

“Metabolisches Tagebuch“ - Metabolismus im Gesamtüberblick

(Auszug aus Keth N. Frayn, Metabolic Regulation-A Human Perspective, Blackwell Publishing, 2003)

Die post resorptive Phase beim Aufwachen

- (1) Glc (Glucose) und Insulin sind im Plasma während eines 24 h-Zyklus am niedrigsten konzentriert.
- (2) Die Konz. der NEFA (non esterified fatty acids) dagegen ist am höchsten.
- (3) Die Glc im Blut wird von der Leber freigesetzt (Glycogenolyse und Gluconeogenese).
- (4) Von dieser Glc wird ein großer Anteil vom Gehirn aufgenommen und wahrscheinlich größtenteils vollständig oxidiert.
- (5) Einiges an Glc wird von den Erythrocyten und Geweben, die auf Glycolyse angewiesen sind, aufgenommen und zu Lactat abgebaut (Nierenmark, perivenöse Leberzellen).
- (6) Die ursprünglichen Glc-C-Atome gelangen in der Form von Lactat zur Leber zurück und werden dort wieder zu Glc resynthetisiert (Gluconeogenese).
- (7) Die Skelettmuskeln verwenden nur wenig Glc, da ja die Plasmakonz. an Glc und Insulin niedrig sind, im Gegensatz dazu die Konz. der NEFA hoch ist und somit der **Glc-Fettsäure-Zyklus** die Glc-Aufnahme supprimiert.

Glucose-Fettsäure-Zyklus

Darunter versteht man wichtige Wechselwirkungen zw. dem Glucose- und Fettstoffwechsel.

Der Ort dieser Interaktionen sind das Fettgewebe und die Skelettmuskeln.

Der endokrine Pankreas ist über die Insulin-Sekretion involviert.

Die Wechselwirkungen wurden zuerst im Herzmuskel der Ratte nachgewiesen, aber mittlerweile spricht vieles dafür, dass sie auch im humanen Skelettmuskel vorkommen.

Beachte:

Unter dem Glucose-Fettsäure-Zyklus versteht man nicht eine cyclische Reaktionsfolge im eigentlichen Sinn, sondern eine Reihe von Regulationen, die den Glucose- und den Fett-Stoffwechsel unter normalen und einigen abnormalen Bedingungen miteinander koordinieren.

Dadurch wird bewirkt, dass die Oxidation von Fettsäuren im Muskel dort die Aufnahme und Oxidation von Glucose supprimiert.

Frage: Wie wird dies erreicht?

(1) eine intensive Fettsäure-Oxidation führt zu einer Zunahme der Acetyl-CoA Konz., (2) über das Enzym Citrat-Synthase wird verstärkt Citrat gebildet, (3) die Massenwirkungsverhältnisse NADH / NAD⁺ und ATP / ADP nehmen zu, (4) Acetyl-CoA und NADH inhibieren die Pyruvat Dehydrogenase, indem sie deren reversible Phosphorylierung durch allosterische Aktivierung der Pyruvat Dehydrogenase Kinase induzieren, (5) dadurch wird die Oxidation von Pyruvat gehemmt.

Die Hemmung der Pyruvat-Oxidation führt schließlich folgendermaßen zur Hemmung von Glucose-Aufnahme und Glycolyse:

(1) Citrat im Cytosol ist ein Inhibitor des Glycolyse-Enzyms PFK-1; es potenziert die inhibierende Wirkung von ATP, (2) es kommt demzufolge zu einer Akkumulation von Frc-6-P und entsprechend in Folge auch von Glc-6-P, (3) G-6-P ist ein allosterischer Inhibitor der Hexokinase; somit wird die Glycolyse bereits beim ersten Schritt inhibiert, (4) dadurch-so nimmt man gegenwärtig an- häuft sich Glc an und hemmt die weitere Glc-Aufnahme; es gibt aber auch Hinweise auf eine direkte Inhibition des Glc-Transports, der Mechanismus dazu ist noch unbekannt.

(8) In den Skelettmuskeln gibt es Netto-Proteinabbau, hauptsächlich wegen der niedrigen Insulinkonzentration. Einige der hydrolytisch freigesetzten Aminosäuren, allen voran die verzweigt-kettigen, werden im Muskel oxidativ vollständig abgebaut.

(9) Die anfallenden Aminogruppen werden auf Pyruvat übertragen, das dadurch zu Ala wird. Pyruvat stammt vom Muskel-Glycogen-Abbau und von den geringen Mengen an Glc, die aus dem Plasma aufgenommen werden.

Außerdem kann Pyruvat aus Isoleucin und Valin über Succinyl-CoA [Weg: Succinat-Malat-OAA-Phosphoenolpyruvat (mittels PEPK d.i. Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase)-Pyruvat-Alanin (Alanin-Aminotransferase)] gebildet werden. Auch Aspartat (Asp-OAA-PEP-Pyr) kann zu Ala umgeformt werden.

(10) Ala wird in das Plasma abgegeben, gelangt zur Leber und wird über die Gluconeogenese wieder zu Glc.

(11) Die Plasmakonz. an NEFA ist hoch, weil die Fettsäuren verstärkt vom Fettgewebe in das Blut abgegeben werden. Durch die niedrige Insulinkonz. ist die hormon-sensitive Lipase nicht supprimiert.

(12) Die NEFA sind für die Muskeln der bevorzugte Energielieferant.

(13) Auch in der Leber werden die Fettsäuren aufgenommen, bedingt durch das niedrige Insulin/Glucagon Verhältnis werden sie eher oxidiert als zu TAG (triacyl glycerol) verestert.

(14) Das gebildete ATP wird u.a. für die intensive Gluconeogenese genützt.

(15) Die intensive Fettsäureoxidation geht einher mit etwas an Ketonkörper-Bildung, um die intramitochondriale CoA-Konzentration für die β -Oxidation ausreichend hoch zu halten.

(16) Die Ketonkörper im Plasma werden von einer Reihe von Geweben aufgenommen und oxidiert (incl. Herz - u. Skelettmuskel, Gehirn und Fettgewebe).

(17) Die Ketonkörperkonzentration im Blut ist jedoch nicht hoch genug, um sie für irgendein Gewebe zu einem anteilmäßig größeren Energielieferanten werden zu lassen.

Die resorptive Phase

1.Szenario: reichliches Frühstück bestehend aus Kohlenhydraten, Protein und Fett an einem Faulenztage (viel Essen, wenig Anstrengung)

(1) Die **Resorptionszeiten** sind für die einzelnen Stoffklassen unterschiedlich:

Glc und Aminosäuren erreichen die Leber über die Portalvene **nach 15-30 min.**

Nach einer reichlichen Mahlzeit bleibt der Plasmaspiegel allerdings für weitere 3-4 h etwas erhöht.

(2) Durch die Aufnahme in die Leber wird der Glc-Konzentrationsanstieg im Plasma etwas gedämpft, aber er ist immer noch stark genug, sodass der endokrine Pankreas rasch zur Ausschüttung von Insulin veranlasst wird. Die Insulinsekretion steigt parallel mit der Glc-Konz. im Plasma. Die Glucagon-Sekretion in die Portalvene ist möglicherweise etwas erniedrigt (schwierig quantitativ zu bestimmen).

(3) Unter dem Einfluß steigender Glc-Konz. und zunehmendem Insulin/Glucagon Verhältnis schaltet der Glycogen-Stoffwechsel der Leber von Abbau zu Synthese. Dies bedeutet, dass viel von der eindringenden Glc in der Leber bleibt.

(4) Auch viele der Aminosäuren, mit Ausnahme der verzweigt-kettigen, werden von der Leber aufgenommen, teilweise oxidiert, aber natürlich auch für spezif. Leberprotein-synthese verwendet.

(5) Im Fettgewebe wird durch steigende Glucose- und Insulin-Konzentration die Freisetzung von NEFA herabgesetzt. Da die Aufnahme der NEFA hauptsächlich von ihrer Plasmakonz. abhängt, nimmt die Aufnahme parallel mit sinkender Plasmakonz. ab und erreicht 1-2 h nach einer Mahlzeit das Minimum.

(6) Sinkende NEFA-Konz. im Plasma bedeutet für die Skelettmuskeln ein Umschalten auf die Verwertung eines anderen Energielieferanten, nämlich Glucose.

(7) Die Glc-Aufnahme wird durch die hohen Insulin- und Glc-Konzentration stimuliert (GLUT4!). Die Glycolyse nimmt zu, als Folge davon die Bildung von Lactat und Pyruvat; ebenso wird die vollständige Glc-Oxidation verstärkt. Der hohe Insulin-Spiegel aktiviert auch die Glycogen-Synthese.

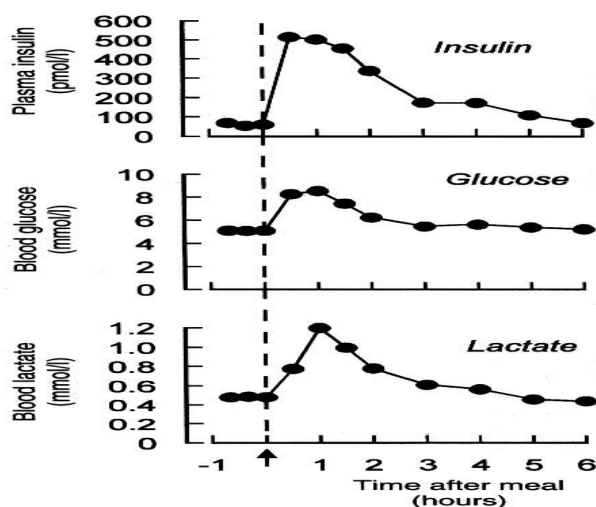


Figure 5.4 Concentrations of insulin, glucose and lactate in blood after an overnight fast and following a single meal. The meal, shown by the arrow, contained 86 g of carbohydrate and 33 g of fat. Mean values for eight normal subjects are shown; based on data in Frayn *et al.* (1993).

(8) Die Muskelzellen nehmen auch verstärkt Aminosäuren, bes. die verzweigt-kettigen, auf. Einerseits werden sie als Energielieferanten verwendet, andererseits werden sie auch als Monomere für die nunmehr zunehmende Netto-Proteinsynthese genutzt.

(9) Die zunehmende Glc-Aufnahme durch eine Reihe von Geweben führt zu einer steigenden Lactat-Abgabe in den Blutstrom. Die Gluconeogenese in der Leber wird durch das verstärkte Substratangebot trotz hohen Insulispiegels stimuliert, es wird verstärkt Glc-6-P gebildet, das zur Glycogensynthese verwendet wird (nicht zur Freisetzung als Glc; "indirekter Glycogen-Synthese-Weg").

Beachte: Es gibt eine alltägliche Situation, in der Hormonfaktoren die Gluconeogenese unterdrücken, hingegen der Substratnachschieb stimulierend wirkt:

uzw. nach einer Mahlzeit, das Phänomen ist als „Glucose-Paradoxon“ schon seit Jahren bekannt:

isolierte Leber, perfundiert mit künstl. „Blut“ Medium synthetisiert Glycogen am stärksten, wenn man nicht nur hohe Glc-Konz. im Medium anbietet, sondern Glc zusammen mit einem Gluconeogenese-Precursor, wie z.B. Lactat. Unter solchen Bedingungen scheint Lactat eher als Glc das echte Substrat für die Glycogensynthese zu sein.

Diese *in vitro*-Versuche wurden mittlerweile *in vivo* uzw. beim Menschen bestätigt: Es kommt nach einer Mahlzeit **in der Leber** über zwei versch. Stoffwechselwege zur **Synthese von Glycogen**:

1. **direkter Weg**: (1) Glc-Aufnahme, (2) Bildung von Glc-6-P, (3) Glyc.-Synthese.
2. **indirekter Weg**: (1) Aufnahme von C3-Vorstufen, hauptsächlich Lactat, (2) Bildung von Glc-6-P, (3) Glycogensynthese.

Der Ursprung von so viel Lactat ist noch unklar...

Beachte: Im Kaninchenmuskel wurde gemessen, dass Pyruvat zu über 50% in den Muskelzellen zu Lactat reduziert wird, auch wenn die Sauerstoff-Versorgung optimal ist (Mathews, Biochemistry, Addison-Wesley, 2000)

Möglicherweise ist der **Cori-Cyclus** von größerer Bedeutung im Metabolismus als man es bisher annahm!

Wichtig:

Innerhalb der ersten 1-4 h nach einer Mahlzeit erfolgt demnach ein markantes Umschalten auf Glucoseverwertung (Oxidation und bes. Auffüllen des Glycogen-Depots)!

(10) Das Lipid-Depot bleibt erhalten, da die Fettsäure-Freisetzung supprimiert ist.

(11) Ca. 3-4 h nach der Mahlzeit beginnt die Chylomikronen-Konz. zu steigen; in zeitlicher Übereinstimmung wurde durch die hohe Insulinkonz. die Aktivität des Enzyms Lipoprotein Lipase stimuliert.

(12) Zusammen mit dem durch die Glycolyse anfallenden Glycerinaldehyd-3-P, der verstärkten Aufnahme an NEFA und der Suppression der intracellulären hormonsensitiven Lipase erfolgt durch den erhöhten Insulinspiegel ein Umschalten auf intrazelluläre Wiederveresterung der aufgenommenen Fettsäuren und Deponierung als TAG im Cytosol der Adipocyten.

(13) **Ca. 4 h nach der Mahlzeit** erreicht nach abgeschlossener Kohlenhydratspeicherung nun die **Lipidlagerung** ihr **Maximum**.

Da es ein fauler Ferientag sein soll, folgt, an Stelle einer Anstrengung, die nächste Mahlzeit...

Die nächste Mahlzeit

Der Effekt einer zweiten Mahlzeit wenige Stunden nach dem Frühstück verstärkt die Tendenz in Richtung Auffüllen der Depots...

(1) Es gilt alles, was nach der Aufnahme der ersten Mahlzeit beschrieben worden ist, allerdings in verstärktem Ausmaß.

(2) Die Konz. der NEFA im Plasma wird supprimiert bleiben.

(3) Mit geringer Lag-Phase wird wiederum Glycogen-Speicherung in Leber und Muskeln stattfinden.

(4) Die Lagerung von TAG in den Adipocyten wird annähernd kontinuierlich erfolgen, ein Plasmapeak vereint sich mit dem nächsten.

d.h. die Energie-Depots des Körpers nehmen weiter zu.

Beachte:

Zusätzlich werden die Speicherungsprozesse infolge Kohlenhydrat- und Insulin-stimulierter Genexpression, bes. jener für die Fettsynthese, beschleunigt.

2. Szenario: längerer Zeitraum zw. den Mahlzeiten, dazwischen verstärkte körperliche Aktivität.

Annahme: Frühstück hauptsächlich aus Kohlenhydraten, keine ham and eggs.

(1) Glc- und Insulin-Peak

(2) Freisetzung von NEFA aus dem Fettgewebe ist supprimiert.

Annahme: etwa 1h nach dem Frühstück folgt körperliche Aktivität.

(3) die Skelettmuskeln brauchen mehr an „Brennstoff“

(4) für leichte körperliche Aktivität gilt alles was oben beschrieben wurde, aber es erfolgen physiologische Änderungen:

verstärkte Aktivität des sympathischen Nervensystems beschleunigt den Herzschlag und die Pumpstärke, der Blutfluß durch die kontrahierenden Muskeln beschleunigt sich. Es wird mehr demzufolge mehr „Brennstoff“ herantransportiert.

(5) mehr Glc wird von den Muskeln aufgenommen.

(6) Sympathische Nervenaktivität und steigender Adrenalin-Spiegel schalten im Fettgewebe langsam auf Fettmobilisierung um.

(7) Durch die verstärkte Aktivität baut sich der Glucose-Plasmapeak schneller ab, die Insulinkonz. beginnt zu sinken; die supprimierende Wirkung von Insulin auf die hormon-sensitive Lipase in den Adipocyten wird schwächer, die Fettmobilisierung wird dadurch zunehmend gefördert.

(8) Die Suppression der Glucagon-Sekretion durch den vorher hohen Glc-Spiegel wird schwächer, die Konz. von Glucagon kann demnach etwas steigen; auch die Aktivität des sympathischen NS erhöht die Glucagon-Konz.

Beachte:

Der Hormonstatus wechselt von hohem Insulin/Glucagon-Verh.(energy storage) zu einem Zustand, bei dem nicht mehr die Energiespeicherung, sondern die ausreichende Energiezufuhr zu den arbeitenden Muskeln eine Rolle spielt.

Wichtig:

(1) Die hormonelle Stoffwechselregulation ist nicht mit einem „Ein-und Ausschalten“ vergleichbar.

(2) Es handelt sich dabei um eine subtile Feinabstimmung, stets um graduelle Veränderungen.

(3) Erst dadurch wird eine extrem genaue metabolische Kontrolle erzielt.