

Johannes Schott

Dr. med.

Insulin moduliert den Betazell-Turnover bei Patienten mit Insulinom und Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Robert Ritzel

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist eine Erkrankung, die in den nächsten Jahren aufgrund einer schnellen Zunahme der Patientenzahlen einen weiter wachsenden Stellenwert in der Medizin erfahren wird. Es ist somit wichtig, neue und effektivere Therapien zu etablieren, um dieser Entwicklung Rechnung zu tragen.

Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine Kombination aus einer Zunahme der Insulinresistenz und einer eingeschränkten Insulinsekretionsreserve, die sich wiederum aus Betazellfunktion und Betazellmasse zusammensetzt.

Die bisher etablierten Behandlungsansätze haben als Ziel, eine optimale Glukosestoffwechsellage durch die Senkung der Blutglukosekonzentration und somit des HbA_{1c}-Wertes zu erreichen. Dieses Vorgehen hat sich in klinischen Studien durch eine Senkung von mikro- und makrovaskulären Endpunkten als nützlich erwiesen. Für die Entwicklung neuer Behandlungsansätze, die möglicherweise kausal in den Krankheitsverlauf eingreifen, ist nun ein Verständnis des Zusammenspiels der Faktoren nötig, die Krankheitsverlauf und -entstehung maßgeblich prägen. Die Betazellmasse und die Einwirkung verschiedener Therapien auf den Betazell-Turnover sind hier als wichtige Faktoren zu nennen.

Insulin hat in verschiedenen Untersuchungen gezeigt, dass es möglicherweise betazellprotektive Eigenschaften besitzt. Die hier vorliegende Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt, diesen Sachverhalt anhand von zwei Modellen zu untersuchen. In zwei Projekten wurde zum einen Gewebe von Insulinompatienten untersucht (mit potentiell hoher Insulinkonzentration im Pankreasgewebe nahe am Tumor), sowie zum anderen Gewebe eines „gesunden“ Kollektivs im Vergleich zu Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und verschiedenen Diabetestherapien (orale antidiabetische Therapie, Insulintherapie). Die Gewebeproben wurden immunhistochemisch bearbeitet und verschiedene Parameter des Betazell-Turnovers bestimmt und ausgewertet. Der Umfang der Arbeit war mit 10

Insulinompatienten sowie 45 Patienten in der Untersuchung der verschiedenen Insulintherapien groß, wenn man sich der Herausforderungen in der Beschaffung solcher Gewebeprouben bewusst wird.

Die Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Patienten mit Insulinom im Vergleich zur Kontrollgruppe (Spenderpankreatita) eine gesteigerte Proliferationsrate sowie eine vermehrte Neogeneseaktivität vorlag. Die Steigerung fiel in direkter Umgebung des Insulinoms deutlicher aus, als in ca. 3-4 cm Entfernung zum Tumor. Analog zeigten sich diese positiven Auswirkungen auf den Betazell-Turnover entsprechend bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter Insulintherapie im Vergleich zu Patienten mit oraler Diabetesmedikation sowie dem „gesunden“ Vergleichskollektiv. Weiterhin schien sich ein Zusammenhang zwischen der Betazellreplikationsrate und der Behandlungsdauer mit Insulin darzustellen. Ebenso traten Replikationsereignisse vermehrt in eher kleinen Inseln auf.

Anhand dieser Ergebnisse kann diskutiert werden, dass die vermehrte Exposition des endokrinen Pankreas mit Insulin (Insulinom, exogenes Insulin bei Insulintherapie) möglicherweise eine Steigerung der regenerativen Prozesse im endokrinen Pankreas bewirkt. Die Tatsache, dass im Gewebe, das einer erhöhten Insulinkonzentration ausgesetzt war, vermehrt kleinere Inseln, bzw. sogenannte „Islet-like cell clusters“ auftraten, könnte als Zeichen für regenerative Prozesse, diese These stützen.

Als Limitation der Arbeit ist zunächst die Gewebeschaffenheit zu nennen. Da teilweise Gewebe aus Pankreas-(teil)-resektionen stammte, die aufgrund von schweren Grunderkrankungen durchgeführt wurden, sind damit einhergehende Gewebeveränderungen nicht ausgeschlossen. Zudem stellt die Untersuchung eine Querschnittstudie dar, die in ihren Aussagen einer Längsschnittstudie unterlegen ist. Eine solche wäre allerdings aufgrund der Beschaffung des entsprechenden Pankreasgewebes durch mehrfache Biopsien bei Menschen nicht durchführbar.

Aus den vorliegenden Ergebnissen leiten wir ab, dass ein früher Einsatz des Insulins in der antihyperglykämischen Diabetestherapie möglicherweise aufgrund der hier gezeigten positiven Beeinflussung des Betazell-Turnovers mit Aktivierung der regenerativen Prozesse, pathophysiologisch sinnvoll ist. Gerade Kombinationstherapien aus Insulin mit anderen direkt betazellprotektiven Therapieprinzipien (z.B. GLP-1 basierende Substanzen) können daher geeignet sein, den chronisch progredienten Krankheitsverlauf des Typ 2 Diabetes mellitus zu verlangsamen und den Glukosestoffwechsel zu stabilisieren.