

Florian Blachutzik
Dr. med

Glucosestimulation der Erythrozyten von Diabetikern und Nicht-Diabetikern in vitro

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Peter P. Nawroth

Ziel dieser Arbeit war es, genauer zu beleuchten in wie weit das reaktive Glucose-Abbauprodukt Methylglyoxal eine Rolle bei der Ausbildung diabetischer Folgeschäden spielt und, ob es möglich ist einen besseren Prädiktor als den HbA1c-Wert zu finden, der es ermöglicht vorherzusagen, ob Patienten tendenziell dazu neigen solche auszubilden oder nicht. Es wurde ein Stimulationsversuch etabliert, im Rahmen dessen Erythrozyten von insgesamt 51 Patienten in Hinblick auf die Bildung von Methylglyoxal und dessen Vorläufermoleküle, die Triosephosphat-Intermediate Glycerinaldehyd-3-phosphat, Dihydroxyacetonphosphat und Fructose-1,6-bisphosphat, untersucht wurden. Des Weiteren wurde eine Messprozedur etabliert, die es ermöglicht, die Konzentrationen der Triosephosphat-Intermediate mittels enzymatischer Assays und photometrischer Messungen sowie die Methylglyoxal-Konzentrationen mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie zu bestimmen. Die entsprechenden intrazellulären Konzentrationen wurden vor Beginn der Inkubation, nach einer Stunde und nach sechs Stunden gemessen. Die Erythrozyten wurden dabei jeweils bei sechs verschiedenen Glucose-Konzentrationen von 0mM, 5mM, 10mM, 25mM, 50mM und 100mM inkubiert. Insgesamt nahmen 21 Kontrollpersonen, 15 Diabetiker ohne schwere Folgeschäden und 15 Diabetiker mit schweren Folgeschäden an der Studie teil.

Es zeigte sich, dass es Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen in Bezug auf die gebildeten Mengen an Triosephosphat-Intermediaten und Methylglyoxal gibt. Verglichen wurden dabei die Konzentrationsänderungen im Verlauf der Inkubation. Dabei wurde deutlich, dass Diabetiker mit schweren Folgeschäden zu Beginn der Inkubation Glucose-abhängig am meisten Triosephosphat-Intermediate und Methylglyoxal akkumulieren, wohingegen die Werte bei Diabetikern ohne schwere Folgeschäden stets am geringsten waren. Die gemessenen Konzentrationsänderungen bei Kontrollpersonen lagen stets zwischen den bei den zwei Diabetikergruppen bestimmten Werten. Dies legt den Schluss nahe, dass Personen sich generell dahingehend unterscheiden, ob sie mehr oder weniger Triosephosphat-Intermediate und Methylglyoxal bilden. Es scheint ein Abwehrsystem zu geben, dass Diabetiker ohne schwere Folgeschäden vor großen Anstiegen der Methylglyoxal-Konzentration bewahrt. Ob es sich dabei um das Glyoxalase-System handelt, kann auf Basis der hier erhobenen Daten nicht geklärt werden. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass der HbA1c-Wert keine bedeutende lineare Korrelation mit den Triosephosphat-Intermediat- und Methylglyoxal-Konzentrationsänderungen zu haben scheint und sich damit wahrscheinlich nicht als Vorhersagewert für diese eignet.

Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die gemessenen Unterschiede in den Konzentrationsänderungen im Mittel zwar deutlich waren, die Werte jedoch eine relativ große Streuung zeigten. Daher eignet sich ein Stimulationsversuch, wie er hier durchgeführt wurde, wahrscheinlich nicht, um vorherzusagen, ob ein Patient tendenziell dazu neigt, durch

Methylglyoxal verursachte Folgeschäden zu entwickeln. Deutlich wurde dagegen, dass Diabetiker mit schweren Folgeschäden unter standardisierter Stimulation mit Glucose mehr Methylglyoxal akkumulieren, als Diabetiker ohne schwere Folgeschäden. Es ist anzunehmen, dass diese Unterschiede auch in vivo auftreten.

Von entscheidender Bedeutung muss es bei weitergehenden Untersuchungen sein, festzustellen, wo die Ursachen für die verschiedenen hohen Akkumulationen des Methylglyoxals liegen. Es ist im Übrigen anzunehmen, dass Patienten anhand dieser Ursache besser charakterisiert werden könnten, als anhand eines Stimulationsversuchs. Für die Therapie könnte man bei solchen Patienten, die tendenziell eine niedrigere Akkumulation und eine höhere Detoxifikation zeigen, auf ein strenges Einstellen der Blutglucose-Werte verzichten und die damit einhergehenden Gefahren von Hypoglykämien minimieren, ohne dass ein erhöhtes Risiko von durch Methylglyoxal verursachten diabetischen Folgeschäden besteht. Die Vermeidung von Hypoglykämien spielt in der Therapie des Diabetes mellitus eine entscheidende Rolle, denn Hypoglykämien sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.