

DIABETES MELLITUS

Lehrbuch für Ärzte und Studierende

Von

Prof. Dr. med. KONRAD SEIGE

**Direktor der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**Mit 28 Abbildungen und 6 Farbbildern
im Text und auf 4 Tafeln**



VEB GEORG THIEME · LEIPZIG

DIABETES MELLITUS

Lehrbuch für Ärzte und Studierende

Von

Prof. Dr. med. KONRAD SEIGE

Direktor der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Mit 28 Abbildungen und 6 Farbbildern
im Text und auf 4 Tafeln



VEB GEORG THIEME · LEIPZIG · 1964

ES 17 F 3

Alle Rechte vorbehalten • Printed in the German Democratic Republic

Copyright 1964 by VEB Georg Thieme, Leipzig

Verlag für Medizin und Naturwissenschaften

Veröffentlicht unter der Lizenz-Nr. 211/Gen.-Nr. 700/54/65

des Ministeriums für Kultur der Deutschen Demokratischen Republik

Satz und Druck: Buchdruckerei Richard Hahn (H. Otto), Leipzig O 5 (III/18/12)

Buchbinderei: Großbuchbinderei H. Sperling, Leipzig

Allen,

die zuckerkranken Menschen helfen!

Meinem Vater

MAX SEIGE

und meinen Lehrern

MAX BÜRGER,

ROLF EMMRICH

in steter Dankbarkeit!

Vorwort

Dieses Buch wendet sich an alle Ärzte und Studenten, die zuckerkranken Menschen helfen und sie behandeln. Es will nach dem derzeitigen Wissensstand eine gut verständliche Zusammenfassung vom Wesen und von der Behandlung des Diabetes mellitus geben. Die ständig wachsende Zahl der Zuckerkranken mit diabetogenen Komplikationen und sonstigen Zweiterkrankungen stellt aber auch Ärzte aller anderen Fachrichtungen immer häufiger vor die Notwendigkeit, mit den Grundzügen einer modernen Diabetestherapie vertraut zu sein.

Die Darstellung bemüht sich um Straffheit und versucht Wesentliches und Unwesentliches zu trennen, um dadurch das Studium den Lesern aus den verschiedenen Fachgebieten der Medizin zu erleichtern. So wurde bewußt auf Literaturzitate verzichtet und nur ein Nachweis der wichtigsten Veröffentlichungen gebracht. Es ist ein vorzugsweises Anliegen dieses Buches, eine im Bereich der Deutschen Demokratischen Republik bestehende Literaturlücke zu schließen, da die noch währende Spaltung des deutschen Vaterlandes leider zur Entwicklung nahezu getrennter Büchermärkte geführt hat.

Die wissenschaftlichen und praktischen Grundlagen für diese Arbeit erhielt ich durch eine fünfzehnjährige Tätigkeit an der Leipziger Medizinischen Universitätsklinik, durch nebenamtliche Mitarbeit im staatlichen Gesundheitswesen und in der pharmazeutischen Industrie. Durch meinen ersten Lehrer Max BÜRGER, einen universellen Arzt und hervorragenden Stoffwechselforscher, wurde ich in die wissenschaftliche Arbeit eingeführt und erhielt eine Fülle von Anregungen. In den letzten Jahren förderte sein Nachfolger Rolf EMMRICH durch großzügige Hilfe und stete Anteilnahme den bestehenden Arbeitskreis und eröffnete neue Möglichkeiten. Beiden Gelehrten und Lehrern darf ich meinen herzlichen Dank aussprechen!

Besonders danke ich Herrn Professor Dr. MOHNIKE, Direktor des Diabetesforschungsinstitutes „Gerhardt Katsch“ in Karlsburg, Kreis Greifswald, der auf Grund langer Verbundenheit das Manuskript durchsah und so half, daß wesentliche Gesichtspunkte der Leipziger und der Greifswalder Klinik hier festgehalten sind.

Den Herren Prof. Dr. LIEBE, Direktor der Leipziger Universitätskinderklinik, Prof. Dr. SEIFERT, Pathologisches Universitätsinstitut Münster/Westfalen, Dozent Dr. FEUDELL, Medizinische Universitätsklinik Leipzig, Chefarzt Dr. JUNG, Kreis-krankenhaus Pasewalk, Dozent Dr. GEILER, Pathologisches Universitätsinstitut Leipzig, Frau Oberärztin Dr. WEISE, Städtische Frauenklinik Leipzig, Herrn Dr. LUSCHNITZ, Medizinische Universitätsklinik Leipzig und vielen engeren Mitarbeitern und Kollegen des Leipziger Arbeitskreises danke ich weiter für wertvolle Hinweise! Nicht zuletzt gilt auch der Dank Frau MATTHES und Fräulein LUBOSCH für sorgfältige Mitarbeit bei der Niederschrift des Manuskriptes und der Durchsicht der Korrekturabzüge.

Der Dank wäre unvollständig, wenn er nicht der vielen Hunderte oder Tausende von Zuckerkranken gedächte, die durch geduldiges Ertragen des Leidens, durch sorgfältige Mithilfe bei ihrer eigenen Behandlung, aber auch durch bereitwilliges Mitgehen beim Beschreiten neuer Wege ganz überwiegend dazu beigetragen haben, daß sich Erfahrungsgut sammeln und niederschlagen konnte. Zur Verbesserung ihres Loses beizutragen soll das wichtigste Anliegen des Buches sein!

Leipzig und Halle/Saale, am 1. Juli 1964

Konrad SEIGE

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Vorwort	VII
A. Einführung	1
1. Morphologische Befunde bei Diabetes mellitus	1
Normale und pathologische Anatomie 1 — Histologie 1	
2. Funktionelle Veränderungen bei Diabetes mellitus	4
Normale und pathologische Physiologie des Kohlenhydratstoffwechsels 4 — Insulin 7 — Glukagon 9 — Metabolische und endokrine Zusammenhänge 9 — Coma hyperglycaemicum 15 — Coma cardiovasculare 15 — Coma renale 15	
3. Experimentelle Diabetesformen — Spontaner Diabetes beim Tier 19	16
B. Klinik des Diabetes mellitus	19
1. Diagnose des Diabetes mellitus	19
a) Klinische Symptomatologie	19
b) Untersuchungsmethoden und Funktionsprüfungen	22
2. Klinische Erscheinungsbilder des Diabetes mellitus	34
a) Insulinmangeldiabetes — Diabetes mellitus im Jugendalter und im frühen Erwachsenenalter	35
b) Gegenregulationsdiabetes — Diabetes mellitus im späteren Erwachsenenalter und im Rückbildungsalter	36
c) Diabetes mellitus im Greisenalter	40
d) Mellitusyndrom und endokrine Korrelationsstörungen	40
3. Coma diabeticum — Coma hypoglycaemicum	42
4. Komplikationen und wichtige Begleiterkrankungen bei Diabetes mellitus	50
Angiopathia diabetica 51 — Retinopathie 52 — Katarakt 52 — Nephropathie 53 — Periphere Durchblutungsstörungen 57 — Spätdiabetisches Syndrom 58 — Neuropathie 58 — Infektionskrankheiten 58 — Tuberkulose 59 — Lebererkrankungen 60 — Adipositas 61 — Hypertonie 62 — Hauterkrankungen 62 — Keimdrüsenfunktionsstörungen 62	
5. Diabetes bei der Frau	63
Menarche 63 — Menstruationsstörungen 63 — Gravidität 63 — Menopause 66	
6. Diabetes mellitus im Kindesalter — Kinder diabetischer Mütter 69	67
7. Differentialdiagnose des Diabetes mellitus	70
Diabetes renalis 70 — Diabetes insipidus 71 — Fruktosurie 72 — Galaktosurie 72 — Pentosurie 72 — Laktosurie 72 — Extrainsuläre Reizglukosurie 72 — Kohlenhydratstoffwechselstörungen bei Lebererkrankungen 73 — Hämochromatose 74 — Pankreaserkrankungen 74 — Glykogenspeicherkrankheit 74 — Spontanhypoglykämie 75 — Inselzelltumoren 75 — Traumatischer Diabetes mellitus 76 — Diabetes mellitus und Psyche 77	
8. Vererbung und Verbreitung des Diabetes mellitus — sozialmedizinische Aspekte .	78
C. Behandlung des Diabetes mellitus	81
1. Einführung	81
2. Diätbehandlung	83
Diätetische Einstellung 83 — Kohlenhydrattoleranz 85 — Kostformen: Erhal-	

	Seite
tungskost 84 — Reduktionskost 87 — Aufbaukosten 88 — Spezielle Kostformen 89 — Kostpläne für verschiedene Kostformen 90 — Nährstoffe 91 — Traubenzuckerersatz 91	
3. Behandlung mit Insulin und Diät	100
Technische Insuline: Altinsulin 102 — Depotinsuline 103 — Misch- und Kombinationsinsuline 104 — Indikationen der Insulintherapie 106 — Einstellung auf Insulin 107 — Umstellung auf andere Insuline 110 — Ambulante Insulineinstellung und -behandlung 112 — Komplikationen der Insulintherapie 113 — Nebenerscheinungen 115 — Lipodystrophie 117 — Kombination von Insulin mit oralen Antidiabetika 118	
4. Behandlung mit oralen Antidiabetika	119
Sulfonylharnstoffe 119 — Wirkungsmechanismus 120 — Indikationen 121 — Kontraindikationen 123 — Methodik 123 — Nebenerscheinungen 125 — Guanidinverbindungen 126	
5. Muskularbeit und Lebensweise	128
Behandlungsrichtlinien für arbeitende Diabetiker	
6. Behandlung des Coma diabeticum und komplizierender Zustände und Erkrankungen	132
7. Behandlung der Hypoglykämie	141
Nach Altinsulin 141 — Nach Depotinsulin 142 — Coma hypocycaemicum 142	
8. Behandlung von Komplikationen und Begleiterkrankungen	145
Retinopathie 146 — Nephropathie und Harnwegsinfekte 148 — Periphere Durchblutungsstörungen 149 — Konservative und operative Gangränbehandlung 149 — Neuropathie 152 — Infektionskrankheiten 153 — Lungentuberkulose 154 — Lebererkrankungen 154 — Keimdrüsenfunktionsstörungen 155 — Anwendung von Nebennierenrindenhormonen und ihrer Derivate 155	
9. Diabetes mellitus und Operation	157
Prä-, intra- und postoperative Behandlung 157 — Notfälle 160	
10. Behandlung bei Schwangerschaft und Geburt — Betreuung des Neugeborenen 164	161
11. Behandlung des Diabetes mellitus im Kindesalter	165
D. Vorbeugung und Nachsorge	169
1. Prophylaxe — Diabetessuche	169
2. Dauerbehandlung Zuckerkranker	172
Selbstbehandlung 172 — Diabetesambulanzen 175 — Organisation 176 — Ärztliche Tätigkeit 178 — Soziale Maßnahmen 179	
3. Sozialmedizinische Probleme	181
Diabetes mellitus und Beruf 181 — Diabetiker als Verkehrsteilnehmer 183	
4. Beurteilung des Körperschadens bei Diabetes mellitus	187
E. Nachtrag	190
F. Anhang	193
1. Kohlenhydrataustauschtablelle für Diabetiker	195
2. Kostpläne für Schalttage	200
3. Normalmaße für Körpergröße und Körpergewicht	202
4. Untersuchungsmethoden und Funktionsprüfungen	208
5. Tabelle einiger Normalwerte	219
6. Auszüge aus amtlichen Verordnungen der DDR	222
Schrifttum	229
Sachverzeichnis	233

A. Einführung

1. Morphologische Befunde bei Diabetes mellitus

Bei der Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) handelt es sich um eine funktionelle Störung, die sich in erster Linie im Bereich des Kohlenhydratstoffwechsels abspielt. Charakteristische anatomische oder histologische Veränderungen treten erst in fortgeschrittenen Stadien auf, so daß es dann gestattet ist, vom Substrat her die Diagnose eines Diabetes mellitus zu stellen.

Im Mittelpunkt der Regulation des Kohlenhydrathaushaltes steht das Hormon Insulin, welches im Inselzellsystem der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) produziert wird. Das Pankreas ist eine beim erwachsenen Menschen etwa 15—20 cm lange seröse Anhangsdrüse des Zwölffingerdarmes und besteht aus einem exkretorischen und einem inkretorischen Teil. Ein großer Ausführungsgang (Ductus Wirsungianus) durchzieht die Drüse und verzweigt sich bis in feine Kapillargänge, die in den exkretorischen Drüsenacini beginnen und die den fermenthaltigen Bauchspeichel in das Darmlumen führen. In diesem exkretorischen Drüsengewebe findet man, besonders im Körper und Schwanz des Pankreas, inselartig eingestreut epitheliale Zellnester von wechselnder Größe. Sie haben keinen Anschluß an das Gangsystem, heben sich in ihrem histologischen Bild deutlich hervor und werden nach dem Erstbeschreiber LANGERHANSSche Inseln genannt (s. Abb. 2). Die Zahl und die Größe der Inseln sind relativ variabel und auch von Alter und Geschlecht abhängig. Innerhalb der Zellinseln kann man durch Anwendung besonderer histologischer Färbemethoden zwei Zelltypen unterscheiden, die A- und B-Zellen oder α - und β -Zellen genannt werden. Ihnen kommt eine unterschiedliche funktionelle Bedeutung zu, wobei die Produktion des Insulins in den B-Zellen erfolgt. Durch Studien an B-Zellen von Tieren über die Kerngröße und den Granulagehalt des Protoplasmas unter dem Einfluß von Dextrosegaben oder oralen Antidiabetika wurden sichtliche Schwankungen der Kerngröße und der Granulazahl nachgewiesen. Diese Veränderungen stehen in sehr enger Beziehung zur Insulinproduktion, wie die Kontrollen des Blutinsulinspiegels zeigen. Die Funktion der A-Zellen ist noch nicht endgültig geklärt. Man vermutet, daß dort das zweite Kohlenhydratstoffwechselhormon, das Glukagon, gebildet wird.

Die Bemühungen, aus der *Histologie des Inselzellsystems* einen Diabetes mellitus zu erkennen, sind bislang nahezu erfolglos gewesen. Weder bei jugendlichen Diabetikern mit einem fast völligen Sistieren der Insulinproduktion, noch bei den konträren Typen des Gegenregulationsdiabetes, lassen sich Befunde erheben, die pathognomonisch wären. Aufschlußreicher ist dagegen die numerische Differenzierung der verschiedenen Zelltypen innerhalb der LANGERHANSSchen Inseln, so daß eher der Verschiebung der Relation A:B-Zellen eine Bedeutung zukommt. Beim

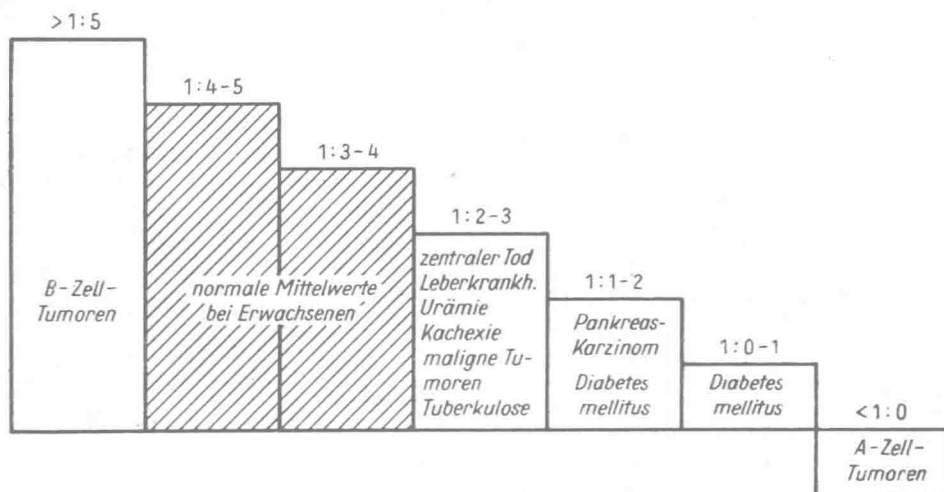


Abb. 1. Übersicht über die Veränderungen der A-B-Zellrelation im Erwachsenenalter (nach G. SEIFERT)

gesunden Erwachsenen wird nach SEIFERT die Zellrelation A:B wie 1:4—5 gefunden, während sie bei Diabetikern oft mit 1:1 bis 1:2 angetroffen wird (s. Abb. 1). Da es sich um statistische Größen handelt, muß deren Bedeutung für die Pathogenese des Einzelfalles noch dahingestellt und weiteren Prüfungen vorbehalten bleiben. Bei Diabetikern des mittleren und höheren Lebensalters scheint auch das Inselzellsystem vermehrt einer Hyalinose unterworfen zu sein als sonst bei stoffwechselgesunden Personen.

Da der Diabetes mellitus eine Krankheit ist, die ihre ganz überwiegende Häufigkeit im mittleren und höheren Lebensalter hat, scheint vieles darauf hinzuweisen, daß die *Altersinvolution* der Inselzellen und die Sklerose der sie versorgenden Gefäße eine pathogenetisch erwähnenswerte Rolle spielen. Eine Altersinvolution des Pankreas und damit auch des endokrinen Anteils ist sicher vorhanden. Eine funktionelle Einschränkung durch die Arteriosklerose dürfte ebenso gegeben sein. Andererseits unterliegt aber auch der gesamte Organismus einer parallel verlaufenden Altersinvolution, die mit einer deutlichen Abnahme der Muskulatur als dem Hauptstoffwechselorgan und auch mit einer verminderten Beanspruchung dieser Muskulatur verbunden ist. Damit wäre naheliegenderweise auch der Insulinbedarf parallel verringert. Somit könnte die Altersinvolution des Pankreas für die Pathogenese des Altersdiabetes nur dann als eine Mitursache herangezogen werden, wenn man ein ungleichmäßiges Altern verschiedener Organe annimmt. Daß dies im Prinzip vorkommt, ist bekannt und kann auch in manchen Fällen für das Pankreas angenommen werden.

Unter den makroskopischen Befunden zeigt der Pathologe dem Kliniker oft an Leichen von Diabetikern eine Gelbfärbung des Schädeldaches sowie eine Steifheit der Hirnsubstanz. Die Pathogenese dieser Phänomene ist bislang unbekannt. Für den Diabetes mellitus charakteristische Erscheinungen treten im Organismus erst

nach längerem Bestehen der Krankheit auf. Sie spielen sich am Gefäßsystem ab und befallen in erster Linie die Nieren. Es kommt dabei zu einer intrakapillären *Glomerulosklerose*, die nach ihren Erstbeschreibern KIMMELSTIEL und WILSON als KIMMELSTIEL-WILSON-Syndrom in das Schrifttum eingegangen ist (s. Abb.3). Dieses Syndrom kann neben den Retinaveränderungen als charakteristisches pathologisch-anatomisches Substrat beim Diabetes mellitus gelten. Die sichere Diagnose intra vitam ist nur durch einen Nierenbiopsie möglich. Nach den geltenden Auffassungen entsteht die Glomerulosklerose beim Diabetes durch intramurale Veränderungen der Kapillaren. Darüber hinaus kommt es inter- und intrakapillär zu Ablagerungen von neutralen Mukopolysacchariden, Eiweiß und fibrinoiden Substanzen. Das bewirkt eine funktionelle Einengung des Glomerulums, die bis zu einem völligen Ausfall gehen kann. Die Progredienz ist nicht in allen Glomerula gleich schnell, und man findet unterschiedliche Stadien nebeneinander. Innerhalb eines Glomerulums kann die diabetische Glomerulosklerose sowohl in einer nodulären als auch in einer diffusen Form auftreten, wovon nur die noduläre spezifisch ist. Auch die afferenten und efferenten Gefäße der bereits erkrankten Glomerula lassen eine deutliche Sklerose erkennen.

Die ophthalmoskopische Untersuchung der *Netzhaut* ermöglicht bereits während des Lebens einen Einblick in den anatomischen Zustand der Gefäße. Die dabei beobachteten punktförmigen Blutungen entsprechen bei histologischer Untersuchung bisweilen den von den Kapillaren ausgehenden Mikroaneurysmen. Hierbei handelt es sich um kleine sackartige Erweiterungen der Kapillaren, die teilweise mit Blut gefüllt sind, teilweise hyalines Material beherbergen. Auffallend ist ferner die Verdickung der basalen Membranen der Kapillaren. Eine schwerwiegende Form dieser Augenhintergrundsveränderungen äußert sich in einer reaktiven Produktion von Bindegewebe, welches mit Kapillaren durchsetzt ist. Dieses dringt mitunter in den Glaskörper vor. Diese Erscheinung, die Retinitis proliferans, eigentlich besser *Retinopathia proliferans* genannt wird, entspricht einer reaktiven Abraumtzündung nach Blutungen.

Von den übrigen, beim Diabetes mellitus beobachteten makroskopischen und mikroskopischen Befunden kann festgestellt werden, daß ein großer Teil von ihnen überwiegend gemeinsam mit Diabetes auftritt oder daß sie bei Diabetikern durchschnittlich häufiger vorkommen als bei Nichtdiabetikern. Eine Spezifität kann ihnen jedoch bislang nicht zugemessen werden. Hierher gehören die Pyelonephritis mit Markkegelnekrosen, die Lungentuberkulose, der Myokardinfarkt, Furunkulosen, Xanthelasma und anderes mehr.

Klinisch bedeutsame Veränderungen spielen sich bei vielen langfristigen Diabetikern auch in anderen Provinzen des Gefäßsystems ab. Das führte zur Prägung des klinischen Begriffes einer *Angiopathia diabetica*. Bei langdauerndem Diabetes mellitus mit Manifestation im jugendlichen Alter, ungleich häufiger aber beim Diabetes mellitus des mittleren und höheren Lebensalters, kommt es zu peripheren Durchblutungsstörungen, und zwar überwiegend an den unteren Extremitäten. Das makroskopische und das mikroskopische Bild der großen, mittleren und kleinen Gefäße unterscheidet sich nicht wesentlich von dem, das sich bei etwa gleichaltrigen nichtdiabetischen Personen zeigt, die an arteriosklerotischen Durchblu-

tungsstörungen leiden. An den großen und mittleren arteriellen Gefäßen findet man einen Umbau der Wände und die Ablagerung einer Reihe von Substanzen. Unter ihnen spielen die Mukopolysaccharide und die proteingebundenen Kohlenhydrate offenbar eine besondere Rolle, zumal letztere beim langdauernden und schlecht eingestellten Diabetes nicht selten stark vermehrt im Blut auftreten. Die hohe Neigung dieser Kranken zu Angiopathien legt es nahe, hier Korrelationen zu suchen. So findet man bei fortgeschrittener Angiopathie im Serum häufig eine Abnahme der Albumine bei gleichzeitiger Vermehrung der α_2 - und β -Globuline. Das Gesamteiweiß des Serums vermindert sich zumeist parallel, während Gesamtlipoide, Gesamtcholesterin, Phospholipoide und Triglyzeride ebenfalls ansteigen. Diese blutchemischen Befunde sind mitunter ein wichtiges Frühsymptom einer beginnenden Angiopathie.

Von den feineren Gefäßen und *Kapillaren* ist bislang morphologisch wenig bekannt. Neuere elektronenoptische Untersuchungen der Kapillaren von Haut, Muskulatur und Nieren weisen darauf hin, daß beim Langzeitdiabetes eine generalisierte Erkrankung der Kapillärwände vorkommen kann. Sie äußert sich in Ablagerungen hyaliner Substanzen und in Verdickung der Basalmembranen. Im klinischen Bild äußern sich diese Dinge in funktionellen Differenzen gegenüber Stoffwechselgesunden bei der vergleichenden Prüfung bestimmter Kapillarfunktionen.

2. Funktionelle Veränderungen bei Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselstörung, die sich nahezu in allen Bereichen des intermediären Stoffwechsels manifestieren kann. Im Vordergrund stehen die Veränderungen im **Kohlenhydrathaushalt**, von dem zunächst zu sprechen ist. In der menschlichen Nahrung sind bei den meisten Völkern die Kohlenhydrate die Hauptkalorienträger. Das gilt auch für die mitteleuropäischen Ernährungsgewohnheiten. Die Kohlenhydrate liegen entweder in Form von Zuckern (Monosacchariden, Disacchariden oder als Invertzucker, d. h. Gemischen zweier Zucker) vor oder treten als polymerisierte Substanzen in Form von Polysacchariden auf. Bei der Aufnahme in den menschlichen Organismus ist für die höher molekularen Substanzen ein fermentativer Abbau bis zu den resorbierbaren Monosacchariden notwendig. Das geschieht vorwiegend durch den Speichel, durch den Bauchspeichel und durch den Dünndarmsaft. Hier sind diastatische Fermente vorhanden, die die pflanzliche und tierische Stärke spalten. Die erstere bezeichnet man als Amylum, die zweite als Glykogen. Monosaccharide können im Dünndarm unmittelbar resorbiert werden. Für Disaccharide, wie die Saccharose oder Laktose, sind im Dünndarm Fermente bereitgestellt, die sie in resorbierbare Monosaccharide zerlegen. Polysaccharide werden durch die diastatischen Fermente protrahiert gespalten, wobei die Spaltgeschwindigkeit in einer Korrelation zur Resorption der freiwerdenden Spaltprodukte steht. Gibt man körperwarmer Zuckerlösungen zu trinken, wird dadurch die Magenpassage beschleunigt, und die Lösung gelangt schnell zum Ort der Resorption in den Darm.

Die Aufsaugung der Zucker erfolgt durch eine aktive Zelltätigkeit der Darmepithelien und Darmzotten. Nach der Theorie von VERZÁR kommt der Transport der

Zucker durch die Darmwand über Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsvorgänge zustande. Jenseits der Darmwand werden im Gebiet der Vena portae wieder freie Zucker in der Blutbahn gefunden. So kann man nach kohlenhydrathaltigen Mahlzeiten Blutzuckerkonzentrationen von 300—400 mg% in der Pfortader messen. Die resorbierten Zucker, es handelt sich überwiegend um Glukose, strömen vom Darm über die Pfortader ausschließlich der Leber zu. In der *Leber* können die Wege der Glukose nach verschiedenen Richtungen laufen. Ein Teil dient sicher dem Unterhalt der Lebensvorgänge der Leberzelle selbst. Ein anderer Teil wird dort zu Glykogen aufgebaut und als Depotkohlenhydrat in der Leberzelle gelagert. Ein weiterer Teil der Glukose wird über die Lebervene an das Blut abgegeben und sichert die Konstanterhaltung des Blutzuckerspiegels. Fließt der Leber vom Darm her kein Zucker zu, so werden die Glykogenbestände der Leberzelle zur Konstanterhaltung des Blutzuckerspiegels herangezogen. Diese Vorgänge werden nach SOSKIN als der homöostatische Mechanismus der Blutzuckerregulation bezeichnet.

Fließen der Leber andere Monosaccharide, wie *Fruktose* oder *Galaktose*, zu, so ist deren Schicksal von der Konzentration abhängig, mit der sie im Blut enthalten sind. Nach frukto- oder galaktosehaltigen Mahlzeiten kann es zu einer physiologischen Fruktosämie oder Galaktosämie kommen. Fallen diese Zucker nur in geringer Menge an, so können sie in der Leberzelle in Glukose umgewandelt und als Glykogen gespeichert werden. Haben sie eine höhere Konzentration, so wird ein Teil von ihnen in die Blutbahn abgegeben. Überschreiten sie gewisse Grenzkonzentrationen, so treten sie auch in den Harn über. Das geschieht noch leichter, wenn es nach intravenöser Zufuhr solcher Zucker zu stoßartigen Belastungen des Organismus kommt. Daher ist für die therapeutische Verwendung und für ihre optimale Assimilation eine langsame Zufuhr in geringer Konzentration vorzuziehen.

Die Abgabe der Glukose aus der Leberzelle in die Blutbahn folgt sinngemäß der Höhe des **Blutzuckerspiegels**, der der ausschlaggebende Faktor für einen Fortgang oder für das Sistieren der Glukoseabgabe ist. Dies ist jedoch nur eine von mehreren Möglichkeiten, die der Organismus zur Sicherung der gleichmäßigen Höhe des Blutzuckerspiegels hat. Die Zuckerkonzentration liegt im arteriellen und auch im kapillaren Blut beim nüchternen Menschen etwa zwischen 60 und 120 mg%. Mit steigendem Lebensalter liegen die Nüchternblutzuckerwerte im Durchschnitt etwas höher als in der Jugend. Im venösen Blut ist die Zuckerkonzentration geringer als im arteriellen, was sich durch die laufende Entnahme und Verbrennung des Zuckers durch die Körperzellen erklärt. Diese arteriovenöse Blutzuckerdifferenz ist bei dem Insulinmangel des unkomplizierten Diabetes mellitus nahezu aufgehoben, da hier fast keine periphere Entnahme erfolgt.

Für den Eintritt der Glukose in die Zellen des Organismus ist Insulin notwendig. Ohne Insulin oder bei niedrigem Insulinspiegel ist der Eintritt von Glukose in die Zelle unmöglich oder deutlich vermindert. Die wesentliche Aufgabe des Insulins ist also die Ermöglichung des Durchtrittes der Glukose durch die Zellmembran in Richtung zum Zellinneren. Der Einfluß des Insulins auf Vorgänge im Zellinneren selbst ist noch nicht endgültig geklärt und besteht wahrscheinlich in der Erschließung von intrazellulären Reaktionsräumen.

Das *Schicksal* der *Glukose* innerhalb der übrigen Körperzellen ist ein ähnliches wie in der Leberzelle. Sicher wird ein großer Teil dem glykolytischen Abbau und der oxydativen Verbrennung zu Wasser und Kohlendioxyd zugeführt. Die dabei freiwerdende Energie dient für die autochthonen Lebensleistungen der Zelle und für ihre spezifischen Aufgaben innerhalb des Organismus. Für letztere werden große Energiemengen in den Muskelzellen, aber auch in den Nieren und im Zentralnervensystem benötigt. Ein anderer Teil der eingeschleusten Glukose kann auch zu Glykogen polymerisiert und als Depotkohlenhydrat gelagert werden. Werden reichlich Nährstoffe, insbesondere reichlich Glukose in der Zelle angeboten, so kann ein Teil des teilweise glykolytisch abgebauten Zuckers, die Bruchstücke mit zwei C-Atomen, zum Aufbau von Fettsäuren und damit zur intrazellulären Fettsynthese benutzt werden. Dieser Weg führt somit auch zur Ausbildung von intrazellulären Fettdepots. Bei Glukosemangel laufen diese Vorgänge wieder gegenständig, so daß zunächst die Glykogendepots, danach die Fettdepots und schließlich auch die Eiweißbestände abgebaut werden. Unter physiologischen Bedingungen ist das Ende des intermediären Kohlenhydratstoffwechsels der Abbau zu Wasser und Kohlendioxyd, die vorwiegend über Nieren und Lungen, aber auch durch die Haut abgegeben werden.

Dieser *Abbau* (s. Abb. 4) erfolgt von den Monosacchariden bis zu den Trikarbonsäuren anaerob und wird als *Glykolyse* bezeichnet. Unter dem Einfluß einer ganzen Kette von Fermenten ist das Adenylphosphorsäure-System an diesen glykolytischen Vorgängen beteiligt und dient zur Energiegewinnung. Als Endprodukt entstehen Brenztraubensäure und Milchsäure, wovon erstere in den Trikarbonsäurenzyklus eingeschleust wird. Dort erfolgt die oxydative Verbrennung. Ein anderer Abbauweg der Glukose verläuft nicht über die ganze Kette der Glykolyse, sondern es wird durch Dekarboxylierung ein C-Atom abgespalten. So entsteht ein Pentose-5-Phosphat, das unmittelbar in Triosephosphat überführt werden kann. Dieser verkürzte Abbauweg wird als „Glukosephosphatshunt“ bezeichnet.

Mit dem Blut gelangen die Glukose und andere im Blut befindliche Zucker in die *Nieren* und die Glomerula. Der in den Glomerula gebildete Primärharn enthält Glukose nahezu in der gleichen Konzentration wie im Blut. In den proximalen Tubuli erfolgt dann, zusammen mit anderen Substanzen, die Rückresorption des Zuckers, so daß der resultierende Endharn praktisch zuckerfrei ist. Wird allerdings ein Organismus mit großen Zuckermengen überladen, sei es durch orale Zufuhr stark konzentrierter Zuckerlösungen oder besonders kohlenhydratreicher Mahlzeiten, sei es durch intravenöse Gaben großer Zuckermengen, so kommt es zu Blutzuckersteigerungen, die das gewöhnliche Ausmaß übersteigen. Parallel steigt dann auch die Zuckerkonzentration im Primärharn. Die zuckerresorbierenden Tubulusanteile haben offenbar ihre obere Leistungsgrenze, die unter physiologischen Bedingungen etwa bei einer Glukosekonzentration von 180 mg% liegt und die als Eintrittsschwelle bezeichnet wird. Wird diese Konzentration überschritten, treten die nicht von der tubulären Reabsorption erfaßten Zuckermengen in den Endharn über und rufen eine Glukosurie hervor. Die Glukosegrenzkonzentration, die gerade noch von der tubulären Rückresorption bewältigt wird, bezeichnet man auch als sogenannte „Nierenschwelle“. Sie existiert auch für viele andere im Harn erschei-

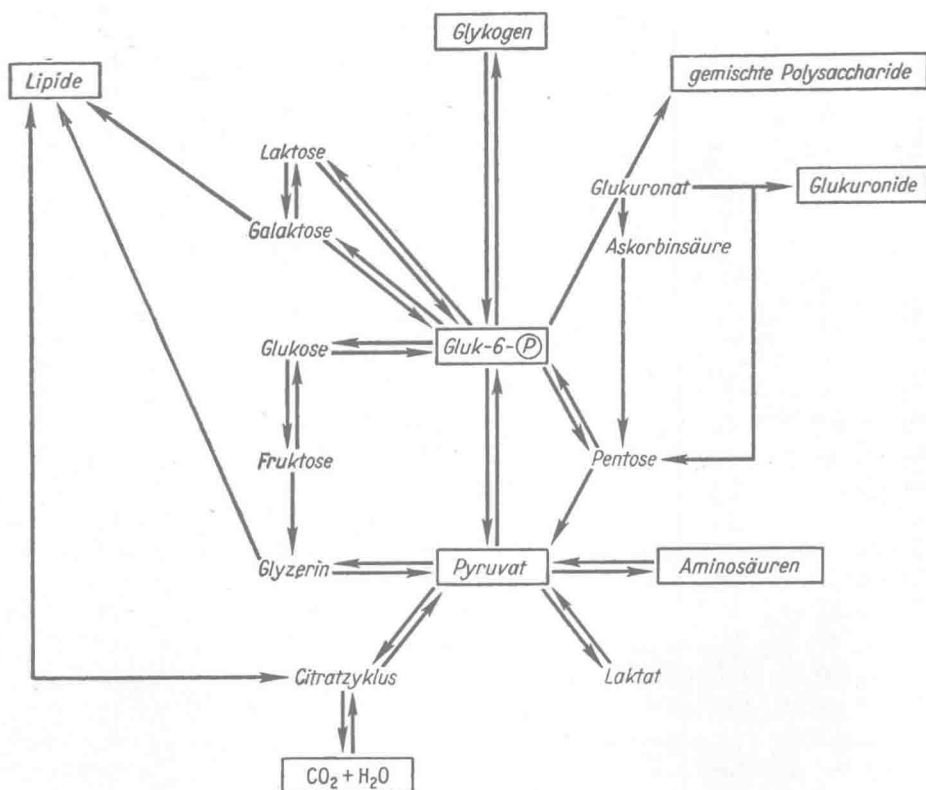


Abb. 4. Das Schicksal der Glukose im intermediären Stoffwechsel. (Schema nach S. M. RAPPORT)

nende Substanzen. Die verschiedenen Zuckerarten, die im Blut auftreten können, haben eine unterschiedliche Nierenschwelle.

Die Konzentration der Glukose im Blut erhöht sich nach Aufnahme kohlenhydrathaltiger Nahrung in den Organismus. Im Tagesablauf ist der *Blutzuckerspiegel* somit deutlichen Schwankungen unterworfen, so daß der Nüchternblutzuckerspiegel nur einen sehr bedingten Aufschluß über die Stoffwechselsituation gibt. Beträchtliche Blutzuckererhöhungen treten vorwiegend 1–2 Stunden nach den größeren Mahlzeiten auf, etwa vormittags gegen 9,00 Uhr, mittags gegen 14,00 Uhr und abends gegen 20,00 Uhr. Bei einer intakten Blutzuckerregulation liegen die Werte nicht über 180 mg%.

Wie bereits eingangs dargelegt, erfolgt die Regulation des Kohlenhydrathaushaltes in erster Linie durch das Hormon **Insulin**, das von BANTING und BEST zuerst dargestellt wurde und das in den B-Zellen der LANGERHANSschen Inseln des Pankreas gebildet wird. Dort kann man intrazelluläre Granula beobachten, die sich bei Insulinbedarf des Organismus quantitativ verringern. Ob sie das Insulin selbst darstellen oder eine Vor- oder Zwischenstufe sind, ist noch unbekannt. Chemisch ist

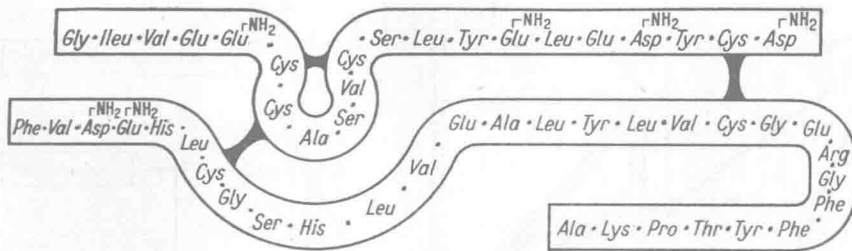


Abb. 5. Die Aminosäuren-Sequenzen im Insulin des Rindes. (Schema nach F. SANGER)

Insulin ein Eiweißkörper mit einem Molekulargewicht von etwa 6000. Seine Struktur ist seit 1956 durch die Arbeiten von F. SANGER genau bekannt (s. Abb. 5). Es besteht aus zwei Ketten von Aminosäuren, die untereinander durch zwei Disulfidbrücken verbunden sind. Die spezifische Wirksamkeit des Hormons ist an die Intaktheit dieser Brücken gebunden, da sie bei deren Sprengung verloren geht. Für die Bemühungen zur Herstellung von Depotinsulin durch Veränderungen des Insulinmoleküls ist das von ausschlaggebender Bedeutung.

Obleich das Insulin nunmehr über 40 Jahre bekannt ist, eine kaum noch zu überschauende Anzahl von wissenschaftlichen Publikationen sich damit befaßt hat, ist sein Wirkungsmechanismus noch nicht endgültig geklärt. Der wichtigste Effekt ist die blutzuckersenkende Wirkung. Sie kommt nach älteren Vorstellungen von HÖBER und auch nach modernen Untersuchungen mit radiojodmarkiertem Insulin von LEVINE sehr wahrscheinlich dadurch zustande, daß Insulin den Durchtritt der Glukose durch die Zellmembran in das Zellinnere ermöglicht. Insulin ist dabei nicht nur katalytisch wirksam, sondern wird meßbar verbraucht. Im Blut und in der Leber kann auch eine insulinzerstörende Wirksamkeit beobachtet werden, die wahrscheinlich enzymatischer Natur ist. Die insulinähnliche Aktivität („insulinlike activity“) des Blutes oder von Organextrakten kann man mit biologischen Methoden messen. Man bestimmt damit indirekt die Insulinkonzentration des Blutes. Sie ist im Tagesablauf Schwankungen unterworfen, die den Änderungen der Stoffwechselvorgänge parallel gehen.

Das vom Inselsystem abströmende Hormon nimmt in der Vena pancreatico-duodenalis zwangsläufig seinen Weg zunächst zur Leber. So findet man auch die höchste insulinähnliche Aktivität im Bereich der Pfortader. Erst nach der Leberpassage gelangt das Insulin in den übrigen Organismus. Die Insulinausschüttung wird wesentlich durch den arteriellen Blutzuckergehalt bestimmt, wie Zuckerinfusionen im Tierversuch zeigten, die man in die Arteria pancreatico-duodenalis vornahm. Daß Insulin nach Einschleusung der Glukose in die Zelle auch dort in ihren weiteren Abbau eingreift, ist wahrscheinlich. Einen fördernden Einfluß nimmt Insulin auf die Fettsynthese. Der Aufbau von Fettsäuren aus zwei kohlenstoffatomhaltigen Bruchstücken ist bei Insulinmangel gehemmt, und es kommt zu einer Anreicherung dieser Substanzen. Auch im Eiweißhaushalt scheint das Insulin eine gewisse, wenn auch wenig definierte, Rolle zu spielen. Bei Insulinman-

gel findet man eine wesentlich höhere Konzentration freier Aminosäuren im Blut als bei ausreichender Hormonversorgung.

Unter den Hypothesen der Insulinwirkung spielte die Hexokinasehemmungstheorie von CORI lange Zeit eine wichtige Rolle. Die Umwandlung von Glukose in Glukose-6-Phosphat geschieht durch das Ferment Hexokinase. Diese Fermentreaktion soll fortlaufend durch hypophysäre Einflüsse gebremst werden, während Insulin diese Bremswirkung aufheben kann. Diesen Vorstellungen kommt nur noch eine beschränkte Bedeutung zu.

Glukose kann erst in Form von Glukose-6-Phosphat in den glykolytischen Abbauweg oder in den Polymerisationsprozeß zu Glykogen eingeschleust werden. So entsteht hier bei Insulinmangel eine Blockierung, die auch das Phänomen der Hyperglykämie erklärt. Trotz eines übermäßigen Angebotes an Zucker in der Blutbahn kommt es zu einem Zuckermangel in der Zelle selbst, da dort der Kohlenhydratvorrat verbraucht ist und eine Glykogenarmut resultiert. Die Pathogenese der Glukosurie erklärt sich durch Überforderung der Reabsorptionsleistung der proximalen Anteile der Nierentubuli. Aus allem geht jedoch klar hervor, daß Insulin ein für jede Zelle entscheidend wichtiges Hormon ist, da ohne die Aufnahme der reagiblen und schnell energiespendenden Kohlenhydrate Leben und Arbeitsleistungen nicht möglich sind. Der Einfluß von Insulin auf den Zuckertransport durch die Zellwand gilt für Glukose und wahrscheinlich auch für Galaktose. Fruktose kann auch bei deutlichem Insulinmangel in die Zelle gelangen und intrazellulär verwertet werden. Von dieser weitgehend insulinunabhängigen Verwertbarkeit der Fruktose macht man in der Diabetestherapie Gebrauch, denn so kann bei Insulinmangel noch in der Leberzelle Glykogen gebildet werden.

Bei der physiologischen *Regulation* des *Kohlenhydrathaushaltes* (s. Abb.6) ist das **Glukagon** zu erwähnen. Es ist das zweite Kohlenhydratstoffwechselhormon, das auch im Inselsystem, vermutlich in den A-Zellen, produziert wird und dem eine blutzuckersteigernde Wirkung zukommt. Glukagon wirkt mit dem Insulin synergistisch, d. h., unter seinem Einfluß kommt es zur Mobilisation von Glykogendepots und zur Blutzuckersteigerung. Das zugleich ausgeschüttete Insulin verwertet die freigesetzte Glukose. Diese Wechselbeziehungen sind noch wenig geklärt. Die hyperglykämisierende Wirkung ist keineswegs so stark, daß durch Überproduktion von Glukagon ein Diabetes entstehen könnte.

Die Glukokortikoide, eine Gruppe der Nebennierenrindenhormone, spielen eine wichtige Rolle im Kohlenhydrathaushalt. Ihr wirksamster natürlicher Vertreter ist das Cortisol oder Hydrocortison oder auch Compound F genannt. Es ist wasserlöslich und kommt in der Blutbahn vor. Eine der Wirkungen der Glukokortikoide besteht in einer Zuckerneubildung aus Eiweiß. Diesen Prozeß bezeichnet man als Glukoneogenese. Dabei kommt es zum Eiweißabbau bis zu bestimmten Aminosäuren, aus denen Glukose entstehen kann und die daher auch als glukoplastische Aminosäuren bezeichnet werden. Parallel mit der Steigerung der Glukoneogenese ist auch eine gewisse Hemmung des Glukoseabbaues unter dem Einfluß der Glukokortikoide vorhanden. In den Nieren sollen die Glukokortikoide durch Steigerung der glomerulären Filtrationsrate für Glukose und durch Hemmung der tubulären Reabsorption fördernd auf eine Glukosurie einwirken. Inner-