



• Diabetes mellitus

Das im Pankreas gebildete **Insulin** bewirkt eine Absenkung des Blutglukosespiegels besonders durch Einwirken auf die Skelettmuskulatur, das Fettgewebe und die Leber. Bei Diabetes mellitus liegt ein **absoluter** (Typ 1) oder **relativer** (Typ 2) **Insulinmangel** vor. Die Regulation der Blutglukose gerät aus dem Gleichgewicht. Im Extremfall steigt die Glukosekonzentration auf Werte über 400–1.000 mg/dl an (normal: 80–120 mg/dl). Dadurch werden vermehrt Proteine und Fette abgebaut und es kommt zu einem immensen Flüssigkeits- und Elektrolytverlust. Die Therapie basiert bei Typ 1 auf parenteral verabreichtes, gentechnisch hergestelltes Humaninsulin, beim Typ-2-Diabetes stehen wegen der Insulinresistenz der Gewebe Diät und Aktivität neben oralen Antidiabetika und Insulin im Vordergrund.

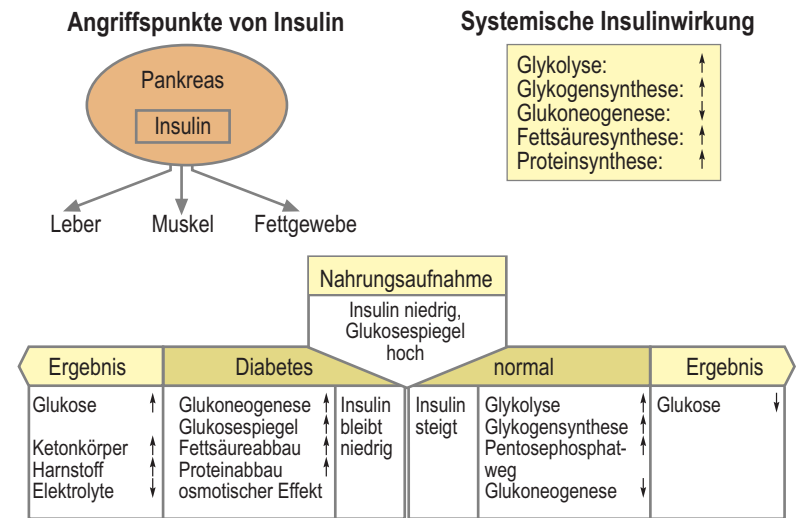
• Hämolytische Anämie (Beispiel Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel)

Ein Defekt im Gen der **Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase** äußert sich in einer hämolytischen Anämie. In den Erythrozyten kommt es aufgrund der fehlenden Reduktionsäquivalente (NADPH/H⁺) zu einer verminderten Bildung von reduziertem Gluthathion, welches dem Schutz der Erythrozyten vor Oxidanzien dient. Die Membranen der Erythrozyten altern sehr schnell, was im Endeffekt zur Zerstörung der roten Blutkörperchen führt. Es ist keine spezifische Behandlung möglich, aber durch Patientenaufklärung und Meidung der auslösenden Noxen sind die hämolytischen Krisen vermeidbar.

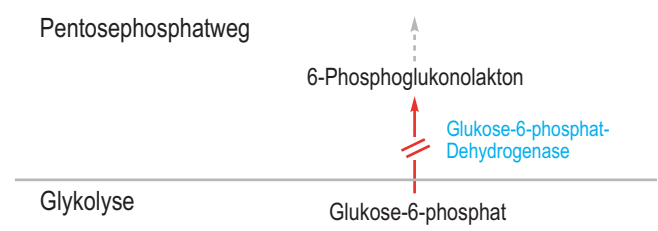
• Galaktosämie

Bei der Galaktosämie (Inzidenz 1:55.000) kommt es zu einer Abbau-störung der Galaktose und ihrer Metaboliten. Sie wird meist durch einen Mangel an **Galaktose-1-phosphat-Uridyltransferase** ausgelöst und ist unter anderem durch eine erhöhte Galaktoseausscheidung im Urin feststellbar. Am 4.-5. Lebenstag werden Neugeborene im Rahmen eines Screening-Tests für Defekte im Aminosäurestoffwechsel (Guthrie-Test) auch auf eine Unverträglichkeit gegenüber Galaktose untersucht. Die Krankheit führt zu schwerwiegenden Leberschädigungen, Katharbildung und Hirnfunktionsstörungen. Eine lebenslange galaktose- und laktosefreie Diät ist momentan die einzige Therapiemöglichkeit.

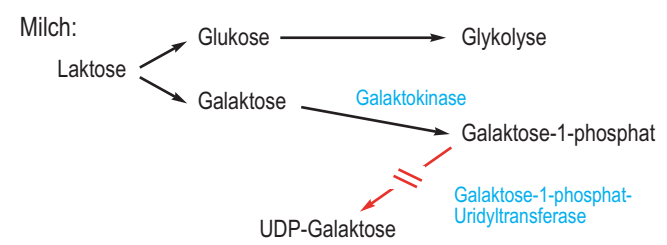
DIABETES MELLITUS |



HÄMOLYTISCHE ANÄMIE |



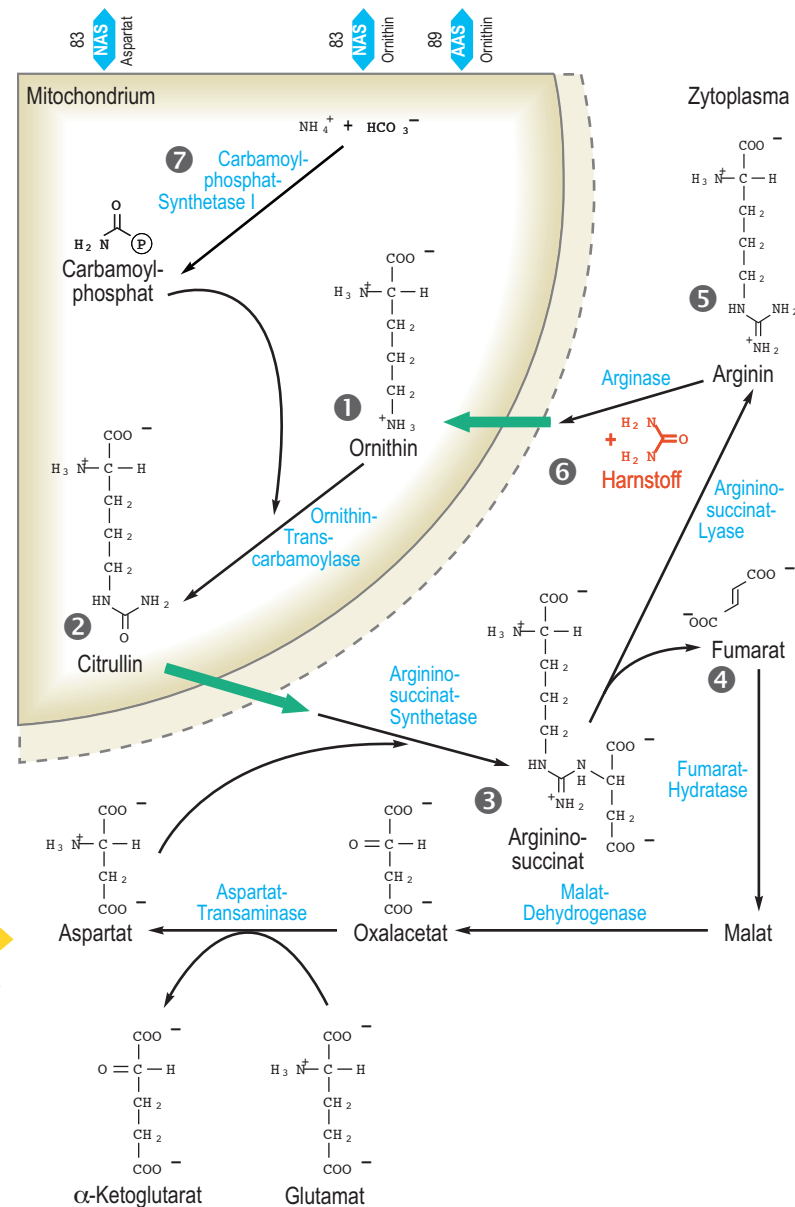
GALAKTOSÄMIE |



• Die nichtproteinogene Aminosäure **Ornithin 1** reagiert mit dem aus Glutamat gebildeten Carbamoylphosphat zu **Citrullin 2**. Citrullin wird aus dem Mitochondrium ins Zytoplasma transportiert und bildet dort zusammen mit Aspartat **Argininosuccinat 3**. Die Argininosuccinat-Lyase spaltet daraus **Fumarat 4** ab, das durch Transaminierung aus Oxalacetat hervorgeht. Es entsteht die proteinogene Aminosäure **Arginin 5**. Diese kann in die Proteinsynthese einfließen oder durch die Arginase zu Ornithin umgesetzt werden. Dabei wird **Harnstoff 6** abgespalten. Sobald das Ornithin über einen aktiven Transport wieder ins Mitochondrium zurückgebracht wird, ist die Reaktionsfolge des Harnstoffzyklus geschlossen.

• An der Harnstoffbiosynthese sind insgesamt **fünf Enzymreaktionen** beteiligt. Zwei davon laufen im Mitochondrium ab und drei im Zytoplasma. Das Schlüsselenzym **Carbamoylphosphat-Synthetase (CPS)** reguliert den Harnstoffzyklus. Bei diesem Enzym unterscheidet man zwei Isoformen. Eine Isoform **CPS I 7** arbeitet innerhalb des Mitochondriums im oben erwähnten Harnstoffzyklus. Im Gegensatz dazu ist die zweite Isoform **CPS II** Bestandteil der Pyrimidin-Synthese im Zytoplasma (→ S.138). Außerdem unterscheiden sie sich in der Substratwahl. CPS I setzt Ammoniumionen mit Hydrogencarbonat um und CPS II benötigt Glutamin als Substrat.

• Physiologisch sinnvoll ist die **Harnstoffbiosynthese** an die **Aminosäurenkonzentration** im Portalblut gekoppelt, welches zur Leber fließt. Zwischen der Stickstoffkonzentration im Blutplasma und der Harnstoffsynthese besteht eine annähernd lineare Beziehung. Die CPS I reagiert sehr schnell auf Konzentrationsschwankungen von **N-Acetyl-Glutamat**. Fehlt diese Signalsubstanz wird die CPS I vollständig inaktiviert. Zur Bildung von N-Acetyl-Glutamat bedarf es einer Erhöhung der Glutamatkonzentration im Blut, zu der es bei Proteinzufuhr kommt.



Tab. 7 Regulation der Harnstoffbiosynthese

Carbamoyl-Phosphat-Synthetase I	gehemmt durch	aktiviert durch
	Plasmakonzentration Aminosäure-Stickstoff <4,5 mg/100 ml	steigende Plasmakonzentration Aminosäure-Stickstoff
	N-Acetyl-Glutamat ↓	N-Acetyl-Glutamat ↑