

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie &
Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum: Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel
Campus Virchow-Klinikum, Charité - Universitätsmedizin Berlin

HABILITATIONSSCHRIFT

Eignung pankreatischer Inselhormonrezeptoren für die experimentelle Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 und der Adipositas

Zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Experimentelle Medizin

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Herrn Dr. med. Mathias Z. Strowski
aus Krapkowice/Krappitz

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

eingereicht am 20. 02. 2005

öffentlich-wissenschaftliche Disputation am 25.04.2006

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Reinhard G. Bretzel
2. Prof. Dr. med. Volker Höllt

Abstrakt

Eine gestörte Sekretion und Wirkung pankreatischer Inselhormone trägt beträchtlich zur Hyperglykämie des Diabetes mellitus Typ 2 bei. Zu den wesentlichen Merkmalen dieser Erkrankung gehören periphere Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, Hyperglukagonämie und Adipositas. Die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 nimmt zu, der Krankheitsprogress lässt sich trotz Basismaßnahmen, medikamentöser und Insulintherapie häufig nicht aufhalten. Kürzlich wurden nichtpeptiderge, oral bioverfügbare Agonisten und Antagonisten für die pankreatischen Inselhormonrezeptoren entwickelt. Ziel vorliegender Untersuchungen ist es zu prüfen, ob die Anwendung dieser neuartigen Modulatoren der Inselhormonrezeptoren, eine sinnvolle Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 und der Adipositas bieten kann. Niedermolekulare Agonisten für Somatostatinrezeptoren, Insulinrezeptor-Aktivatoren sowie Glukagonrezeptor-Antagonisten wurden in Tiermodellen des Diabetes mellitus Typ 2 und der Adipositas eingesetzt und ihre Effekte auf die metabolischen Determinanten beider Erkrankungen untersucht. Die Studien zeigen, dass Agonisten für Somatostatinrezeptoren, Insulinrezeptor-Aktivatoren sowie Glukagonrezeptor-Antagonisten die Hyperglykämie, Hyperglukagonämie, Insulinresistenz sowie das Körpergewicht in Tiermodellen des Diabetes mellitus Typ 2 und der Adipositas günstig beeinflussen können. Zusammenfassend stellt die Aktivierungen von Somatostatin-, Insulinrezeptoren und die Antagonisierung Glukagonrezeptor-abhängiger Wirkungen durch oral-bioverfügbare Pharmaka eine neuartige, alternative und weiter zu evaluierende Therapieoption für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und/oder der Insulin-resistenten Adipositas dar.

Schlagworte: Diabetes mellitus Typ 2, Somatostatin, Insulin, Glukagon, Therapie

Abstract

Impaired secretion and action of pancreatic islet hormones significantly contributes to hyperglycemia in Type 2 diabetes. Hallmarks of Type 2 diabetes are hyperglycemia, peripheral insulin resistance, hyperinsulinemia, hyperglucagonemia and obesity. The incidence of Type 2 diabetes is constantly increasing and despite life-style modification, antidiabetic medication or administration of exogenous insulin the disease progresses. Recently, orally bioavailable non-peptidal agonists and antagonists for the pancreatic islet hormones have been developed. Aim of the current study is to evaluate whether modulators of pancreatic hormone receptors provide a therapeutic option for the insulin-resistant, obese Type 2 diabetics and for obesity. Small molecule somatostatin agonists, insulin receptor activators and glucagon receptor antagonists were used in animals with experimentally-induced Type 2 diabetes as well as in animal models of diet-induced obesity and their effects on crucial metabolic determinants were characterized. The study demonstrates that somatostatin agonists, insulin receptor activators and glucagon receptor antagonists can alleviate hyperglycemia, insulin resistance and hyperglucagonemia and reduce body weight in animal models of Type 2 diabetes and obesity. In summary, results of these studies implicate that activation of receptors for somatostatin and insulin as well as antagonism of glucagon receptors by orally-bioavailable agents may provide a potential therapeutical option for Type 2 diabetes and obesity.

Key words: Type 2 diabetes, insulin, glucagon, somatostatin, therapy

1	Einführung	5
1.1	Morphologie und Physiologie des endokrinen Pankreas	5
1.2	Bedeutung pankreatischer A-, B-, und D-Zellen für die Regulation der Glukosehomöostase	6
1.2.1	Insulin	6
1.2.2	Glukagon	6
1.2.3	Somatostatin	7
1.3	Rolle des endokrinen Pankreas für die Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2	8
1.3.1	Insulin	8
1.3.2	Glukagon	8
1.3.3	Somatostatin	9
1.4	Aktuelle Therapieoptionen des Diabetes mellitus Typ 2	9
1.5	Basis für die Entwicklung nichtpeptiderger Modulatoren der Insulin-, Glukagon- und Somatostatinrezeptoren	10
1.5.1	Aktivatoren des Insulinrezeptors	10
1.5.2	Antagonisten des Glukagonrezeptors	11
1.5.3	Somatostatinrezeptor-Agonisten	12
2	Zielsetzung	13
3	Ergebnisse	14
3.1	Wirkungen von Insulinrezeptor-Aktivatoren bei der Adipositas und beim Diabetes mellitus Typ 2	14
3.2	Charakterisierung der <i>in vivo</i> Effekte von Glukagonrezeptor-Antagonisten in Mausmodellen des Diabetes mellitus Typ 2	20
3.3	Effekte Somatostatinrezeptor-Subtyp-selektiver Agonisten bei der Adipositas und beim Diabetes mellitus Typ 2	23
4	Relevante Originalarbeiten	31
5	Zusammenfassung und Diskussion	32
6	Abkürzungsverzeichnis	38
7	Literaturverzeichnis	39
8	Eidesstattliche Versicherung	46
9	Danksagung	47

6 Abkürzungsverzeichnis

ACTH: *adrenocorticotropin hormone*

AKT (PKB): *protein kinase B*

ATP: *adenosine triphosphate*

cAMP: *cyclic adenosine monophosphate*

GH: *growth hormone*

HFD: *high fat diet*

IRA: *insulin receptor activator*

IRTK: *insulin receptor tyrosine kinase*

KO: *knock-out*

mpk: *mg pro kg*

NPY: *neuropeptide Y*

nTZD: *non-thiazolidinedione*

POMC: *proopiomelanocorticotropin*

PPARgamma: *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*

SSTR1-5 (sst1-5): *klonierte Somatostatinrezeptor-Subtype 1-5*

STZ: *Streptozotocin*

WT: *Wildtyp*

8 Eidesstattliche Versicherung

gemäß Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Datum

Unterschrift

9 Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg privat und beruflich unterstützt haben. Mein Dank gilt insbesondere dem Direktor unserer Klinik, Herrn Univ. - Prof. Dr. med. Bertram Wiedenmann (Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie, Gastroenterologie & Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum/Endokrinologie und Diabetes mellitus), der mich, nach der Rückkehr aus den USA, großzügig unterstützte, so dass ich sowohl wissenschaftlich als auch klinisch Fuß fassen konnte.

Ferner möchte ich mich bei Frau Priv. - Doz. Dr. med. Ursula Plöckinger, Oberärztin des Interdisziplinären Stoffwechsel-Centrum/Endokrinologie und Diabetes mellitus bedanken, die als Lehrerin, Mentorin und Wissenschaftlerin die Tätigkeiten unserer Arbeitsgruppe koordinierte und stets einen direkten Bezug der experimentellen Arbeiten auf dem Gebiet Neuroendokrinologie und Diabetologie zum klinischen Alltag herstellte.

Herrn Prof. Dr. med. Burkard Göke, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, Klinikum Großhadern, München, der mich bereits als Student an der Philipps-Universität in Marburg großzügig gefördert hat und mir den Aufenthalt im Labor von Herrn Prof. Dr. John A. Williams (University of Michigan, Ann Arbor) ermöglichte. Dort konnte ich im internationalen Umfeld wesentliche Erfahrungen sammeln.

Dem viel zu früh verstorbenem Herrn Prof. Dr. med. Hans - Christoph Fehmann, Freund und Mitbetreuer meiner Dissertationsarbeit, der mir die Begeisterung für die Wissenschaft und die Grundlagenforschung vermittelte und mich in den Labor-Alltag eingeführt hatte, gilt meine allerhöchste Anerkennung.

Herrn Priv. - Doz. Dr. med. Fritz Fiedler, der mir am Institut für Anästhesiologie der Klinik Mannheim nicht nur den Sprung vom Studenten zum Arzt sondern auch das Erlernen von tierexperimentellen Methoden im Rahmen einer Studie zur Pathophysiologie der akuten Pankreatitis ermöglichte, gilt mein besonderer Dank.

Herrn Dr. James Schaeffer, Herrn Dr. David Moller und Frau Dr. Bei Zhang von den Merck Research Laboratories (Rahway, NJ, USA), die mich während der 3-jährigen Tätigkeit als Post-Doc wissenschaftlich anleiteten und damit den Weg zum eigenständigen wissenschaftlichen Arbeiten bereiteten, sei an dieser Stelle gedankt.

Mein Dank gilt allen meinen Mitarbeitern in allen wissenschaftlichen Einrichtungen, die ich kennengelernt hatte und ohne deren Einsatz und Unterstützung bisherige Arbeiten nicht entstanden wären.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Eltern bedanken, die mir die Grundlagen für die Forschungstätigkeit, die größtenteils während der Freizeit erfolgte, geschaffen hatten und die sehr lange auf mich verzichten mussten.