
Hvorfor er betacellenes insulinfrigjøring mangelfull ved type 2-diabetes?

TEMA

VALDEMAR GRILL

Email: valdemar.grill@medisin.ntnu.no

Institutt for abdominale fag

Regionsykehuset i Trondheim

7006 Trondheim

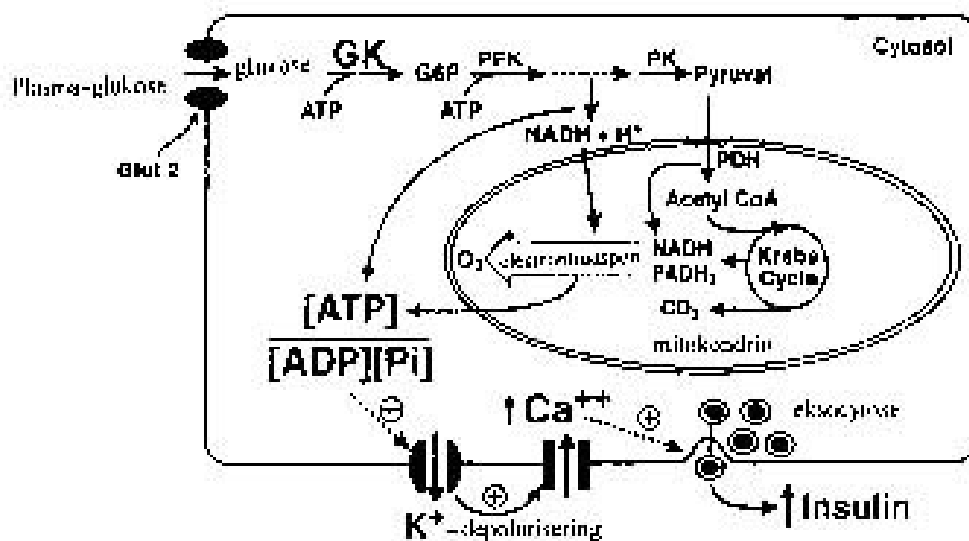
Insulinfrigjøring er normalt tett koblet til blodsukkernivået. Denne reguleringen er avhengig av glukosens metabolisme i betacellene. Metabolismen øker ATP-ADP-ratioen i cytosolen. Denne økningen er et viktig, men ikke det eneste signal for glukoseindusert insulinfrigjøring. Ved type 2-diabetes er glukoseindusert insulinfrigjøring kvalitativt abnorm og kvantitativt redusert i forhold til kravene.

Mangelfull insulinfrigjøring ved type 2-diabetes skyldes både genetiske og miljømessige årsaker. De siste er mest tydelig knyttet til tre faktorer i den diabetiske tilstand: overstimulering, sekundært til insulinresistens og hyperglykemi, ”glukotoksisitet”, dvs. negative effekter av hyperglykemi per se, og ”lipotoksisitet”, dvs. negative effekter knyttet til forhøyede nivåer av frie fettsyrer. Det bør være klinisk viktig å kartlegge de miljømessige årsakene til dysfunksjonell insulinfrigjøring, da det potensielt ville være mulig å eliminere eller redusere slike årsaker.

Mange hormoner har som vesentlig effekt å øke blodsukkernivået via glukosefrigjøring fra lever og redusere glukoseopptak i muskel og fettvev. Motsatt er det kun insulin som i praksis senker blodsukkernivået via de motsatte effektene. Dette forhold kan sees på som en fysiologisk årsak til de insulinproduserende betacellenes ekstreme følsomhet for glukose, der et avvik på en brøkdel av en mmol i fastebloedsukker kan gi betydelige forandringer i insulinfrigjøringen.

Glukosens egeneffekt på insulinfrigjøringen

Hva er mekanismene bak følsomheten for glukose? De er for en stor del betinget av de forhold som styrer glukosemetabolismen i betacellene. Glukose initierer insulinfrigjøring ved en økning av cytoplasmatisk ATP og en korresponderende minskning av ADP (1) (fig 1). Økning av cytoplasmatisk ADP-kvote vil stenge de ATP-avhengige kaliumkanalene i betacellenes cellemembran. Stengingen leder til depolarisering av cellemembranen, hvilket i sin tur leder til åpning av spenningsavhengige Ca^{++} -kanaler. Dette gir influks av ekstracellulært kalsium, og cytoplasmatisk kalsium øker. Denne økningen er et signal til insulinfrigjøring.



Figur 1 Skjematisk illustrasjon av glukosens metabolisme i betacellen og koblingen til insulinfrigjøring

Glukosens effekt på ATP-produksjonen begrenses av den hastighet ved hvilken glukose fosforileres i betacellene. Enzymkinetikken for den betacellespesifikke glukokinasen bestemmer dose-respons-forholdet for glukosemetabolismen. Glukokinaseenzymet har en affinitet (K_m) for glukose rundt den normale fasteglukosekonsentrasjonen i blod. Fosforileringen øker derfor markant i konsentrasjonsintervallet umiddelbart over fasteblodsukkernivået. Ut fra dette er glukokinase blitt kalt betacellens glukosensor (2).

Effekten på de ATP-avhengige kaliumkanalene er nødvendig for glukoseindusert insulinfrigjøring. Når dette kravet til glukosestimulasjonen er oppfylt, stimulerer glukose insulinfrigjøringen også via andre, til dels ukjente mekanismer (3). Et forhold som gjør dette tydelig, er at insulinsvaret på glukose er tidsavhengig. Ved intravenøs hurtig glukosetilførsel ser man først en økning av insulinfrigjøringen (første fase), som følges av en suksessiv økning av frigjøringen (annen fase). Det er nylig vist at produksjon av glutamat fra glukose i betacellenes mitokondrier kan forsterke det signal for frigjøring som initieres av forhøyet cytoplasmatisk kalsium (4). Ettersom glutamatinnhold i betacellene øker langsomt (4), kunne en suksessiv akkumulasjon av glutamat

forklare tidsavhengigheten av insulinsvaret på glukose. Et endelig svar på hva som betinger tidsavhengigheten, manifestert som første og annen fase, finnes dog ikke.

I tillegg til styringseffekter på insulinfrigjøringen regulerer glukosenivået – sammen med andre faktorer – også biosyntese av insulin (5) og replikasjon av betacellene (6). Biosyntesen av insulin skjer via forstadiet proinsulin.

Proinsulin spaltes normalt i betacellene til insulin og C-peptid før frigjøring. Analogt med insulinfrigjøringen er mekanismene bak glukosens stimulering av biosyntese og replikasjon koblet til metabolismen av glukose i betacellene.

Potenserende og inhiberende faktorer

Glukosens effekter på insulinfrigjøring står for den grunnleggende reguleringen av insulinfrigjøringen. Følsomheten for glukose forsterkes fremfor alt av gastrointestinale hormoner og av parasympatisk aktivering. Forsterkningen trer i kraft ved måltider, da ”glucagon-like peptide” (GLP-1) og ”gastric inhibitory polypeptide” (GIP) frigjøres. Samtidig frigjøres acetylkolin ved kolinerge nerveterminaler i langerhansk øyvev. GLP-1, GIP og acetylkolin potensierer altså glukoseindusert insulinfrigjøring (7, 8).

En rekke faktorer kan akutt hemme insulinfrigjøringen. Først blant disse er lavt blodsukkernivå, som per se hemmer insulinfrigjøringen via åpning av de ATP-avhengige kaliumkanalene, hvilket gir hyperpolarisering av cellemembranen. I tillegg hemmes insulinfrigjøringen av hormoner (somatostatin og galanin) og av sympatikusaktivering. Sistnevnte faktor medieres via betacellenes alfaadrenerge reseptorer.

Potensiatorer og inhibitorer virker hovedsakelig via modulering av signalsubstanser i adenylatsyklasesykklisk AMP og/eller fosfatidylinositolsystemet (7, 8). (Også glukose stimulerer disse systemer, men disse effektene av glukose regnes av de fleste å være mindre viktige enn de som er knyttet til Ca^{++} -influks). I tillegg synes alfaadrenerge agonister å hemme eksocytose av insulin direkte, altså via en interaksjon med den distale del av stimulussekresjonskjeden (9).

Abnorm insulinfrigjøring ved type 2-diabetes

Ved etablert type 2-diabetes er det enighet om at insulinfrigjøringen er redusert og på flere måter abnorm (tab 1). I hvilken grad insulinfrigjøringen er abnorm ved en prediabetisk tilstand, har vært mer kontroversielt. Prospektive studier av nyere dato viser dog redusert insulinfrigjøring også i forkant av åpen diabetes. Eksempelvis er den første fasen av insulinfrigjøringen (som kun sees etter intravenøs glukose) redusert også hos individer med nedsatt glukosetoleranse, men uten diabetes (10).

Tabell 1

Redusert første fase
Redusert annen fase
Redusert forsterkende effekt av glukose av den insulinfrigjøring som andre stimuli (f.eks. arginin og glukagon) kan gi
Økt ratio av sirkulerende proinsulin til insulinkonsentrasjon i plasma
Uregelmessigheter i de normale oscillasjonene av insulinfrigjøringen

Genetiske årsaker til redusert insulinfrigjøring

Den genetiske predisposisjon for type 2-diabetes er, så langt man kjenner i dag, i størst grad koblet til redusert og/eller abnorm insulinfrigjøring. Blant annet har alle former for monogent arvelige former for ikke-insulinavhengig diabetes i ungdommen (maturity onset diabetes of the young, MODY) vist seg å ha sekresjonsrelaterte årsaker (11).

Et stort arbeid er nedlagt i å finne assosiasjon mellom type 2-diabetes og gener som styrer viktige trinn i betacellens stimulussekresjonsprosess. Undersøkelser av såkalte kandidatgener har imidlertid stort sett vist seg å være negative. Et viktig unntak er glukokinasegenet, der forskjellige punktmutasjoner som nedsetter enzymaktiviteten, er årsak til MODY 2. Den genetiske bakgrunnen for andre MODY-former ble derimot funnet ut fra en genomisk kartlegging, og viste overraskende at mutasjoner i gener for transkripsjonsfaktorer i HNF-alfafamilien var ansvarlige. Senere studier har vist at disse mutasjonene påvirker en rekke funksjoner i betacellene. Nylig er også en like overraskende kobling til type 2-diabetes i voksen alder funnet, i form av polymorfisme i genet for et proteaseenzym, calpain (12).

Disse funn viser at selv om kunnskapen om betacellens funksjon er betydelig, er den ikke tilstrekkelig for å utforske de genetiske årsakene til redusert insulinfrigjøring. Det er min oppfatning at man i for stor grad har konsentrert seg om signaltransmisjonsskjedene som de etiologiske faktorene bak redusert insulinfrigjøring. Det er sannsynlig at de genetiske årsakene til betacelledysfunksjon kun indirekte gjenspeiles i disse, og at mer basale forhold, som evne til biosyntese av insulin, replikasjon og detoksifisering, er mer betydningsfulle.

Miljøbetingede årsaker til mangelfull insulinsekresjon

Noe som også har gjort den genetiske analysen vanskelig, er de biologiske følger av den diabetiske tilstand. Det er vist i dyremodeller at mange gener, inkludert transkripsjonsfaktorer, forandrer sin ekspresjon i betacellen som en

følge av kronisk hyperglykemi og andre diabetesassosierte metabolske abnormiteter (13). Å skille genetisk fra ikke-genetisk innflytelse i en fenotype har derfor vært vanskelig.

Fra et klinisk synspunkt er de miljøbetingede effektene på betacellene vel verdt et studium i seg selv. Det er jo de som kan la seg påvirke terapeutisk. Det er grunn til å tro at den diabetiske tilstanden er meget betydningsfull for den progrediering av type 2-diabetes som oftest skjer med økende varighet av sykdommen. Progredieringen skyldes i første rekke minskende insulinsekresjon (14, 15). Dyreforsøk viser at en langvarig diabetisk tilstand kan gi både funksjonelle og strukturelle skader på betacellene (16).

Vår egen forskning har forsøkt å karakterisere hvilke faktorer i den diabetiske tilstand som påvirker betacellene negativt (tab 2). Vi finner tre faktorer av betydning: overstimulering, glukotoksisitet og lipotoksisitet. Overstimulering vil kunne forekomme som en følge av insulinresistens og av hyperglykemi. Overstimulering vil foreligge hvis betacellenes insulinbiosyntese ikke er tilstrekkelig til å erstatte det insulin som frigjøres. Vi har vist at overstimulering reduserer betacellenes funksjon og spesielt glukosens regulerende innflytelse på insulinfrigjøringen langt mer enn hva som kan forklares ut fra relativ insulinutarming. Av de kvalitative abnormitetene ved type 2-diabetes (tab 1) kunne man til dels forklare flere ut fra overstimulering. Et eksempel er økt proinsulin-insulin-kvot, som helt normaliseres når man blokkerer den stimulerende effekten av forhøyet glukose på frigjøringen (17). I dyreforsøk finner vi også tegn til ikke kun funksjonelle og reversible effekter, men også til irreversible effekter av overstimulering (18). Overstimulering kunne derfor også være en (av flere) årsaker til den kvantitative reduksjonen av insulinfrigjøringen ved type 2-diabetes.

Tabell 2

Faktorer i den diabetiske tilstand med potensielt negative effekter på betacellene

Overstimulering som følge av insulinresistens og hyperglykemi
Egeneffekter av glukose, "glukotoksisitet"
Effekter av forhøyede fettsyrenivåer, "lipotoksisitet"

Overstimulering kan være en årsak til den dannning av amyloid i langerhansk øyvev som er typisk for type 2-diabetes (19), og som i seg kunne ha negativ effekt på insulinfrigjøringen. Alt i alt kan man ut fra disse resultatene sette spørsmålsteget ved i hvilken grad det på lang sikt er hensiktsmessig å stimulere betacellene farmakologisk (via sulfonyleurea) ved type 2-diabetes. I stedet kunne resultatene tyde på at reduksjon av insulinresistens (og dermed mindre risiko for overstimulering) ville være gunstig for betacellenes funksjon. En slik reduksjon av insulinresistensen vil skje eksempelvis ved vektreduksjon ved obesitas.

Den andre faktoren av potensiell betydning kan betegnes som "glukotoksisitet". Med "glukotoksisitet" menes direkte negative effekter av glukosemolekyler eller av glukosemetabolitter. "Glukotoksisitet" er altså en faktor som skiller seg ut fra overstimulering, som er en indirekte effekt av hyperglykemi. En del observasjoner taler for at effekter av "glukotoksisitet" på betacellene likner dem som er årsak til diabetiske senkomplikasjoner. Som for de sistnevnte finner vi at danning av endeprodukter fra langt kommet glykosylering (advanced glycosylation end products, AGE) er negativt for betacellefunksjonen (20). Det er også vist at danning av frie oksygenradikaler som følge av økt glukosenivå kan være en del av "glukotoksisiteten" (21).

En tredje faktor med negativ innvirkning på betacellene kan betegnes med stikkordet "lipotoksisitet". Det er dokumentert gjennom flere desennier at ikke-esterifiserte fettsyrer (non-sterified fatty acids, NEFA) har en akutt stimulerende effekt på insulinfrigjøringen (22). Imidlertid har vi (23) og senere andre (24) vist at langtidseksponering for forhøyede NEFA-konsentrasjoner in vitro og in vivo hemmer insulinfrigjøring og insulinbiosyntese. Denne hemming synes å være koblet til økt oksidasjon av fettsyrer i betacellene. Det er videre påvist at forhøyede NEFA-konsentrasjoner kan gi akkumulasjon av triglyserider i betacellene (24, 25) og at slik opphopning iallfall i en enkelt dyremodell (fa-fa-rotte) gir apoptose av betacellene (26). Den kliniske betydning av forhøyede NEFA-konsentrasjoner for insulinfrigjøring ved type 2-diabetes er imidlertid ikke avklart.

Alt i alt er det klart at betacellenes funksjon er redusert både kvalitativt og kvantitativt ved type 2-diabetes. Reduksjonen er betinget av genetiske og miljømessige årsaker. Progrediering av sykdommen med suksessiv reduksjon av insulinfrigjøringen synes for en stor del å være relatert til metabolske abnormiteter ved den diabetiske tilstand. Betyr dette noe for behandlingen av type 2-diabetes? Kunnskapen om miljørelaterte effekter på insulinfrigjøringen er ufullstendig. Det er for tidlig å gi nye terapeutiske anbefalinger. Det er dog sannsynlig at tiltak som reduserer insulinresistens og blodsukkernivå, f.eks. vektreduksjon og økt fysisk aktivitet, kan virke gunstig på betacellenes funksjon. Slike tiltak synes altså i dag å være enda mer velmotivert enn tidligere antatt.

LITTERATUR

1. Ashcroft F, Gribble F. ATP sensitive K⁺ channels an insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia* 1999; 42: 203 – 20.
2. Matschinsky F, Sweet I. Annotated questions and answers about glucose metabolism and insulin secretion of beta cells. *Diabetes Reviews* 1996; 4: 130 – 44.
3. Gembal M, Gilon P, Henquin J-C. Evidence that glucose can control insulin release independently from its action on ATP-sensitive K⁺ channels in mouse B-cells. *J Clin Invest* 1992; 89: 1288 – 95.
4. Maechler P, Wollheim C. Mitochondrial glutamate acts as a messenger in glucose-induced exocytosis. *Nature* 1999; 402: 685 – 9.

5. Dumonteil E, Philippe J. Insulin gene: organization, expression and regulation. *Diabetes Metab* 1996; 22: 164 – 73.
6. Bonner-Weir S, Smith F. Islet cell growth and the growth factors involved. *Trends Endocrinol Metabol* 1994; 5: 60 – 4.
7. Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1): a potent gut hormone with a possible therapeutic perspective. *Acta Diabetol* 1998; 35: 117 – 29.
8. Ahrén B. Autonomic regulation of islet hormone secretion – implications for health and disease. *Diabetologia* 2000; 43: 393 – 411.
9. Lang J. Molecular mechanisms and regulation of insulin exocytosis as a paradigm of endocrine secretion. *Eur J Biochem* 1999; 259: 3 – 17.
10. Kahn S. Regulation of beta-cell function in vivo. From health to disease. *Diabetes Rev* 1996; 4: 372 – 89.
11. Hattersley A. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabetic Med* 1998; 15: 15 – 24.
12. Cox N, Horikawa Y, Oda N, Hanis C. Genetic variation in the calpain 10 gene affects susceptibility to type 2 diabetes in Mexican Americans. *Diabetes* 2000; 40 (suppl 1): A7.
13. Jonas J-C, Sharma A, Hasenkamp W, Ilkova H, Patane G, Laybutt R et al. Chronic hyperglycemia triggers loss of pancreatic beta cell differentiation in an animal model of diabetes. *J Biol Chem* 1999; 274: 14112 – 21.
14. Clausson P, Linnarsson R, Sundqvist G, Gottsäter A, Grill V. Relationships between diabetes duration, metabolic control and B-cell function in a representative population of type 2 diabetic patients in Sweden. *Diabetic Med* 1994; 11: 794 – 801.
15. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study 16: overview of six years therapy of type 2 diabetes – a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249 – 58.
16. Imamura T, Koffler M, Helderma JH, Prince D, Thirlby R, Inman L et al. Severe diabetes induced in subtotally depancreatized dogs by sustained hyperglycemia. *Diabetes* 1988; 37: 600 – 9.
17. Björklund A, Grill V. Enhancing effects of long-term elevated glucose and palmitate on stored and secreted proinsulin-to-insulin ratios in human pancreatic islets. *Diabetes* 1999; 48: 1409 – 15.
18. Hiramatsu S, Grill V. Treatment with diazoxide causes prolonged improvement of B-cell functions of rat islets transplanted to a diabetic environment. *Metabolism* 2000; 49: 657 – 61.
19. Kahn S, Andrikopoulos S, Verchere C. Islet amyloid. A long-recognized but under-appreciated pathological feature of type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 241 – 53.

20. Tajiri Y, Möller C, Grill V. Long term effects of aminoguanidine on insulin release and biosynthesis. Evidence that the formation of advanced glycosylation end products inhibits B-cell function. *Endocrinology* 1997; 138: 273 – 80.
 21. Tanaka Y, Gleason C, Tran P, Harmon J, Robertson P. Prevention of glucose toxicity in HIR-T15 cells and Zucker diabetic fatty rats by antioxidants. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 10857 – 62.
 22. Crespin S, Greenough W, Steinberg D. Stimulation of insulin secretion by infusion of free fatty acids. *J Clin Invest* 1969; 48: 1934 – 43.
 23. Sako Y, Grill V. A 48 h lipid infusion in the rat time-dependently inhibits glucose-induced insulin secretion and B-cell oxidation through a process likely coupled to fatty acid oxidation. *Endocrinology* 1990; 127: 1580 – 9.
 24. Lee Y, Hiroshi H, Ohneda M, Johnson J, McGarry D, Unger R. Beta cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulindependent diabetes mellitus of obese rats, impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 10878 – 82.
 25. Zhou Y-P, Ling Z-C, Grill V. Inhibitory effects of fatty acids on glucose-regulated B-cell function: association with increased islet triglyceride stores and altered effect of fatty acid oxidation on glucose metabolism. *Metabolism* 1996; 8: 981 – 6.
 26. Shimabukuro M, Zhou Y-T, Levi M, Unger R. Fatty acid-induced apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2498 – 202.
-

Publisert: 30. september 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 16. februar 2026.