

Typ-2-Diabetes: ein Versagen der pankreatischen β -Zellen

Marc Y. Donath, K. Mädler, P. Sergeev, Daniela Dyntar, Desiree M. Schumann, Giatgen A. Spinas

Einleitung

Lange wurde angenommen, dass dem Typ-2-Diabetes mellitus eine Störung der Insulinwirkung auf dessen Zielorgan zugrunde liegt, die sogenannte Insulinresistenz. Insulinresistenz ist jedoch ein sehr weit verbreiteter Zustand, von dem ca. 30% der Bevölkerung betroffen ist. Übergewicht, Schwangerschaft, Kortisol- oder Wachstumshormon-Exzess u.a.m. führen zu Insulinresistenz. Zusätzlich gibt es viele Individuen, die genetisch insulinresistent sind. Nur bei ca. 10–20% aller insulinresistenten Personen führt dies zu Diabetes. Die Hauptursache liegt in der Unfähigkeit des pankreatischen Inselapparates, genügend Insulin im Verhältnis zum erhöhten Bedarf zu produzieren. Der Hauptgrund für diese Maladaptation ist wahrscheinlich eine ungenügende Zunahme bzw. eine Abnahme der Inselzellmasse – bedingt durch unzureichende Hyperplasie zusammen mit Zelluntergang durch Apoptose [1]. Unsere Forschungsgruppe untersucht die

Mechanismen dieser Maladaptation im Hinblick auf therapeutische Interventionen (Abb. 1).

Die Hyperglykämie ist direkt für die Abnahme der β -Zellmasse verantwortlich

Glucose induziert die Proliferation von β -Zellen nicht-diabetischer Tiere. Dies führt z.B. dazu, dass bei Schwangerschaft oder anderen insulinresistenten Zuständen die vorübergehende Hyperglykämie zu einer Zunahme der β -Zellmasse führt. Wir haben diese Adaption bei einem Tiermodell für den Typ-2-Diabetes, dem *Psammomys obesus*, untersucht [2] (Abb. 2). Es zeigte sich, dass eine Änderung in der Nahrung – von einer nieder- zu einer hochkalorischen Diät – rasch Diabetes induziert. Dies war kurzfristig begleitet von einer Zunahme der Proliferation von β -Zellen, jedoch nahm nach einigen Tagen diese Proliferation ab. Gleichzeitig setzte sich ein apoptotischer Prozess in β -Zellen fort, der letztlich dazu führte, dass die β -Zellmasse abnahm. *In-vitro*-Untersuchungen von Inseln isoliert vom *Psammomys obesus* zeigten, dass eine verlängerte Exposition an hohen Glucose-Konzentrationen ein ähnliches Phänomen auslöste – nämlich eine fortschreitende Abnahme der β -Zellproliferation zusammen mit einer anhaltend erhöhten Apoptoserate. Unter gleicher Bedingung gehaltene Inseln aus Ratten zeigten dieses Phänomen nicht, im Gegenteil, auch unter verlängerter Exposition an erhöhter Glucosekonzentration proliferierten die β -Zellen ohne wesentliche Änderung in der β -Zellenapoptoserate. Aufgrund dieser Experimente zogen wir die Schlussfolgerung, dass der Diabetes durch die unterschiedlich genetisch veranlagte Anpassungsfähigkeit der β -Zellen an erhöhter Glucose-Konzentration mitbedingt sein könnte. So würden zu Diabetes prädisponierte Individuen mit einem apoptotischen Prozess reagieren, im Gegensatz zu für Diabetes resistente Individuen, welche die β -Zellmasse durch Glucose erhöhen würden.

Korrespondenz:
PD Dr. med. M. Y. Donath
Abteilung Endokrinologie und Diabetologie
Departement für Innere Medizin
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich

marc.donath@dim.usz.ch

Abbildung 1.

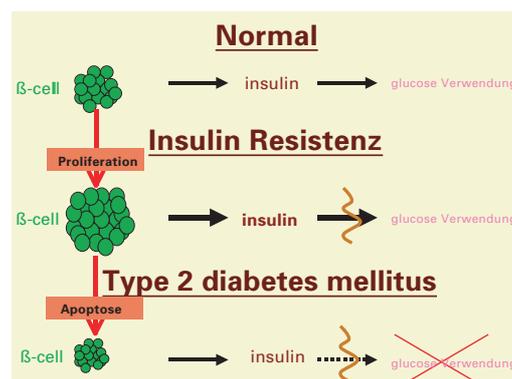


Abbildung 2.



Glucose-induzierte β -Zell-Apoptose kommt auch in humanen Inseln vor und wird durch den «Fas-Pathway» vermittelt

Die oben beschriebene Glucose-induzierte Apoptose und Abnahme der Proliferation wurde in einer weiteren Studie auch bei humanen pankreatischen Inseln von OrganspenderInnen gemacht [3]. Weiter wurde der zugrunde liegende Mechanismus erforscht. Es zeigte sich, dass humane Inseln konstitutiv den sogenannten Fas-Liganden (FasL) exprimieren. Eine chronische Exposition der Inseln mit erhöhten Glucose-Konzentrationen induzierte den sogenannten Fas-Rezeptor, einen Rezeptor, dessen Aktivierung die Apoptose induziert. Darüber hinaus beobachteten wir, dass Glucose die Proteasen-Caspase 8 und 3 aktiviert. Caspase 8 ist die erste Caspase, die durch den Fas-Rezeptor aktiviert wird. Wurden die Zellen aber mit einem blockierenden Fas-Antikörper ko-inkubiert, konnte die Glucose diese Caspase und Apoptose nicht mehr induzieren. Eine spezifische Expression des Fas-Rezeptors in den β -Zellen konnte auch in Pankreas-Autopsiepräparaten von DiabetikerInnen gefunden werden. Diese Beobachtung ordnet der Glucose eine neue Rolle zu: Sie reguliert die Fas-Expression in humanen β -Zellen. Die Hochregulierung des Fas-Rezeptors durch Glucose könnte bei Typ-2-Diabetes zum β -Zelluntergang unabhängig von einer Autoimmunreaktion führen (Abb. 3).

Glucose-induzierte Fas-Expression ist durch Interleukin-1 β (IL-1 β) vermittelt

Um zu verstehen, wie Glucose den Fas-Rezeptor reguliert, wurde die Hypothese geprüft, ob dies durch die Induktion von Zytokin vermittelt wird [4]. Überstände von kultivierten humanen Inseln unter niedriger und erhöhter Glucosekonzentration wurden auf den Zytokin-Gehalt untersucht. Die verschiedenen untersuch-

ten Zytokine (IL-1 α und β , IL-12, TFN α und IFN- γ) zeigten, dass einzig IL-1 β durch Glucose reguliert wird. Die Induktion von IL-1 β durch Glucose wurde im Extrakt von Inseln auf Protein- und RNA-Ebene bestätigt. Immunozyto- und histochemische Untersuchungen zeigten, dass die β -Zelle selbst für diese IL-1 β -Produktion verantwortlich ist. Wird IL-1 β durch einen Interleukin-1-Rezeptorantagonisten blockiert, hemmt dies die Aktivierung des Fas-Rezeptors durch Glucose. Weiter wurde gezeigt, dass Glucose-induziertes IL-1 β zur Aktivierung des nuklearen Transkriptionsfaktors NF- κ B führt. Somit lässt sich vermuten, dass dem toxischen Effekt von Glucose auf die pankreatischen β -Zellen ein entzündlicher Prozess zugrunde liegt. Damit eröffnet sich eine therapeutische Möglichkeit, um die β -Zellmasse zu erhalten.

Dualer Effekt der Fas-Aktivierung

Eine auffällige Beobachtung bei der Induktion von Fas durch Glucose war, dass, obschon alle Zellen Fas-positiv waren, nur ein Teil davon in die Apoptose mündeten. Dies lässt protektive Faktoren vermuten. Darüber hinaus zeigte sich, dass Glucose auch zur Proliferation der β -Zellen führen kann, wenn die Exposition kurz ist. Eine längere Exposition führte, wie oben erwähnt, zur Abnahme der Proliferation zusammen mit einer erhöhten Apoptoserate. Dieser duale Effekt von Glucose wurde in Zusammenhang gebracht mit einem kürzlich entdeckten Caspase-8-Inhibitor, dem sogenannten FLIP [5]. In Anwesenheit von FLIP kann die Aktivierung des Fas-Rezeptors von einem tödlichen Signal zur Proliferation umgeschaltet werden. Die Expression vom FLIP wurde an diabetischem und nicht-diabetischem Pankreas aus Autopsie untersucht [6]. Es zeigte sich eine konstitutive Expression von FLIP bei normalen β -Zellen, die bei DiabetikerInnen abnahm. *In vitro* führte die Behandlung mit hohen Glucosekonzentrationen zu einer Abnahme der FLIP-Expression in β -Zellen. Transfektion dieser Zellen mit einem Vector, der für FLIP kodiert, hemmte die Glucose-induzierte Apoptose und induzierte Proliferation. Somit vermuten wir, dass FLIP eine Art Schalterfunktion hat und in der Lage ist, das Fas-Signal in seiner Anwesenheit von Apoptose zur Proliferation zu führen (Abb. 4).

Rolle der freien Fettsäuren in der β -Zell-Apoptose

Neben erhöhter Glucose-Konzentration sind die freien Fettsäuren bei Typ-2-DiabetikerInnen ebenfalls erhöht. Exposition von kultivierten Inseln an gesättigter Fettsäure (Palmitat) induzierte eine β -Zell-Apoptose via Bildung von Ceramid und Freisetzung von Cytochrom c aus den Mitochondrien ins Zytosol [7]. Ungesättigte Fettsäuren waren nicht toxisch – und in

Abbildung 3.

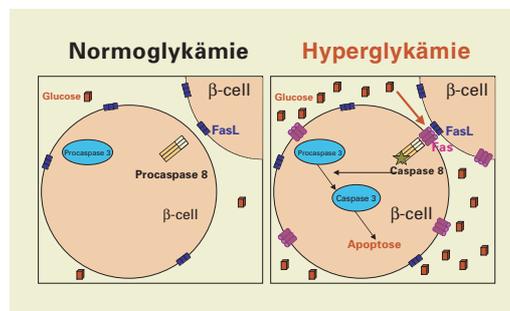
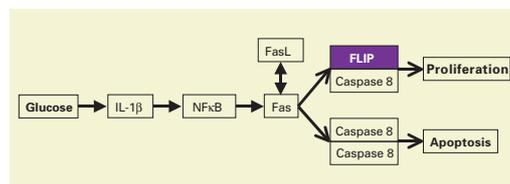


Abbildung 4.



Kombination mit Palmitat zeigten sie sich als protektiv. Diese Beobachtungen wurden zuerst bei Ratteninseln gemacht und danach bei Humaninseln bestätigt. Dies lieferte eine Teilerklärung für die Vorteile einer mediterranen Diät, die ja reich an ungesättigten Fettsäuren ist, auf den Glucose-Stoffwechsel.

Ausblick

Der Hauptfaktor, welcher bei DiabetikerInnen zur Abnahme der β -Zellmasse führt, ist eine Zunahme der Apoptoserate. Therapeutische Massnahmen, welche diese Apoptose blockieren, könnten eine signifikante neue Entwick-

lung in der Behandlung von Diabetes einleiten. Dieser Therapieansatz könnte die Progredienz der Krankheit stoppen bzw. rückgängig machen anstatt lediglich die Hyperglykämie zu verhindern. Das Verständnis des Molekularmechanismus von der zerstörenden Wirkung von chronisch erhöhter Glucose- und freier Fettsäuren-Konzentration auf den β -Zellzyklus in humanen Inseln könnte den Weg zu solchen therapeutischen Ansätzen öffnen. Demzufolge könnte die Blockierung des durch Glucose induzierten inflammatorischen Prozesses Erfolg versprechen und nicht nur in der Behandlung des Typ-2-, sondern auch des Typ-1-Diabetes und in der Inseltransplantation von Vorteil sein.

Literatur

- 1 Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RABP. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type-2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2003; in Press.
- 2 Donath MY, Gross DJ, Cerasi E, Kaiser N. Hyperglycemia-induced beta-cell apoptosis in pancreatic islets of *Psammomys obesus* during development of diabetes. *Diabetes* 1999;48:738-44.
- 3 Maedler K, Spinas GA, Lehmann R, Sergeev P, Weber M, et al. Glucose induces b-cell apoptosis via upregulation of the fas-receptor in human islets. *Diabetes* 2001;50:1683-90.
- 4 Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka HI, et al. Glucose-induced beta-cell production of interleukin-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest* 2002;110:851-60.
- 5 Irmeler M, Thome M, Hahne M, Schneider P, Hofmann K, et al. Inhibition of death receptor signals by cellular FLIP. *Nature* 1997;388:190-5.
- 6 Maedler K, Fontana A, Ris F, Sergeev P, Toso C, et al. FLIP switches fas-mediated glucose signaling in human pancreatic β cells from apoptosis to cell replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:8236-41.
- 7 Maedler K, Spinas GA, Dyntar D, Moritz W, Kaiser N, et al. Distinct effects of saturated and monounsaturated fatty acids on beta-cell turnover and function. *Diabetes* 2001;50:69-76.