

Pacemakern i pankreas i otakt

Rubbad pulsatil insulinfrisättning terapeutiskt intressant vid typ 2-diabetes



ÅKE SJÖHOLM, professor i experimentell endokrinologi, överläkare, Diabetescentrum, Södersjukhuset, Karolinska institutet, Stockholm
 ake.sjoholm@sodersjukhuset.se

Typ 2-diabetes, med en prevalens på 5–10 procent i västvärlden, är ett betydande socioekonomiskt hälsoproblem. Sjukdomen karakteriseras av en absolut eller relativ brist på insulin, det enda hormonet med hypoglykemiska egenskaper.

Trots massiva forskningsinsatser sedan insulinets upptäckt 1921 har man ännu inte kunnat påvisa någon klar etiologisk faktor för sjukdomen. För att få en mer fullständig bild av sjukdomens orsaker är det nödvändigt att först kartlägga vilka mekanismer som kontrollerar insulinfrisättningen från den friska β -cellen.

Denna cell kan uppfattas som en unik »mikrosensor« av nivån glukos i blod, och bevarandet av normal glukostolerans förutsätter att hormonfrisättningen från denna cell fungerar optimalt. Skulle β -cellen svikta i detta avseende uppkommer glukosintolerans och så småningom kliniskt manifesterad diabetes.

I veckans nummer av Läkartidningen sammanfattar Bo Hellman och medarbetare nya upptäckter rörande betydelsen av pulsatil insulinfrisättning från β -cellen för upprätthållandet av normal glukostolerans.

Glukos måste metaboliseras i β -cellen

De mekanismer som reglerar insulinfrisättningen från β -cellen är föremål för kontroll av ett flertal inkommande signaler: näringsämnen och hormoner i blodet, nervimpulser från omgivande ganglia och parakrina influenser från andra celltyper i de langerhanska öarna.

De intracellulära mekanismer som medierar dessa signaler i β -cellen har studerats intensivt och bl a befunnits omfatta ökningarna i den cytoplasmatiske Ca^{2+} -koncentrationen [1, 2], hydrolys av fosfoino-

sitider i plasmamembranet [3, 4] och bildning av cykliskt AMP [5, 6].

Av kroppens alla celler är β -cellen sannolikt unik i så måtto att dess huvudsakliga fysiologiska stimulus, glukos, måste metaboliseras för att β -cellens insulinfrisättande maskineri skall fungera.

β -cellen känner av den omgivande nivån av glukos genom intracellulära metaboliter av glukos genererade i glykolysen och Krebscykeln [7–9]. Det anses att det ATP som bildas genom nedbrytningen av glukos stänger K^+ -kanaler i β -cellens plasmamembran, vilket orsakar depolarisering med åtföljande inflöde av Ca^{2+} via spänningsberoende Ca^{2+} -kanaler [7–9].

Glukos förmår dock åtminstone delvis stimulera insulinfrisättningen oberoende av denna mekanism [5, 10].

Insulin frisätts pulsatilt

Insulin frisätts inte konstant utan med olika faser av regelbunden pulsutilitet, även under fasta, hos friska individer. Detta scenario är inte ovanligt inom endokrinologin; kardinal exemplet är gonadotropinerna som hos kvinnor

uppvisar månadsvisa fluktuationer, men även hypofyshormoner och glukokortikoider företer ju betydande variationer över dygnet (circadianska rytmer).

Att glukosnivån i blod hos friska oscillerar även under fasta är dock ingen ny kunskap; faktum är att de första rapporterna om detta kom 1923 [11], dvs redan två år efter insulinets upptäckt!

I takt med att antikroppsbaseerade diagnostika för insulin utvecklades kunde man konstatera att även insulinnivåerna i blod hos friska djur och människor oscillerar med olika periodicitet och att cirka 75 procent av den totala insulinsekretionen hos friska individer sker pulsatilt [12–16].

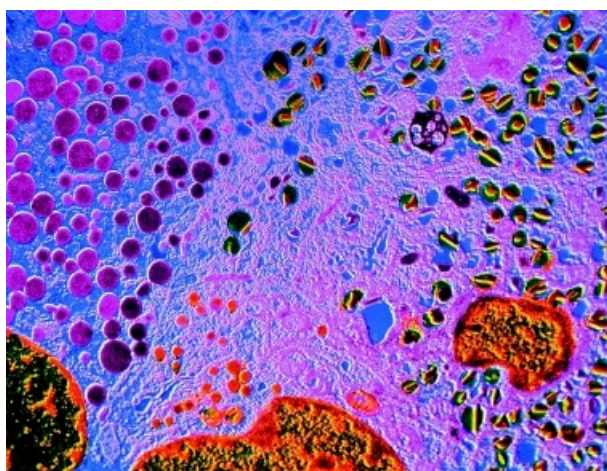


Foto: CNRI/Science Photo Library

Betacellerna fungerar som en pacemaker i pankreas – regelbundet pulserande pumpar de ut insulin, dvs hos friska. Rytm-mönstret rubbas nämligen tidigt i utvecklingen av typ 2-diabetes. (Betaceller syns grön-gul-brunfärgade till höger i denna bild av en langerhans cellö.)

Sedermera visades att även motreglerande pankreashormon som glukagon oscillerar, men antisynkront med insulin och glukos [17]. Det är heller inte enbart glukos som styr pulsutiliteten under fysiologiska förhållanden; tex har fria fettsyror – viktiga substrat i β -cellens energimetabolism – likartade effekter [17].

Oscillerande biologiska funktioner är ett globalt fenomen, inte alls begränsat till insulin och andra hormoner, utan flertalet inter- och intracellulära signal-system (såsom Ca^{2+} , cykliskt AMP och intermediärmetaboliter m fl) uppvisar oscillerande fluktuationer i de flesta organ i kroppen.

Tidig defekt vid typ 2-diabetes

Vad är då nyttan med att frisätta insulin pulsatilt, och har störningar i detta

SAMMANFATTAT

Hos friska individer frisätts insulin i regelbundna oscillationer, även i fasta. **Detta pulsatila mönster** störs tidigt vid typ 2-diabetes och dess förstadiet. **Ett flertal anti-diabetiska** läkemedel återställer den pulsatila insulinutsöndringen. **Framtida insulinfrisättande** läkemedel bör fokusera på pulsatil insulinsekretion.

mönster något med diabetes att göra? Eftersom pankreas dräneras venöst i leverns portåder (vena portae), har levern en nyckelroll i insulinhanteringen, och kanske inte helt förvånande sker även leverns glukosproduktion pulsatilt.

Insulinnivåerna i portablod är betydligt högre än i perifert venblod, beroende på att levern extraherar 50–80 procent av insulinet i dess förstapassage genom organet, och uppvisar också avsevärt större svängningar (flera hundra gånger) än i perifert venblod (ungefär 3–5 gånger [17]).

Eftersom insulinreceptorn internaliseras i cellen då den bundit till insulin, är en attraktiv hypotes att pulsatil insulinsekretion har som ändamål att säkerställa adekvat insulinreceptorförekomst. Annorlunda uttryckt: pulsatil insulinfrisättning garanterar att insulinreceptorerna uppregleras vid låga insulinnivåer, en mekanism som således kan tjäna till att förhindra uppkomst av insulinresistens.

Till stöd för denna hypotes har noterats att det krävs mindre mängd insulin för att upprätthålla normoglykemi om hormonet ges i pulser än om motsvarande mängd ges som konstant infusion [18], ett fenomen som kunnat tillskrivas högre uttryck av insulinreceptorer [19].

Den pulsatila insulinfrisättningen är störd vid diabetes typ 2, även mycket tidigt i sjukdomsförloppet, och det förefaller som om det är framför allt amplituden i oscillationerna, och inte frekvensen, som är derangerad [20–23].

Faktum är att redan förstegradssläktingar till patienter med typ 2-diabetes uppvisar oregelbundenheter i och bortfall av pulsatil insulinsekretion trots att deras glukostolerans endast är minimalt påverkad, vilket antyder att detta kan vara en mycket tidig, och därmed också patogenetiskt betydelsefull, defekt i utvecklingen av typ 2-diabetes [24].

Likaså förefaller det som om defekten är specifik för glukos, eftersom insulinsvaret på L-arginin visats vara intakt [25].

Antidiabetika kan öka oscillationerna

I artikeln av Bo Hellman och medarbetare ägnas stort utrymme åt hur glukos reglerar insulinoscillationerna och betydelsen av Ca^{2+} för denna process. Detta är naturligt, eftersom glukos är en viktig fysiologisk stimulator av insulinsekretion och Ca^{2+} har en betydelsefull roll

som budbärare mellan glukosexponering och insulinfrisättning. Detta är ett spännande forskningsområde där inte minst Uppsalagruppen själv länge haft en ledande roll [26–29].

För praktiserande kliniker är det emellertid viktigt att understryka att mycket annat i β -cellen, utöver Ca^{2+} , också oscillerar och således utgör potentiella mål för läkemedel mot diabetes. Det är således alltför förenklat att jämföra fluktuationer i Ca^{2+} med motsvarande förändringar i insulinsekretion, i all synnerhet som dessa två fenomen under vissa betingelser kan dissocieras [30–33].

Dynamiska förändringar i andra parametrar (t ex cykliskt AMP [34], oxygenkonsumtion [35], ATP [36], polyfosfinositider [37], glukosmetaboliter [38, 39] m fl) har också nyligen uppmärksamats i β -cellen och kan ha framtida terapeutisk relevans.

För att ytterligare närma sig den kliniska verkligheten är det speciellt intressant att notera att inkretiner (glukagonlik peptid 1[GLP-1]-baserade substanser) och andra antidiabetiska läkemedel har stimulerande effekter på pulsatil sekretion [34, 40]. Detta gäller t ex hypoglykemiska sulfonylureapreparat [17, 26], repaglinid [17] och glitazoner [17].

Inte minst eftersom det första inkretinpreparatet (Exenatide) kommer till svenska apotek i maj, och flera liknande läkemedel följer senare under året [41], är det tillfredsställande att kunna konstatera inkretins positiva inverkan på insulinpulsatiliteten. Med kännedom om att verkningsmekanismen för inkretinernas insulinfrisättande effekt omfattar cykliskt AMP [34, 40–42] skapar detta också större förtroende för läkemedelsklassen.

Parentetiskt kan nämnas att nativt GLP-1, ett tarmhormon som förstärker glukosstimulerad insulinsekretion, också frisätts i ett pulsatil mönster [43].

Likaså finns i flera läkemedelsföretags pipeline/produktportfölj farmakologiska aktivatörer av glukosmetaboliserande enzymer, t ex glukokinas [44–47]. Dessa har visat sig kunna motverka diabetes i djurmodeller, bl a genom att aktivera β -cellens glukokinas och därigenom öka insulinsekretionen [44].

Både inkretiner och glukokinasaktivatörer utgör mycket fina exempel på hur till synes utpräglat preklinisk/experi-

mentell forskning snabbt kunnat omsättas i kliniskt värdefull kunskap med stor patientnytta och där en tät interaktion mellan akademi och industri starkt underlättat denna utveckling.

Steg mot gåtans lösning

Regleringen av stimulussekretionskopplingen i pankreas' insulinproducerande β -celler har varit föremål för massiva forskningsinsatser under många år, men trots att 86 år gått sedan insulinets upptäckt har man ännu inte lyckats lokalisera de defekter i β -cellen som kan orsaka typ 2-diabetes.

På senare år har emellertid nya kontrollmekanismer för insulinfrisättningen identifierats, med potentiell relevans för uppkomst och behandling av typ 2-diabetes. Bland dessa kan pulsatil insulinsekretion sägas vara en av de mer intressanta, även i ett terapeutiskt perspektiv.

Forskningsfältet får emellertid sägas fortfarande befinna sig på en relativt rudimentär nivå, bl a på grund av svårigheter med att mäta insulinsekretion från enskilda, levande β -celler. Metoder baserade på amperometri/kapacitans har dock rapporterats [48], och dessa utnyttjas bl a på Södersjukhuset i Stockholm för att komma gåtans lösning närmare.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren är medicinsk rådgivare till Eli Lilly, Novartis, Sanofi-Aventis, MSD, AstraZeneca och Bayer samt är Sveriges representant i Eli Lilly Global Advisory Board on Diabetes Care.*

REFERENSER

- Zhang F, Zhang Q, Tengholm A, Sjöholm Å. Involvement of JAK2 and Src kinase tyrosine phosphorylation in human growth hormone-stimulated increases in cytosolic free Ca^{2+} and insulin secretion. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006; 291(3):C466-75.
- Sjöholm Å. Glucose stimulates islet beta-cell mitogenesis through GTP-binding proteins and by protein kinase C-dependent mechanisms. *Diabetes.* 1997;46(7):1141-7.
- Schmitz O, Brock B, Hollingdal M, Juhl CB, Porksen N. High-frequency insulin pulsatility and type 2 diabetes: from physiology and pathophysiology to clinical pharmacology [review]. *Diabetes Metab.* 2002;28(6 Suppl):4S14-20.
- Dyachok O, Isakov Y, Sågetorp J, Tengholm A. Oscillations of cyclic AMP in hormone-stimulated insulin-secreting beta-cells. *Nature.* 2006; 439(7074):349-52.
- Ortsäter H, Liss P, Lund PE, Åkerman KE, Bergsten P. Oscillations in oxygen tension and insulin release of individual pancreatic ob/ob mouse islets. *Diabetologia.* 2000;43(10):1313-8.