

Diabetes mellitus, D-Chiro-Inositol und Kürbiskerne

Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Rolf Giebelmann (Greifswald) zum 85. Geburtstag gewidmet

Enno Logemann¹ und Josef H. Wissler²

¹Speckbacherweg 3, 79111 Freiburg im Breisgau, ²Liebigstrasse 2, 61231 Bad Nauheim

Don't eat food you are not familiar with

Reklame eines Mc Donald's Restaurants

Alljährlich am 14. November veranstalten die Vereinten Nationen einen Welt-Diabetes Tag, um die Weltöffentlichkeit auf die immens große Zahl der Diabetiker hinzuweisen und an den Geburtstag von Sir Frederick G. Banting zu erinnern [1]. Diabetes mellitus entsteht im Wesentlichen durch zwei Mechanismen, einer unzureichenden oder fehlenden Insulinproduktion oder einer unzureichenden Interaktion zwischen Insulin und seinen Zielzellen [2,3]. Insulin ist maßgeblich für die Internalisierung der im Blut zirkulierenden Glukose in die Zielzellen verantwortlich. Absoluter und relativer Insulinmangel führen deshalb zu hyperglykämischen Stoffwechselzuständen mit u. U. akuten Ausfallerscheinungen und ohne Behandlung zu chronischen Schäden mit Gefäß- und Nervenschädigungen (Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie). Da Entgleisungen des Glukosestoffwechsels wie eine durch Insulinüberdosierung ausgelöste Hypoglykämie zu eingeschränkter Fahrtüchtigkeit führen können [4] und da Insulin(derivate) als Selbstmord- und Mordgift hinreichend bekannt sind [5,6], könnte eine Befassung mit dieser (sehr umfangreichen) Thematik auch für Toxikologen von Interesse sein.

Als Entdecker des Insulins gelten zwei kanadische Wissenschaftler: der Chirurg Frederick G. Banting (1891-1941) [1] und sein Assistent, der damalige Medizinstudent Charles Herbert Best (1899-1978) [7]. Beide experimentierten zu Anfang der zwanziger Jahre des 20. Jahrhunderts mit Extrakten aus der Bauchspeicheldrüse von Hunden und konnten bei diesen Versuchen u. a. einem 14-jährigen Jungen, der im Diabetes Koma lag, das Leben retten. Im Jahr 1923 erhielten Frederick G. Banting und der schottisch-kanadische Physiologe, zeitweise Professor an der Universität von Toronto, John Macleod (1876-1935) [8] für ihre grundlegenden Insulin-Forschungen den Nobelpreis für Medizin. Charles Herbert Best ging bei der Preisverleihung leer aus. Dies führte zu kontroversen Diskussionen, zumal nach Ansicht von Banting der Beitrag von Macleod an der wissenschaftlichen Leistung „negligible“ war [8,9].

Im Jahr 1958 erhielt der britische Biochemiker Frederick Sanger (1918-2013) den Nobelpreis für Chemie für die Sequenzanalyse des Insulins und im Jahr 1980 einen zweiten Nobelpreis für Pionierarbeiten auf dem Gebiet der DNA-Sequenzanalyse [10]. Die komplette Röntgenstrukturanalyse des Insulins (als Zink-Salz) wurde von der Nobelpreisträgerin Dorothy Crowfoot Hodgkin (1910-1994; Nobelpreis für Chemie 1964) und ihrem Mitarbeiterstab ausgeführt [11,12].

Die chemische Struktur des Insulins ist sehr gut untersucht. Human-Insulin besteht aus zwei Polypeptidketten: A-Kette mit 21 Aminosäuren, B-Kette mit 30 Aminosäuren, die über zwei Disulfidbrücken miteinander verbunden sind [13]. Human-Insulin wird heutzutage fast ausschließlich biotechnisch hergestellt. Nach i. m. Applikation tritt die Wirkung nach etwa 20 bis 30 Minuten ein, erreicht nach etwa 1,5 bis 3 Stunden ein Maximum und klingt im Allgemeinen nach etwa 6 Stunden ab. Es gibt individuelle Unterschiede. Das Insulin vom Rind und das vom Schwein unterscheiden sich nur wenig in der Sequenz der Polypeptidketten von dem des humanen Insulins. Schweine- und Rinderinsuline wurden bis etwa zum Jahr 1980 für die Insulintherapie des Menschen eingesetzt.

Neuere wissenschaftliche Forschungen haben zur Entwicklung von Analoginsulinen geführt, bei denen einzelne Aminosäuren ersetzt wurden. Diese Derivate zeichnen sich durch veränderte Wirkungszeiten aus: Die Insulinwirkung kann - verglichen mit Humaninsulin - bedeutend schneller, aber auch langsamer eintreten. Sog. Langzeitinsuline können eine Wirkungsdauer von 24 Stunden, ja sogar von 48 Stunden haben. Für den Diabetiker hat dies den Vorteil, dass er nur einmal am Tag zu spritzen braucht. Kurzzeitinsuline bieten den Vorteil, dass der Diabetiker bei Bedarf seine Insulindosis erhöhen kann ("Darf's ein Stückchen Kuchen mehr sein?").

Insulin stimuliert die Aufnahme von Glukose in die Zellen über insulinabhängige Glukosetransporter. Liegt kein oder nur unzureichend Insulin vor oder kann das Insulin seine Wirkung am Insulinrezeptor nicht bzw. nicht hinreichend entfalten, tritt eine Glukosestoffwechselstörung ein, mit Glukosemangel in den Zellen und Glukoseüberschuss im Blut (Hyperglykämie). In der klinischen Ausprägung steht dann die Diagnose des Diabetes mellitus. Man unterscheidet zwei Diabetes mellitus Typen: Bei Typ 1 wird in der Bauchspeicheldrüse kein bzw. nur eine geringe Menge Insulin gebildet. Bei Typ 2 wird zwar Insulin gebildet, dieses kann jedoch nicht oder nur schlecht die oben beschriebene Wirkung entfalten.

Insulin wird in den Betazellen der Langerhans'schen Inseln der Bauchspeicheldrüse synthetisiert, in die Pfortader sezerniert und schon während der ersten Leberpassage zu 50% in die Leber rückresorbiert (sog. First-Pass-Effekt). Nicht resorbiertes Insulin erreicht u. a. die Muskelzellen und das Fettgewebe. Dort wird Glucose in Gegenwart von Insulin internalisiert und entweder zur Energiegewinnung (ATP) abgebaut oder in der Leber in Form von Glykogen gespeichert. Dieser Prozess kann jedoch nur ablaufen, wenn sich Insulin an Insulin-Rezeptoren, sog. Ankerbindungsstellen, bindet. Eine zentrale Aufgabe bei diesem Prozess erfüllt die Verbindung D-Chiro-Inositol, die Bestandteil des D-Chiro-Inositol-Phosphoglycans ist [14-16]. Die chemische Reaktion verläuft nicht immer störungsfrei. Wenn die Konzentration an D-Chiro-Inositol bzw. D-Chiro-Inositol-Phosphoglycan sinkt, kann sich eine Insulin-Resistenz entwickeln. Das hat zur Folge, dass der Glucosespiegel im Blut erhöht bleibt. Man kann durch exogene Zufuhr von Insulin und/oder D-Chiro-Inositol den Blutzuckerspiegel wieder senken.

Sieht man von der Stereochemie einmal ab, so handelt es sich bei der Verbindungsklasse der Inositole (syn. Inosite) um relativ einfach gebaute chemische Verbindungen: Hexahydroxycyclohexane. Die Selektivität bzw. Spezifität dieser Verbindungen basiert auf der räumlichen Anordnung der Hydroxylgruppen. Man kennt insgesamt neun verschiedene Inositol-Isomere [14]. Die Selektivität der Moleküle steigt, wenn die Hydroxylgruppen der Inositole derivatisiert sind, z. B. durch Phosphorylierung. Phosphatidylinositol und Inositolphosphate sind wichtige Signalgeber des intrazellulären Stoffwechsels [16]. Umgangssprachlich wurde Inositol früher "Muskelzucker" genannt. Dieser Begriff ist eher historisch und sollte vermieden werden. Inositole gehören nicht in die Stoffklasse der Zucker, weil bei ihnen die Lactolgruppe im Ring fehlt. Die Oxidationsprodukte der Inositole, Inososen (Pentahydroxycyclohexanone) genannt, können eine wichtige Funktion bei enzymatischen Reaktionen ausüben [17,18].

D-Chiro-Inositol wird in geringer Menge im menschlichen Körper synthetisiert und kann demnach – bei strenger Auslegung der Definition – nicht als Vitamin bezeichnet werden. Manchmal ist eine strenge Interpretation des Vitaminbegriffs nicht gebräuchlich, dann wird D-Chiro-Inositol als Vitamin B8 (myo-Inositol als Vitamin B4) bezeichnet. Diese Verbindungen werden in den USA Vitamin-Kombinationspräparaten beigemischt. D-Chiro-Inositol ist in der Natur ubiquitär. Wissenschaftliche Studien haben gezeigt, dass Kürbiskerne (pumpkin seeds) hypoglykämische und antidiabetische Eigenschaften haben, die beim Menschen den Blutzuckerspiegel senken. Man führt dies auf einen relativ hohen Gehalt der Kürbiskerne an D-Chiro-Inositol zurück [19]. Weiterhin besitzen Kürbiskerne einen relativ hohen Gehalt an ungesättigten Ölen, an Vitaminen und Spurenelementen.

Kürbiskerne haben noch weitere positive Einflüsse auf die menschliche Gesundheit. Sie sind angezeigt bei Prostatabeschwerden (Prostatavergrößerung bzw. Prostatahyperplasie), Blaseninkontinenz, bei Arthritis, Nierensteinen u. a. Man muss die Schlussfolgerung ziehen, dass Kürbiskerne mehr sind als nur ein einfacher Halloween Party Snack.

Literatur

1. https://de.wikipedia.org/wiki/Frederick_Banting; letzter Zugriff am 18.07.2018
2. Greiling H, Gressner AM (Hrsg.). Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl., Schattauer, Heidelberg, 1995.
3. Ahmad IS (Hrsg.). Diabetes - an old disease, a new insight. Springer-Science+Business Media, New York, 2013.
4. Bundesanstalt für Straßenwesen. Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahrereignung bearbeitet von Dr. med. Nicole Gräcmann Dr. med. Martina Albrecht. 24. Mai 2018 in Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen Mensch und Sicherheit Heft M 115.
https://www.bast.de/BAST_2017/DE/Verkehrssicherheit/Fachthemen/BLL/Begutachtungsleitlinien.pdf?__blob=publicationFile&v=17; letzter Zugriff am 17.07.2018.
5. Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 11th ed., Biomedical Publications, Seal Beach, California, 2017:1099-1102.
6. Logemann E, Pollak S., Khalaf AN, Petersen KG. Zur postmortalen Diagnostik der exogenen Insulin Applikation. Arch Kriminol 1993;191(1-2):28-36.
7. https://de.wikipedia.org/wiki/Charles_Best; letzter Zugriff am 17.07.2018
8. [https://en.wikipedia.org/wiki/John_Macleod_\(physiologist\)](https://en.wikipedia.org/wiki/John_Macleod_(physiologist)); letzter Zugriff am 17.07.2018
9. Rosenfeld L. Insulin discovery and controversy. Clin Chem 2002;48(12):2278-2288.
10. https://en.wikipedia.org/wiki/Frederick_Sanger; letzter Zugriff am 17.07.2018
11. https://de.wikipedia.org/wiki/Dorothy_Crowfoot_Hodgkin; letzter Zugriff am 17.07.2018
12. Blundell TL, Cutfield JF, Cutfield SM et al. Atomic positions in rhombohedral 2-zinc insulin crystals. Nature 1971;231:506-511.
13. Gressner AM, Arndt T (Hrsg.). Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. 2. Aufl., Springer, Heidelberg, 2013:725.
14. Larner J. D-Chiro-Inositol – Its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. Int J Exp Diab Res 2002;3:47- 60.
15. Asplin I, Galasko G, Larner J. Chiro-inositol deficiency and insulin resistance: A comparison of the chiro-inositol- and the myo-inositol-containing insulin mediators isolated from urine, hemodialysate, and muscle of control and type II diabetic subjects. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:5924-5928 Medical Sciences.
16. Abel K, Anderson RA, Shears SB. Phosphatidylinositol and inositol phosphate metabolism. J Cell Sci 2001;114(12):2207-2208.
17. Logemann E, Wissler JH. A function for inososes in mammalian tissue: inhibition of D-xylose: NADP 1-oxidoreductase and its analytical use for discrimination of inositols and inososes. Acta Med Leg Soc (Liege) 1985;35(2):184-188.
18. Logemann E, Wissler JH. A method of analysis for the differentiation between inososes and inositols. Beitr Gerichtl Med 1986;44:247-251.
19. Adams GG, Wang J, Mohamad A, Kok MS, Gray DL, Channell GA, Harding SE. The hypoglycemic effect of pumpkin seeds, trigonelline (TRG), nicotinic acid (NA), and D-chiro inositol (DCI) in controlling glycemic levels in diabetes mellitus. Crit Rev Food Sci Nutr 2014;54(10):1322-1329.