

Adrenomedullin verursacht bei Übergewicht Diabetes

Das Hormon löst bei Fettleibigkeit Insulinresistenz in den Zellen von Blutgefäßen aus

Ein Großteil der rund sechs Millionen Patienten mit Typ-2-Diabetes in Deutschland ist übergewichtig. Die Wirkung von Insulin ist bei ihnen eingeschränkt. Forschende vom Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim konnten nun zeigen, dass Effekte von Insulin auf die innere Zellschicht von Blutgefäßen, das Endothel, für die Insulinresistenz im Fettgewebe und der Muskulatur von großer Bedeutung sind. Schlüsselmolekül hierbei ist das Hormon Adrenomedullin. Mit der Studie hoffen die Forscher die Grundlage für ein neues Therapieprinzip des Typ-2-Diabetes gefunden zu haben. Ziel ist es nun, Substanzen zu entwickeln, die gezielt an den Blutgefäßen ansetzen.

Bei neun von zehn Patienten führt starkes Übergewicht (Adipositas) zu Diabetes. Dabei nehmen Körperzellen nicht mehr ausreichend Glukose auf und der Glukosespiegel im Blut steigt. Insulin verliert teilweise seine Wirkung, man spricht dann von einer Insulinresistenz. Um die Ursache für die Insulinresistenz bei adipösen Patienten zu klären, fokussierte sich die Forschung bislang vor allem auf Stoffwechselorgane wie Leber, Fettgewebe und Skelettmuskulatur. In den Zellen dieser Organe finden sich Rezeptoren für Insulin.

Bislang konnten jedoch noch keine Therapieansätze entwickelt werden, mit denen sich die Insulinresistenz beheben lässt. Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen um Stefan Offermanns am Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim haben nun untersucht, welche Rolle die innerste Zellschicht in Blutgefäßen, des sogenannten Endothels, bei der Entstehung von Typ-2-Diabetes bei Übergewicht spielt.

Zwar sind auf Endothelzellen ebenfalls Rezeptoren für Insulin vorhanden, deren Bedeutung im Zusammenhang mit der Entstehung von Diabetes wurde bislang jedoch unterschätzt. Die an [Mäusen](#) durchgeführte Studie der Bad Nauheimer Forscher hat erstmals gezeigt, dass dieser Mechanismus bei starkem Übergewicht gestört sein kann. „Mäuse, die durch eine besonders kalorienreiche Diät fettleibig wurden, werden nach einiger Zeit gegen Insulin resistent“, so Cho weiter. „Als Ursache hierfür konnten wir eine verminderte Aktivität der Insulinrezeptoren des Endothels ausmachen.“ Die Ergebnisse sprechen dafür, dass die Insulinresistenz am Gefäßendothel zu einer verminderten Insulinwirkung im gesamten Organismus führt, da die beiden oben genannten Mechanismen, über die Insulin aus dem Blut in die stoffwechselaktiven Organe gelangt, dann behindert sind.

Adrenomedullin-Rezeptor hemmt Insulin-Rezeptor

Den Effekt erhöhter Konzentrationen von Adrenomedullin und Complement Faktor H im Blut auf die Insulinwirkung demonstrierten weitere Untersuchungen an Mäusen: Beide Faktoren aktivieren synergistisch den Rezeptor für Adrenomedullin auf dem Endothel, verstärken sich also in ihrer Wirkung. Der aktivierte Adrenomedullin-Rezeptor wiederum hemmt den Insulin-Rezeptor besonders stark. Dadurch wird die Insulinwirkung reduziert. „Bestätigen konnten wir diesen Befund an gesunden, normalgewichtigen Mäusen, denen wir Adrenomedullin verabreichten. Hier kam es ebenfalls zu einer Insulinresistenz“, so Cho.

Umgekehrt besitzen Mäuse, bei denen die Produktion von Adrenomedullin oder die Aktivierung des endothelialen Adrenomedullin-Rezeptors durch einen gentechnischen Eingriff temporär unterbunden wurde, einen normalen Insulinstoffwechsel – selbst dann, wenn sie übergewichtig waren. „Unsere Daten zeigen, welche Wirkung Insulin in Blutgefäßen hat und wie bedeutend diese für die Wirkung des Hormons im gesamten Körper ist. Die körperweite Insulinresistenz eines durch Übergewicht ausgelösten Typ-2-Diabetes beruht folglich ganz wesentlich auf einer Insulinresistenz in den Blutgefäßen“, erklärt Stefan Offermanns.

Originalveröffentlichung

Haaglim Cho, Chien-Cheng Lai, Rémy Bonnavion, Mohamad Wessam Alnouri, ShengPeng Wang, Kenneth Anthony Roquid, Haruya Kawase, Diana Campos, Min Chen, Lee S. Weinstein, Alfredo Martínez, Mario Looso, Miloslav Sanda, Stefan Offermanns

Endothelial insulin resistance induced by adrenomedullin mediates obesity-associated diabetes. Science

[Source](#)