Diabetologie: Von Mäusen und Menschen – und Monstern ...

Der Traum vom Betazellschutz

Barbara Felix

Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital, Bruderholz

Einleitung

Grosse Anstrengungen sind in den letzten Jahren auf dem Gebiet der Diabetesprävention und Therapie unternommen worden. Trotz der Vielzahl von therapeutischen Möglichkeiten und der Verminderung von Endorganschäden bleibt der Diabetes mellitus Typ 2 eine progressive Erkrankung mit erheblicher Morbidität und Mortalität. Den Beginn der Erkrankung hinauszuschieben oder sogar zu verhindern, ist daher seit vielen Jahren Ziel verschiedenster Interventionen sowohl hinsichtlich des Lebensstils als auch durch Pharmaka.

Schlagwort «Betazellschutz»

Insbesondere das Schlagwort «Betazellschutz» taucht seit Jahren immer wieder auf, sobald ein neues Antidiabetikum auf den Markt drängt, um sich auch von den anderen Konkurrenzprodukten abzugrenzen, die «nur» den Blutzucker absenken können. Die Erkenntnis, dass die Betazellmasse im Gegensatz zur Betazellfunktion eine wesentliche Rolle bei der physiologischen Regulation der Glukosehomöostase spielt, ist noch relativ jung. So ging man etwa noch in den 1980er Jahren davon aus, dass die bis zur Geburt erworbene Betazellmasse eine endliche und nicht dynamisch regulierte Grösse sei. Es galt als Dogma, dass insulinproduzierende Zellen als hochdifferenziertes Gewebe sich nicht relevant regenerieren können und ein regelmässiger Zellumsatz im endokrinen Pankreas nicht stattfindet. Störungen der Insulinsekretion im Rahmen der Entwicklung des Diabetes Typ 2 wurden lediglich auf eine funktionelle Störung der Betazelle und nicht auf einen Betazellverlust zurückgeführt. In Tierexperimenten konnte jedoch bereits in den 1990er Jahren gezeigt werden, dass sich die Betazellmasse an die physiologischen Gegebenheiten dynamisch anzupassen vermag. Das bedeutet, dass bei einem höheren Insulinbedarf, zum Beispiel bei Übergewicht, nicht nur die Insulinsekretion auf der Einzelzellebene gesteigert werden kann, sondern auch die Gesamtmasse an insulinproduzierenden Betazellen dynamisch erhöht wird. Wichtige Signale zur Anpassung der Betazellmasse laufen über Insulin- und IGF-I-Rezeptoren, welche somit einen

Proliferations- und Überlebensfaktor für die Betazellen darstellen.

So vielversprechend diese ersten Arbeiten für den Diabetes Typ 2 auch zu sein scheinen, ist es dennoch wichtig festzuhalten, dass diese Form der Regeneration der Betazellen erst bei Mäusen nachgewiesen und möglicherweise beim Menschen in dieser Form nicht vorhanden ist. Autopsiestudien zeigen allerdings, dass Patienten mit einem Diabetes Typ 2 (und nicht nur solche mit einem Diabetes Typ 1) trotz allfälligem Übergewicht und hohen metabolischen Anforderungen über eine deutlich reduzierte Betazellmasse verfügen. So erstaunt es nicht, dass sich in den letzten Jahren verschiedene Studien mit der Möglichkeit der Diabetesprävention und somit auch mit dem Schutz der Betazelle beschäftigt haben, um die Progression der Erkrankung durch den zunehmenden Verlust der Insulinsekretion zu verzögern [1-5]. Das segensreiche Konzept der Veränderung der Lebensgewohnheiten (des sog. «Lifestyle») hat zu dramatischen und nachhaltigen Erfolgen geführt, aber selbst in einer mit grossem finanziellem und personellem Aufwand durchgeführten Studie [5] betrug die Drop-out-Rate bis zu 50%, nach Abschluss der Studie sogar nahezu 80% – eine Erfahrung, die wir täglich in der Praxis bestätigen können. Der Traum von einer möglichst unkomplizierten pharmakologischen Lösung beschäftigt die Diabetesgemeinde, und mit grossen Erwartungen wurden die Ergebnisse der DREAM-Studie (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) [6] in Kopenhagen erwartet.

Prävention oder Therapie?

Beim Einsatz von Pharmaka zur Diabetesprävention besteht die Möglichkeit, dass es lediglich zu einer Verzögerung oder gar zu einer Maskierung der Erkrankung, nicht aber zu einer wirklichen Prävention kommt, insbesondere wenn es sich bei dem verwendeten Produkt um ein blutzuckersenkendes Mittel handelt, wie dies zum Beispiel bei Metformin oder Rosiglitazon der Fall ist. Risikoreduktionen von über 50% klingen sehr beeindruckend, bedeuten aber häufig nicht mehr als eine Blutzuckerabsenkung um 0,5 mmol/L, wegen der die diagnostischen Grenzwerte für einen

Diabetes im Rahmen der Studie nicht erreicht werden. Für die abschliessende Beurteilung der Wirkung benötigen wir eine Wash-out-Phase, in welcher dreierlei passieren kann (Abb. 1):

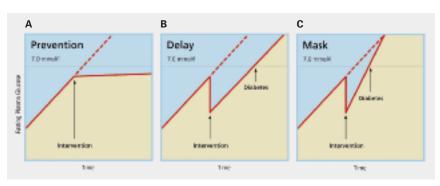


Abbildung 1 (modifiziert nach Anderson [7]).

A) Trotz der Beendung der Pharmakotherapie bleiben die Blutzuckerwerte tief oder steigen nur mit grosser Verzögerung an.

B) Nach dem Absetzen der Pharmakotherapie kommt es zu einem parallelen, jedoch zeitversetzten Anstieg der Diabetesinzidenz, das Medikament hat zwar einen verzögernden Einfluss, kann den Prozess aber nicht aufhalten (Troglitazon in der TRIPOD-Studie [3]).
C) Nach dem Wegfall des blutzuckersenkenden Effekts kommt es zu einem raschen Anstieg der Glukosewerte und zu beschleunigten Konversionsraten, so dass nach kurzer Zeit das Plazeboniveau erreicht ist. Es handelt sich lediglich um eine Maskierung durch den bekannten blutzuckersenkenden Effekt der verwendeten Substanz (z.B. Metformin im Diabetes Prevention Program [5]).

Dies wäre eine wirkliche Prävention und Schutzfunktion, die wir bisher nur bei Veränderungen der Lebensgewohnheiten nachweisen konnten [1, 5]. Ob sich also dieser Sommernachtstraum aus Kopenhagen für die Patienten (und die Pharmaindustrie) erfüllt, bleibt abzuwarten. Die am 7. 12. 2006 am 19. IDF (International Diabetes Federation) in Cape Town präsentierten Ergebnisse der DREAM-wash-out-Phase zeigten durchschnittlich drei Monate nach Absetzen von Rosiglitazon ein Verhalten, das der Abbildung 1B entspricht.

Ausblick - das Gila-Monster

In den nächsten Monaten werden jedoch neue «Retter der Betazelle» auf dem Pharmamarkt auftauchen, unter anderem die spektakuläre Gestalt des sogenannten Gila-Monsters (Heloderma suspectum), einer südamerikanischen Krustenechsenart. Wiederum aus Mäusestudien wissen wir, dass GLP-1, ein sogenanntes Inkretinhormon, das in der Darmschleimhaut sezerniert wird, einen modulierenden Effekt auf den programmierten Untergang der Betazelle hat und die Apoptose reguliert. Darüber hinaus stimuliert GLP-1 abhängig vom Blutzucker die Insulinausschüttung der Betazelle und senkt so den Blutzucker ohne Risiko von Unterzuckerungen und einer Gewichtszunahme. Da endogenes GLP-1 nur eine sehr kurze Halbwertszeit hat, musste man auf das Sekret des Gila-Monsters zurückgreifen, aus dem sich ein langwirksamer GLP-1-Agonist gewinnen lässt. Der grosse Nachteil dieser Substanz ist die parenterale Verabreichung, so dass ein zusätzlicher Nutzen neben der Blutzuckersenkung (Senkung des HbA_{1c} um etwa 1%) sicher notwendig ist, um diesen Nachteil auszugleichen und nicht sofort auf Insulin umzusteigen. Eine orale Gabe ist mit den DPP-IV-Antagonisten (Dipeptidylpeptidase IV) möglich, die den Abbau des GLP-1 verzögern, aber eine deutlich geringere Blutzuckersenkung bewirken und deren positive Effekte hinsichtlich Gewicht und Betazellschutz noch zu beweisen wären. So let's DREAM on!

Literatur

- 1 Pan XR, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care. 1997;20:537–44.
- 2 Tuomilehto J, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344:1343–50.
- 3 Buchanan TA, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. Diabetes. 2002;51:2796–803.
- 4 Chiasson JL, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet. 2002; 359:2072–7.
- 5 Knowler WC, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346: 393–403.
- 6 DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;368:1096–105.
- 7 Anderson DC Jr. Pharmacologic prevention or delay of type 2 diabetes mellitus. Ann Pharmacother. 2005;39:102–9.

Korrespondenz:
Dr. med. Barbara Felix
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz
barbara.felix@ksbh.ch