



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Tel: 0211 / 600 692 - 0 Fax: 0211 / 600 692 - 10 E-Mail: info@dgk.org
Pressestelle: Tel: 0211 / 600 692 - 61 Fax: 0211 / 600 692 - 67 E-Mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung

Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 04/2006

Rolle von C-Peptid in der Atherogenese bei metabolischem Syndrom und Diabetes

Prof. Dr. Nikolaus Marx, Ulm

Freitag, 21. April 2006 (Saal 9), 8.30 – 10 Uhr

Patienten mit einer Insulinresistenz und einem beginnenden Diabetes mellitus Typ 2, beides Hochrisikopopulationen für die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen, weisen typischerweise hohe Spiegel von Insulin und C-Peptid im Blut auf. C-Peptid, als Proinsulinspaltprodukt, galt lange Zeit als biologisch inerte Substanz, doch neuere Daten legen nahe, dass C-Peptid durch Bindung an einen noch nicht identifizierten Oberflächenrezeptor intrazelluläre Signalwege zum Beispiel in renalen Tubuluszellen aktivieren kann. In Bezug auf Insulin konnten verschiedene experimentelle Studien zeigen, dass die Hyperinsulinämie selbst keinen direkten Effekt auf die Läsionsentstehung bei Diabetikern hat, doch die Bedeutung von C-Peptid ist in diesem Zusammenhang noch weitestgehend unklar. Vor diesem Hintergrund untersuchten neue Arbeiten die Bedeutung von C-Peptid in der frühen Atherogenese. Die frühe Atherogenese ist gekennzeichnet durch die bei Patienten mit Insulinresistenz und Diabetes vorliegende endotheliale Dysfunktion. Hierbei findet sich eine erhöhte Endothelpermeabilität, so dass Plasmasubstanzen in die Gefäßwand insudieren und sich dort ablagern können. Aufgrund der Tatsache, dass Patienten mit Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes sowohl hohe C-Peptidspiegel als auch eine endotheliale Dysfunktion aufweisen, wurde zunächst der Frage nachgegangen, ob C-Peptid sich bei diesen Patienten in frühen arteriosklerotischen Läsionen subendothel ablagert. Immunhistochemische Färbungen früher arteriosklerotischer Läsionen konnten hier bei Diabetikern im Bereich der Intima deutliche C-Peptid-Depositionen zeigen. Derartige Veränderungen konnten bei Gefäßen von nicht-diabetischen Individuen nicht gefunden werden.

Ein zweiter entscheidender Schritt in der Phase der endothelialen Dysfunktion ist die Einwanderung von Monozyten und CD4-positiven T-Zellen. Interessanterweise kolokalisiert C-Peptid in frühen arteriosklerotischen Läsionen diabetischer Individuen mit eingewanderten Monozyten und CD4-positiven Lymphozyten, und quantitative Bildanalysen konnten in einer Studie zeigen, dass sich bei 100 Prozent der untersuchten diabetischen Individuen eine C-Peptid-Deposition fand, wohingegen eine Einwanderung von Monozyten und T-Zellen nur bei einem Teil der Patienten zu finden war. Dies legte die Hypothese nahe, dass C-Peptid sich zuerst in der Gefäßwand ablagert und dass die Einwanderung inflammatorischer Zellen dieser Ablagerung dann folgt.

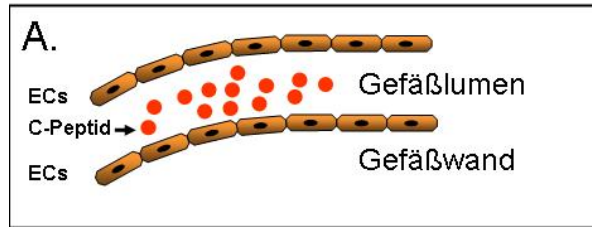


Prof. Dr. Nikolaus Marx

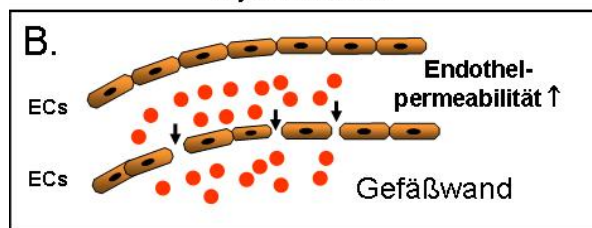
Vor diesem Hintergrund wurde der Frage nachgegangen, ob C-Peptid chemotaktisch auf inflammatorische Zellen wirkt und deren Migration in die Gefäßwand fördert. In-vitro-Chemotaxis-Assays konnten hier zeigen, dass C-Peptid konzentrationsabhängig die gerichtete Migration von Monozyten und CD4-positiven Zellen induziert. Der Effekt von C-Peptid auf die Zellmigration war vom Umfang vergleichbar mit der Wirkung bekannter chemotaktisch wirksamer Agentien wie im MCP1 oder RANTES. Interessanterweise besitzt C-Peptid keine chemotaktische Aktivität auf neutrophile Granulozyten, die sich nicht in atherosklerotischen Läsionen finden. Weitere Untersuchungen zur intrazellulären Signaltransduktion konnten zeigen, dass C-Peptid in CD4-positiven Lymphozyten über einen Pertussistoxin-sensitiven, G-Protein-gekoppelten Rezeptor zur Aktivierung der PI3-Kinase Gamma führt. Konsekutiv wird hierüber eine Aktivierung der kleinen Rho-GTPasen RhoA, Rac und Cdc42 induziert. Dies führt einerseits über eine Phosphorylierung von PAK, LIMK und Cofilin zur Actinfilament-Stabilisierung und andererseits zur Phosphorylierung von ROCK und zur Zellkontraktion.

Zusammenfassend legen diese Daten nahe, dass C-Peptid sich im Rahmen der endothelialen Dysfunktion bei insulinresistenten Patienten und solchen mit frühem Typ-2-Diabetes subendothelial ablagert und über seine chemotaktische Aktivität auf Monozyten und T-Zellen die Einwanderung dieser Zellen in die Gefäßwand fördern könnte. Die so akzelerierte Rekrutierung inflammatorischer Zellen könnte einen neuen Mechanismus darstellen, um das ausgedehnte und diffuse Atherosklerose-Befallsmuster in dieser Hochrisikopopulation zu erklären. Im nächsten Schritt müssen tierexperimentelle Daten zeigen, inwieweit diese Hypothese sich in vivo bestätigt.

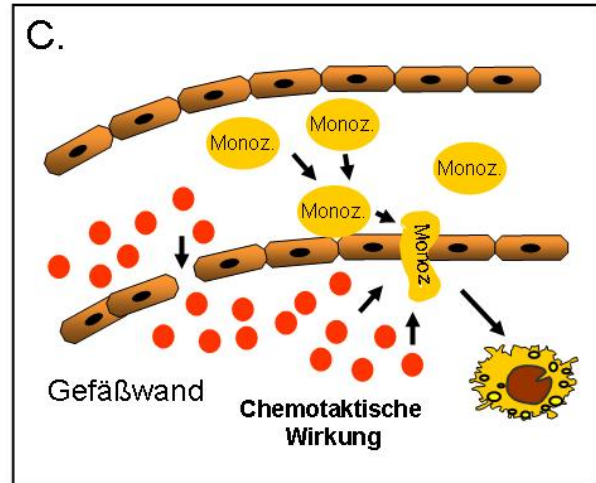
Diabetes mellitus Typ 2 Insulinresistenz



Endotheliale Dysfunktion



Frühe arteriosklerotische Läsion



Hypothese zur Bedeutung von C-Peptid für die frühe Atherogenese

C-Peptid lagert sich bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem C-Peptid-Spiegel im Rahmen der endothelialen Permeabilitätsstörung subendothelial in der Gefäßwand ab (A und B) und fördert durch seine chemotaktische Aktivität die Einwanderung von Monozyten und CD4-positiven Lymphozyten in entstehende Läsionen (C).