

---

**presse-info · presse-info · presse-info · presse-info · presse-info**

---

Frankfurt am Main, den 13. März 2012

## **Diabetes durch Tod der Betazelle**

### **Hintergrundinformation zur Verleihung des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter Nachwuchspreises 2012 an Professor Dr. Kathrin Maedler**

FRANKFURT am MAIN. Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, bei der zu viel Zucker im Blut vorhanden ist. Normalerweise wird der Blutzuckerspiegel durch das Hormon Insulin reguliert, das in den Betazellen der Bauchspeicheldrüse gebildet wird. Insulin wirkt wie ein Türöffner. Es sorgt dafür, dass die Zellen des Körpers die Glukose aus dem Blut aufnehmen und als Energiequelle verwenden. Beim **Typ-1-Diabetes** entsteht zu wenig Insulin, weil die Betazellen vom körpereigenen Immunsystem zerstört werden. Der Autoimmunangriff setzt auch entzündungsfördernde Botenstoffe frei, die den insulinproduzierenden Zellen zusätzlich schaden. Beim **Typ-2-Diabetes** bilden die Betazellen zwar anfangs noch genügend Insulin, allerdings sprechen die Zellen mit der Zeit immer weniger darauf an. Sie werden unempfindlicher, so dass sich allmählich eine Insulinresistenz einstellt. Die Bauchspeicheldrüse versucht dieses Problem zunächst durch die Bildung von mehr Insulin zu kompensieren und erhöht zu diesem Zweck die Masse der Betazellen. Bei zehn bis zwanzig Prozent der insulinresistenten Patienten werden die Betazellen allerdings durch diese Mehrarbeit derart überfordert, dass sie die mangelnde Empfindlichkeit der Zellen gegenüber dem Hormon nicht mehr länger kompensieren können. Sie beenden ihre Arbeit und gehen zugrunde. Dadurch wird aus der anfänglichen Insulinresistenz ein manifester Diabetes mellitus, bei dem auch weniger Insulin gebildet wird, da es dafür immer weniger Betazellen gibt. Die zentrale Ursache des Diabetes mellitus ist demnach der Untergang der Betazelle in der Bauchspeicheldrüse. Die diesjährige Trägerin des Nachwuchspreises, Professor Kathrin Maedler, hat entdeckt, dass entzündungsfördernde Botenstoffe diesen Untergang herbeiführen und aus einer Insulinresistenz einen manifesten Diabetes machen. Sie hat damit den Grundstein zu einer an den Ursachen ansetzende Behandlung gelegt, deren Machbarkeit in einer Pilotstudie belegt wurde.

#### **Wie hoch ist die Zahl der Diabetes-Kranken in Deutschland?**

Es gibt keine präzisen und verlässlichen Daten, allerdings gehen viele Krankenkassen und Patientenorganisationen davon aus, dass acht bis zehn Prozent der bundesdeutschen Bevölkerung unter Diabetes mellitus leiden. Der von der „International Diabetes Foundation“ erhobene Schätzwert für Deutschland von 12 Prozent Diabetikern in der Altersgruppe der 20 bis 70zig Jährigen ist vermutlich zu hoch gegriffen (Schulze et al Deutsches Ärzteblatt 2010, 107 (36) A-1694)

#### **Diabetes mellitus: Eine tickende Zeitbombe**

Weil die Schwankungen beim Blutzuckerspiegel die Blutgefäße schädigen, haben Diabetiker auch ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkte und Schlaganfälle. Die Krankheit kann also nicht nur auf den hohen Blutzuckerspiegel reduziert werden, sondern ist ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Diabetes gehört neben dem Bluthochdruck, Stammfettsucht und der Erhöhung der Blutfette zum metabolischen Syndrom, einem gefährlichen Quartett aus vier Risikofaktoren, mit dem eine hohe kardiovaskuläre Sterblichkeit verbunden ist.

### **Tod der Betazelle**

Professor Maedler und ihre Kollegen konnten zeigen, dass die Inselzellen der Bauchspeicheldrüse auch beim Typ-2-Diabetes größere Mengen an entzündlichen Botenstoffen freisetzen, sobald sie einer hohen Konzentration an Glukose ausgesetzt sind. Zwei dieser Botenstoffe treiben die Betazellen in den Untergang: das Interleukin 1- $\beta$  und das CXCL10 (Maedler et al.; J Clin Invest Bd.:110, S. 951. und Schulthess et al.; Cell Metabolism, Bd.9, S. 125). Der Untergang der Betazellen wird somit sowohl beim Typ-1 als auch beim Typ-2 Diabetes durch eine entzündlichen Angriff ausgelöst, was beiden Krankheiten eine gemeinsame Schnittmenge bei der Krankheitsentstehung gibt. Bei Typ-2-Diabetes entsteht ein Teil des freigesetzten Interleukin 1- $\beta$  in den Inselzellen, allerdings wird der größte Teil im Fettgewebe gebildet. Dieser Umstand zeigt, wie wichtig Übergewicht für die Entstehung von Typ-2-Diabetes ist. Im Fettgewebe werden große Mengen an Cholesterin, Triglyzeriden und freien Fettsäuren freigesetzt. Dies führt dazu, dass ein entzündungsförderndes Milieu entsteht, eine Insulinresistenz begünstigt wird und spezielle Entzündungszellen mobilisiert werden, die sogenannte Makrophagen. Diese geben dann Interleukin 1- $\beta$  ins Blut ab, woraufhin auch im Gehirn, der Leber und der Bauchspeicheldrüse mehr von dem Botenstoff freigesetzt wird. Für die empfindlichen Betazellen bedeutet diese Ausschüttung das Ende.

### **Erste klinische Studien**

Da es einen natürlichen Gegenspieler des Interleukin 1- $\beta$  gibt, den Interleukin 1- $\beta$ -Rezeptor-Antagonisten, lag es nahe, diesen gegen Typ-2-Diabetes einzusetzen. Eine erste Pilotstudie wurde dadurch erleichtert, dass der rekombinante Interleukin 1- $\beta$ -Rezeptor Antagonist Anakinra (Handelsname: Kineret®) bereits zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen ist. An der Pilotstudie gegen Typ2-Diabetes nahmen 70 Patienten teil. Die Hälfte erhielt Anakinra, die andere eine wirkstofflose Kontrolle. Nach dreizehn Wochen hatte sich in der Wert für das verzuckerte Hämoglobin (HbA1) in der mit Anakinra behandelten Gruppe um 0,46 Prozentpunkte gegenüber der mit Placebo behandelten Gruppe verbessert, die Betazellen gaben in der Anakinra-Gruppe wieder mehr Insulin ins Blut ab und die Anzeichen für eine Entzündung gingen zurück. Geleitet wurde die Studie von Marc Donath von der Universitätsklinik in Zürich (Larsen et al. NEJM, Bd. 356, S. 1517). Weitere klinische Studien, auch mit neutralisierenden Interleukin-1- $\beta$ -Antikörpern, sind in Vorbereitung oder werden bereits durchgeführt.

### **Der zweite Angriffspunkt: CXCL-10**

Der zweite Botenstoff, der die Betazellen in den Untergang treibt, ist das CXCL-10. Dieser Botenstoff kann an einen Rezeptor andocken, der zum angeborenen Immunsystem gehört und normalerweise die typischen Oberflächenmuster von Krankheitserregern erkennt. Bindet das CXCL-10 an den TLR4-Rezeptor auf den Betazellen, wird eine Signalkette in Gang gesetzt, die zum Tod der Betazelle führt. Professor Maedler und ihre Kollegen konnten zeigen, dass isolierte Inselzellen von Patienten mit Typ-2-Diabetes diesen Botenstoff im Übermaß

produzieren und in die Umgebung abgeben, wo er dann der Betazelle zum Verhängnis wird. Die Preisträgerin konnte des Weiteren zeigen, dass der Botenstoff auch ein früher Marker für den Beginn eines Typ-2-Diabetes ist. Der Botenstoff kommt zudem als Angriffspunkt für eine Therapie in Frage. Ziel ist auch hier die Rettung der Betazelle.

### **Weitere Informationen**

Den ausführlichen Lebenslauf, ausgewählte Publikationen, die Publikationsliste und ein Foto der Preisträgerin erhalten Sie in der Pressestelle der Paul Ehrlich-Stiftung (c/o Dr. Monika Mölders, Roche Diagnostics GmbH, Telefon: +49 621 759 4746, Telefax: +49 621 759 6074, Email: [Paul-Ehrlich-Stiftung@pvw.uni-frankfurt.de](mailto:Paul-Ehrlich-Stiftung@pvw.uni-frankfurt.de)) und unter [www.paul-ehrlich-stiftung.de](http://www.paul-ehrlich-stiftung.de)

Zusätzliche Informationen finden Sie unter [www.islets.uni-bremen.de](http://www.islets.uni-bremen.de)