

## Svensk frontlinjeforskning

## Extraneurala effekter av leptin på insulin-producerande $\beta$ -celler

Islam MS, Sjöholm Å, Emilsson V. *Fetal pancreatic islets express functional leptin receptors and leptin stimulates proliferation of fetal islet cells. Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1246-53.

**Leptin**, dvs den 1994 upptäckta peptidprodukten av ob-genen, bildas i human fettväv och utgör genom sina hormonliknande egenskaper en viktig del av fettvävens endokrina funktion. Leptin har stor betydelse för regleringen av födointag och ämnesomsättning, och antas fungera genom att signalera genom aptitreglerande centra i hypothalamus.

I det föreliggande arbetet undersökte vi huruvida insulinproducerande  $\beta$ -celler uttrycker specifika cellyt-receptorer för leptin, samt om leptin påverkar  $\beta$ -cellens tillväxt och i så fall genom vilka mekanismer.

Genom utnyttjande av molekylär-biologisk multiplex RT-PCR-metodologi, kunde vi påvisa att  $\beta$ -cellen uttrycker såväl fullängdsreceptorn (OB-R) som den extracellulära receptorkomponenten för leptin (OB-Rb), av vilka den förra är den receptorsubtyp som medierar leptinets biologiska effekter. Emellertid visade det sig att vare sig glukos eller serum påverkade mRNA-nivån för denna receptor. Leptin stimulerade vidare  $\beta$ -cellens proliferation, uppmätt med två oberoende metoder (3H-tymidinmärkning i DNA samt tetrazolium-assay). Magnituden av denna stimulering uppgick till 40–50 procent av den maximala stimuleringen ernådd med 10 procent serum. Parallellt härmed inducerades genuttrycket av c-fos, en »early-respons»-gen involverad i tillväxtkontroll.

Således har extraneurala effekter av leptin påvisats utanför hypothalamus. Leptin binder följaktligen till specifika cellyt-receptorer (OB-Rb) på  $\beta$ -cellen, som via en JAK-STAT-3-medierad mekanism inducerar c-fos-genen vilket härigenom signifikant stimulerar  $\beta$ -cellens proliferation. Leptin, frisatt från fettväven, kan således påverka mängden  $\beta$ -celler i pankreas in vivo, vilket är en viktig faktor för bevarandet av en normal glukostolerans.

Huruvida leptindefekter skulle vara inblandade i olika former av human diabetes återstår emellertid att utreda.

Åke Sjöholm  
ake@enk.ks.se

## Vitamin E skyddar insulinproducerande $\beta$ -celler mot kväveoxid (NO)

Sjöholm Å, Berggren PO, Cooney RV. *gamma-tocopherol partially protects insulin-secreting cells against functional inhibition by nitric oxide. Biochem Biophys Res Commun* 2000; 277: 334-40.

**Typ 1-diabetes mellitus**, tidigare kallad ungdomsdiabetes eller insulinberoende diabetes, är en vanlig sjukdom, speciellt i Skandinavien. Dess incidens tenderar dessutom att fortsätta öka, av orsaker som inte är klarlagda. Autoimmun etiologi, eventuellt i kombination med virala infektioner, har diskuterats som bakomliggande orsaker. Histologiskt noteras en infiltration av immunkompetenta celler i de Langerhanska öarna före sjukdomsutbrottet. Dessa celler frisätter olika cytokiner, tex interleukin-1 (IL-1) vilka in vitro utövar cytotox-

iska och hämmande effekter på den insulinproducerande  $\beta$ -cellen. Det anses att IL-1 hämmar  $\beta$ -cellens funktion genom att inducera syntesen av den fria radikalen kväveoxid (NO).

I denna studie undersökte vi huruvida de cytotoxiska och funktionshämmande effekterna av IL-1 och NO på  $\beta$ -cellen in vitro kunde motverkas av antioxidanten vitamin E. Medvetet valde vi  $\gamma$ -tocopherol framför, den i kommersiella E-vitaminberedningar vanligtvis förekommande,  $\alpha$ -tocopherol eftersom den förra är betydligt effektivare i att »avgifta» NO-relaterade produkter. Insulinproducerande celler hölls i vävnadsodling och förbehandlades med vitamin E två dygn innan tillsats av IL-1 eller NO. Som väntat orsakade både IL-1 och NO celledöd, minskad

cellproliferation och nedsatt insulinproduktion.  $\gamma$ -Tocopherol, men inte  $\alpha$ -tocopherol, förmådde till stor del skydda cellerna från de ogynnsamma effekterna av IL-1 och NO på samtliga ovan angivna parametrar, via en mekanism som inte orsakas av minskad NO-produktion.

Sammantaget visar detta att såväl IL-1 som NO kan vara nyckelsubstanser involverade i uppkomsten av typ-1-diabetes med autoimmun genes, och att vitamin E (i form av  $\gamma$ -tocopherol) kan visa sig vara värdefullt för att bromsa utvecklingen av sjukdomen i genetiskt predisponerade individer genom att skydda  $\beta$ -cellen från NO-medierad toxicitet.

Åke Sjöholm  
ake@enk.ks.se

### Lästips från Norden

I den danska Ugeskrift for læge redovisades de första erfarenheterna i Norden av endoskopisk placering av endoprotes vid kolonileus eller som palliation.

Adamsen S, Holm J, Meisner S, Møller P, Naver L, Jørgensen PW. *Behandling af obstruktion i colon og rektum med selvekspanderende metal endoprotese. Ugeskr Læger* 2000; 162: 1560-3.

**Skriv kort!**  
**Bidrag till Nya rön får omfatta högst 200 ord**