

**Diabetes und oxidativer  
Stress**

Rösen P, Bellin C

*Blickpunkt der Mann 2004; 2 (3)*

23-30

**Homepage:**

**[www.kup.at/dermann](http://www.kup.at/dermann)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH  
Verlag für Medizin und Wirtschaft  
A-3003 Gablitz

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf  
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Diabetes und oxidativer Stress

P. Rösen, Ch. Bellin

Die Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus steigt weltweit dramatisch an. Dabei nimmt insbesondere die Anzahl der sog. Typ 2-Diabetiker („Altersdiabetiker“) und „Prä-Diabetiker“ zu, die erhöhte Nüchtern-glukosespiegel oder eine verschlechterte Glukosetoleranz aufweisen; gleichzeitig verschiebt sich das Manifestationsalter, so daß immer häufiger jüngere Patienten betroffen sind und der Begriff „Altersdiabetes“ nicht mehr stimmig ist. Der Typ 2-Diabetes betrifft die Mehrzahl der Diabetiker (90–95 %) und tritt vor allem unter Bedingungen der modernen Industriegesellschaften (Überernährung, Bewegungsmangel) auf. Der Diabetes-Typ 2 findet sich dabei selten als singuläre Erkrankung, sondern in der Regel assoziiert mit anderen Erkrankungen wie Hypertonie und Dyslipidämie (Insulinresistenz-Syndrom), woraus sich das gegenüber dem Nicht-Diabetiker um ein Vielfaches gesteigerte vaskuläre und vor allem kardiovaskuläre Risiko ergibt. Die Ursachen und pathophysiologischen Zusammenhänge sind noch nicht eindeutig geklärt, aber es wurde in den letzten Jahren zunehmend deutlich, daß der sog. oxidative Stress eine zentrale Rolle spielt. Er ist nicht nur Ursache der Diabetes-spezifischen vaskulären Komplikationen, die letztlich die Lebensdauer und -qualität bestimmen, sondern trägt auch zur Entstehung einer Insulinresistenz und zum Untergang von Insulin-sezernierenden  $\beta$ -Zellen bei. Der „unifying hypothesis“ folgend, entsteht der oxidative Stress in den Mitochondrien durch Überlastung der Atmungskette, so daß Elektronen entkommen und mit Sauerstoff zu Superoxid-Anionen (ROS) reagieren können. Diese initiale Generation von ROS ist in der Lage, weitere ROS-generierende Systeme zu aktivieren und eine Kaskade von Reaktionen auszulösen, die das Entstehen von vaskulären Komplikationen und Insulinresistenz verursachen. Eine mikronährstoffreiche Ernährung, Verminderung von Übergewicht und damit des Substratstreb, der auf den Mitochondrien liegt, sowie aktive Bewegung sind wichtige Maßnahmen, um den oxidativen Stress und somit die Manifestation des Typ 2-Diabetes und seiner fatalen Folgen zu vermeiden oder wenigstens zu reduzieren.

The prevalence and incidence of diabetes mellitus is increasing worldwide. Especially the number of type 2 diabetics and “pre-diabetics” characterized by an impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose is elevated. At the same time the age in which diabetes becomes manifest, decreases so that younger people become more and more affected. 90–95 % of the diabetic patients are suffering from type 2 diabetes, a form of diabetes which is precipitated by the modern life style of the western societies (obesity, lack of exercise). Type 2 Diabetes is mostly associated with other diseases such as hypertension and dyslipidemia (insulin resistance syndrome) which can explain the high vascular and especially cardiovascular risk of these patients. Causes and pathophysiology of this disease are not yet understood, however, there is more and more evidence that oxidative stress plays a dominant role. Oxidative stress is not only the cause for development of diabetes specific vascular complications, which are limiting the quality and duration of life, but also contributes to development of insulin resistance and death of the insulin producing  $\beta$ -cells. Following the “unifying hypothesis” oxidative stress arises if mitochondria are supplied with an overflow of substrates derived from glucose and fatty acids (substrate stress). Under these conditions electrons can escape the electron transport chain and react with oxygen to superoxide anions (ROS). This initial generation of ROS is able to activate further ROS forming systems within the cell and to start thereby a cascade of reactions which lead to development of vascular complications, insulin resistance and death of  $\beta$ -cells. The uptake of micronutrient rich food, the reduction of weight, to reduce the substrate flow to mitochondria, and exercise are important measures to reduce oxidative stress and manifestation of type 2 diabetes with its fatal consequences for the quality and the duration of life. **Blickpunkt DER MANN 2004; 2 (3): 23–30.**

Eine neue „Volksseuche“ geht um: der Diabetes mellitus. Nach neueren Erhebungen waren im Jahr 2003 in der Bundesrepublik Deutschland 5,1 Millionen Menschen Diabetiker. Die tatsächliche Zahl dürfte aufgrund der hohen Dunkelziffer wesentlich größer sein und sich auf etwa 8 Millionen Patienten belaufen [1]. Diese Zahl nimmt dramatisch zu: Nach Schätzungen des Deutschen Diabetiker-Bundes werden 2010 etwa 10 Millionen Diabetiker in der BRD leben; 2023 wird nach diesen Schätzungen jeder 5. Bürger von dieser Krankheit betroffen sein, wenn nicht Gegenmaßnahmen ergriffen werden. Hinzugerechnet werden muß noch eine erheblich größere Zahl an Patienten, die sogenannten Prä-Diabetiker, bei denen die Krankheit noch nicht manifest geworden ist, aber Vorstufen – wie erhöhte Nüchtern-glukosewerte oder eine verschlechterte Glukosetoleranz – nachgewiesen werden können. Abbildung 1 gibt die Ergebnisse einer Untersuchung unter 55- bis 74jährigen Personen im Raum Augsburg aus dem Jahre 2003 wieder, nahezu jeder zweite Mann und jede dritte Frau sind von Diabetes bzw. seinen Vorstufen betroffen [2]. Die Dynamik dieser Entwicklung wird noch deutlicher, wenn die Gesamtzahl der Diabetiker weltweit betrachtet wird: die Zahl der Diabetiker wird von ca. 30 Millionen Menschen im Jahre 1985 auf 194 Millionen Personen im Jahre 2005 angestiegen sein; für das Jahr 2025 rechnet die World Health Organisation damit, daß bei

ca. 330 Millionen Personen ein Diabetes diagnostiziert wird [3].

Die überwiegende Mehrheit dieser Patienten sind am sog. Altersdiabetes oder Typ 2-Diabetes (NIDDM = non-insulin dependent diabetes mellitus) erkrankt, eine Form des Diabetes, die in Mangel- und Notzeiten, wie der Zeit nach und während des 1. bzw. 2. Weltkrieges, kaum beobachtet wurde. Die Minderheit der betroffenen Patienten – ca. 300.000 von 5,1 Millionen im Jahr 2003 – werden als Typ 1-Diabetiker oder jugendliche Diabetiker (IDDM = insulin dependent diabetes mellitus) eingestuft, bei denen es in der Regel in oder bereits vor der Pubertät zu einem Verlust der Insulin-sezernierenden  $\beta$ -Zellen kommt. Der Typ 1-Diabetes stellt bei

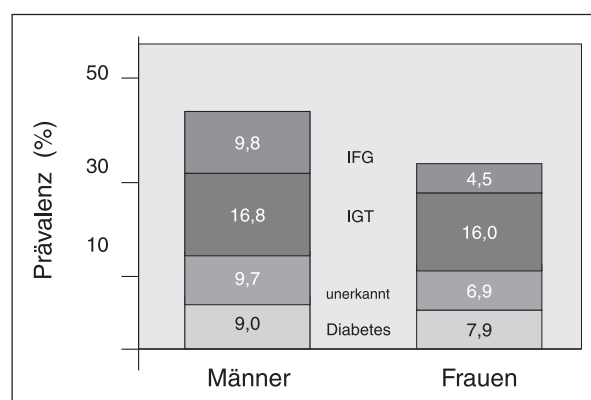
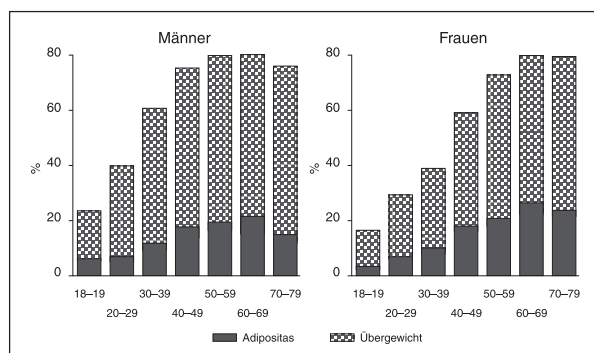


Abbildung 1: Prävalenz von Diabetes, verschlechterter Glukosetoleranz (IGT) und erhöhtem Nüchtern-glukosespiegel (IFG) als prä-diabetische Formen in einer süddeutschen Population von 55- bis 74jährigen Personen (erstellt nach [2]).

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. Peter Rösen, Deutsches Diabetesforschungsinstitut, Leibniz Institut an der Heinrich-Heine-Universität, D-40225 Düsseldorf, Auf'm Hennekamp 65; E-Mail: roesen@uni-duesseldorf.de

diesen Patienten somit eine Autoimmunerkrankung dar; die Patienten müssen mit Insulin behandelt werden. Im Gegensatz zum Typ 1-Diabetes ist bzw. war der Typ 2-Diabetes in der Regel eine Alterserkrankung. Neuere Daten belegen aber [4], daß sich der Zeitpunkt der Manifestation in frühere Altersabschnitte verschiebt, so daß es heute keine Seltenheit mehr ist, Typ 2-Diabetiker im Alter von 30 oder 40 Jahren anzutreffen. Der Trend geht sogar in Richtung eines noch früheren Manifestationsalters. Zur Entwicklung eines Typ 2-Diabetes sind mindestens zwei Faktoren notwendig [5]: eine genetische Prädisposition, deren molekularbiologische Grundlage noch nicht bekannt ist, und Umweltfaktoren, die die Manifestation der Krankheit erst ermöglichen. Im Falle des Diabetes sind diese im wesentlichen Übergewicht aufgrund einer hochkalorischen Ernährung (fettreich, „Fast Food“) und Bewegungsmangel; beides sind typische Charakteristika des westlichen Lebensstils. Wieweit Übergewicht in der Bundesrepublik verbreitet ist, folgt aus Untersuchungen des Robert-Koch-Institutes (Abb. 2) [6]. Insofern ist es auch nicht verwunderlich, daß die Anzahl der Typ 2-Diabetiker gerade in den reichen, westlichen Industrieländern sehr hoch ist.

Eine Besonderheit macht den Typ 2-Diabetes besonders gefährlich, nämlich die Tatsache, daß diese Erkrankung nicht oder nur selten wie etwa der Typ 1-Diabetes als singuläre Erkrankung auftritt. In der Regel ist der Typ 2-Diabetes assoziiert mit weiteren Erkrankungen wie der Dyslipidämie und der Hypertonie. Dieses „Cluster“ von Risikofaktoren, das den Typ 2-Diabetiker, aber auch den Prä-Diabetiker kennzeichnet, bezeichnet man häufig als „**metabolisches Syndrom**“ oder „**Insulinresistenz-Syndrom**“ (Tab. 1) [7, 8]. Der Typ 2-Diabetes wird nicht wie der Typ 1-Diabetes durch eine ungenügende Sekretion von Insulin ausgelöst: in der Regel finden sich bei den Typ 2-Diabetikern bzw. Prä-Diabetikern sogar eher erhöhte Insulinspiegel im Blut (Hyperinsulinämie); d.h. nicht ein Mangel an Insulin, sondern eine verminderte Wirkung von Insulin an den Zielorganen, wie der Muskulatur, der Leber und dem Fettgewebe, sind charakteristisch (Insulinresistenz). Dieses Cluster von Risikofaktoren ist auch die Ursache des außerordentlich hohen vaskulären und insbesondere kardiovaskulären Risikos, das diese Patienten tragen. Der Diabetes ist die Hauptursache für die Erblindung im Erwachsenenalter (Retinopathie) und die häufigste Ursache für Amputationen



**Abbildung 2:** Anteil an Männern und Frauen mit Übergewicht bzw. Adipositas. Zugrundegelegt wurden folgende Body Mass Indizes (kg/m<sup>2</sup>): Normalgewicht: 18,5–24,9; Übergewicht: 25–29,9; Adipositas:  $\geq 30$  (Nachdruck aus [6], mit freundlicher Genehmigung des Robert-Koch-Instituts).

**Tabelle 1:** Definition des Insulinresistenz- oder metabolischen Syndroms. Der Typ 2-Diabetes tritt nicht als singuläre Erkrankung, sondern als „Cluster“ von mehreren Erkrankungen auf.

- Hypertriglyzeridämie
- Niedriges HDL-Cholesterin
- Abdominale Adipositas
- Insulinresistenz
- Hypertonie

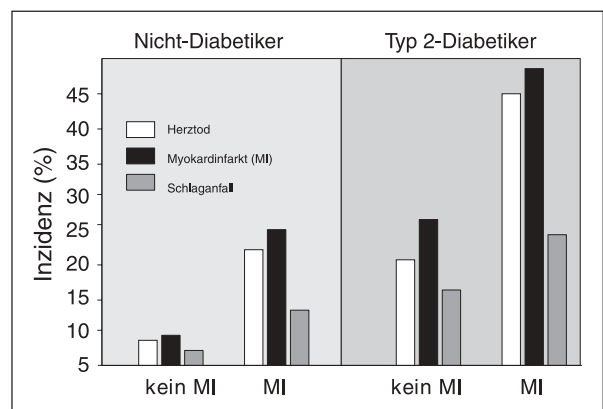
(Mikroangiopathie) und Dialysepflichtigkeit von Patienten (Nephropathie). Nach Untersuchungen von Haffner et al. [9] ist das Risiko eines kardiologisch unauffälligen diabetischen Patienten, einen Myokardinfarkt zu erleiden, so hoch wie das eines Nicht-Diabetikers, der bereits einen Infarkt erlitten hat (Abb. 3).

### Biochemische Erklärung der Manifestationen des Typ 2-Diabetes

Gibt es eine biochemische Erklärung, warum eine hochkalorische Ernährung und Bewegungsmangel die Manifestation des Typ 2-Diabetes begünstigen und gleichzeitig das Risiko einer vaskulären und insbesondere einer kardiovaskulären Erkrankung erhöhen?

Neuere Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß der sogenannte oxidative Stress, d.h. die vermehrte Generation von reaktiven Sauerstoffspezies, eine zentrale Rolle spielt [10–15]. Daß im Diabetes, und zwar bei beiden Formen des Diabetes, ROS vermehrt gebildet werden, ist schon seit längerem bekannt. Eine direkte Messung der ROS *in vivo* ist zwar nicht möglich, aber alle verfügbaren Parameter, die als indirektes Maß des oxidativen Stress angesehen werden, sind bei diabetischen Patienten erhöht. Dazu gehören [10, 15, 16–28]:

- Oxidationsprodukte der Lipide (Lipidhydroperoxide, konjugierte Diene, oxidierte Low-Density-Lipoproteine),
- oxidativ veränderte Bausteine der Nukleinsäuren wie das 8-Hydroxyguanosin,
- oxidativ modifizierte Proteine (vermehrte Carbonylverbindungen, oxidierte Aminosäuren),
- nicht-enzymatisch gebildete Oxidationsprodukte der Arachidonsäure.



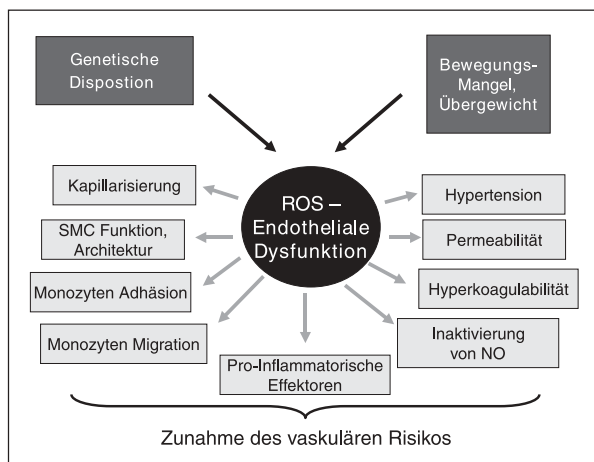
**Abbildung 3:** Das kardiovaskuläre Risiko im Diabetes erhöht. Diabetiker sind kardiovaskuläre Hochrisiko-Patienten. Angegeben ist die Überlebensrate (7 Jahre) von nicht-diabetischen und diabetischen Patienten vor und nach erlittenem Myokardinfarkt (MI). Das Risiko von Diabetikern, die noch keinen Infarkt erlitten haben, ist so hoch wie das nicht-diabetischer kardiovaskulärer Patienten nach Infarkt (erstellt nach [9]).

Einer der aussagekräftigsten Parameter scheint die Bildung von nicht-enzymatisch aus Arachidonsäure entstehenden Isoprostanen zu sein. Untersuchungen von Davi et al. [29] zeigen nicht nur, daß die Konzentration dieser Verbindungen im Blut diabetischer Patienten erhöht ist, sondern auch, daß eine verbesserte Stoffwechseleinstellung mit einer Verminderung ihrer Bildung einhergeht. Diese Befunde belegen, daß der oxidative Stress in direktem, kausalem Zusammenhang mit der diabetischen Stoffwechsellage steht. Aus Untersuchungen von Ceriello et al. [30] folgt, daß eine akute, postprandiale Hyperglykämie bereits ausreicht, um die Bildung von ROS zu stimulieren (indirekt über die Bildung von o-Nitrotyrosin bestimmt). Weitere Stimuli der ROS-Bildung sind oxidierte Low-Density-Lipoproteine, das Homocystein und im Diabetes langfristig entstehende Glykierungsprodukte (advanced glycation end products = AGE) [31].

Zusätzlich trägt im Diabetes, zumindest bei einer Vielzahl älterer Patienten, eine verminderte antioxidative Kapazität, d. h. die Fähigkeit, ROS zu inaktivieren und aus dem Zellstoffwechsel zu eliminieren, zur Entstehung von oxidativem Stress bei, da die Versorgung mit antioxidativen Vitaminen wie Vitamin C, E und Folsäure häufig unzureichend ist. Aus den Daten der Nationalen Verzehrstudie, die im Raum Augsburg durchgeführt wurde, folgt, daß nur die Hälfte der älteren Bevölkerung diese antioxidativen Vitamine in ausreichender Menge zu sich nahm [32, 33]. Daß im Diabetes der oxidative Stress erhöht ist, muß somit aufgrund klinischer und experimenteller Untersuchungen als gesichert angenommen werden.

### Konsequenzen aus dem bei Diabetes erhöhten oxidativen Stress

- Drei Konsequenzen sind zu nennen:
- Der oxidative Stress spielt eine dominante Rolle bei der Entstehung vaskulärer Komplikationen in Form der Makro- (Atherosklerose) und Mikroangiopathie (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie).
  - Oxidativer Stress kann zur Entwicklung der Insulin-

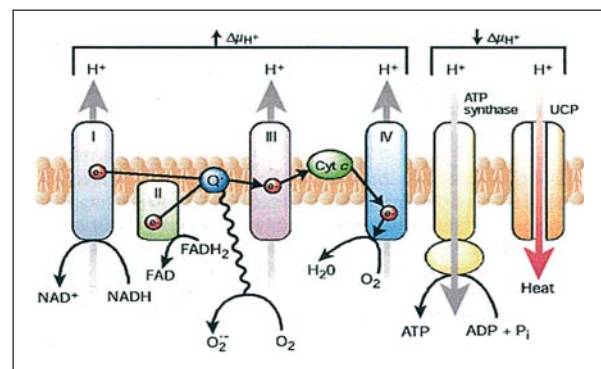


**Abbildung 4:** Oxidativer Stress verursacht eine endotheliale Dysfunktion, als deren Folge sich vaskuläre Komplikationen im Diabetes entwickeln können: für die Zunahme des vaskulären Risikos verantwortliche Prozesse, die die Wechselwirkung zwischen Blutzellen und der Gefäßwand stören und zur chronischen Inflammation beitragen (SMC = glatte Muskelzellen).

- resistenz und damit zur Manifestation des Typ 2-Diabetes beitragen.
- ROS entstehen auch in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas; ihre zytotoxischen Wirkungen tragen dort zum Untergang der  $\beta$ -Zellen durch den sog. „programmierten Zelltod“ (Apoptose) bei, so daß die Synthese und Sekretion von Insulin beeinträchtigt wird (Sekretionsstörung) und ein Insulinmangel entsteht.

### Die Rolle des oxidativen Stress bei der Entwicklung vaskulärer Komplikationen

Die Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen (oxidativer Stress, ROS) und der intrazelluläre Redoxzustand spielen eine zentrale Rolle für die Entstehung der endothelialen Dysfunktion und damit für die Entwicklung von Gefäßerkrankungen [10, 11, 14, 15, 34–36] (Abb. 4). Wenn die im Gefäß entstehenden ROS nicht durch eine Reihe von antioxidativen Mechanismen, mit der Gefäßzellen ausgestattet sind (Superoxid-Dismutase, Katalase, Glutathion-Reduktase, Glutathion, Vitamin C), inaktiviert werden, schädigen die gebildeten ROS nicht nur zelluläre Membranen, sondern führen auch zur Veränderung der Struktur und Funktion der betroffenen Gefäßzellen. Durch eine Veränderung redoxsensitiver Mechanismen wird nicht nur die Genexpression, sondern auch die Aktivität von Transkriptionsfaktoren beeinflusst (AP-1, NF $\kappa$ B) [34–38], so daß Adhäsionsproteine wie ICAM-1, VCAM-1 und MCP-1 und pro-inflammatorische Zytokine wie das IL6 vermehrt exprimiert werden. Zusätzlich sind ROS in der Lage, direkt mit Stickstoffmonoxid (NO) zu reagieren, wodurch einerseits die gefäßprotektiven Wirkungen von NO (Vasodilatation, Hemmung der Proliferation von glatten Muskelzellen, Verringerung der Gefäßpermeabilität, Reduktion der Adhäsivität der Gefäßoberfläche) vermindert werden, andererseits aber auch zusätzlich das zytotoxische Peroxynitrit entsteht. Insbesondere das Endothel, das die dem Blutstrom zugewandte Oberfläche eines Gefäßes bildet, kann somit als Sensor von oxidativem Stress betrachtet werden. Übersteigt der oxidative Stress die antioxidative Kapazität, wird eine Kaskade von Reaktionen ausgelöst, die zu einer endothelialen Dysfunktion führen und vaskuläre Läsionen initiieren bzw. deren Progression beschleunigen. Die



**Abbildung 5:** Mitochondriale Elektronentransportkette. In der Atmungskette werden Elektronen von den aus der Oxidation von Glukose und Fettsäuren entstehenden Redoxäquivalenten NADH auf Sauerstoff unter Bildung von Wasser übertragen. Das dabei entstehende Membranpotential ( $\Delta\mu$ ) wird zur Synthese von energiereichen Phosphaten (ATP) verwendet. Bei Überschreitung eines kritischen Grenzwertes wird der dichte Elektronenfluß in der Atmungskette gestört, Elektronen entkommen und reduzieren Sauerstoff zu Superoxid-Anionen (ROS) (Nachdruck aus [1], mit freundlicher Genehmigung der Nature Publishing Group).

Bedeutung dieser endothelialen Dysfunktion wird noch unterstrichen durch Untersuchungen von Schä-chinger et al. [39], die belegen, daß die endotheliale Dysfunktion ein wichtiger Prädiktor des kardiovaskulären Risikos ist.

### **Rolle des oxidativen Stress bei der Entstehung der Insulinresistenz**

Oxidativer Stress spielt aber nicht nur für die Gefäßregulation und -funktion eine entscheidende Rolle, sondern kann auch direkt mit der Signalkette des Insulins interferieren und damit zur Entwicklung einer Insulinresistenz beitragen. So ist z. B. die Insulin-abhängige Aufnahme von Glukose durch Adipozyten und L6-Muskelzellen gestört, wenn diese Zellen oxidativem Stress ausgesetzt werden. Die Translokation sowohl des Glukosetransporters Glut4 als auch die Aktivierung eines wichtigen Stellgliedes in der Insulinsignalkette, der Phosphoinositol-3-Kinase (PI3-Kinase), sind beeinträchtigt [40]. Wird der oxidative Stress durch Antioxidantien blockiert, so wird die Insulin-abhängige Glukoseaufnahme durch die Zellen wieder normalisiert [41]. Klip et al. [42] haben nachgewiesen, daß es in Adipozyten und L6-Muskelzellen möglich ist, die Insulinsignalkette durch das Antioxidans Liponsäure auf der Ebene des Insulinrezeptorsubstrates 1 (IRS-1) und der PI3-Kinase zu aktivieren, so daß die Störung der Insulin-abhängigen Translokation von Glut4 aus den intrazellulären Kompartimenten an die Zelloberfläche aufgehoben wird [42]. Daß die Insulinsensitivität *in vivo* durch Antioxidantien zumindestens partiell verbessert werden kann, wird durch zahlreiche experimentelle und klinische Untersuchungen belegt [14, 15, 43–49].

### **Bedeutung des oxidativen Stress für den Verlust und Untergang von $\beta$ -Zellen**

In beiden Formen des Diabetes sind ROS an dem Untergang von Insulin-sezierenden  $\beta$ -Zellen beteiligt. Während beim Typ 1-Diabetes der oxidative Stress durch eine chronische Entzündung und die Aktivierung von Entzündungszellen (Makrophagen, T-Zellen) ausgelöst wird, ist beim Typ 2-Diabetes wahrscheinlich eher eine chronische Überladung der  $\beta$ -Zellen mit Glukose und Fettsäuren („Substratstress“, siehe unten) Ursache für die vermehrte Bildung und Freisetzung von ROS. Die Wirkung des oxidativen Stress wird in der  $\beta$ -Zelle dadurch verstärkt, daß  $\beta$ -Zellen eine ungewöhnlich niedrige Kapazität an antioxidativen Mechanismen zur Inaktivierung von ROS aufweisen. In beiden Fällen führt der oxidative Stress zum Verbrauch von NAD und ATP und zur Aktivierung der Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP). Als Folge kommt es zur Induktion des sog. „programmierten Zelltodes“ (Apoptose). Insofern ist es nicht überraschend, daß die  $\beta$ -Zelle durch eine Erhöhung und Vergrößerung der antioxidativen Kapazität geschützt werden kann [50–53].

### **Wodurch und warum entsteht oxidativer Stress bei Diabetes?**

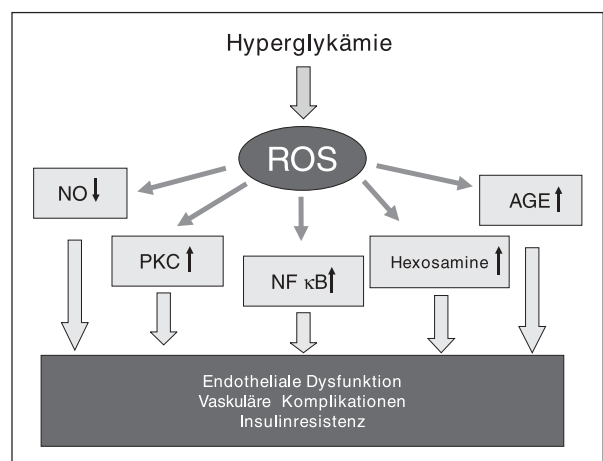
Es ist bisher nicht vollständig geklärt, warum es im Diabetes bzw. bei einer Hyperglykämie zur vermehrten Bildung von ROS kommt. Diskutiert werden derzeit [10–15]:

- die Autooxidation von Glukose und Glukosemetaboliten,

- die Aktivierung der NADPH-Oxidase,
- die Entkoppelung der Stickstoffmonoxid-Synthase,
- das Entweichen von Elektronen aus der mitochondrialen Atmungskette.

Zudem bleibt weiterhin im einzelnen zu klären, über welche Signalwege die gebildeten ROS die Diabetes-spezifischen Defekte in der Gefäßwand, den  $\beta$ -Zellen, den Adipozyten und Muskelzellen verursachen.

Kürzlich wurde durch die Arbeitsgruppe von Michael Brownlee eine sehr elegante Hypothese formuliert, die in der Lage ist, diesen verschiedenen Anforderungen Rechnung zu tragen und in einem einheitlichen Konzept zu erklären („unifying hypothesis“) [11, 54]. Redoxäquivalente ( $\text{NADH} + \text{H}^+$ ), die im Stoffwechsel durch die Oxidation von Glukose und Fettsäuren entstehen, werden in der mitochondrialen Atmungskette zur Reduktion von Sauerstoff zu Wasser verwendet. Die dabei freiwerdende Energie wird in Energieäquivalenten als ATP gespeichert und ermöglicht die mannigfaltigen zellulären Leistungen. Um Sauerstoff zu Wasser reduzieren zu können, werden zunächst Elektronen von den im Stoffwechsel anfallenden Redoxäquivalenten auf die in den Mitochondrien lokalisierte Atmungskette übertragen und dort über mehrere Komplexe bis zum endgültigen Verbrauch geleitet (Abb. 5). Hierbei entsteht ein Membranpotential, das am Ende der Kette die Synthese von ATP ermöglicht. Es ist schon lange bekannt, daß auch physiologischerweise ein Teil der Elektronen (1–2 %) dieser Elektronentransportkette unter Bildung von Superoxid-Anionen als eine Form der ROS entkommt. Es ist weiterhin bekannt, daß der Anteil der entweichenden Elektronen und damit die Menge an Superoxid-Anionen zunimmt, wenn die Elek-



**Abbildung 6:** Zellbiologische und molekulare biologische Konsequenzen der Hyperglykämie-induzierten Generation von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). Die Proteinkinase C spielt eine zweifache Rolle: einerseits wird sie durch ROS aktiviert, andererseits ist sie an der Aktivierung weiterer ROS-generierender Systeme wie der NADPH-Oxidase und der Hemmung der Stickstoffmonoxid-Synthase beteiligt. Durch ROS wird die Bioverfügbarkeit von NO vermindert, so daß dessen vasculoprotektive Wirkungen (Vasodilatation; Hemmung der Adhäsion und Migration von Thrombozyten und Monozyten und anderer Blutzellen an und über die Gefäßwand) entfallen und die Synthese des vasokonstriktorischen Endothelins verstärkt wird; weiterhin wird die Fibrinolyse abgeschwächt, die Bildung von kapillären Verschlüssen aber gefördert. Die Expression pro-inflammatorischer Gene (VCAM-1, ICAM-1, IL6, MCP-1 u. a.) verstärkt das atherothrombotische Risiko. Die Aktivierung von NFκB ist ein Faktor, der zur Entstehung einer Insulinresistenz beiträgt und für die Regulation des programmierten Zelltodes (Apoptose) von Bedeutung ist.

tronenflußrate bzw. das dadurch gebildete Membranpotential einen kritischen Grenzwert überschreitet [55]. Brownlee und Mitarbeitern ist es nun gelungen, nachzuweisen, daß eine Überladung von Gefäßzellen mit Substraten wie Glukose und Fettsäuren (Hyperglykämie, Hyperlipidämie) den mitochondrialen Elektronenfluß in einem Ausmaß ansteigen läßt, daß der kritische Grenzwert für das Membranpotential überschritten wird, so daß es unter diesen Bedingungen zu einer massiven Generation von ROS kommt. In ihren eleganten Untersuchungen konnten sie sowohl die Abhängigkeit der ROS-Bildung vom Substratangebot als auch die partielle Entkoppelung des mitochondrialen Elektronenflusses zwischen Komplex II und III der Atmungskette nachweisen. Gleichzeitig – und das ist ein entscheidender Schritt – war es ihnen möglich, zu zeigen, daß als Folge der mitochondrialen ROS-Bildung Diabetes-spezifische, zu Gefäßkomplikationen führende Signalwege aktiviert werden. Dazu gehören die Aktivierung der Proteinkinase C, des Hexosaminstoffwechselweges, der Transkriptionsfaktoren NFκB und SP-1, die Bildung von AGEs sowie die verminderte Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) [11, 56] (Abb. 4, 6). Die Aktivierung der genannten Signalwege ist entweder eine direkte Folge der ROS oder der ROS-bedingten Hemmung der Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenase (GAPDH) [57]. Eine Hemmung dieses Enzyms hemmt die Umsetzung von Glukosemetaboliten zu Pyruvat oberhalb der GAPDH, so daß es zum An- und Rückstau von Glukose und ihren Metaboliten mit der Folge kommt, daß Glukose vermehrt durch die genannten, bei ungehemmter GAPDH wenig genutzten Stoffwechselwege umgesetzt wird.

Die mitochondrielle Bildung von ROS könnte auch die Ursache für die Aktivierung weiterer ROS-bildender Systeme im Diabetes sein, so daß ein sich selbst verstärkender Regelkreis entsteht. Die Aktivierung der Proteinkinase C ermöglicht die Phosphorylierung und Aktivierung der NADPH-Oxidase; andererseits hemmen ROS die Synthese von NO, da sie die Regeneration eines wichtigen Kofaktors inhibieren (Tetrahydrobiopterin), so daß der Elektronenfluß im Stickstoffmonoxid-Synthase-Komplex unterbrochen wird und dieses Enzym nicht länger NO, sondern Superoxid-Anionen produziert. Die mitochondrielle ROS-Bildung würde

somit ein Netzwerk von weiteren ROS-generierenden Reaktionen anstoßen (Abb. 7).

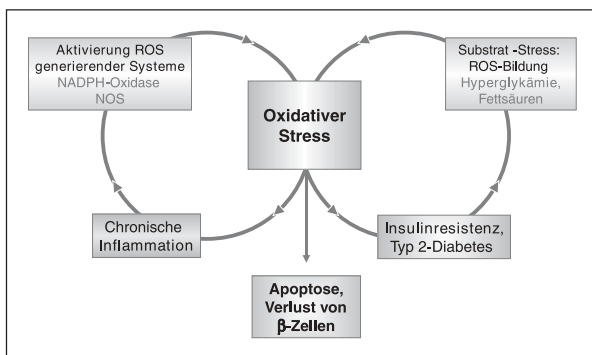
Der oxidative Stress stellt also letztlich das Bindeglied dar, das auf dem Boden der genetischen Prädisposition unseren Lebensstil mit dem Typ 2-Diabetes mit seinen schwerwiegenden Folgen verknüpft. Sowohl der Typ 2-Diabetes als auch das metabolische Syndrom stellen eine große Herausforderung an die Gesellschaft, an das gesamte Gesundheitssystem sowie jeden Einzelnen von uns dar. Trotz der genetischen Prädisposition ist es aber durchaus möglich, die Entwicklung beider Krankheitszustände mit ihren fatalen Folgen für die Lebensqualität und -erwartung zu vermeiden oder doch zu verlangsamen. Dazu gehört allerdings die Bereitschaft, den gesamten Lebensstil zu verändern: die Ernährung in Richtung einer fettarmen, gemüse- und obstreichen (mikronährstoffreichen) Ernährung – Stichwort „mediterrane Kost“ – umzustellen, den Bewegungsmangel durch ein gewisses Maß an sportlicher Aktivität zu ersetzen und Formen der Stressbewältigung zu erlernen. Alle drei Maßnahmen begrenzen den oxidativen Stress und sind dadurch in der Lage, eine entscheidende Ursache für die Entwicklung des Typ 2-Diabetes und des metabolischen Syndroms („Prä-Diabetes“) zu beseitigen.

### Gibt es Unterschiede zwischen Mann und Frau?

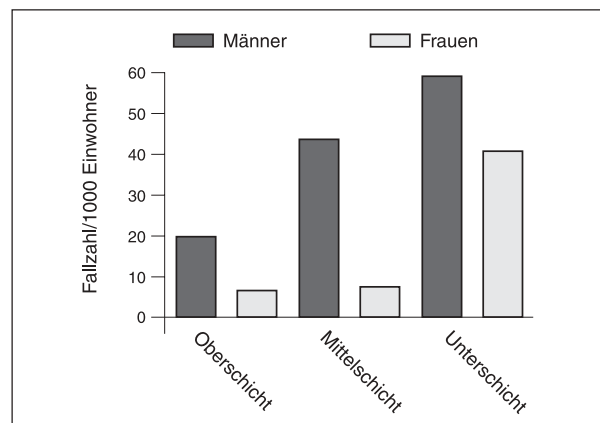
Die grundsätzlichen pathophysiologischen Mechanismen sind bei Frauen und Männern sehr ähnlich, so daß auch die Schlußfolgerungen bezüglich der Änderung des Lebensstils für Männer und Frauen gelten. Dennoch gibt es einige bemerkenswerte Unterschiede.

#### Das männliche Geschlecht als kardiovaskulärer Risikofaktor

Aus vielen epidemiologischen Untersuchungen ergibt sich, daß das männliche Geschlecht die Entwicklung der koronaren Herzkrankheit und damit den Myokardinfarkt und seine Folgen begünstigt [58]. Wie Abbildung 8 zeigt, erleiden Männer im Mittel 3fach häufiger einen Myokardinfarkt als Frauen, wobei das Risiko in Abhängigkeit von der sozialen Schicht variiert (am höchsten



**Abbildung 7:** Durch die initial in den Mitochondrien gebildeten ROS werden weitere ROS-bildende Systeme aktiviert, so daß ein Netzwerk von Interaktionen und ein sich selbst verstärkender Kreislauf entsteht. Zusätzlich zu den Mitochondrien tragen die aktivierte NADPH-Oxidase, die entkoppelte Stickstoffmonoxid-Synthase und möglicherweise weitere Faktoren zur Bildung von ROS bei. Insulinresistenz verstärkt die ROS-Bildung über eine Vergrößerung des Substratangebotes (Hyperglykämie, Fettsäuren).



**Abbildung 8:** Einfluß von Geschlecht und sozialer Schichtung auf Krankheit bzw. chronischen Zustand nach Herzinfarkt (Lebenszeitprävalenz): Anteil chronisch Kranker je 1000 der deutschen Bevölkerung im Alter von 25–69 Jahren (Nachdruck aus [58], mit freundlicher Genehmigung des Robert-Koch-Instituts).

in der Mittelschicht, fast 5fach erhöht). Ursache für das im Vergleich zu Männern geringere koronare Risiko von Frauen dürfte die natürlicherweise vermehrte Bildung der Östrogene, der weiblichen Geschlechtshormone, sein, von denen schon lange bekannt ist, daß sie antioxidativ und damit gefäßprotektiv wirken; im einzelnen sind die folgenden anti-atherogenen Wirkungen zu nennen [59]:

- verminderte Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen
- erhöhte antioxidative Wirkung
- Hemmung der Oxidation von LDL-Partikeln
- Erhöhung des Anteils an mehrfach ungesättigten Fettsäuren
- Hemmung der Inaktivierung von Stickstoffmonoxid
- vermehrte Synthese von Stickstoffmonoxid
- Hemmung der Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen.

Diese gefäßprotektiven, anti-atherosklerotischen Wirkungen der Östrogene könnten auch erklären, warum Frauen vor der Entwicklung der koronaren Herzkrankheit besser geschützt sind, sich das Risiko aber nach der Menopause dem der Männer angleicht [59, 60].

Auch auf extreme körperliche Belastung scheinen Männer und Frauen unterschiedlich zu reagieren, worauf Untersuchungen der männlichen und weiblichen Athleten hinweisen, die am „Ironman Triathlon“ auf Hawaii teilgenommen haben [61]. Bei diesen gut trainierten Ausdauerathleten war nach dem Triathlon bei den männlichen Teilnehmern die Oxidationsempfindlichkeit der Lipide um 61 % vermindert, bei den weiblichen Aktiven jedoch nur um 14 %, d. h. relativ wenig beeinflusst. Gleichzeitig war bei den Männern eine Zunahme des Östradiols, eines der antioxidativ wirksamen weiblichen Geschlechtshormone, um 58 %, aber eine Abnahme des Testosterons, des männlichen Geschlechtshormons, festzustellen. Bei den weiblichen Aktiven waren hingegen keine vergleichbaren Auswirkungen auf die Geschlechtshormone nachzuweisen. Es gibt also geschlechtsspezifische Unterschiede. Die extreme körperliche Belastung verursacht erhöhten oxidativen Stress, zu dessen Kompensation bei Männern offensichtlich vermehrt antioxidativ wirkende Östrogene gebildet werden.

Für die gefäßprotektive Wirkung der Östrogene sind mehrere spezifische Parameter verantwortlich: die direkte antioxidative Wirkung der Östrogene (phenolische Struktur), die durch die vermehrte Expression anti-oxidativer Schutzmechanismen wie der Mangan-abhängigen Superoxid-Dismutase und der Glutathion-peroxidase verstärkt wird, sowie die Stimulation der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase. Beide Wirkungen verstärken die biologische Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid und damit dessen gefäßerweiternde und gefäßprotektive Wirkungen [59, 60].

Ob der oxidative Stress möglicherweise auch als Folge der beim Mann erhöhten Testosteron-Spiegel höher ist, wird diskutiert, ist aber bisher nicht sicher belegt. Eine stärkere oxidative Modifikation der mitochondrialen DNA beim Mann sowie die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems und damit der NADPH-Oxidase durch Androgene stützen die Annahme, daß

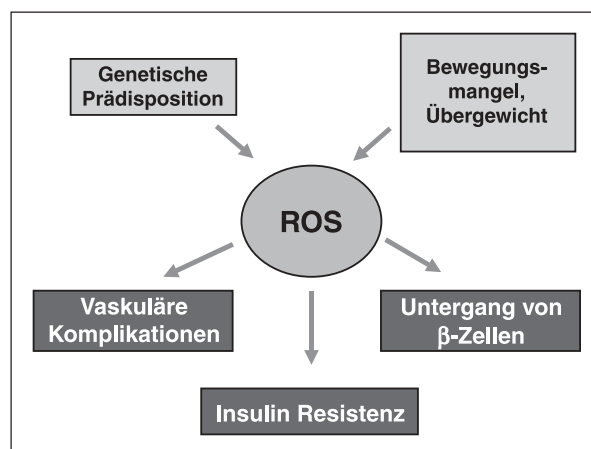
der oxidative Stress beim Mann geschlechtsspezifisch erhöht ist [62, 63].

### Geschlechtsspezifische Erkrankungen

Das Prostatakarzinom und die erektile Dysfunktion sind geschlechtsspezifische Erkrankungen, zu deren Entstehung und Entwicklung reaktive Sauerstoffradikale beitragen [64–68].

Androgene scheinen nach neueren Befunden den zellulären Redoxzustand in der Prostata zu regulieren, Prozesse, die eine kritische Rolle für die Entwicklung, das Wachstum und die Funktion der Prostata spielen [65]. Obwohl die zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse noch weitgehend unklar sind, deuten erste klinische Untersuchungen darauf hin, daß Antioxidantien eine protektive Rolle gegen die Entwicklung des Prostatakarzinoms spielen. Im Umkehrschluß könnte man daraus folgern, daß oxidativer Stress zur Degeneration der Prostatazellen und zur Induktion ihres unkontrollierten Wachstums beiträgt [64, 65].

Die erektile Dysfunktion ist eine weit verbreitete Folge des Diabetes. Je nach Studie variiert die Prävalenz für das Auftreten der erektilen Dysfunktion von 35 bis zu 90 % [66]. Zum überwiegenden Teil sind diese Störungen organ- (84 %) und nur zum geringeren Teil psychogen bedingt (16 %). Ursache der organbedingten erektilen Dysfunktion sind einerseits atherosklerotische Verengungen der Hauptversorgungsarterie des Penis, zum anderen die Folgen der Entwicklung der diabetischen Neuropathie. Als Folge beider Krankheitsbilder ist letztlich der arterielle Perfusionsdruck vermindert und die Füllung der sinusoidalen Speicherräume der Corpora cavernosa mit Blut reduziert, so daß sich zwangsläufig eine erektile Dysfunktion ergibt [66]. Pathophysiologisch spielen hierbei bereits diskutierte Mechanismen – erhöhter oxidativer Stress, reduzierte biologische Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid und die damit einhergehenden Prozesse, die die Entwicklung atherosklerotischer Läsionen begünstigen – eine wichtige Rolle. Auch für die Entstehung der diabetischen Neuropathie ist der im Diabetes erhöhte



**Abbildung 9:** Sauerstoffradikale (ROS) und ihre Bedeutung für die Entwicklung von Diabetes und seinen Komplikationen. Als Folge der genetischen Prädisposition und verhaltensabhängiger Risikofaktoren wie Ernährung und körperliche Aktivität werden vermehrt ROS gebildet, die sowohl für den Verlust von Insulin-sezernierenden  $\beta$ -Zellen als auch für die Entstehung von Insulin-Resistenz und vaskulären Komplikationen ursächlich sind.

oxidative Stress von grundsätzlicher Bedeutung, da er einerseits die Stickstoffmonoxid-abhängige Durchblutung endoneuronaler Gefäße, die für die Versorgung der Nervenzellen wichtig sind, beeinträchtigt, zum anderen direkt zur Schädigung der Nervenzellen führt, so daß die Erregungsbildung und -leitung gestört ist [67, 68].

Als Konsequenz ergibt sich, daß gerade für den Mann die Verminderung des oxidativen Stress durch eine geeignete Lebensführung (Eßgewohnheiten, körperliche Aktivität, Stressbewältigung, Einstellen von Rauchen, nur mäßiger Alkoholgenuß) von besonderer Bedeutung ist, um die Entwicklung eines Diabetes und seiner Folgen zu verhindern (Abb. 9).

## Literatur:

- Scherbaum WA, Landgraf R (Hrg). Epidemiologie und Verlauf des Diabetes in Deutschland. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. Deutsche Diabetes-Gesellschaft, 2002.
- Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, Giani G. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: Target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003; 46: 182–9.
- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782–7.
- Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2999–3005.
- Yudkin JS. Insulin resistance and arterial disease in diabetes: an unifying hypothesis. *Diabetes Angiopathy* 1999; 8: 113–34.
- Robert-Koch-Institut. Übergewicht und Adipositas. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 16, 2003.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173–94.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
- Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 405–11.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813–20.
- Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, Ju Q, Sui C, Brownlee M. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J Clin Invest* 2001; 108: 1341–8.
- Sen CK, Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *FASEB J* 1996; 10: 709–20.
- Rösen P, Du XL. Oxidative stress in diabetes: why does hyperglycemia induce the formation of reactive oxygen species? In: Packer L, Rösen P, Tritschler HJ, King GL, Azzi A (eds). *Antioxidants in Diabetes Management*. Marcel Dekker, New York, 2000; 17–32.
- Rösen P, Nawroth P, King GL, Tritschler HJ, Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications. *Diab Metabol Res Rev* 2001; 17: 189–212.
- Dandona P, Thushu K, Cook S, Snyder S, Makowski J, Armstrong D, Nicotera T. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet* 1996; 47: 444–5.
- Leinonen J, Lehtimäki T, Toyokuni S, Okada K, Tanaka T, Hiai H, Ochi H, Laippala P, Rantalaiho V, Wirta O, Pasternack A, Alho H. New biomarker evidence of oxidative DNA damage in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *FEBS Lett* 1997; 417: 150–2.
- Griesbacher A, Kinderhauser M, Andert S. Enhanced serum levels of TBARS in diabetes mellitus. *Am J Med* 1995; 98: 469–75.
- Sundaram RK, Bhaskar A, Vijayalingam S, Viswanathan M, Mohan R, Shanmugasundaram KR. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes with and without complications. *Clin Sci* 1996; 90: 255–60.
- Velazques E, Winocour PH, Kesteven P, Alberti KGMM, Laker MF. Relation of lipid peroxides to macrovascular disease in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1991; 8: 752–8.
- McRury SM, Gordon D, Wilson. A comparison of different methods of assessing free radical activity in type 2 diabetes and peripheral vascular disease. *Diabet Med* 1993; 10: 331–5.
- Nishigaki I, Hagihara M, Tsunekawa H, Maseki M, Yaki K. Lipid peroxide levels of serum lipoprotein fractions of diabetic patients. *Biochem Med* 1981; 25: 373–8.
- Altomare E, Vendemiale G, Chicco D, Procacci V, Cirelli F. Increased lipid peroxidation in type 2 poorly controlled diabetic patients. *Diabet Metab* 1992; 18: 264–71.
- Jennings PE, Jones AF, Florkowski CM, Lunec J, Barnett AH. Increased diene conjugates in diabetic subjects with microangiopathy. *Diabetic Med* 1987; 4: 452–6.
- Haffner SM, Agil A, Mykkanen L, Stern M, Jialal I. Plasma oxidisability in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance and NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 646–53.
- Gopaul NK, Anggard EE, Mallet AI, Betteridge DJ, Wolff SP, Nourooz-Zadeh J. Plasma 8-epi PGF<sub>2</sub>α levels are elevated in individuals with non-insulin dependent diabetes mellitus. *FEBS Lett* 1995; 368: 225–9.
- Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, McCarthy S, Betteridge DJ, Wolff SP. Elevated levels of authentic plasma hydroperoxides in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1054–8.
- Nourooz-Zadeh J, Rahimi A, Tajaddini-Sarmadi J, Tritschler H, Rösen P, Halliwell B, Betteridge DJ. Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 647–53.
- Davi G, Ciabattini G, Consoli A, Mezetti A, Falco A, Santarone S, Pennese E, Vitacolonna E, Bucciarelli T, Costantini F, Capani F, Patrono C. In vivo formation of 8-iso-prostaglandin F<sub>2</sub>α and platelet activation in diabetes mellitus: Effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation* 1999; 99: 224–9.
- Giugliano D, Ceriello A. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257–67.
- Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, Pinsky D, Stern D. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors binding proteins. *J Biol Chem* 1994; 269: 9889–97.
- Simon-Schnaß I, Rosak Ch, Tritschler H-J, Rösen P. Alpha-Tocopherolaufnahme und -zufuhr bei Typ-II-Diabetikern. *Diabetes und Stoffwechsel* 1997; 6 (Suppl 2): 16–20.
- Rösen P, Toeller M. Vitamin E in Diabetes: Increased oxidative stress and its prevention as a strategy to prevent vascular complications? *Int Vit Nutr Res* 1999; 69: 206–13.
- Gimbrone A, Topper JN. Biology of the vessel wall: endothelium. In: Chien KR (ed). *Molecular Basis of Cardiovascular Disease*. W. B. Saunders, Philadelphia, 1999; 331–48.
- Baumgartner-Parzer SM, Waldhausl WK. The endothelium as a metabolic and endocrine organ: its relation with insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: S166–S179.
- Tak PP, Firestein GS. NF-κappaB: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest* 2001; 107: 7–11.
- Du XL, Stockklauser-Färber K, Rösen P. Generation of reactive oxygen intermediates, activation of NFκappaB, and induction of apoptosis in human endothelial cells by glucose: role of nitric oxide synthase? *Free Rad Med Biol* 1999; 27: 752–63.
- Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl 2): S9–13.
- Schächinger V, Zeiher AM. Quantitative assessment of coronary vasoreactivity in humans in vivo. Importance of baseline vasomotor tone in atherosclerosis. *Circulation* 1995; 92: 2087–94.
- Rudich A, Kozlovsky N, Potashnik R, Bashan N. Oxidant stress reduces insulin responsiveness in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol* 1997; 272: E935–E940.
- Rudich A, Tirosh M, Khamaisi D, Pessler R, Potashnik R, Bashan N. Putative role for oxidative stress in adipocyte and skeletal muscle insulin resistance. *Diabetologia* 1998; 41 (Suppl 1): A34.
- Konrad D, Somwar R, Sweeney G, Yaworsky K, Hayashi M, Ramlal T, Klip A. The antihyperglycemic drug alpha-lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation: potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation. *Diabetes* 2001; 50: 1464–71.
- Jacob S, Henrikson EJ, Tritschler HJ, Augustin HJ, Dietze GJ. Improvement of insulin-stimulated glucose-disposal in type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctic acid. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 284–8.
- Rett K, Wicklmayr M, Maeker E, Ruus P, Nehrlich D, Herrmann R. Effect of acute infusion of thioctic acid on oxidative and non-oxidative metabolism in obese subjects with NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38: A41.



45. Jacob S, Ruus P, Herrmann R, Tritschler HJ, Maerker E, Renn W, Augustin HJ, Dietze GJ, Rett K. Oral administration of rac- $\alpha$ -lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. A placebo-controlled pilot trial. *Free Rad Biol Med* 1999; 27: 309–14.
46. Jacob S, Henrikson EJ, Schiemann AL, Simon I, Clancy DE, Tritschler HJ, Simon I, Schiemann A, Ulrich H, Jung WI, Dietze GJ, Augustin HJ.  $\alpha$ -lipoic acid enhances glucose disposal in patients with type 2 diabetes. *Arzneimittelforschung/Drug research* 1995; 45: 872–4.
47. Konrad T, Vicini P, Kusterer K, Höflich A, Assadkhani A, Böhles HJ, Sewell A, Tritschler HJ, Cobelli C, Usadel KH. Alpha lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type II diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 280–7.
48. Paolisso G, D'Amore A, Giugliano D, Ceriello A, Varricchio M, D'Onofrio F. Pharmacologic doses of vitamin E improve insulin action in healthy subjects and non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 650–6.
49. Paolisso G, D'Amore A, Galzerano D, Balbi V, Guigliano D, Varricchio M. Daily vitamin E supplements improve metabolic control but not insulin secretion in elderly type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993; 16: 1433–7.
50. Burkart V, Wang ZQ, Radons J, Heller B, Herceg Z, Stingl L, Wagner EF, Kolb H. Mice lacking the poly(ADP-ribose) polymerase gene are resistant to pancreatic beta-cell destruction induced by streptozotocin. *Nature Med* 1999; 5: 314–9.
51. Hoeldtke RD, Bryner KD, McNeill DR, Warehime SS, Van Dyke K, Hobbs G. Oxidative stress and insulin requirements in patients with recent-onset type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1624–8.
52. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad and the glutathione connection. *Diabetes* 2003; 52: 581–7.
53. Piro S, Anello M, Di Pietro C, Lizzio MN, Patane G, Rabuazzo AM, Vigneri R, Purrello M, Purrello F. Chronic exposure to free fatty acids or high glucose induces apoptosis in rat pancreatic islets: possible role of oxidative stress. *Metabolism* 2002; 51: 1340–7.
54. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek A, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000; 404: 787–90.
55. Korshunov SS, Skulachev VO, Strakov AA. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS Lett* 1997; 416: 15–8.
56. Beckmann J, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol* 1996; 271: C1424–C1437.
57. Du X, Matsumura T, Edelstein D, Rossetti L, Zsengeller Z, Szabo C, Brownlee M. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activate three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest* 2003; 112: 1049–57.
58. Wiesner G., Todzy-Wolff I, Grimm J. Sozial Schicht und Herzinfarkt. In: Ahrens W, Bellach B-M, Jöckel K-H (Hrsg). *Messung soziodemographischer Merkmale in der Epidemiologie (RKI-Schriften 98.1)*. MMV München, 1998; 115–21.
59. Nawroth PP, Lawsch HG. *Vaskuläre Medizin systematisch*. Uni-Med Verlag, Bremen; 205–15.
60. Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Buralli S, Salvetti G, Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension: role of gender. *J Hypertens* 2002; 20 (Suppl. 2): S11–16.
61. Ginsburg GS, O'Toole M, Rimm E, Douglas PS, Rifai N. Gender differences in sex hormone levels and lipid peroxidation in athletes participating in the Hawaii Ironman triathlon. *Clin Chim Acta* 2001; 305: 131–9.
62. Ide T, Tsutsui H, Ohashi N, Hayashidani S, Suematsu N, Tsuchihashi M, Tamai H, Takeshita A. Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 438–42.
63. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension* 2001; 37: 1199–208.
64. Pang ST, Dillner K, Wu X, Pousette A, Norstedt G, Flores-Morales A. Gene expression profiling of androgen deficiency predicts a pathway of prostate apoptosis that involves genes related to oxidative stress. *Endocrinology* 2002; 143: 4897–906.
65. El-Bayoumy K, Richie JP, Boyiri T, Komninou D, Prokopczyk B, Trushin N, Kleinman W, Cox J, Pittman B, Colosimo S. Influence of selenium-enriched yeast supplementation on biomarkers of oxidative damage and hormone status in healthy adult males: a clinical pilot study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Pre* 2002; 11: 1459–65.
66. Schiekofler S, Riedasch R, Isermann B, Nawroth PP. Erektile Dysfunktion bei Diabetikern. In: Nawroth PP, Ziegler R (eds). *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. Springer Verlag, Heidelberg, 2001; 783–805.
67. Cotter MA, Veves A, Tesfaye S, Cameron NE. Nerve blood flow. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (eds). *Textbook of diabetic neuropathy*. Thieme Verlag, Stuttgart, 2003; 115–22.
68. Low PA. Oxidative stress: an integrative view. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (eds). *Textbook of diabetic neuropathy*. Thieme Verlag, Stuttgart, 2003; 123–28.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)