

Janusgesicht Glucose

Die Bedeutung der Maillard-Reaktion für das Altern, diabetische Folgeerkrankungen...

Bearbeitet von
Sven Krantz

1. Auflage 2010. Taschenbuch. 308 S. Paperback

ISBN 978 3 86850 776 8

Format (B x L): 14 x 21 cm

schnell und portofrei erhältlich bei

beck-shop.de
DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung beck-shop.de ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

Janusgesicht Glucose

Janusgesicht Glucose

Die Bedeutung der Maillard-Reaktion für das Altern, diabetische Folgeerkrankungen sowie degenerative und entzündliche Krankheitsprozesse

Mit 25 Abbildungen und 32 Tabellen

Prof. Dr. med. Sven Krantz

Ehemals Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie,
Medizinische Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald



www.tredition.de

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung ist ohne Zustimmung des Verlages und des Autors unzulässig. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

© 2010 Sven Krantz

Verlag: tredition GmbH

Satz: Tamara Pirschala wa

Printed in Germany

ISBN: 978-3-86850-776-8

In Dankbarkeit für Professor Dr. H. G. Gassen, Darmstadt und für
Professor Dr. V. M. Monnier, Cleveland, Ohio, USA

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	15
Kapitel 1 – Einleitung	18
Kapitel 2 - Die Biochemie der Maillard-Reaktion und ihrer Produkte – die häufigste nicht durch Enzyme katalysierte Reaktion des Organismus.....	22
Kapitel 2.1 - Der erste Schritt der Maillard-Reaktion: die Bildung von Amadori-Produkten.....	23
Kapitel 2.1.1 - Glucose als wichtigstes glycierendes Monosaccharid	25
Kapitel 2.1.2 - Glycierungsreaktionen durch Fructose, Galactose und Glucuronsäure	29
Kapitel 2.1.3 - Glycierungsreaktionen durch Heteroglycane.....	33
Kapitel 2.1.4 - Folgen der Glycierung.....	34
Kapitel 2.1.5 - Autoantikörper gegen Glycierungsprodukte.....	35
Kapitel 2.2 - Amadori-Produkte abbauende Enzyme	35
Kapitel 2.3 - Folgeschritte der Maillard-Reaktion: die Bildung von späten Maillard-Addukten (advanced glycation end products, AGEs)	37
Kapitel 2.3.1 - Carbonylverbindungen als Präursorsen der AGEs.....	38
Kapitel 2.3.2 - Die Chemie der AGEs	42
Kapitel 2.3.2.1 - Carboxymethyllysin.....	42
Kapitel 2.3.2.2 - Pentosidin	43
Kapitel 2.3.2.3 - Imidazol-Derivate und S-Lactoylcystein	48
Kapitel 2.3.2.4 - Pyrralin, Crosslines, Vesperlysine, Argypyrimidin und Carboxyethyllysin	49
Kapitel 2.3.2.5 - Amide	49
Kapitel 2.3.2.6 - HMDP	50
Kapitel 2.3.2.7 - Triosidine	50
Kapitel 2.3.2.8 - Glucosepane und verwandte Verbindungen	51

Kapitel 2.3.2.9 - Fortgeschrittene Lipoxidationsprodukte (advanced Lipoxidation endproducts)	51
Kapitel 2.3.2.10 - AGEs, ALEs und EAGLEs	52
Kapitel 2.3.2.11 - Arginin-Lysin-Imidazol (ALI), N^ω-Carboxy- Methylarginin, AGE-X1	52
Kapitel 2.3.2.12 - Säurehydrolyseprodukte von AGEs.....	54
Kapitel 2.3.3 - Folgen der AGE-Bildung in Proteinen	57
Kapitel 2.4 - Eine fatale Kombination: Maillard-Reaktion, oxidativer Stress und Carbonyl-Stress.....	61
Kapitel 2.4.1 - Was ist oxidativer Stress?.....	61
Kapitel 2.4.2 - Glycierung und oxidativer Stress.....	66
Kapitel 2.4.3 - Die Redox-Regulation.....	69
Kapitel 2.4.4 - Carbonyl-Stress als Ursache einer gesteigerten AGE-Bildung	71
Kapitel 2.4.5 - Eine integrierende Rolle des oxidativen Stresses bei der Entstehung vasculärer diabetischer Komplikationen	72
Kapitel 2.5 - AGEs sind schwer abbaubar: AGEs der „zweiten Generation“	73
Kapitel 2.5.1 - AGEs aus der Nahrung und aus Zigarettenrauch	74
Kapitel 2.5.2 - AGEs und chronische Niereninsuffizienz	78
Kapitel 2.6 - AGE-spezifische Antikörper: zellschädigende Mechanismen und Werkzeuge der Forschung	81
Kapitel 2.7 - Nichtenzymatische ADP-Ribosylierung.....	83
Kapitel 3 - Glycierung von Proteinen: Auswirkungen auf Strukturen und Funktionen.....	83
Kapitel 3.1 - Hämoglobin	85
Kapitel 3.2 - Blutplasmaproteine	89
Kapitel 3.2.1 - Albumin	90
Kapitel 3.2.2 - Transferrin	92
Kapitel 3.2.3 - Immunglobuline (Ig)	93
Kapitel 3.2.4 - Antiproteininasen.....	93
Kapitel 3.2.5 - Fibrinogen, Fibrin.....	93
Kapitel 3.2.6 - Lipoproteine und Lipide.....	95

Kapitel 3.2.6.1 - Chylomikronen und Lipoproteine sehr niedriger Dichte (VLDL)	97
Kapitel 3.2.6.2 - Lipoproteine niedriger Dichte (LDL)	98
Kapitel 3.2.6.3 - Lipoproteine hoher Dichte (HDL)	100
Kapitel 3.2.6.4 - Lipoprotein (a) (Lp(a))	101
Kapitel 3.2.7 - β_2 -Mikroglobulin ($\beta 2M$)	102
Kapitel 3.2.8 - Complementsystem	104
Kapitel 3.3 - Matrix- und Strukturproteine	104
Kapitel 3.3.1 - Collagene	105
Kapitel 3.3.1.1 - Amadori-Produkte im Collagen und ihre Beziehungen zu diabetischen Komplikationen	106
Kapitel 3.3.1.2 - Die AGEs der Collagene	106
Kapitel 3.3.1.3 - Eigenschaften AGE-modifizierter Collagene	108
Kapitel 3.3.2 - Elastin	112
Kapitel 3.3.3 - Fibronectin	113
Kapitel 3.3.4 - Vitronectin	113
Kapitel 3.3.5 - Laminin	114
Kapitel 3.3.6 - Keratine	114
Kapitel 3.3.7 - Crystalline und Membranen der Augenlinse	115
Kapitel 3.3.7.1 - Amadori-Produkte in Crystallinen	115
Kapitel 3.3.7.2 - AGEs in Crystallinen	116
Kapitel 3.3.7.3 - Crystalline als Chaperone	116
Kapitel 3.3.7.4 - Die Bedeutung der Aldose-Reductase in der Linse	117
Kapitel 3.3.7.5 - Glycierung durch Vitamin C in der Linse	118
Kapitel 3.3.7.6 - Linsenmembranen	118
Kapitel 3.3.8 - Osteocalcin	119
Kapitel 3.3.9 - Myeline	119
Kapitel 3.3.10 - Histone	120
Kapitel 3.3.11 - Proteoglycane	120
Kapitel 3.4 - Proteine des Cytoskeletts	121
Kapitel 3.4.1 - Actin, Myosin	121
Kapitel 3.4.2 - Tubulin	121
Kapitel 3.5 - Enzyme	122
Kapitel 3.6 - Hormone	126

Kapitel 3.7 - Sonstige	127
Zusammenfassung der Kapitel 1 - 3.....	129
Kapitel 4 - Zucker-Modifikationen von Desoxyribonucleinsäuren (DNA): Schädigung der Erbsubstanz	131
Kapitel 4.1 - AGEs in der DNA	131
Kapitel 4.2 - AGE-modifizierte DNA und Mutationen	132
Zusammenfassung des Kapitels 4.....	133
Kapitel 5 - Zellphysiologische Antworten auf die Maillard-Reaktion: Rezeptoren für Maillard-Addukte	134
Kapitel 5.1 - Rezeptoren für Amadori-Produkte	135
Kapitel 5.1.1 - Fructoselysin-spezifische Rezeptoren	135
Kapitel 5.1.2 - Rezeptoren für eine Amadori-modifizierte Aminosäuresequenz in glykiertem Albumin	137
Kapitel 5.1.3 - Andere Amadori-Produkte bindende Proteine	139
Kapitel 5.2 - Rezeptoren für AGEs	140
Kapitel 5.2.1 - Der AGE-Rezeptor-Komplex (AGE-R)	140
Kapitel 5.2.1.1 - Strukturen des AGE-Rezeptor-Komplexes.....	140
Kapitel 5.2.1.2 - Wechselwirkungen von AGEs mit AGE-R	141
Kapitel 5.2.1.2.1 - Monozyten/Makrophagen	141
Kapitel 5.2.1.2.2 - Lymphocyten.....	142
Kapitel 5.2.1.2.3 - Endothelien	145
Kapitel 5.2.1.2.4 - Mesangium-Zellen der Niere	146
Kapitel 5.2.1.2.5 - Fibroblasten	146
Kapitel 5.2.1.2.6 - Glatte Gefäßmuskulatur	146
Kapitel 5.2.1.2.7 - Neuronen und Gliazellen	147
Kapitel 5.2.1.3 - Bedeutung des AGE-Rezeptor-Komplexes	147
Kapitel 5.2.2 - Rezeptor für AGEs (RAGE), ein Multiligand-Rezeptor	148
Kapitel 5.2.2.1 - Strukturen von RAGE	148
Kapitel 5.2.2.2 - Genetik von RAGE	151
Kapitel 5.2.2.3 - Wechselwirkungen von AGEs mit RAGE	158
Kapitel 5.2.2.3.1 - Endothelien	159
Kapitel 5.2.2.3.2 - Pericyten	161

Kapitel 5.2.2.3.3 - Glatte Gefäßmuskulatur	162
Kapitel 5.2.2.3.4 - Neurone und Glia	162
Kapitel 5.2.2.3.5 - Nierenglomeruli und Mesangium	162
Kapitel 5.2.2.3.6 - Linsenepithelien	164
Kapitel 5.2.2.3.7 - Monocyten und Makrophagen	164
Kapitel 5.2.2.3.8 - Fibroblasten	166
Kapitel 5.2.2.3.9 - Lunge	167
Kapitel 5.2.2.3.10 - Mesothel des Peritoneums	167
Kapitel 5.2.2.3.11 - Darmepithelien	168
Kapitel 5.2.2.3.12 - Myocard	168
Kapitel 5.2.2.3.13 - Leber	168
Kapitel 5.2.2.3.14 - Granulocyten und Lymphocyten	169
Kapitel 5.2.2.3.15 - Gingiva	169
Kapitel 5.2.2.3.16 - Carcinome	170
Kapitel 5.2.2.3.17 - AGE-Epitope	171
Kapitel 5.2.2.4 - RAGE - Rezeptor für Calgranuline und Mediator von Entzündungen	171
Kapitel 5.2.2.5 - RAGE als endothelialer Adhäsionsrezeptor für Leukocyten – ein Verstärker von Entzündungen	173
Kapitel 5.2.2.6 - Amphoterin und RAGE	174
Kapitel 5.2.2.6.1 - Neurone	174
Kapitel 5.2.2.6.2 - Endothelien.....	175
Kapitel 5.2.2.6.3 - Makrophagen und glatte Gefäßmuskelzellen....	175
Kapitel 5.2.2.6.4 - Tumore	175
Kapitel 5.2.2.7 - Amyloid und RAGE – Induktion degenerativer zentralnervöser Prozesse	176
Kapitel 5.2.2.8 - Heparin als Ligand für RAGE	178
Kapitel 5.2.2.9 - Möglichkeiten zur Unterbindung von Ligand- RAGE-Interaktionen	178
Kapitel 5.2.3 - Scavenger-Rezeptoren	180
Kapitel 5.2.3.1 - Makrophagen Scavenger-Rezeptor A (MSR-A).....	180
Kapitel 5.2.3.2 - Scavenger-Rezeptoren B (SR-BI) und CD36	182
Kapitel 5.2.3.3 - Scavenger-Rezeptor E (SR-E, LOX-1)	183

Kapitel 5.2.3.4 - Die Scavenger-Rezeptoren FEEL-1 und FEEL-2	183
Kapitel 5.2.3.5 - Ezrin, Radixin und Moesin (ERM-Proteine)	184
Kapitel 5.2.3.6 - Weitere Bindungsproteine für AGEs.....	184
Kapitel 5.3 - Bindungsproteine für Dicarbonyle in der Zellmembran	186
Zusammenfassung des Kapitels 5	186
 Kapitel 6 - Glucose, die Maillard-Reaktion und Altern	189
Kapitel 6.1 - Die Akkumulation von AGEs als Ursache des Alterns.....	189
Kapitel 6.2 - Amadori-Produkte und Altern	197
Kapitel 6.3 - Synergismen zwischen Maillard-Reaktion und oxidativem Stress beim Altern	198
Zusammenfassung des Kapitels 6	199
 Kapitel 7 - Diabetische Folgeerkrankungen als Ergebnis einer gesteigerten Maillard-Reaktion	200
Kapitel 7.1 - Die diabetische Makroangiopathie: die Erkrankung der Arterien	200
Kapitel 7.1.1 - Allgemeine Kennzeichen der Makroangiopathie	200
Kapitel 7.1.2 - Entwicklungsetappen der Makroangiopathie	202
Kapitel 7.1.3 - Die Bedeutung des Endothels bei der Entwicklung vasculärer Schäden	206
Kapitel 7.1.4 - Die AGE-Hypothese der Arteriosclerose	208
Kapitel 7.1.4.1 - Die Bedeutung glyzierter Lipoproteine	209
Kapitel 7.1.4.2 - Endothelien und AGEs bei der Arteriosclerose ...	212
Kapitel 7.1.4.3 - Lymphocyten, glatte Gefäßmuskulatur und Gefäßwände	214
Kapitel 7.2 - Die diabetische Mikroangiopathie: Erkrankungen der Mikrozirkulation	215
Kapitel 7.2.1 - Grundlagen der Mikroangiopathien	215
Kapitel 7.2.2 - Charakteristika der Mikroangiopathie und die Bedeutung der Hyperglycämie	216

Kapitel 7.2.3 - Die Rolle von Maillard-Produkten in der Pathogenese der Mikroangiopathie	219
Kapitel 7.2.4 - Die diabetische Retinopathie – Ursache für Erblindung.....	222
Kapitel 7.2.5 - Die diabetische Nephropathie – Ursache chronischen Nierenversagens	228
Kapitel 7.3 - Die diabetische Neuropathie: häufigste und bedrohliche Spätkomplikation	236
Kapitel 7.4 - Diabetische und senile Cataractbildung: eine Folge der Maillard-Reaktion	240
Kapitel 7.5 - Die diabetische Keratopathie und die diabetische Vitreopathie	242
Kapitel 7.6 - Die diabetische Cardiomyopathie	243
Kapitel 7.7 - Weitere mit einer gesteigerten Glycierung assoziierte Erkrankungen: Hyperglycämie als Schadensfaktor für den Gesamtorganismus	245
Kapitel 7.7.1 - Diabetische Osteoporose und Osteoarthritis.....	245
Kapitel 7.7.2 - Diabetische Gelenksteife	247
Kapitel 7.7.3 - Fibromyalgien	247
Kapitel 7.7.4 - Diabetische Dermatosen	247
Kapitel 7.7.5 - Diabetische Parodontopathie	248
Kapitel 7.7.6 - Penile Dysfunktion	249
Zusammenfassung des Kapitels 7	249
Kapitel 8 - Die Bestimmung glycierten Hämoglobins und glyzierter Serumproteine zur Evaluierung des diabetischen Stoffwechsels	251
Kapitel 8.1 - HbA_{1c}, GHb und Hb-AGE	251
Kapitel 8.2 - Glycierte Serumproteine	256
Zusammenfassung des Kapitels 8	258
Kapitel 9 - Degenerative Hirnerkrankungen und die Neurotoxizität von AGEs.....	259
Kapitel 9.1 - Die Alzheimer'sche Erkrankung	259
Kapitel 9.1.1 - Amyloid und NFT	260

Kapitel 9.1.2 - AGEs in Plaques und Tangles	262
Kapitel 9.1.3 - Wechselwirkungen von AGEs mit AGE-Rezeptoren im Gehirn	264
Kapitel 9.1.4 - Glucose-Stoffwechsel des Gehirns und AGE-Bildung	266
Kapitel 9.1.5 - Rauchen verzögert die Alzheimer'sche Erkrankung – neuroprotektiver Effekt Folge einer Glycierung?....	267
Kapitel 9.2 - Das Down-Syndrom	270
Kapitel 9.3 - Weitere degenerative Hirnerkrankungen	270
Kapitel 9.4 - Autismus	272
Kapitel 9.5 - AGEs sind generell neurotoxisch	273
Kapitel 9.6 - Argumente gegen die AGE-Hypothese neurodegenerativer Erkrankungen	273
Kapitel 9.7 - Bovine spongiforme Enzephalopathie und neue Form der Creutzfeldt-Jacob-Krankheit	275
Zusammenfassung des Kapitels 9	276
Kapitel 10 - Pharmakologische Interventionen und Möglichkeiten einer Therapie der Maillard-Reaktion	277
Kapitel 10.1 - Aminosäuren, Amine, Peptide	279
Kapitel 10.2 - Aspirin und andere Analgetika	280
Kapitel 10.3 - Antioxidanzien	281
Kapitel 10.4 - Vitamine	281
Kapitel 10.5 - Sonstige	283
Kapitel 10.6 - Aminoguanidin und ALT-946	284
Kapitel 10.7 - AGE-Brecher	288
Kapitel 10.8 - Klassifizierung von Inhibitoren	289
Kapitel 10.9 - Molekularbiologische Interventionen	290
Zusammenfassung des Kapitels 10	291
Kapitel 11 - Biotechnologische Prozesse und Glycierung	292
Literaturverzeichnis.....	293

Liste häufig verwendeter Abkürzungen

A β : Amyloid- β -Peptid

ADP: Adenosindiphosphat

AGE: advanced glycation end product

AGE-R: AGE-Rezeptor-Komplex

ALE: Advanced lipoxidation end product

Apo: Apolipoprotein

APP: amyloid β precursor protein

ATP: Adenosintriphosphat

β 2M: β_2 -Microglobulin

DNA: Desoxyribonucleinsäure (desoxyribonucleic acid)

EAGLE: either advanced glycation or lipoxidation end product

EGF: endothelial growth factor

FGF: fibroblast growth factor

GSH: reduziertes Glutathion

HDL: Lipoproteine hoher Dichte (high density lipoprotein)

HLA: human leukocyte antigen

HSPG: Heparansulfatproteoglycan

ICAM: intercellular adhesion molecule

IGF: insulin like growth factor

Ig: Immunglobulin

IL: Interleukin

LDL: Lipoprotein niedriger Dichte (low density lipoprotein)

Lp(a): Lipoprotein (a)

LPS: Lipopolysaccharid

MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase

MCP: monocyte chemoattractant protein

NAD(P): Nicotinsäureamid-dinucleotid(phosphat)

NF- κ B: Nuclearfaktor κ B

NFT: neurofibrilläre Tangles (neurofibrillary tangles)

PAI: Plasminogenaktivator-Inhibitor

PEDF: pigment epithel derived factor

PDGF: platelet derived growth factor

PECAM: platelet-endothelial cell adhesion molecule

PTK: Protein-Tyrosinkinase

RAGE: Rezeptor für AGE

RNA: Ribonucleinsäure (ribonucleic acid)

SAPK/Janus-Kinasen: stress activated protein kinase/c-Jun-NH₂-terminale Kinase

TGF: transforming growth factor

TNF: tumor necrosis factor

UV: ultraviolet

VCAM: vascular cellular adhesion molecule

VEGF: vascular endothelial growth factor

VLDL: Lipoprotein sehr niedriger Dichte (very low density lipoprotein)

Vorwort

Der Diabetes mellitus ist eine Volkskrankheit. Bei seiner Diagnose im Erwachsenenalter sind häufig schon erste Schäden an Gefäßen und Nerven feststellbar. Die Pathogenese der diabetischen Folgeerkrankungen ist trotz intensiver Forschungen noch nicht umfassend geklärt. Außer Zweifel steht jedoch, dass der erhöhte Blutglucosespiegel, die Hyperglycämie, verbunden mit oxidativem Stress eine entscheidende Rolle spielt. Die Behandlung des Diabetes mellitus und seiner Folgen stellen hohe Anforderungen an das Gesundheitswesen. Durch Vermeidung oder Minderung der Folgen einer chronischen Hyperglycämie können die Lebensqualität der Erkrankten verbessert und erhebliche Kostenreduktionen erreicht werden.

Eine Ursache der diabetesspezifischen Komplikationen ist die gesteigerte Maillard-Reaktion, d.h. die nichtenzymatische Umsetzung von Proteinen, Lipiden und Nucleinsäuren vor allem mit Glucose, die als Blutzucker die Hauptenergiequelle für alle Zellen darstellt. Die größten Schäden treten in Organen und Geweben mit einem hohen Collagengehalt sowie in Organen auf, deren Glucoseaufnahme nicht durch Insulin reguliert wird, wie Niere, Retina und das Endothel. Diese Befunde stützen die Glycierungshypothese als wesentlicher pathogenetischer Prozess diabetischer Folgeerkrankungen. Aber auch die Arteriosklerose, cardiovasculäre Erkrankungen als Folge einer chronischen Niereninsuffizienz, die Hämodialyse-assoziierte Amyloidose beim chronischen Nierenversagen und degenerative Hirnerkrankungen, wie der Morbus Alzheimer, weisen Beziehungen zur Maillard-Reaktion auf. Bedingt durch die demographische Entwicklung werden Diabetes, Arteriosklerose und degenerative Hirnerkrankungen in Ländern mit einer hohen Lebenserwartung weiter zunehmen. Ebenso zu berücksichtigen ist das physiologische Altern, welches ebenfalls auf einer Akkumulation von Glucose-Addukten beruht. Zellphysiologischen Aspekte der Maillard-Reaktion sind gerade in den letzten Jahren in den Vordergrund dieser Forschungen getreten.

Die zahlreichen Publikationen seit den 70er Jahren zu der in vivo ablaufenden Maillard-Reaktion umfassen Themen aus der Chemie, Bio-

chemie, Physiologie, Pathologie, Pharmakologie und Pharmazie, der klinischen Medizin und den Ernährungswissenschaften, die in vielen Zeitschriften erschienen sind. Die Erlangung von umfassenden Informationen ist deshalb aufwändig. Eine moderne Monographie zu dieser Thematik gibt es nicht.

Wissenschaftliche Erkenntnisse über die molekularen Grundlagen von Krankheiten werden zunehmend schneller erhalten. Damit wächst die Kluft zwischen der Erlangung und der Weitergabe dieser Erkenntnisse von den Grundlagenwissenschaften an den praktizierenden Arzt. Ebenso groß ist die Lücke, die zwischen Erkenntnisgewinn und seiner Vermittlung an eine wissenschaftlich interessierte Bevölkerung besteht. Die Monografie wendet sich deshalb an Ärzte und Naturwissenschaftler, die an biochemischen Grundlagen diabetischer Folgeerkrankungen, der Prozesse des Alterns, an Fragen seniler Demenz, aber auch an Problemen zu Osteoarthritis und Osteoporose interessiert sind. Ich würde mich freuen, wenn ich Interessierte finden und Patienten mit diesem Buch ansprechen könnte.

Die Kapitel 2 bis 4 nach der Einleitung befassen sich mit den chemischen und biochemischen Grundlagen der Maillard-Reaktion. Die Kapitel 5 und 6 sind den zellulären Wirkungen von Maillard-Addukten und dem biologischen Altern zugeordnet. Kapitel 7 umfasst die Bedeutung der Maillard-Reaktion für die Pathogenese diabetischer Folgeerkrankungen. Kapitel 8 beschreibt Möglichkeiten zur Überwachung des diabetischen Stoffwechsels über die Bestimmung glyzierter Proteine. Im Abschnitt 9 wird die Rolle von Maillard-Addukten bei degenerativen Hirnerkrankungen besprochen. Das Kapitel 10 beschäftigt sich mit Prinzipien zur medikamentösen Prävention und Therapie der Folgen der Maillard-Reaktion. Die Kapitel sind mit einer Zusammenfassung versehen, die einen schnellen Überblick über die Inhalte vermittelt. Die einzelnen Themengebiete sind so gestaltet, dass sie unabhängig voneinander gelesen werden können. Ein größeres Wissen über die Chemie und Biochemie der Maillard-Reaktion ist nicht erforderlich, um die nachfolgenden Kapitel zu verstehen.

Frau Dr. R. Brandt, Greifswald, hat mich bei der Gestaltung der Abbildungen unterstützt. Dafür sei ihr herzlich gedankt.

Frau T. Pirschala, Frankfurt, danke ich für ihre unersetzliche Hilfe bei der endgültigen Formatierung des Manuskripts.

Ebenso danke ich Frau Jutta Sammet für ihre Geduld und Unterstützung beim Schreiben dieses Buches.

Düsseldorf, 10.07.2010

Sven Krantz

Kapitel 1 - Einleitung

Der Diabetes mellitus ist die häufigste Stoffwechselerkrankung. Weltweit leiden etwa 250 Millionen Menschen an Diabetes. Nach einer Prognose der Weltgesundheitsorganisation wird sich bis zum Jahr 2030 die Zahl der an Diabetes Erkrankten auf 366 Millionen erhöhen, wobei in den Industrieländern der stärkste Zuwachs bei den über 65-Jährigen und in den Schwellenländern bei den 45- bis 65-Jährigen liegt. Zunehmend erkranken auch Jugendliche an Typ 2-Diabetes infolge Überernährung und Bewegungsmangel. In Deutschland sind etwa 7% der Bevölkerung von dieser Krankheit betroffen. In der Population der über 70-Jährigen sind es 20%, wobei diabetische Frauen überwiegen. Jede vierte bis fünfte Frau dieser Altersgruppe ist an Diabetes erkrankt. Mit rund 30 Milliarden Euro pro Jahr ist der Diabetes mellitus einer der größten Ausgabenposten im deutschen Gesundheitswesen.

Der Diabetes mellitus ist durch eine Hyperglycämie gekennzeichnet, die durch einen absoluten oder relativen Insulinmangel bedingt wird. Das Hyperglycämie-Syndrom wird in vier Hauptkategorien eingeteilt: Der Typ 1-Diabetes wird durch eine autoimmunologische Zerstörung der Insulin produzierenden β -Zellen des Pankreas verursacht, welche zu einem absoluten Insulindefizit führt. Der Typ 2 beruht primär auf einem relativen Insulinmangel, welcher auf ein Sekretionsdefizit der β -Zellen und/oder auf eine Insulin-Resistenz vor allem in Fettgewebe und Muskulatur zurückgeführt werden kann. Auch beim Typ 2 kommt es im Verlauf der Erkrankung besonders bei Adipositas zu einer Verminderung der Insulin-produzierenden Zellen, wodurch die Insulin-Resistenz nicht mehr kompensiert werden kann. Der Typ 3, der sekundäre Diabetes, ergibt sich aus genetischen, endokrinologischen, toxischen und infektiösen Ursachen. Typ 4 ist der Schwangerschaftsdiabetes.

Mehr als 90% der Erkrankten in Deutschland sind Typ 2-Diabetiker. Bei etwa der Hälfte der Typ 2-Diabetiker sind schwerwiegende Komplikationen zu beobachten. Die Zahl der nicht diagnostizierten Typ 2-Diabetiker in der Bevölkerung ist wahrscheinlich hoch und wird mit

der zunehmenden Überalterung weiter ansteigen. Letztendlich verstreichen etwa 5 Jahre bis zur Diagnosestellung, weil die ersten Phasen der Erkrankung relativ symptomlos verlaufen.

Die Morbidität und Mortalität der Diabetiker wird wesentlich durch die diabetischen Folgeerkrankungen bestimmt, deren Manifestation und Progredienz, abgesehen von genetischen Faktoren, entscheidend von der Hyperglyämie abhängt (belegt durch die Studien DCCT für Typ 1- und UKPDS für Typ 2-Diabetes (116, 117, 125, 126)). Häufige Folgeerkrankungen des Diabetes sind die Makro- und Mikroangiopathien, die Neuropathien, die Cardiomyo- und Lentopathien sowie Bewegungseinschränkungen der Gelenke. Die Makroangiopathie ist durch arteriosklerotische Veränderungen der Arterien insbesondere des Herzens, des Halses und des Hirns sowie der unteren Extremitäten gekennzeichnet. Die Mikroangiopathie manifestiert sich als Retinopathie mit der Gefahr der Erblindung oder als Nephropathie mit einem möglichen Verlust der Nierenfunktion. Die periphere Neuropathie bewirkt das Auftreten von Ulcerationen an den Füßen, die ggf. Amputationen notwendig machen. Die autonome Neuropathie verursacht gastrointestinale, cardiovasculäre und urogenitale Störungen. Diabetische Cataracte können ebenfalls zu einer Erblindung führen. Diabetes ist die Hauptursache für Erblindung in der Bevölkerungsgruppe der 20- bis 74-Jährigen und für die chronische Niereninsuffizienz, welche eine jahrelange Dialyse-Behandlung bzw. Nierentransplantationen erforderlich macht. Eine verminderte Wundheilung, höhere Infektanfälligkeit sowie ein 3- bis 4-fach erhöhtes Risiko für Parodontopathien sind weitere Komplikationen des Diabetes. Die Lebenserwartung der Diabetiker ist um 7 bis 10 Jahre im Vergleich zu Nichtdiabetikern verkürzt. In den letzten drei Jahrzehnten wurde zweifelsfrei festgestellt, dass Glucose, obwohl als Blutglucose die Hauptenergiequelle für alle Zellen, in höheren Konzentrationen toxisch ist. Als Ursache der Glucose-Toxizität werden die folgenden Mechanismen diskutiert (siehe auch Tabelle 1):

- eine gesteigerte Verwertung der Glucose über die Sorbitol- und Hexosamin-Stoffwechselwege;
- eine Anhäufung von Diacylglycerol und eine gesteigerte Akti-

- vität von Proteinkinase C;
- die Zunahme der Glycierung von Makromolekülen;
 - ein direkter Einfluss auf die Proteinsynthese von Endothelien und mesangialen Zellen der Niere;
 - oxidativer Stress.

Diese Mechanismen sind nicht isoliert, sondern stehen in intensiven Wechselwirkungen miteinander.

Tabelle 1 - Ursachen der Glucosetoxizität

Erhöhte Aldose-Reductase-Aktivität

Sorbitol- und Fructose-Akkumulation, Hyperosmolarität; Verarmung von Nerven- und Muskelzellen an myo-Inositol, herabgesetzte Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase; Veränderung des Oxidoreduktionspotenzials der Zellen durch Erhöhung des NADH_2/NAD -Quotienten durch die Sorbitol-Dehydrogenase („reduktiver Stress“, Pseudohypoxie); verminderter NADPH_2 -Gehalt; Aktivierung des Hexosamin-Stoffwechsels.

Gesteigerte Bildung von Aminozuckern

als Alternative für eine verminderte Glucoseverwertung in Fett- und Muskelgeweben mit einer reduzierten Glucoseaufnahme in diese Zellen (Insulinresistenz).

Erhöhte Diacylglycerol-Konzentrationen und Proteinkinase C-Aktivität

Veränderte Kontraktilität und Hormonreaktivität der glatten Gefäßmuskulatur; erhöhte Permeabilität der Endothelien; Freisetzung von Arachidonsäure aus der Zellmembran mit vermehrter Bildung von Prostaglandinen.

Beschleunigte und erhöhte Glycierung von Proteinen, Lipiden und DNA

Veränderte Eigenschaften von Plasma-, Matrix-, Membran-, Basalmembran- und intrazellulären Proteinen; Wechselwirkungen mit spezifischen Rezeptoren auf unterschiedlichen Zellen: Aktivierung verschiedener Signaltransduktionswege, Bildung von Gewebefaktor, Regulatorproteinen des fibrinolytischen Systems, Endothelin, Cytokinen, Wachstumsfaktoren, Zelladhäsions- und Matrixproteinen.