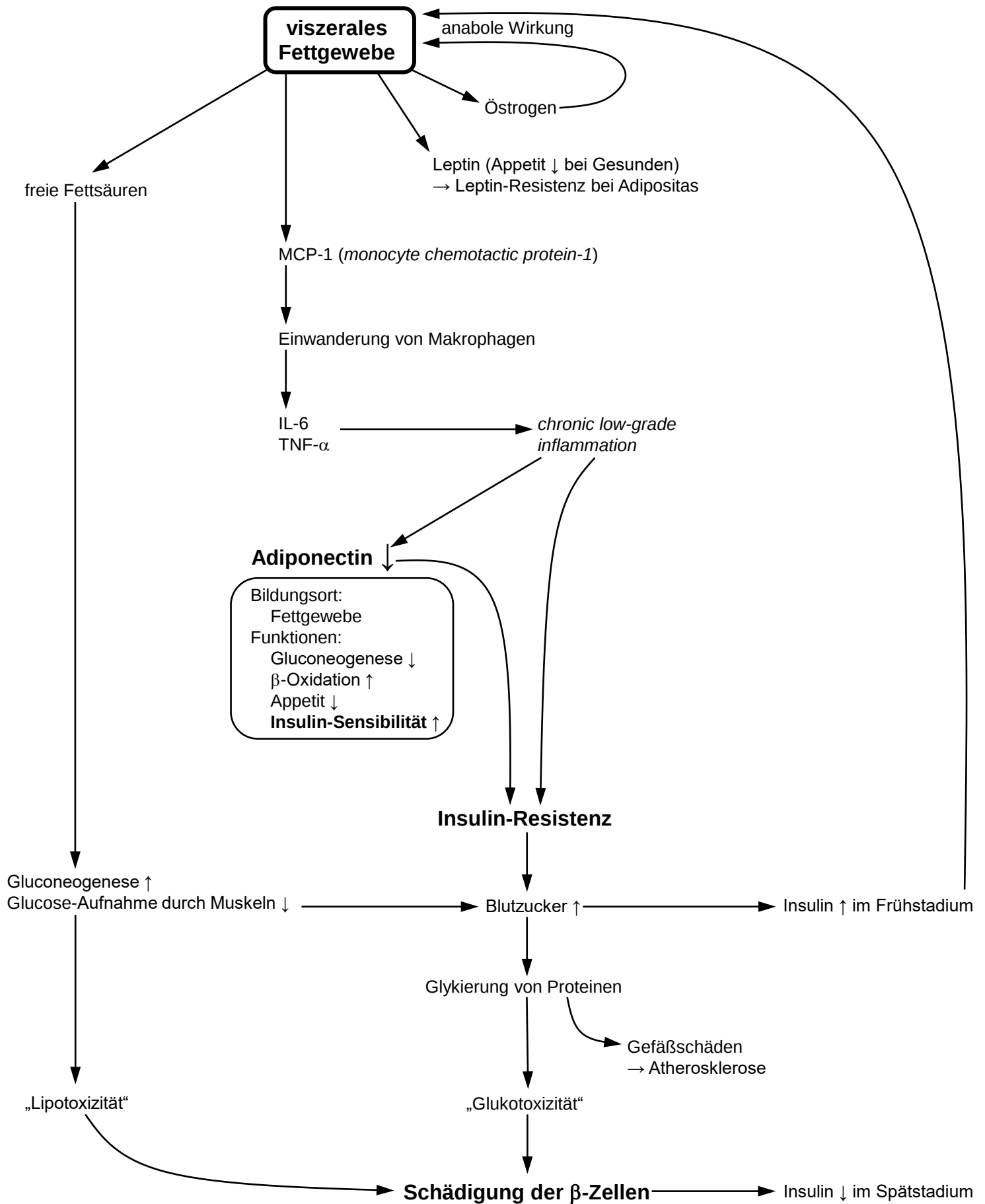
Cholangiozyten im
größeren Gallengängen



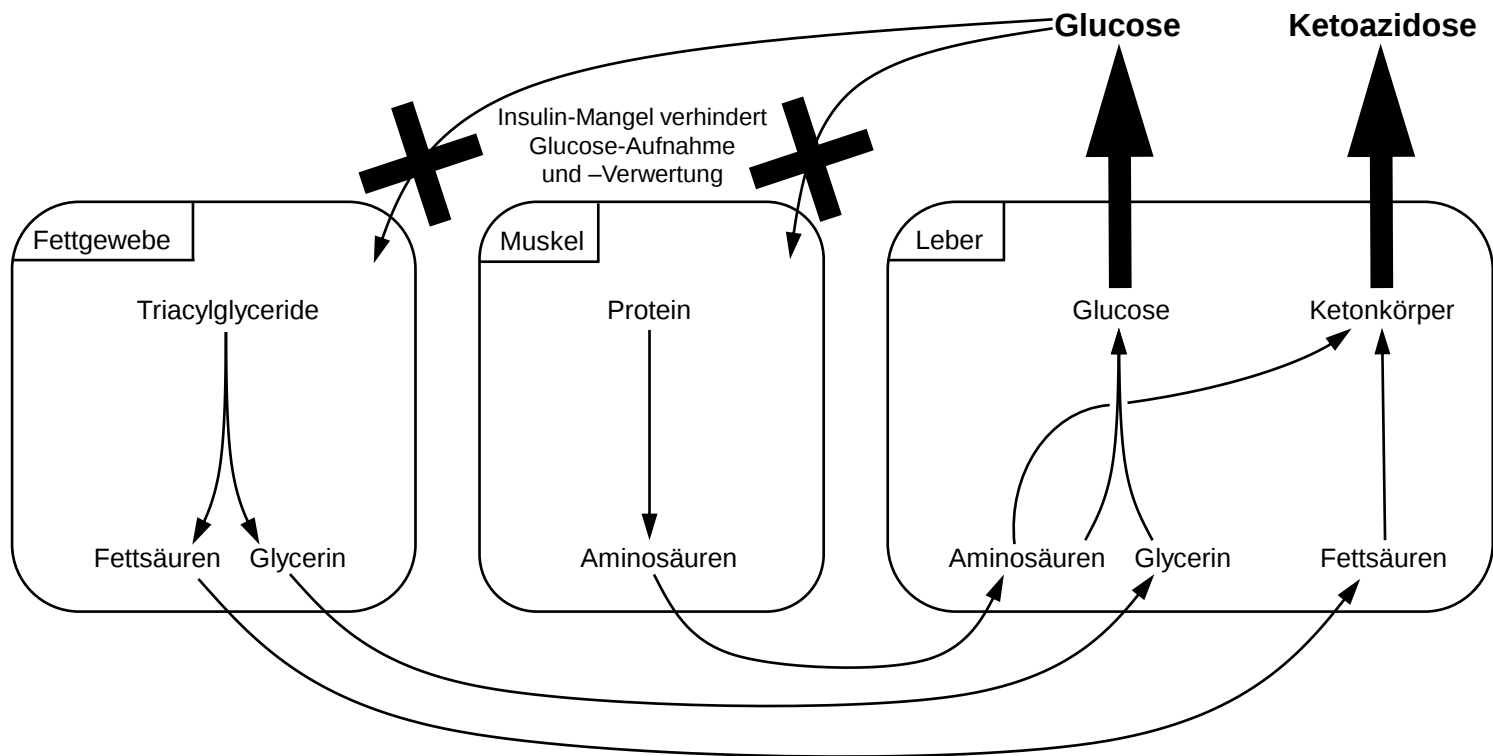
Primär-Filidum
(9+2 oder Basalkörper
nicht beuglich)
↓
Analyse der Gallen-
Fließeigenschaften und
-Zusammensetzung

↓
 H_2O
Mucine
 HCO_3^-

Pathogenese des Insulin-Mangels bei Adipositas

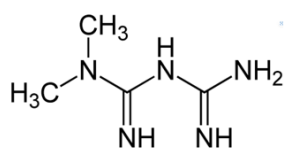


Relativer oder absoluter Insulin-Mangel → Hungerstoffwechsel trotz Adipositas

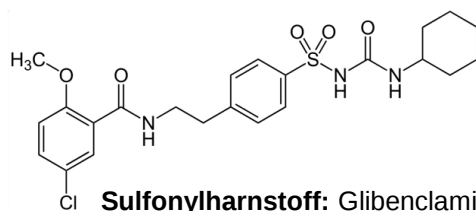


Antidiabetika

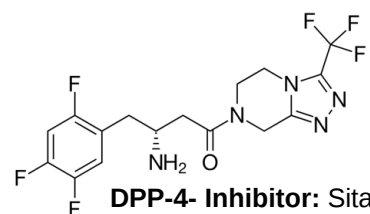
Wirkstoffgruppe	Wirkmechanismus	Kommentar
Beispiele		
Biguanide Metformin <i>Darreichung: oral</i>	Nicht vollständig verstanden, u.a.: - Hemmung der mitochondrialen Glycerin-3-phosphat-Dehydrogenase - Hemmung des Komplexes I der Atmungskette - Aktivierung der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK) → Gluconeogenese ↓	NW: gastrointestinale Beschwerden, Gewichtsabnahme, Laktatazidose-Risiko ↑ (selten, aber gefährlich → Absetzen vor OP) Gilt als erste Wahl für die medikamentöse Diabetes-Behandlung.
Sulfonylharnstoffe und Glinide Glibenclamid, Nateglinid <i>Darreichung: oral</i>	Hemmung des ATP-abhängigen K ⁺ -Kanals (Nachahmung einer erhöhten ATP-Konzentration) → Insulinsekretion ↑	NW: Hypoglykämie-Risiko ↑, Gewichtszunahme Inzwischen weitgehend obsolet, trotzdem immer noch beliebtes Beispiel zur Illustration des Wirkmechanismus eines oralen Antidiabetikums
GLP-1-Agonisten Semaglutid = „ Abnehmspritze “, Liraglutid, Dulaglutid, Exenatid <i>Darreichung: subkutan</i>	Inkretin-Mimetika → direkte Aktivierung des GLP1-Rezeptors → Glucose-abhängige Insulinsekretion ↑ → Glucagonsekretion ↓ → Hungergefühl ↓	NW: gastrointestinale Beschwerden (v.a. Magenentleerungsstörung), Gewichtsabnahme
Duale GLP-1/GIP-Agonisten Tirzepatid = „ neue Abnehmspritze “ <i>Darreichung: subkutan</i>	Inkretin-Mimetika → direkte Aktivierung des GLP-1- und GIP-Rezeptors → Glucose-abhängige Insulinsekretion ↑ → Glucagonsekretion ↓ → Hungergefühl ↓	NW: gastrointestinale Beschwerden, Gewichtsabnahme EU-Zulassung Sept. 2022
DPP-4-Inhibitoren Sitagliptin, Saxagliptin <i>Darreichung: oral</i>	Hemmung der körpereigenen Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4). Diese inaktiviert GLP-1 und mit geringerer Effizienz auch GIP durch Abspaltung der beiden N-Terminalen Aminosäuren.	NW: gastrointestinale Beschwerden (weniger ausgeprägt als bei GLP-1-Agonisten)
SGLT-2-Inhibitoren Empagliflozin, Dapagliflozin <i>Darreichung: oral</i>	Hemmung des Na ⁺ -Glucose-Co-Transporters 2 (SGLT-2) im proximalen Tubulus der Niere → Glucose-Ausscheidung mit dem Harn ↑	NW: Harnwegsinfekte (wegen erhöhter Glucose-Konzentration im Harn), Ketoazidose (selten) Aufgrund kardioprotektiver Wirkung (Mechanismus unbekannt) auch zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Nicht-Diabetikern



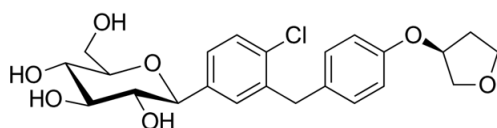
Biguanid: Metformin



Sulfonylharnstoff: Glibenclamid



DPP-4- Inhibitor: Sitagliptin

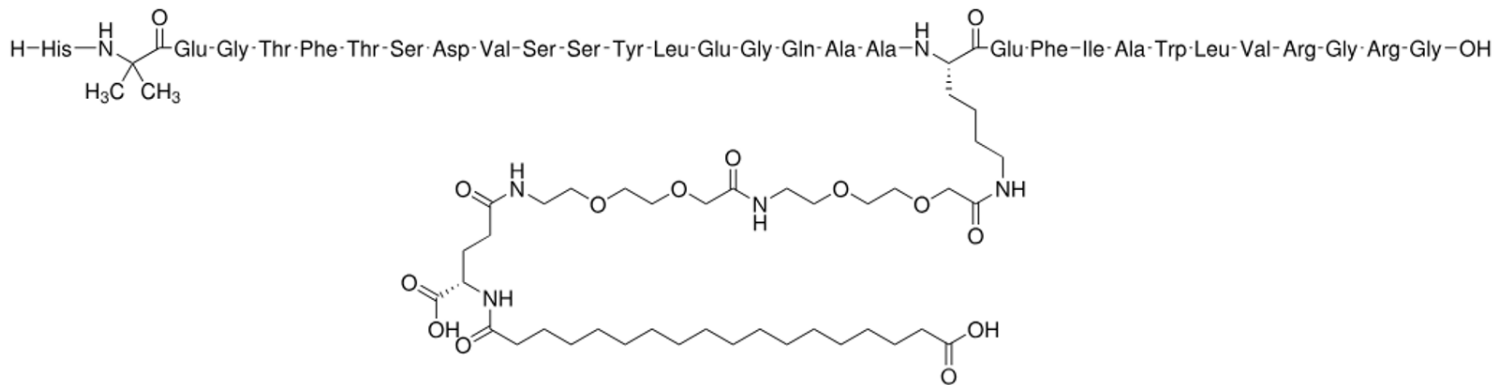


SGLT-2-Inhibitor: Empagliflozin

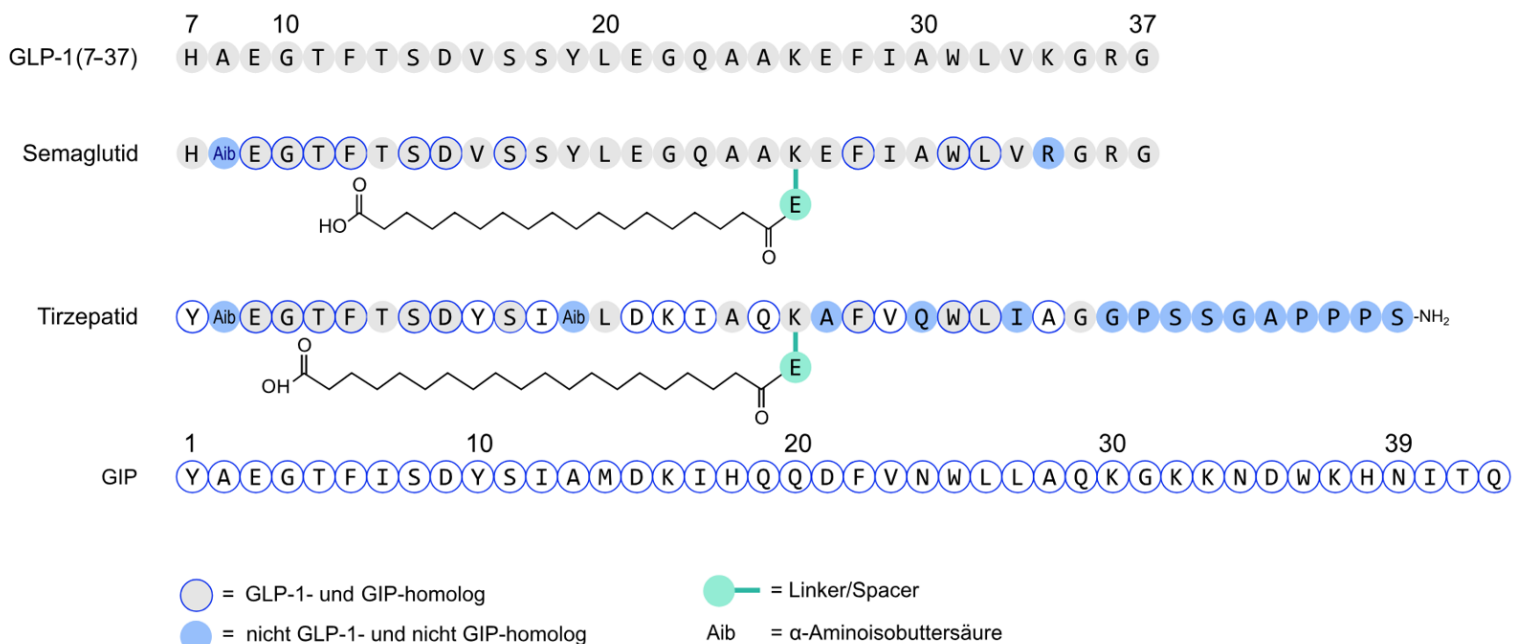
Der **GLP-1-Agonist** Exenatid ist als erster Vertreter der Wirkstoffklasse ein synthetisch hergestelltes Polypeptid aus 39 Aminosäuren, das dem Toxin Exendin-4 im Gift der Gila-Krustenechse entspricht; die Aminosäure-Sequenz ist zu 53% identisch mit dem humanen GLP-1



https://de.wikipedia.org/wiki/Gila-Krustenechse#/media/Datei:Reticulate_Gila_Monster.jpg. Abgerufen am 11.05.2024.



GLP-1-Agonist: Semaglutid



https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/06/Tirzepatide%2BSemaglutide_vs._GLP-1_GIP.svg. Abgerufen am 12.05.2024.

Dualer GLP-1/GIP-Agonist: Tirzepatid