Neue Medikamente für Diabetiker

Zu den gefürchteten Auswirkungen der Zuckerkrankheit gehören schwere Durchblutungsstörungen. Doch besteht Grund zur Hoffnung: Zukünftig könnten Medikamente Diabetiker vor Erblindung, Nierenversagen und Amputationen bewahren.

Von Bernard Lévy

Diabetikern wird stets eingeschärft, dass sie alles tun müssen, um ihren Blutzuckerspiegel im Normalbereich zu halten. Unweigerlich drohen sonst Gefäßveränderungen und Durchblutungsstörungen, die lebenswichtigen Organen schwer schaden. Gewöhnliche Alterungsprozesse der Adern treten bei diesen Patienten stark beschleunigt auf. Viele von ihnen erblinden, viele verlieren Gliedmaßen, oft versagen Nieren oder Herz. Die Forschung versteht inzwischen immer besser, warum überhöhte Blutzuckerwerte solche Wirkungen haben. Sie arbeitet an Medikamenten, die den fatalen Prozessen entgegenwirken.

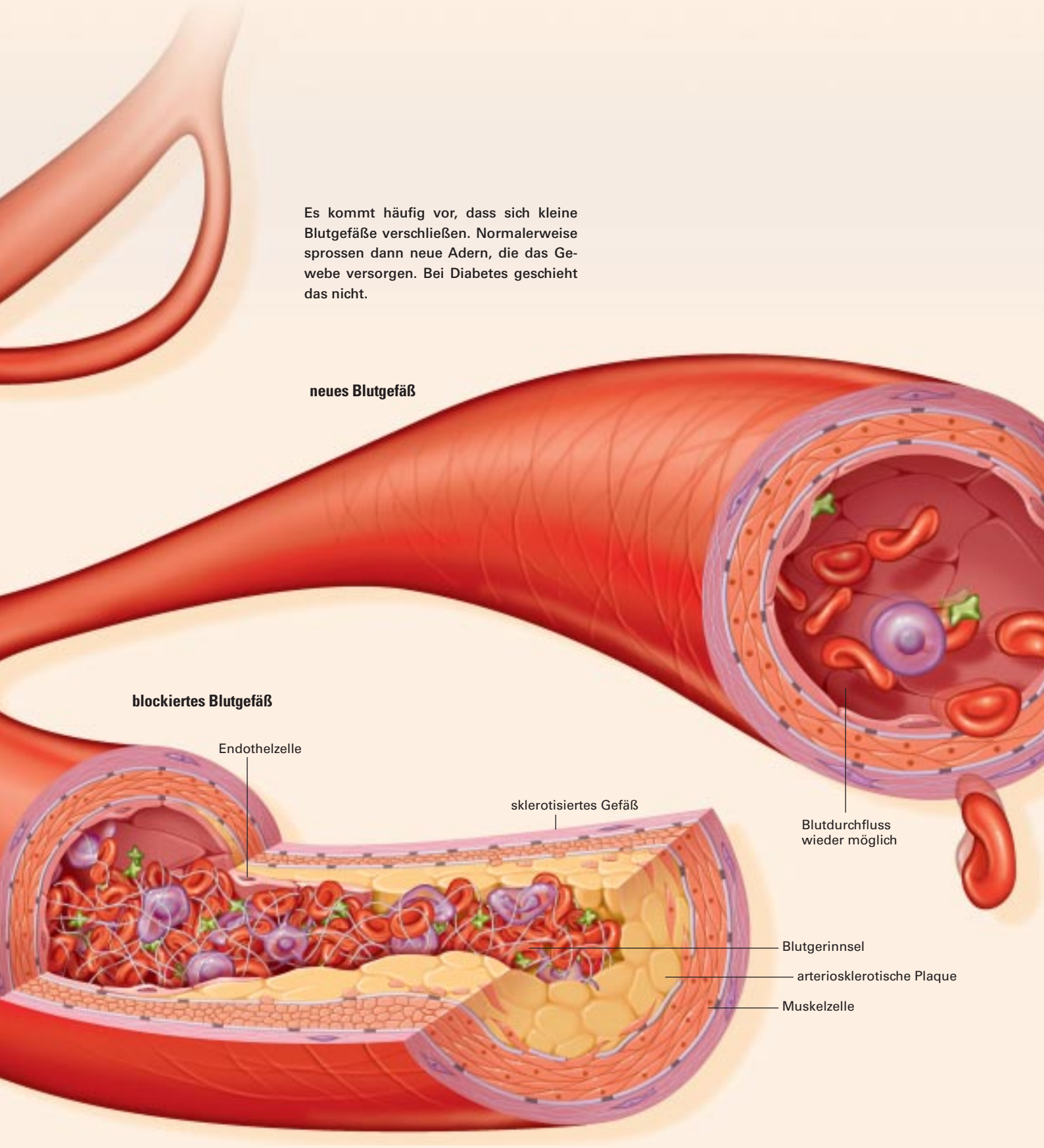
Die Zahl der Menschen mit Diabetes mellitus wächst derzeit auf allen Erdteilen Besorgnis erregend. Das geht vor allem auf jene Diabetesform zurück, die durch unseren modernen Lebensstil begünstigt wird – auf den früher Altersdiabetes genannten Typ, der aber zunehmend auch junge Menschen, sogar schon Kinder, heimsucht. Schätzungsweise 195 Millionen Zuckerkranke dürfte es heute auf der Welt geben, sechsmal mehr als noch vor 15 Jahren. Die Internationale Diabetesföderation (IDF) rechnet mit etwa 330 Millionen im Jahr 2025. Experten sprechen inzwischen von einer Epidemie, die immer mehr Weltregionen erfasst. Längst weisen nicht mehr nur die Industrieländer in Europa und Nordamerika erschreckend hohe Zahlen Diabeteskranker auf. Denn auch in vielen Staaten Asiens, etwa in Indien, aber auch in Ostasien, steigt der Anteil Betroffener dramatisch. Längst hat die Diabeteswelle die Entwicklungsländer erfasst.

Deutschland zählt mit vier oder fünf Millionen Erkrankten – je nach Quelle – zu den europäischen Ländern mit der höchsten Diabeteshäufigkeit. Experten schätzen, dass die Dunkelziffer nochmals 1,5 Millionen ausmacht. Das würde bedeuten, dass hier zu Lande jeder Achte zuckerkrank ist. Weitere rund drei Millionen haben bereits einen gestörten Zuckerstoffwechsel, sind aber noch nicht krank. Der zunehmende Prozentsatz Zuckerkranker geht zum Teil zwar auch auf die Alterung der Bevölkerung zurück. Doch auch die Lebensgewohnheiten haben großen Einfluss, vor allem die zu energiereiche Ernährung und der Bewegungsmangel.

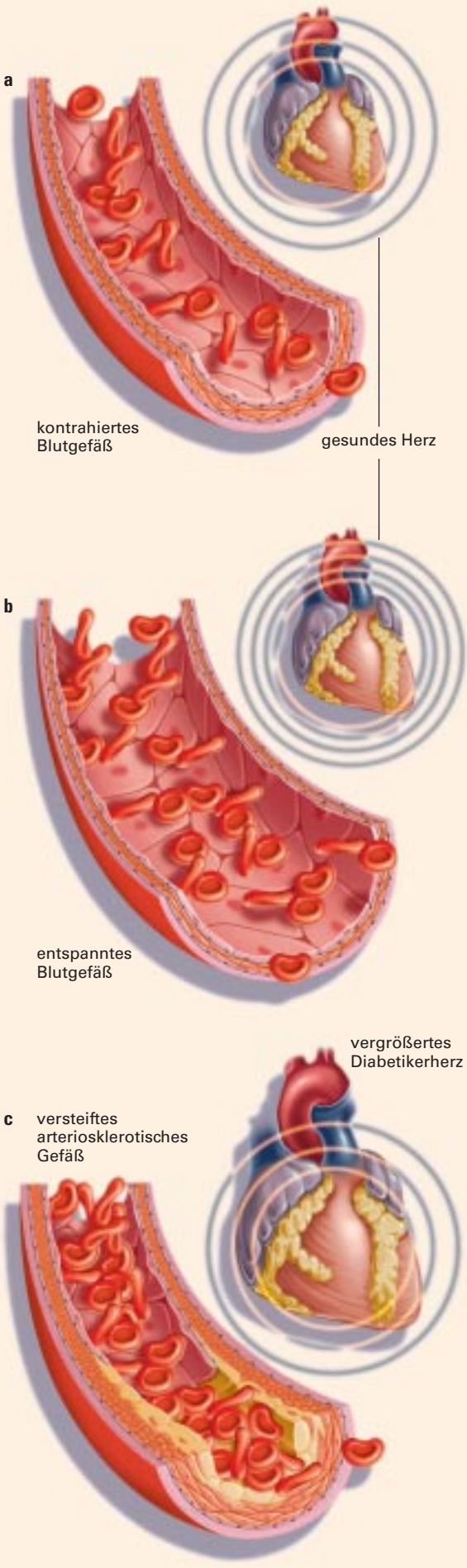
Als schwere Stoffwechselkrankheit, die den Zucker-, Protein- und Fettstoffwechsel beeinträchtigt, verursacht Diabetes mellitus in den meisten Industrieländern heute jeden vierten Todesfall – in der Regel bedingt durch Gefäßkomplikationen und infolgedessen Herzinfarkt, Herzschwäche oder Schlaganfall. In den westlichen Ländern ist der Diabetes zudem die häufigste Ursache für Erblin- ▷

ALLE GRAFIKEN: DELPHINE BAILLY

Es kommt häufig vor, dass sich kleine Blutgefäße verschließen. Normalerweise sprossen dann neue Adern, die das Gewebe versorgen. Bei Diabetes geschieht das nicht.



Herzerweiterung



Gesunde Gefäße passen sich der Blutdurchflussmenge an, indem sie ihr Lumen verändern, das heißt sich bedarfsgerecht kontrahieren und erweitern. So muss das Herz nicht gegen einen unmäßigen Widerstand arbeiten. Der Blutdruck bleibt selbst bei hohem Sauerstoffbedarf der Gewebe etwa gleich (a und b).

Verlieren die Gefäßwände eines Zuckerkranken ihre Elastizität, weil sie verkalken und das Kollagen durch Zuckereinlagerung versteift, pumpt das Herz gegen einen beträchtlich erhöhten Widerstand an. Zum Ausgleich wird insbesondere die linke Hauptkammer größer (c).

▷ dungen, Amputationen und Nierenversagen.

Wieso aber nehmen die Blutgefäße bei einem erhöhten Blutzuckerspiegel Schaden? Warum versteifen ihre Wände, warum bilden sich arteriosklerotische Ablagerungen, warum treten Mangeldurchblutungen auf? Was ist überhaupt ein Diabetes und wie entsteht die Krankheit? Zunächst dazu einige medizinische Grundlagen:

Zucker ist für den Energiestoffwechsel des Körpers unentbehrlich. Hauptsächlich in Form von Traubenzucker – Glukose – nehmen die Zellen ihn aus dem Blut auf. Auch andere Zucker in der Nahrung sowie größere Kohlenhydrate wie Stärke erscheinen letztlich als Glukose im Blut. Sobald nach einer Mahlzeit der Blutzuckerspiegel ansteigt, registrieren das spezielle Zellen der Bauchspeicheldrüse (die B-Zellen, früher Beta-Zellen, in den Langerhans-Inseln). Sie geben daraufhin das Hormon Insulin ins Blut ab, und dieses Hormon veranlasst Leber-, Muskel- und Fettgewebezellen, Glukose aufzunehmen. Ob diese nun den Zucker sogleich verbrennen oder für später speichern – Insulin sorgt dafür, dass sich der Zuckergehalt im Blut schnell wieder normalisiert.

Gleiche Symptome bei beiden Diabetestypen

Bei einem Diabetes mellitus funktioniert dieser Vorgang nicht oder unzureichend. Der Zuckerstoffwechsel – Aufnahme, Verwertung und Speicherung von Glukose – ist grundlegend gestört. Anfänglich nach dem Essen, später ständig, bleibt der Blutzuckerspiegel höher als normal. Bei gesunden Menschen beträgt der Gehalt meist zwischen 80 und 100 Milligramm pro Deziliter Blut (0,8 bis 1 Gramm pro Liter). Bei Diabetikern kann er wesentlich höher sein, im Extrem sogar das Zwei- oder Dreifache betragen. Ab etwa 126 Milligramm pro Deziliter – gemessen im nüchternen Zustand – spricht man von einer Hyperglykämie (Überzuckerung) und einer Zuckerkrankheit. Bei etwa 180 Milligramm gelangt der Zucker auch in den Urin. Diabetes mellitus, ein schon im Altertum diagnostiziertes Leiden, bedeutet griechisch-lateinisch »süßer Durchfluss« (Zuckerharnruhr).

Bemerkbar machen kann sich die Erkrankung anfangs etwa durch Mattigkeit und Müdigkeit, Heißhungerattacken, vermehrten Harndrang und unstillbaren

IN KÜRZE

▶ Zu den **gefürchteten Spätfolgen** von Diabetes mellitus gehören Erblindung, Nierenversagen und abgestorbene Gliedmaßen sowie auch Herzversagen und Schlaganfall. Zurückzuführen sind sie auf Gefäßschäden, die auf Stoffwechselstörungen bei überhöhtem Blutzuckergehalt beruhen.

▶ Mehrere Phänomene – **versteifende Adern, arteriosklerotische Ablagerungen, mangelhafte Erneuerung von Blutgefäßen** – tragen zu den Spätfolgen bei. Im Grunde altern die Gefäße einfach viel zu schnell.

▶ Gegen einige Auswirkungen entwickeln Forscher bereits Medikamente. Solche **Wirkstoffe könnten helfen**, die Adern elastisch und »jung« zu erhalten.

starken Durst. Trotz gleicher Symptome kann sie zwei ganz verschiedene Ursachen haben. Entsprechend unterscheiden Mediziner zwei Diabetestypen. Den Typ 1 bezeichnen sie traditionell als juvenilen oder insulinpflichtigen Diabetes, den Typ 2 als Altersdiabetes oder nichtinsulinpflichtigen Diabetes, auch wenn die Namen die Situation nicht immer völlig treffen. Sie geben aber Auskunft über den unterschiedlichen Hintergrund der Krankheit.

Diabetiker vom Typ 1 bilden kein oder fast kein Insulin mehr, weil die betreffenden Zellen der Bauchspeicheldrüse zerstört sind. Es handelt sich um eine Autoimmunkrankheit: Das eigene Immunsystem greift diese Zellen an. Der Diabetes Typ 1 tritt oft schon in jungen Jahren, mitunter bereits im Kindesalter, in Erscheinung. Diese Menschen müssen fortan regelmäßig Insulin spritzen. Nicht einmal jeder zehnte Diabetiker gehört in diese Gruppe. Auch ist ihr Anteil in der Bevölkerung weit gehend stabil, ganz im Gegensatz zum Typ 2.

Bei dieser zweiten Gruppe, rund 90 Prozent der heutigen Diabetiker, bildet die Bauchspeicheldrüse noch Insulin – zumindest noch über einige Jahre. Aber die Körperzellen reagieren auf das Hormon zu schwach. Mediziner sprechen von Insulinresistenz. Der Blutzuckerspiegel ist darum trotz Insulin zu hoch, obwohl der Organismus zunächst oft besonders viel davon bereitstellt im Versuch, den Wert zurückzuregeln. Allerdings erschöpfen sich die Hormonzellen der Bauchspeicheldrüse vielfach mit der Zeit. Dann benötigen auch diese Patienten Insulininjektionen.

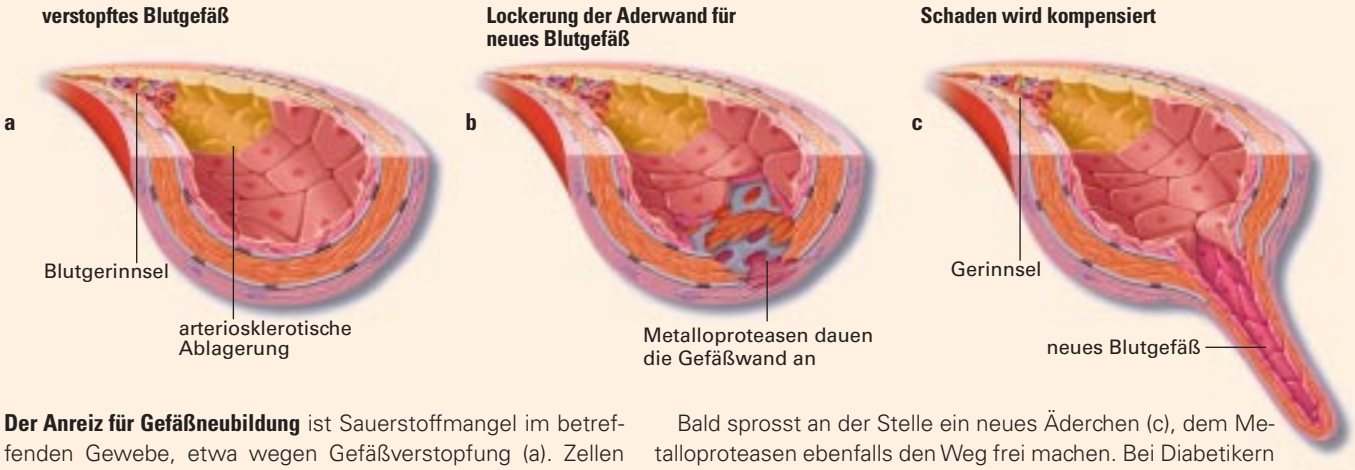
Der Typ-2-Diabetes scheint beim größeren Teil der Betroffenen mit Übergewicht zusammenzuhängen. Etwa 80 Prozent dieser Diabetiker sind zu dick. Bei Fettleibigkeit tritt die Krankheit oft schon um das 40. Lebensjahr herum auf. Neuerdings gibt es erschreckende Meldungen über zunehmenden Alterszucker bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen. Das steigende Durchschnittsgewicht der Menschen in vielen Ländern könnte nach Ansicht mancher Experten erklären, wieso die Zahl Zuckerkranker so drastisch wächst.

Warum aber prädestiniert Dicksein für Diabetes? Warum sprechen die Körperzellen bei Übergewicht schlechter auf Insulin an, selbst wenn das Hormon in normalen oder sogar erhöhten Mengen gebildet wird? Es sieht so aus, als würden viele Zellen ihre Energie nun vornehmlich von den im Fettgewebe gespeicherten Fettsäuren beziehen, welche ja reichlich zur Verfügung stehen. Besonders die Muskulatur mit ihrem hohen Energiebedarf bedient sich dort. Überschüssigen Zucker nehmen die Zellen nun erst gar nicht auf. Er reichert sich dann im Blut an.

Wie eine Insulinresistenz entsteht, ist auf molekularer Ebene noch nicht völlig geklärt. Es gibt allerdings Hinweise, dass das Fettgewebe übergewichtiger Diabetiker Zytokine (lokale Wirkstoffe) bildet und dass diese Moleküle die Substanz Adiponectin hemmen. Adiponectin aber macht Zellen für Insulin empfindlich.

Gleich welcher Diabetestyp – die hohe Glukosekonzentration im Blut hat für die Adern auf Dauer verheerende Folgen. Dabei kommen mehrere Phänomene zusammen. Durch Verfestigung der Kollagenfasern verlieren die Arterienwände ihre Elastizität, ihre Geschmeidigkeit. ▷

Ein neues Blutgefäß entsteht



Der Anreiz für Gefäßneubildung ist Sauerstoffmangel im betreffenden Gewebe, etwa wegen Gefäßverstopfung (a). Zellen der inneren Aderwand erzeugen Wachstumsfaktoren sowie Enzyme – Metalloproteasen –, mit denen sie die Wand des Gefäßes lokal auflösen (b).

Bald sprosst an der Stelle ein neues Äderchen (c), dem Metalloproteasen ebenfalls den Weg frei machen. Bei Diabetikern sind die Strukturen durch Verzuckerung der Moleküle zu fest geworden. Die Enzyme können sie nicht lockern. Das Gewebe geht an Sauerstoffmangel zu Grunde.

▷ Die innere Auskleidung der Adern, das Endothel, stellt die Produktion von Substanzen ein, die normalerweise Verengung und Erweiterung des Gefäßlumens steuern. Zugleich vermehren sich in der Gefäßwand die glatten Muskelzellen übermäßig. Auch lagern sich im Lumen der Adern Plaques aus Cholesterin und anderen Lipiden ab. Solche arteriosklerotischen Verengungen bedeuten ein Risiko für Gefäßverschlüsse. Des Weiteren verdichtet sich die extrazelluläre Matrix, die Substanz zwischen den Zellen der Gefäßwände: Hier lagert sich Kalzium ein, was zur Versteifung der Gefäßwände beiträgt.

Gestörter Cholesterinhaushalt

Zusätzlich weisen gerade Diabetiker, besonders bei schlecht eingestelltem Blutzuckerspiegel, oft eine erhöhte Konzentration von einigen Blutfetten auf – von Lipoproteinen geringer Dichte (LDL), »ungutem« Cholesterin. »Gutes« Cholesterin – Lipoproteine hoher Dichte (HDL) – ist bei ihnen oft in zu geringer Menge vorhanden. Das ist ungünstig, denn HDL transportiert Cholesterin in die Leber, wo es abgebaut wird. Bei zu niedrigem HDL-Spiegel entstehen an den Gefäßwänden vermehrt arteriosklerotische Plaques.

Zwar ist es an sich normal, dass sich im Alter in den Adern Ablagerungen bilden und dass die Gefäßwände allmählich steifer werden. Aber bei Diabetikern altern die Adern deutlich schneller. Deswegen zeigen sich Durchblutungsstörungen schon in viel früheren Jahren, und die Schäden sind massiver und allgemeiner. Zum Beispiel haben gesunde Frauen vor den Wechseljahren selten solche Erscheinungen, während Diabetikerinnen manchmal schon früh heftige Gefäßprobleme dieser Art bekommen.

Auch Kalziumeinlagerungen in Arterien sind bei Diabetikern häufiger als normal. Verkalkungen können sich bei Zuckerkrankheit sowohl in den arteriosklerotischen Plaques innen an den Gefäßwänden finden als auch in der mittleren Schicht der Gefäßwand, wo Muskelzellen und Kollagenfasern liegen. Fatalerweise entwickeln sich beim Diabetiker arteriosklerotische Defekte nicht nur in den großen zentralen Arterien, sondern auch an der Körperperipherie, so besonders in den Beinen, und selbst in feinen Adern.

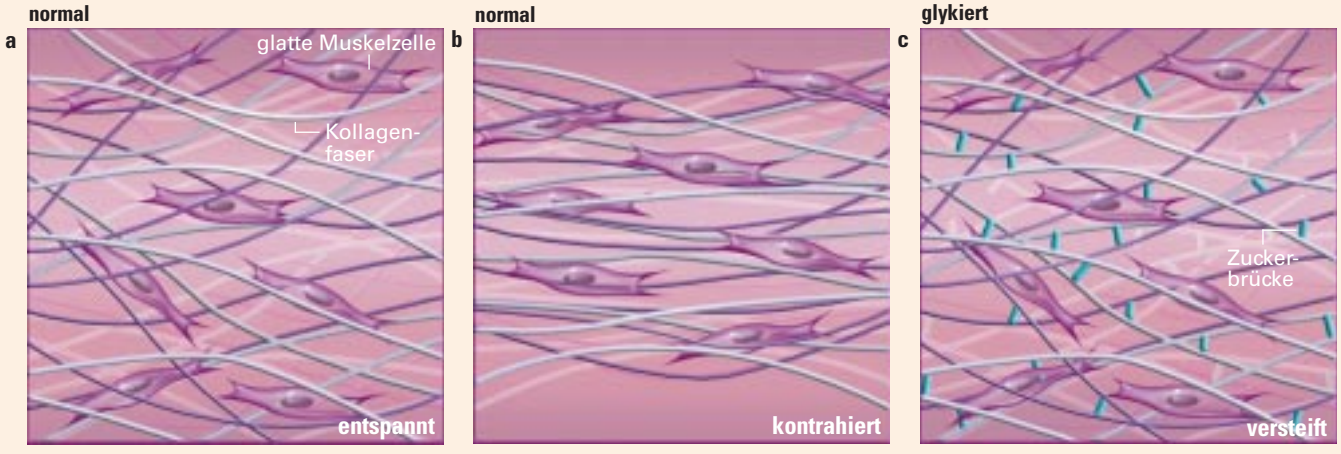
Vor einigen Jahren wiesen die Arbeitsgruppen von Alain Rivard an der Medizinischen Fakultät der Tufts-Universität in Boston (Massachusetts) und Jeffrey Isner an der Duke-Universität in Durham (North Carolina) in Studien an diabetischen Mäusen einen verheerenden Sachverhalt in diesem Zusammenhang nach: Ein Wachstumsfaktor (der *vascular endothelial growth factor*, VEGF) ist in der minderdurchbluteten Muskulatur zu wenig vorhanden. Das aber hat zur Folge, dass die schadhaften, zu wenig durchlässigen und irgendwann blockierten feinen Adern nicht wie bei gesunden Menschen durch neue ersetzt werden.

Bei ausgeprägten Gefäßschäden dieser Art erhält das von den Adern versorgte Gewebe nicht genug, schlimmstenfalls gar keinen Sauerstoff. (Mediziner sprechen bei mangelnder Durchblutung eines Organs oder Körperteils wegen Gefäßverengungen oder -blockade von einer Ischämie.) Zunächst treten eher geringfügige Symptome auf: zum Beispiel kalte Füße und Wundheilungsstörungen, auch Schwierigkeiten, längere Strecken schmerzfrei zu gehen. Später aber können kleine Wunden zu chronischen Geschwüren werden. Bildet sich gar eine diabetische Gangrän, ein Gewebszerfall (Brand) mit schwerer Infektion, ist wegen der Sepsisgefahr eine Amputation des abgestorbenen, nekrotischen Glieds häufig unumgänglich. Von den in Deutschland jährlich zirka 44 000 Amputationen an den unteren Extremitäten betreffen rund 30 000 – etwa 70 Prozent – Diabetiker.

Die Augenschäden haben andere Ursachen. In der Netzhaut besteht bei Diabetes, anders als in den peripheren Gefäßen, nicht ein Mangel, sondern ein Übermaß an Wachstumsfaktoren für neue Äderchen. Oftmals sprießen sie vor allem in einem Bereich rund um die Zone schärfsten Sehens (um eine zentrale minderdurchblutete Region). Blutungen, Netzhautablösungen und Flüssigkeitsansammlungen unter der Netzhaut gefährden dann das Augenlicht. Jährlich erblinden in Deutschland etwa 2000 Diabetiker. Aber auch ohne solche Netz-

Versteifte Arterienwände

Kollagenfasern verleihen der Aderwand die nötige Elastizität, um sich zu kontrahieren und zu entspannen (a und b). Bei Verzuckerung – Glykierung – vernetzen sich die Fasern miteinander über Zuckerbrücken und werden unbeweglich (c).



hautkomplikationen kann das Sehvermögen beim Diabetiker leiden, denn Zuckerablagerungen können die Augenlinse trüben. Dieses wichtige Phänomen, bei dem sich Zuckermoleküle an Linsenproteine anheften – Fachleute bezeichnen es als Glykierung (»Verzuckerung«) –, werde ich weiter unten noch eingehender darstellen.

Insulin als fataler Wachstumsfaktor

Defekte an Blutgefäßen nennen Mediziner Angiopathien – entsprechend heißen Veränderungen an großen Arterien oder Venen Makroangiopathien und solche an feinen Adern, insbesondere an Kapillaren, Mikroangiopathien. Die diabetische Mikroangiopathie geht immer mit einer Verdickung der Basalmembran der Blutkapillaren, also der feinsten Gefäße, und der Ablagerung von glykierten (zuckerversetzten) Proteinen außen am Gefäß einher. Denn, so paradox es klingt: Nicht wenige Diabetiker haben wegen ihrer Insulinresistenz einen unphysiologisch hohen Insulinspiegel, teils krankheitsbedingt, teils wegen der notwendigen Medikation. Das Hormon aber wirkt auf verschiedene Zelltypen auch als Wachstumsfaktor, der die Wirkung anderer vorhandener Wachstumsfaktoren verstärkt. Das kann eine Verhärtung von Arterien und Venen fördern, und es scheint sich auch ungünstig auf die glatte Muskulatur der Aderwände auszuwirken, was wiederum die Arteriosklerose vorantreibt.

Dass außer den Augen auch die Nieren bei Diabetes stark durch eine Mikroangiopathie gefährdet sind, dürfte damit zusammenhängen, dass sie ebenfalls besonders dichte Kapillarnetze aufweisen. Die normalerweise stark durchbluteten Filterkörper sklerotisieren dann und bringen die erforderliche Leistung nicht mehr. Viele Patienten sind deshalb nach einigen Jahren auf die Dialyse angewiesen. Umgekehrt sind ein Fünftel der Dialysepatienten zuckerkrank.

Eine gestörte Mikrozirkulation ist auch ein wesentlicher Grund für die gravierenden neuronalen Empfindungsstörungen bis hin zum nicht bemerkten Herzinfarkt, die bei Diabetes in späteren Stadien typisch sind. Es kommt häufig vor, dass periphere Nerven nicht mehr gut funktionieren, sodass der Patient Wunden und selbst starke Verletzungen an den Beinen und Füßen oft nicht spürt und sie nicht rechtzeitig versorgen lässt.

Fatal sind aber auch die diabetischen Makroangiopathien, die typischen Schäden der großen Gefäße, die Arteriosklerose wie auch Versteifung der Aderwände umfassen. Das ist ein Grund, warum Diabetiker so häufig Herzinfarkte und Schlaganfälle erleiden.

Wenn der Arzt einen Diabetes diagnostiziert, weiß er meist nicht, seit wann die Krankheit bereits besteht, das heißt wie lange der Patient hohem Blutzucker ausgesetzt war. In aller Regel sind Folgeschäden am Gefäßsystem umso schlimmer, je länger der Zustand währte. Und je früher die Therapie einsetzt, desto besser gelingt es, die Funktion der Blutgefäße zu erhalten. Angesichts der vermutlich hohen Zahl unerkannt Zuckerkranker ist dies eine Herausforderung nicht nur für die Ärzte.

Rückgängig machen kann man bereits eingetretene Schäden und Störungen bislang leider nicht – obwohl die Forschung intensiv daran arbeitet. Aber zumindest lässt sich eine weitere Verschlechterung verzögern, wenn der Zuckerspiegel gut eingestellt wird. Das heißt auch, dass dann die Lebenserwartung des Patienten steigt. Man sollte jedoch nicht außer Acht lassen, dass für Herz und Blutgefäße auch Übergewicht, Bluthochdruck und das Rauchen hohe gesundheitliche Risikofaktoren darstellen, die behandelt und behoben werden sollten.

Nun möchte ich genauer darauf eingehen, wieso die Wände der Adern bei anhaltend hohem Blutzuckerspiegel mit der Zeit ihre Geschmeidigkeit verlieren und damit ihre Fähigkeit, sich je nach Sauerstoffbedarf der versorgten Organe und Gewebe zu erweitern oder zu verengen. Was da geschieht, hat offensichtlich mehrere Fassetten. Wie Forschungen zum Beispiel zeigten, produziert die Innenwand der Adern (das Endothel) weniger gefäßerweiternde Substanzen, nämlich Stickstoffmonoxid und Prostacyclin. Prostacyclin ist überdies ein wichtiger Faktor, der die Zusammenlagerung von Blutplättchen zu Gerinnseln hemmt.

Der Mangel dieser erweiternden Faktoren spielt gleichermaßen bei der Entstehung von pathologischen Veränderungen sowohl der großen Arterien wie der feinen Blutgefäße eine zentrale Rolle. Weil die Aderwände bei höherem Sauerstoffbedarf nicht weiter werden – sich der Flusswiderstand nicht erniedrigt –, muss das Herz nun gegen einen hö- ▷

WICHTIGE ONLINE-ADRESSEN

» **Dipl.-Ing. Runald Meyer VDI**
Entwicklung, Konstruktion,
Technische Berechnung
Strömungsmechanik
www.etastern.de

» **DOK –**
Düsseldorfer Optik-Kontor
Kontaktlinsen online bestellen
www.dok.de

» **Kernmechanik –**
Optimiertes Modell:
Kernspin + Dipolmomente
www.kernmechanik.de

» **Quantenphysik 17.-19.11.06**
Seminar für physikalisch und philosphisch Interessierte, geistige Anregung und körperliche Erholung in schönem Ambiente
www.fem-institut.de

» **Zahn-Implantate preiswert**
Sparen Sie bis zu € 2000 für ein Titanimplantat plus Zirkonoxid-Krone
www.dentaprime.info

Hier können Sie den Leserinnen und Lesern von Spektrum der Wissenschaft Ihre WWW-Adresse mitteilen. Für € 83,00 pro Monat (zzgl. MwSt.) erhalten Sie einen maximal fünfzeiligen Eintrag, der zusätzlich auf der Internetseite von Spektrum der Wissenschaft erscheint. Mehr Informationen dazu von

GWP media-marketing
Mareike Grigo
Telefon 0211 61 88-579
E-Mail: m.grigo@vhb.de

▷ heren Widerstand arbeiten. Viele Diabetiker leiden daher an einer krankhaften Herzvergrößerung (siehe Bild S. 44).

Schuld an dem Manko an entspannenden Faktoren sind für Zellen giftige Sauerstoffradikale in der Gefäßauskleidung, das heißt oxidativer Stress. Der Grund dafür ist ein gestörtes Gleichgewicht zwischen den freien Radikalen und ihren Gegenspielern, das bei einer zu hohen Zuckerkonzentration inner- und außerhalb der Zellen aufkommt. Freie Radikale werden nicht rasch genug abgefangen: Sie greifen große Moleküle an, etwa Lipoproteine und auch Nukleinsäuren der Erbsubstanz DNA.

Ein anderes intensiv erforschtes Phänomen, welches die Gefäßschäden maßgeblich erzeugt, ist die schon erwähnte »Verzuckerung« von Molekülen. Die Forscher sagen dazu Glykosilierung (Glykosylierung) oder kurz Glykierung. Vereinfacht gesagt gehen Zuckermoleküle in verschiedensten Geweben hochstabile Verbindungen mit Proteinen, Lipiden und Nukleinsäuren ein. Dies geschieht durch mehrere chemische Schritte. Am Ende sind die Moleküle mit dem Zucker durch feste Brücken verknüpft, die sich von allein praktisch nicht wieder lösen. Wissenschaftler sprechen von Endprodukten der Glykierung (englisch abgekürzt »Ages«).

Solche hochstabilen Glykierungs-Endprodukte entstehen, wie viele Sekundäreffekte bei Diabetes, in fast allen Geweben auch bei der normalen Alterung. Doch wieder einmal beschleunigen hohe Zuckerkonzentrationen, in dem Fall besonders auffällig in den Gefäßwänden, den Prozess erheblich.

Diabetischer Bluthochdruck

Auch mit dem roten Blutfarbstoff Hämoglobin bilden sich Vorstufen von Glykierungs-Endprodukten – die wohl nicht sonderlich schaden. In der medizinischen Diagnose misst man deren Menge, um festzustellen, wie hoch die Blutzuckerwerte angereichert über die letzten Wochen waren. So kann der Arzt kontrollieren, wie gut die Blutzucker- und Insulineinstellung ist. Wegen der kurzen Lebensdauer der roten Blutkörperchen reicht diese Messung bis zu höchstens drei Monate zurück.

Weiches Gewebe, das die Endprodukte in größeren Mengen enthält, hat typischerweise eine gelblich braune Verfärbung. Charakteristisch ist außerdem seine verminderte Elastizität, denn die Brücken zwischen den Proteinen, insbesondere zwischen Kollagenfasern, machen die Strukturen starr. Besonders gut untersucht ist das für die extrazelluläre Matrix der Arterienwände – die kollagenhaltige Substanz, in welche die Zellen eingebettet sind.

Auch diese Matrix wird mit zunehmender Glykierung immer steifer. Die Kollagenfasern können schließlich untereinander über Brücken so fest verkettet sein, dass sie praktisch nicht mehr aneinander vorbeizugleiten vermögen. Solche Arterien können sich nicht mehr erweitern, wenn mehr Blut hindurchgepumpt werden muss – einer der Gründe für den diabetischen Bluthochdruck.

Nun ließen sich die störenden Glykierungs-Endprodukte mit bestimmten Wirkstoffen im Prinzip wieder chemisch knacken. Vielleicht könnte man mit Medikamenten sogar verhindern, dass sich die fatalen Molekülbrücken überhaupt ausbilden. An beiden Aspekten arbeiten Forschergruppen bereits intensiv.

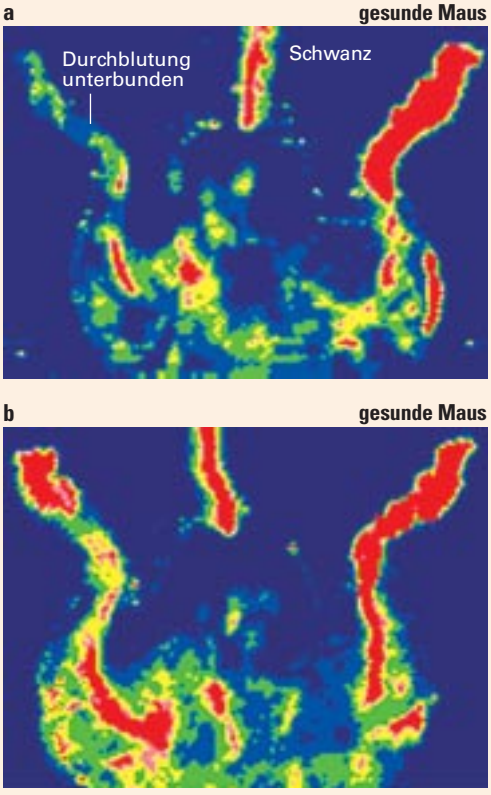
Am besten wäre natürlich, wenn die risikobehafteten Gebilde erst gar nicht entstünden. In Tierversuchen unterbindet der Stoff Aminoguanidin spezifisch eine Verzuckerung der betreffenden Moleküle. In Gegenwart dieser Substanz treten keine weiteren Glykierungs-Endprodukte auf, weil der Wirkstoff Vorstufen abfängt. Die Kollagenfasern in den Aderwänden werden darum nicht über Bindungsbrücken zusammengekettet – trotz eines bleibend hohen Blutzuckerspiegels. Andere physiologische Folgeerscheinungen eines bei den Tieren induzierten Diabetes verhindert das Aminoguanidin nicht.

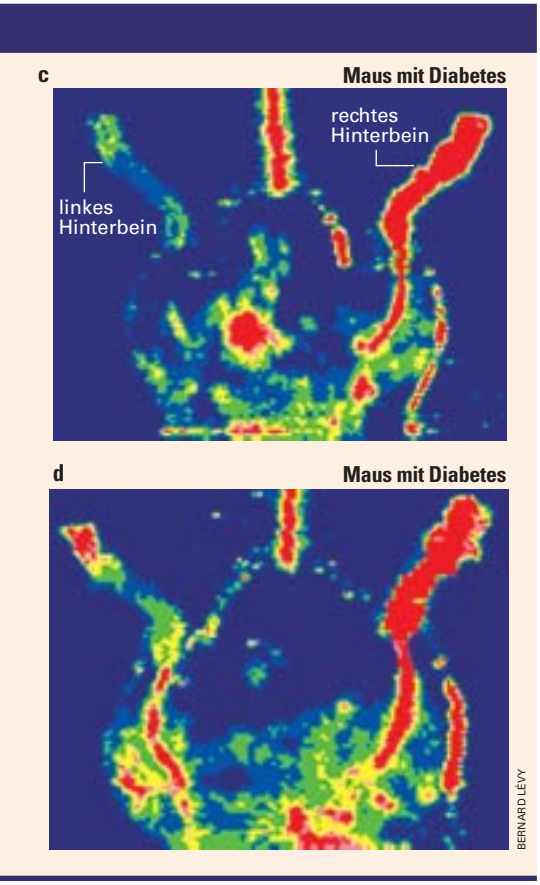
Dass die Arterien diabetischer Versuchstiere ungewöhnlich steif sind, hatten wir schon 1993 nachgewiesen. Es wundert nicht, dass deswegen im arteriellen System der Gefäßwiderstand steigt und daraufhin die Herzbelastung zunimmt. Genauso wenig überrascht, dass sich die linke Herzkammer unnatürlich vergrößert – bei Nagern schon nach einigen Wochen – und Herz-Kreislauf-Komplikationen drohen. Erhalten diabetische Tiere allerdings Aminoguanidin, bleiben der Gefäßwiderstand in der Aorta normal und das Herz klein.

Leider schädigt der Wirkstoff die Leber. Menschen mit Diabetes mellitus kann man ihn deswegen nicht zur Vorbeugung von Arterienversteifung, Bluthochdruck und Herzerweiterung geben.

Keine neue Durchblutung

Wird bei Mäusen die Blutversorgung eines Beins unterbunden, erholen sich gesunde Tiere (linke Bilder) besser als diabetische (rechte Bilder). Bei Ersteren regeneriert die Blutversorgung. Gezeigt ist der Zustand direkt nach dem Eingriff (a und c) und nach vier Wochen (b und d). Rot bis gelb bedeutet gute Durchblutung, grün bis blau schlechte.





Doch die Mediziner kennen bereits besser verträgliche Substanzen, die zumindest nachträglich die Verknüpfungen in den fatalen Glykierungs-Endprodukten wieder aufbrechen (und deswegen englisch *age-breaker* heißen). Als wir diabetischen Ratten einen solchen Age-Breaker über längere Zeit verabreichten, waren ihre Arterien schon nach drei Wochen wieder normal geschmeidig. Denselben Wirkstoff erprobte das Team des Alternsforschers Peter Vaitkevicius, jetzt an der Universität von Michigan in Ann Arbor, an gesunden, aber betagten Rhesusaffen. Im Verlauf von sechs Wochen hatte sich bei ihnen die altersbedingt steifer gewordene Aorta zumindest in dieser Hinsicht wieder »verjüngt«. Ja sogar das Herz arbeitete wieder besser: Offenbar war die Herzwand wieder elastischer geworden. Wie Ultraschallaufnahmen zeigten, hatte sich die Füllungskapazität der linken Hauptkammer, die zwischen den Kontraktionen beim Altersherz – und bei fortgeschrittenem Diabetes – weniger Blut aufnimmt, normalisiert. Die Pumpleistung der Affenherzen hatte sich verbessert: Das Medikament scheint auch in der Herzwand unerwünscht zusammengekettete Kollagenfasern getrennt zu haben.

Es gibt bereits Studien mit Age-Breakern an menschlichen Testpersonen. So erhielten 62 Bluthochdruckpatienten, die alle älter als fünfzig Jahre waren, zwei Monate lang einen solchen Wirkstoff. Tatsächlich stieg die Elastizität der Aorta merklich, und beim Schlag des Herzens war der Blutdruck nicht so hoch wie vorher. Dieser Ansatz verspricht neue Therapieformen bei alters- wie diabetesbedingten Herz- und Kreislaufproblemen.

Mangel an neuen Adern

Zum Schluss möchte ich nochmals auf die schwer wiegenden Durchblutungsanomalien des Herzmuskels, der Nieren, der Netzhaut und der unteren Extremitäten zurückkommen, unter denen viele Diabetiker leiden. Wie weiter vorn erwähnt, entstehen sie teilweise deswegen, weil sich defekte Gefäße nicht regenerieren, das heißt sich in unterversorgten Geweben keine neuen Adern bilden.

Wenn bei einem gesunden Menschen in einem Bereich eines Gewebes nicht genügend Sauerstoff ankommt, dauert es gewöhnlich nur ein paar Tage, bis wieder eine bessere Versorgung hergestellt ist. Der Mangelzustand löst an der betroffenen Stelle eine Kette von Reaktionen aus, als deren Folge neue Blutgefäße aussprossen. Hieran beteiligen sich Zellen aus der Innenwand von in dem Gebiet vorhandenen Äderchen. Sie verlassen die Kapillare und bahnen sich einen Weg in das umgebende, darbende Gewebe, wobei sie sich vermehren und schließlich ein neues, funktionsfähiges Gefäß ausbilden.

Zu Beginn dieses gesamten Vorgangs müssen die ersten Zellen die kollagenreiche Basalmembran ihrer Umgebung an einer Stelle auflösen. Sie produzieren zu dem Zweck spezielle Enzyme – Metalloproteasen (siehe Bild S. 45). Mit solchen Enzymen lockern sie auch die extrazelluläre Matrix des unterversorgten Gewebes, in das sie eindringen.

Bei Zuckerkrankheit widersteht die extrazelluläre Matrix offenbar weit gehend dem Angriff der Metalloproteasen. Das konnten wir vor Kurzem an Mäusen nachweisen. Wir klemmten gesunden und diabetischen Tieren eine Beinarterie ab, um die Blutversorgung eines Fußes zu unterbinden. Bei den gesunden Nagern sprossen daraufhin schnell neue Gefäße, die bald wieder eine ausreichende Durchblutung der Pfote gewährleisteten. Die Gefäßversorgung hatte sich nach drei Wochen fast wieder normalisiert. Auch die diabetischen Mäuse bildeten zwar einige neue Adern, doch diese blieben offenbar funktionell minderwertig (siehe Bilder links). So waren vor allem Kontraktion und Erweiterung der neuen Versorgungsleitungen unzulänglich.

Nachweislich war an der gestörten Gefäßerneuerung nicht ein Mangel an Metalloproteasen schuld, auch nicht eine zu schwache Aktivität der Enzyme. Vielleicht wurden sie aber mit den dort im Gewebe vorhandenen Mengen an verzuckerten, also praktisch fest miteinander verklebten Kollegenfasern nicht fertig. Anscheinend können die Enzyme neuen Blutgefäßen nur durch eine geschmeidige Umgebung einen Weg bahnen.

Die schwersten akuten Komplikationen eines Diabetes mellitus, wie vor allem das diabetische Koma, lassen sich heute medizinisch recht gut abfangen. Dagegen sind die Möglichkeiten der Prävention und Therapie von Gefäßschäden, die insbesondere bei schlecht eingestellten und älteren Zuckerkranken auftreten, bisher weniger befriedigend. Zwar wecken erste Ergebnisse der Molekularmedizin Hoffnung, dass zumindest einige Folgen der Stoffwechselentgleisung zukünftig verhindert oder abgemildert werden können. Trotzdem besteht hier noch ein hoher Forschungsbedarf – umso mehr, als die Zahl Zuckerkranker dramatisch zunimmt. ◁

Bernard Lévy ist Professor für Physiologie an der Universität von Paris 7 und leitet das Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung des Pariser Hôpital Lariboisière (INSERM U689).

AUTOR UND LITERATURHINWEISE

Diabetes mellitus. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 24. Robert-Koch-Institut, Berlin (Hg.)

Diabetes mellitus. Ratgeber für ein besseres Verständnis. GEK Gmünder Ersatzkasse (Hg.), Schwäbisch Gmünd

Blockade of advanced glycation end product formation restores ischemia-induced angiogenesis in diabetic mice. Von R. Tamarat et al. in: Proceedings of the National Academy of Sciences USA, Bd. 100, Heft 14, 2003, S. 8555

A cross-link breaker has sustained effects on arterial and ventricular properties in older rhesus monkeys. Von Peter V. Vaitkevicius et al. in: Proceedings of the National Academy of Sciences USA, Bd. 100, Heft 3, 2001, S. 1171

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei www.spektrum.de unter »Inhaltsverzeichnis«.