

Diabetologe 2010 · 6:485–485
 DOI 10.1007/s11428-010-0625-4
 Online publiziert: 13. August 2010
 © Springer-Verlag 2010

B. Nowotny

Institut für Klinische Diabetologie, Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung,
 Deutsches Diabetes-Zentrum an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Mechanismen der fettinduzierten Insulinresistenz im Mausmodell

Originalpublikation

Ehnes JA, Meier DT, Wueest S et al (2010) Toll-like receptor 2-deficient mice are protected from insulin resistance and beta-cell dysfunction induced by a high-fat diet. *Diabetologia* 53:1795–1806

Es ist bekannt, dass eine fettreiche Diät und erhöhte Spiegel von freien Fettsäuren (FFA) zu Insulinresistenz, Übergewicht und Typ-2-Diabetes führen. Noch nicht vollständig geklärt ist, ob es sich hierbei um einen direkten Einfluss der FFA an den Zielgeweben (vor allem Muskel und Leber) handelt oder ob die gleichzeitig zu beobachtende Entzündungsreaktion im Sinne einer subklinischen Inflammation insbesondere im Fettgewebe ebenfalls einen Teil der Effekte vermittelt.

Zentrale Rezeptoren des angeborenen Immunsystems sind die „Toll-like-Rezeptoren“ (TLR), die bestimmte Oberflächenstrukturen von Bakterien, das so genannte Lipopolysaccharid oder LPS, erkennen. Frühere Studien haben gezeigt, dass FFA bestimmte Subtypen dieser Rezeptoren aktivieren können und zu einer Entzündungsreaktion mit nachfolgender Beeinträchtigung der Insulinwirkung führen können. Umgekehrt waren Mäuse, die diese TLR nicht besitzen („Knock-out-Mäuse“), vor den Effekten einer Hochfett-diät geschützt. Die vorliegende Arbeit möchte nun die Mechanismen der Interaktion des Subtyps TLR2, Hochfett-diät, Insulinresistenz und Inflammation näher beleuchten.

Studiendesign und Ergebnisse

Für diese Studie wurden 12 Wochen alte Wildtyp-Mäuse oder Mäuse, die einen kompletten Knock-out für den TLR2 hatten (TLR2^{-/-}-Mäuse), für 20 Wochen mit einer Hochfett-diät gefüttert. Nach dieser Zeit zeigten insbesondere weibliche TLR2^{-/-}-Mäuse eine bessere Glukoseto-

leranz und Insulinsekretion (gemessen mittels intraperitonealem Glukosebelastungstest/IPGTT und Insulintoleranztest/ITT) sowie Insulinsensitivität (gemessen mittels hyperinsulinäischem, euglykämischem Clamp) als die Wildtyp-Mäuse. Ein solcher Unterschied war nicht zu beobachten, wenn beide Mausstämmen mit der konventionellen Diät gefüttert wurden. Im Fettgewebe der TLR2^{-/-}-Mäuse fanden sich kleinere Fettzellen, die eine bessere insulininduzierte Glukoseaufnahme zeigten.

Interessanterweise war die Expression von Entzündungsmarkern in den Fettzellen weitgehend unverändert, lediglich das Chemokin MCP-1 zeigte unter Hochfett-diät in den Wildtyp-Mäusen eine erhöhte Expression, die durch den Knock-out vermindert wurde, und ebenso waren die zirkulierenden Spiegel von MCP-1 und TNF-α erniedrigt, während die FFA-Spiegel gleich waren. Die TLR2^{-/-}-Mäuse verbrauchten etwa 10% mehr Energie und nahmen auch diese Menge Kalorien mehr als ihre Wildtyp-Verwandten auf, wobei sie eine erhöhte Fettverbrennung aufwiesen, die auch in einer erhöhten Genexpression von Enzymen der Betaoxidation widerspiegelt wurde.

Die Reduktion der fettinduzierten Insulinsensitivität durch den TLR2-Knock-out konnte sowohl im Muskel als auch in der Leber nachgewiesen werden, zudem fand sich keine Fetteinlagerung in der Leber. Die Genexpression von Enzymen des Fettstoffwechsels und Markern der Inflammation war jedoch im Vergleich zu gesunden Kontrollen unverändert. Im aus dem Pankreas isolierten Inseln fand sich in vitro eine verbesserte Insulinsekretion auf Glukose ebenso wie eine reduzierte Expression inflammatorischer Marker in den TLR2^{-/-}-Mäusen. Auch in Makrophagen, die aus dem Knochenmark der Mäu-

se isoliert wurden, fand sich in den TLR2-defizienten Mäusen eine geringere Expression von inflammatorischen Markern auf In-vitro-Stimulation mit FFA.

Kommentar

Insgesamt konnte diese Studie im Mausmodell nachweisen, dass die fehlende Expression eines immunologischen Rezeptors vor einer Insulinresistenz und vermehrten Entzündungsreaktion in verschiedenen Körpergeweben schützt, wobei sich anscheinend lediglich der Aktivitätsstatus der Immunzellen, nicht aber ihre Anzahl ändert. Diese Befunde waren ausgeprägter in weiblichen als in männlichen Mäusen. Ähnliche Ergebnisse konnten bereits für einen weiteren Rezeptorsubtyp der TLR-Familie gezeigt werden. Da es sich hier um einen generellen Knock-out handelt, kann durch die Studie nicht differenziert werden, ob die Defizienz in den Immunzellen oder im Gewebe der entscheidende protektive Faktor ist. Auch bleibt offen, wie die Hochfett-diät/FFA mit dem TLR2 interagiert. Diese Studie liefert aber einen wichtigen Hinweis darauf, dass es sich bei der FFA-induzierten Insulinresistenz um ein komplexes Geschehen handelt, das sowohl den Fettstoffwechsel als auch das Immunsystem involviert.

Korrespondenzadresse

Dr. B. Nowotny

Institut für Klinische Diabetologie,
 Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung,
 Deutsches Diabetes-Zentrum
 an der Heinrich-Heine-Universität
 Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf
 bettina.nowotny@ddz.uni-duesseldorf.de

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin weist auf folgende Beziehung hin: Reisekostenübernahme durch Sanofi-Aventis.