

**5. Gemeinsame Dreiländertagung
DGEM, AKE und GESKES
1.-3. Juni 2006, Berlin**

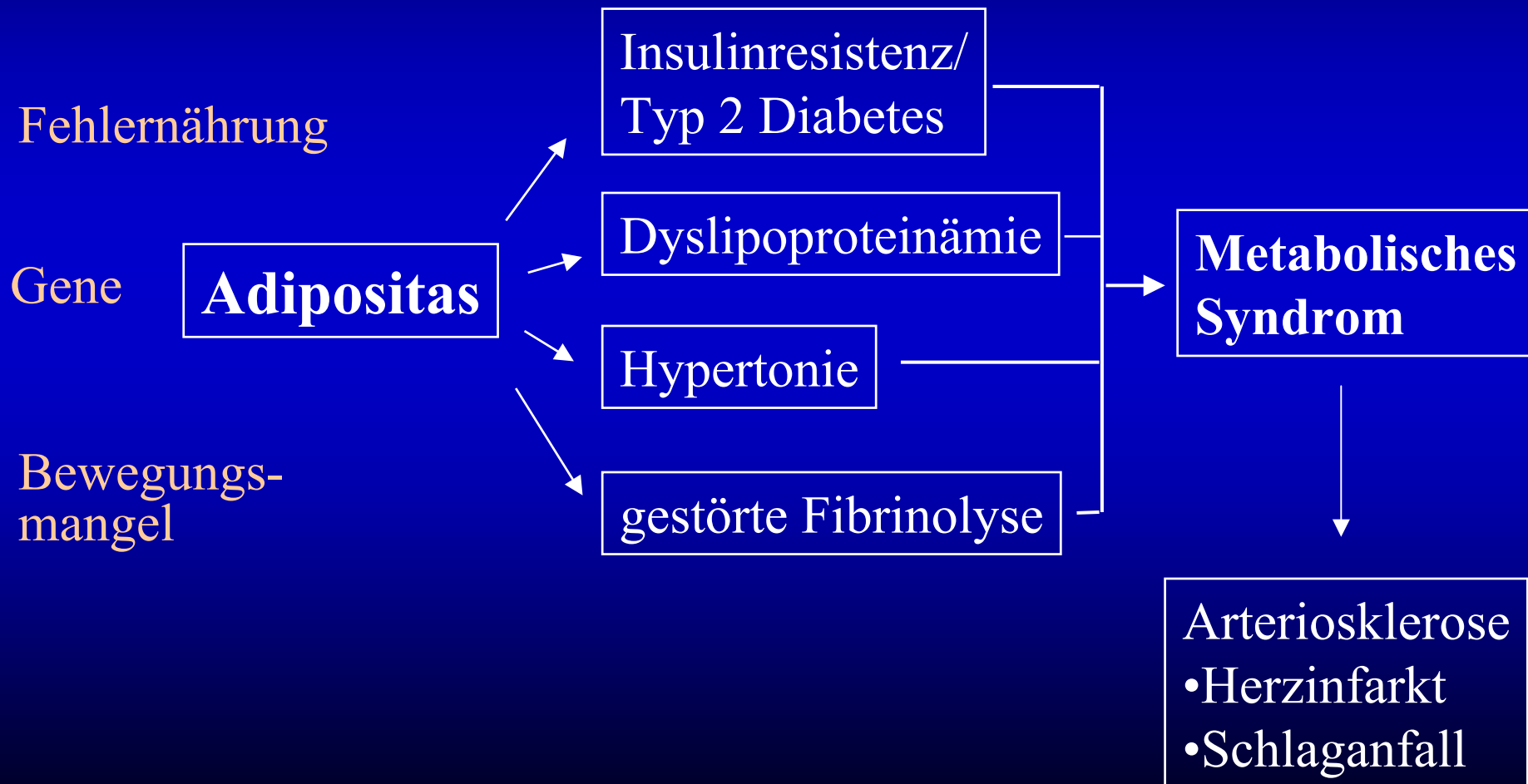


***Rolle der Adipokine in der
Pathogenese des Metabolischen Syndroms***

Thomas Skurk

**Else Kröner-Fresenius-Zentrum
für Ernährungsmedizin der TU-München
85350 Freising/Weihenstephan**

Adipositas und Metabolisches Syndrom



Einleitung

- Übergewicht ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) betrifft aktuell etwa 55% der deutschen Bevölkerung. Ein Metabolisches Syndrom entwickelt davon etwa jeder 3.-4.
- Das Metabolisches Syndrom (MetS) zählt zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung von Herz-Kreislaufkrankungen.
- Übergewicht und MetS stellen einen chronischen niedrig-gradigen Entzündungszustand dar, der möglicherweise durch Adipokine mitgetragen wird.

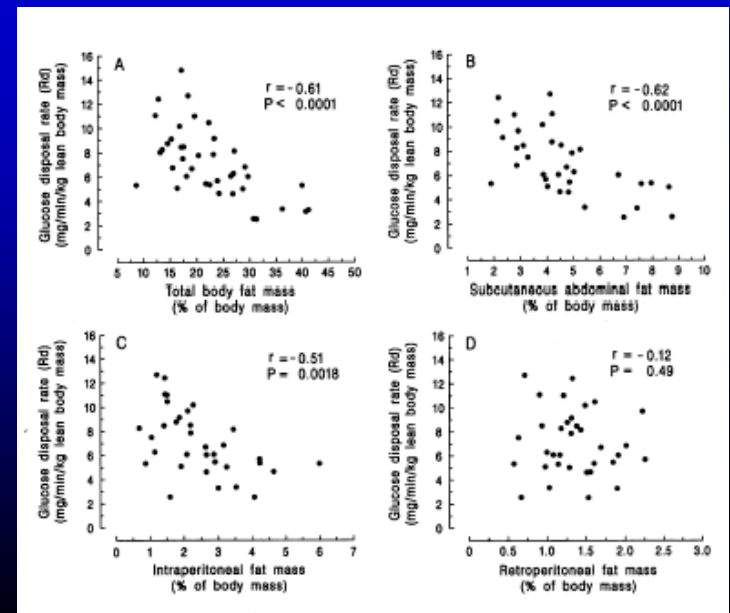
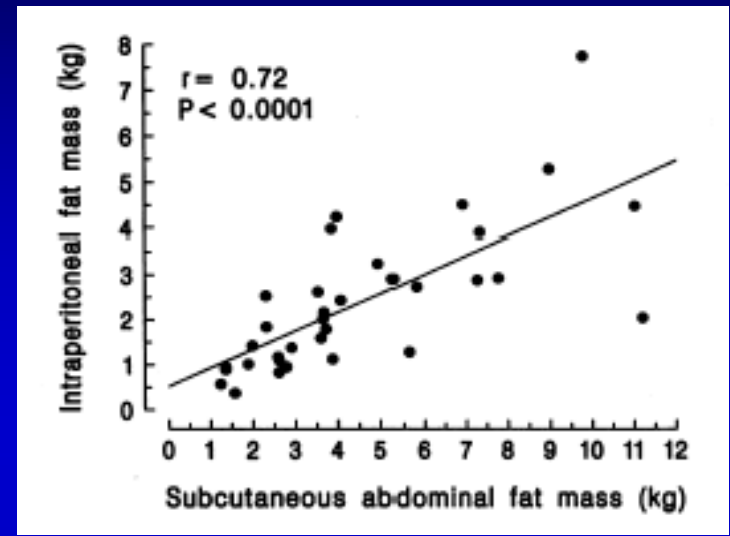
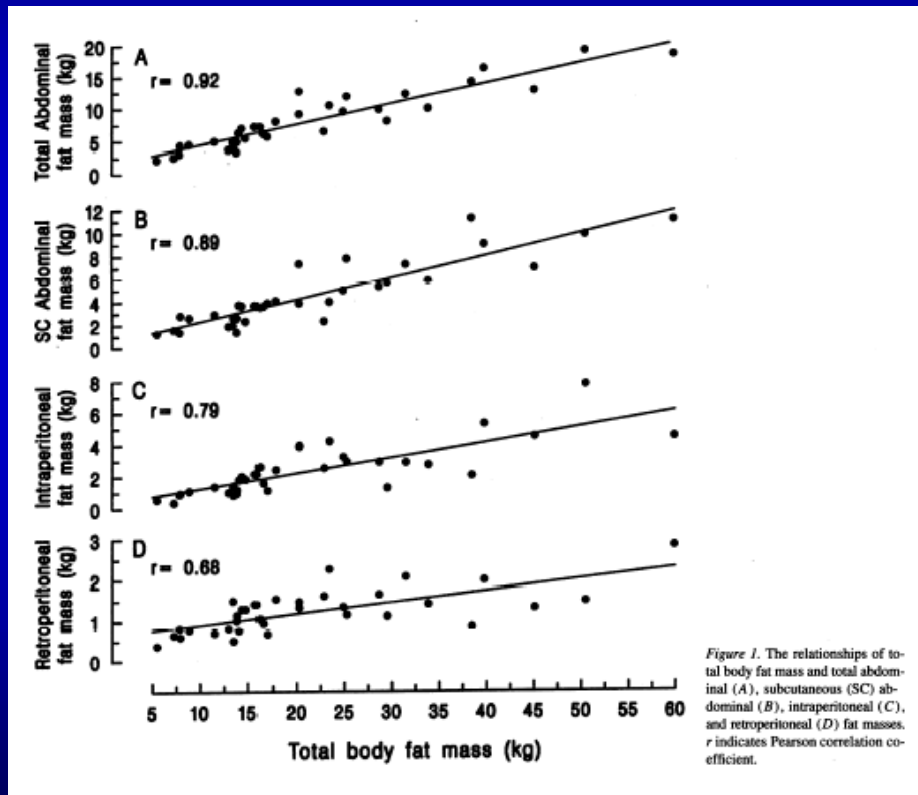
Häufigkeit des MetS in Abhängigkeit von BMI und Taillenumfang

Prävalenz

OR

| | | |
|----------------------|-------|------|
| BMI < 25 | | |
| WC < 94 cm | 5,8% | 1,0 |
| WC ≥ 94 | 9,9% | 1,93 |
| BMI 25 – 29,9 | | |
| WC < 94 | 13,8% | 1,0 |
| WC 94 – 102 | 17,1% | 1,29 |
| WC ≥ 102 | 19,3% | 1,56 |
| BMI ≥ 30 | | |
| WC < 102 | 26,2% | 1,0 |
| WC ≥ 102 | 25,1% | 1,16 |

Abdominale Adipositas und Glukosemetabolismus



Abdominale Adipositas/MetS und subklinische Inflammation

- Leukozytenzahl ist bei MetS erhöht (Lohsoonthorn et al. Am J Hypertension 2006)
- Plasmaspiegel von TNF- α sind bei abd. Adipositas erhöht (Dandona et al. JCEM 1998)
- Plasmaspiegel von CRP sind bei abd. Adipositas erhöht (Yudkin et al. ATVB 1999, González et al. EJCN 2006)
- Plasmaspiegel von IL-6 sind bei abd. Adipositas erhöht (Mohamed-Ali et al. JCEM 1997)
- Plasmaspiegel von PAI-1 sind bei abd. Adipositas erhöht (Lundgren et al. Circulation 1996)

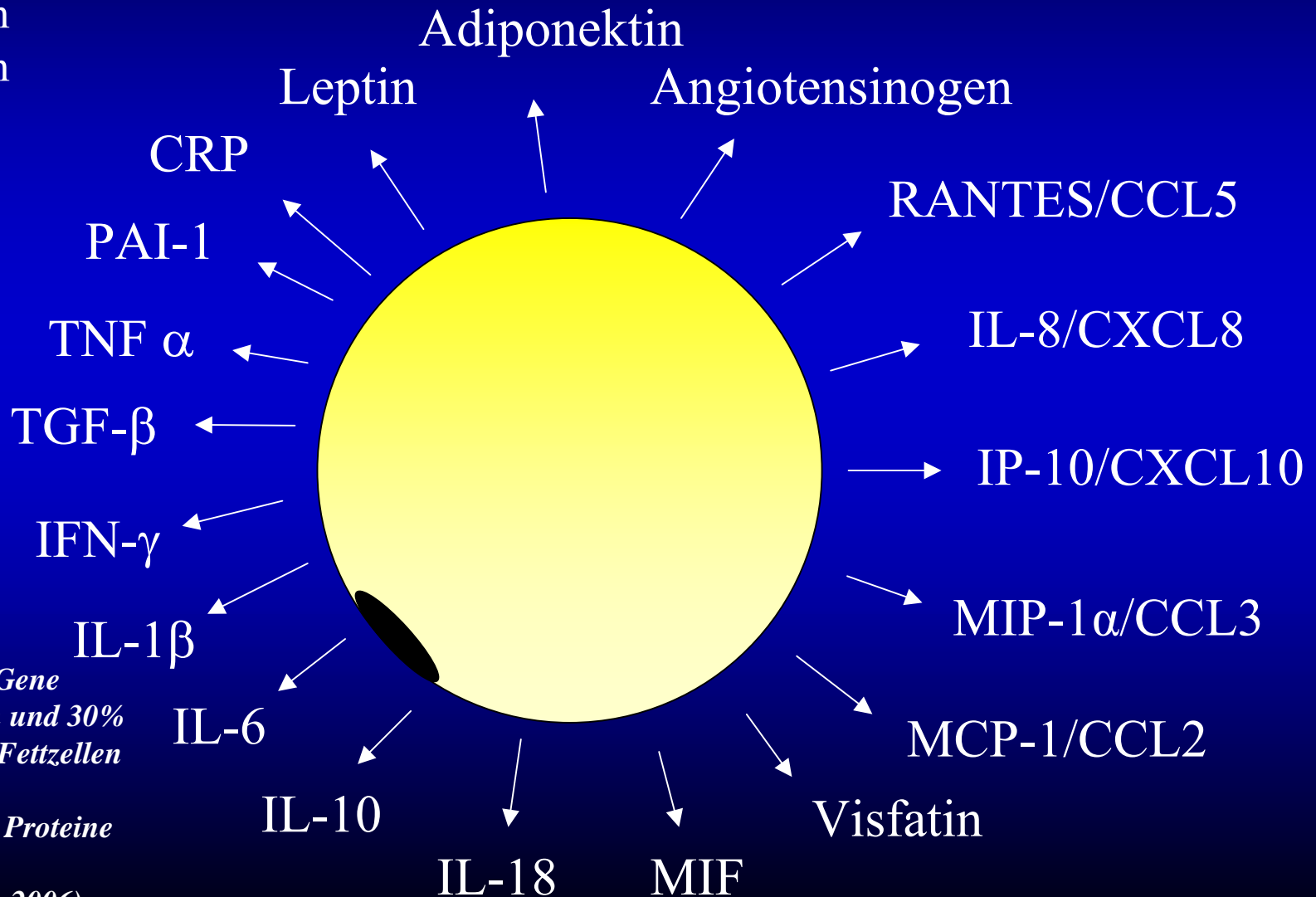
Definition

Adipokine im weiteren Sinne sind bioaktive Faktoren die im Fettgewebe gebildet und freigesetzt werden.

Adipokine im engeren Sinne sind Sekretionsprodukte von Adipozyten.

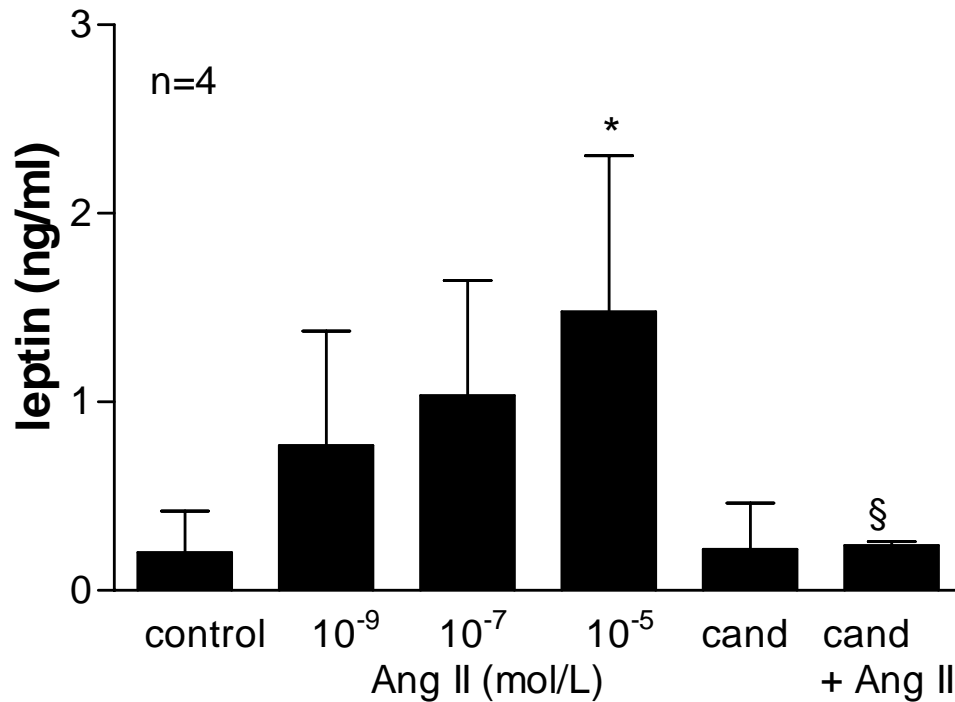
Sekretionsprodukte von Adipozyten – Adipokine (Auswahl)

- endokrin
- parakrin
- autokrin

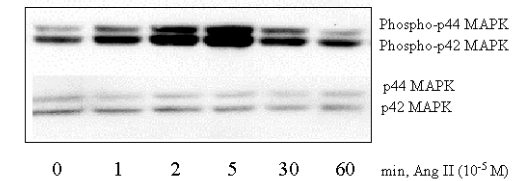


*Ca. 20% der Gene
im subkutanen und 30%
in viszeralen Fettzellen
kodieren für
sekretorische Proteine
(Matsuzawa
FEBS Letters 2006)*

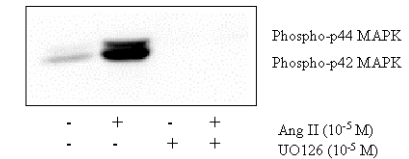
Angiotensin kontrolliert die Freisetzung von Leptin aus humanen Adipozyten



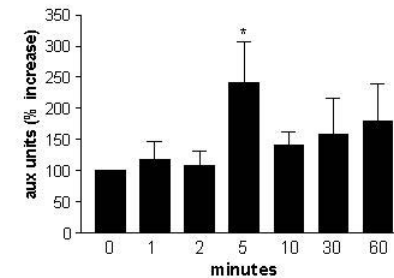
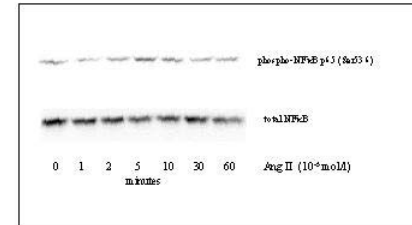
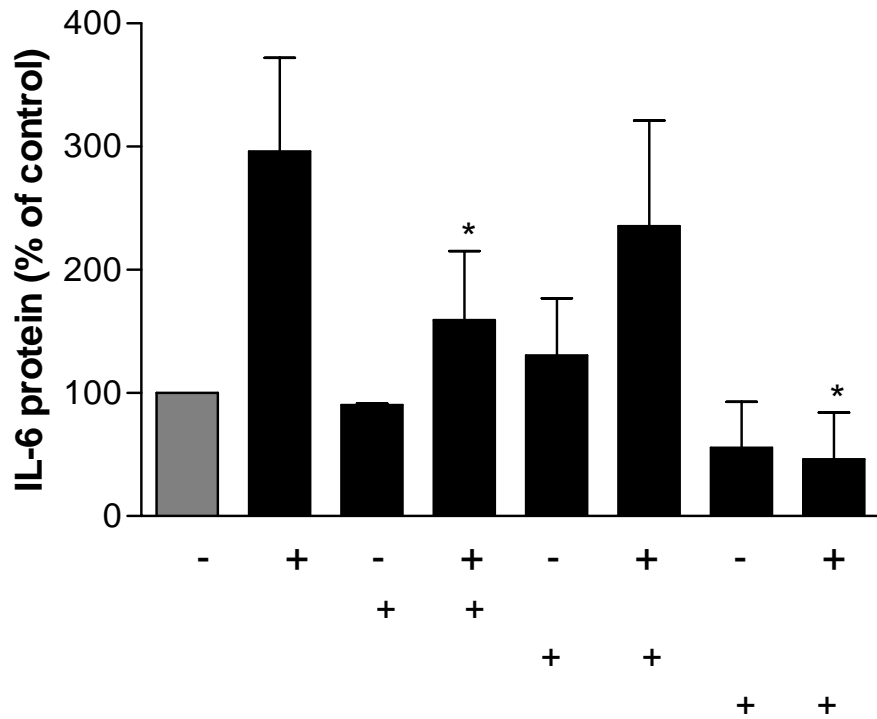
A



B



Angiotensin kontrolliert die Freisetzung von IL-6 aus humanen Adipozyten

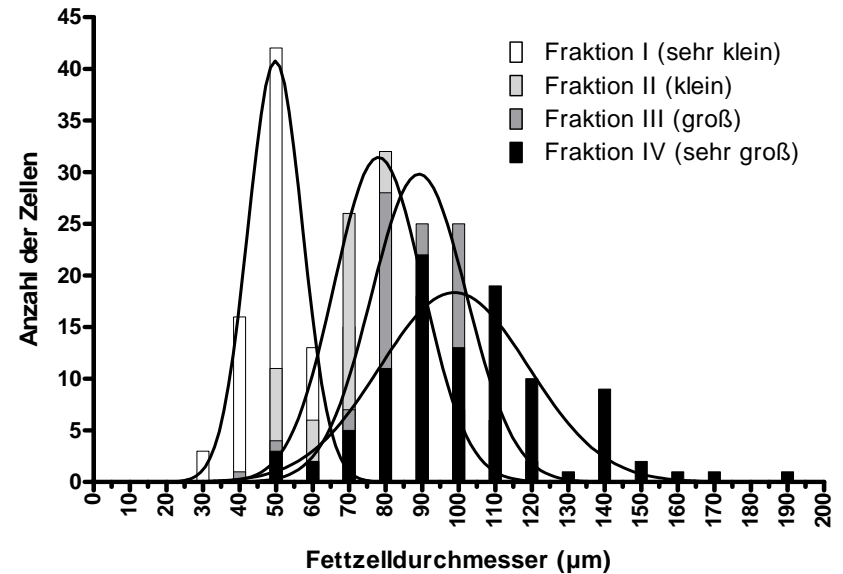
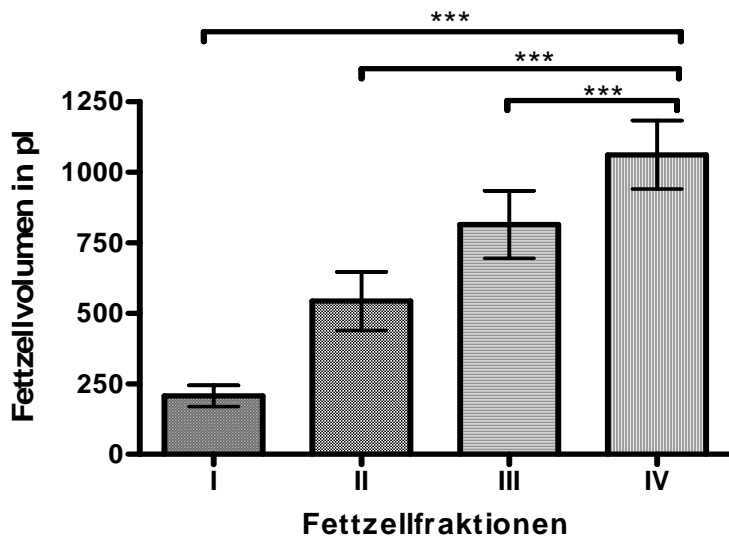
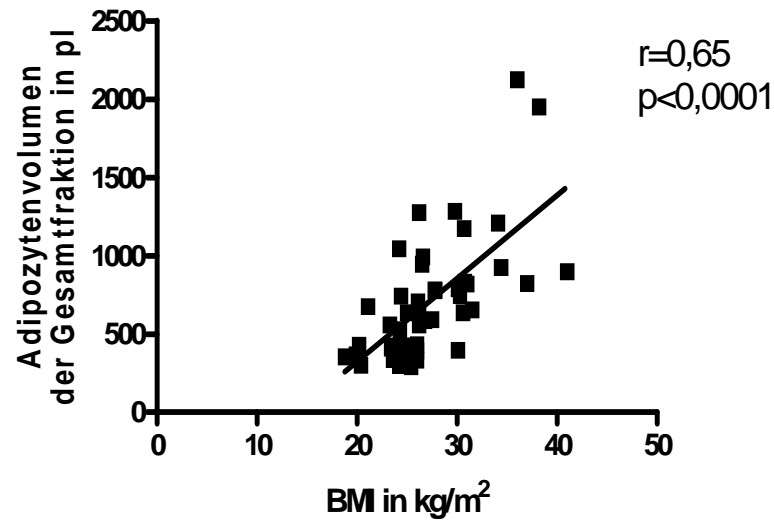


Ang II 10⁻⁵ M
 AT₁ 10⁻⁴ M
 AT₂ 10⁻⁴ M
 Bay 11-7082 10⁻⁶ M

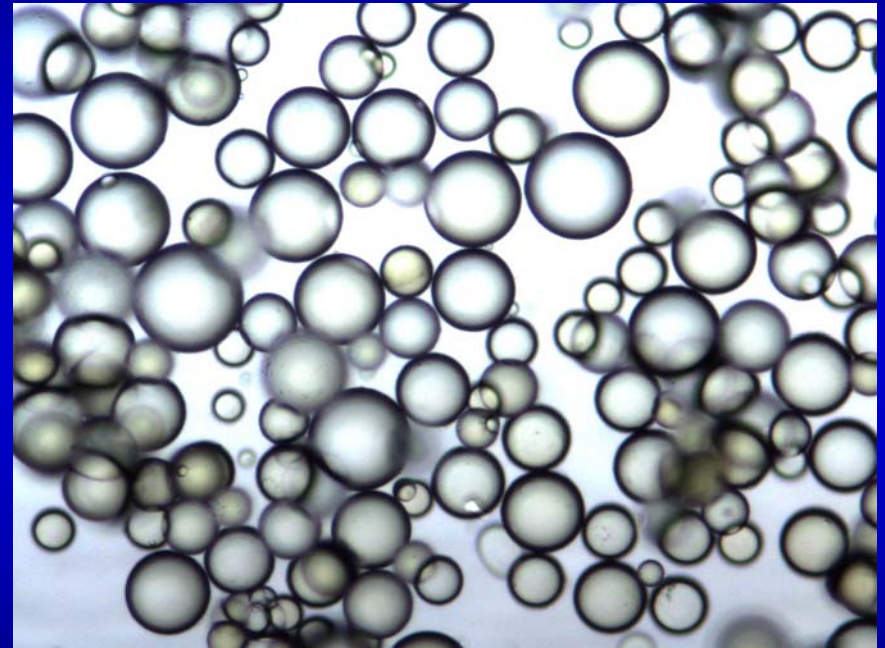
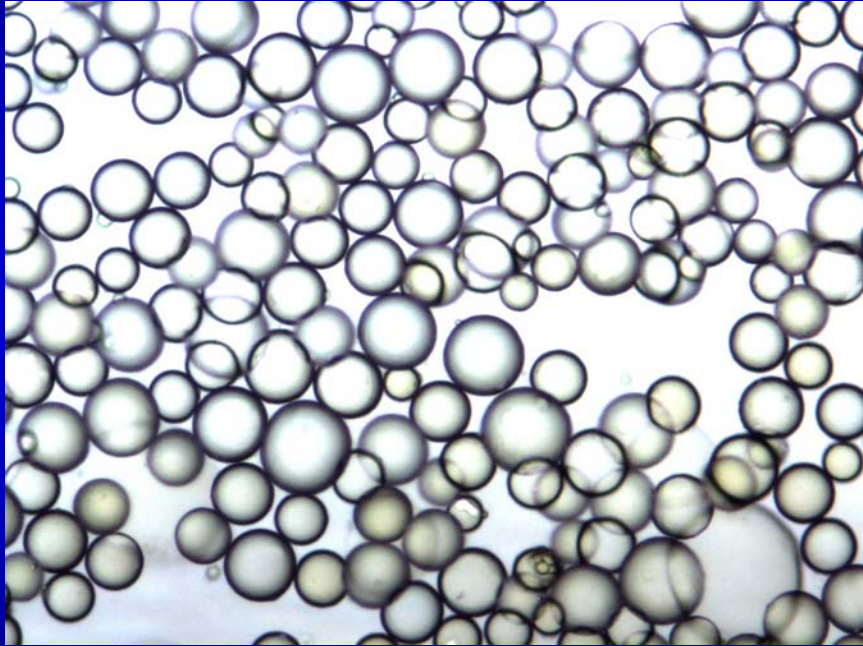
Fettzellgröße und Adipokinsekretion

- Adipositas ist mit einer Vergrößerung der Fettzellen vergesellschaftet (Salans et al. JCI 1973, van Harmelen et al. IJO 2003)
- katecholamininduzierte Lipolyse und Glukosemetabolismus in humanen Fettzellen ist abhängig von der Zellgröße (Engfeldt et al. HMR 1988)
- Fettzellgröße sc. abdominaler Adipozyten ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines Typ 2 Diabetes (Weyer et al. Diabetologia 2000)

Zusammenhang zwischen Fettzellgröße und BMI



Frisch isolierte Fettzellen



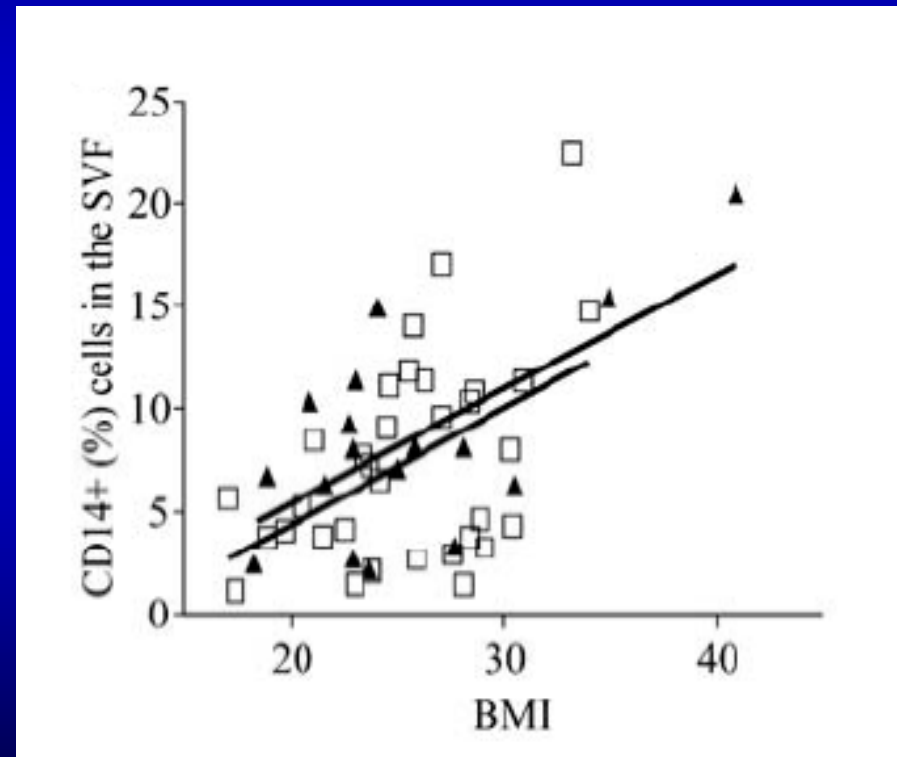
*Frisch isolierte Fettzellen nach Auftrennung
entsprechend ihrem Auftrieb*

Fraktion I

Fraktion IV

Rolle der Makrophagen bei Adipositas

- Adipöses Fettgewebe ist gekennzeichnet durch eine Infiltration von Makrophagen. Die Menge ist dabei abhängig vom BMI (Bornstein et al., Weisberg et al.)



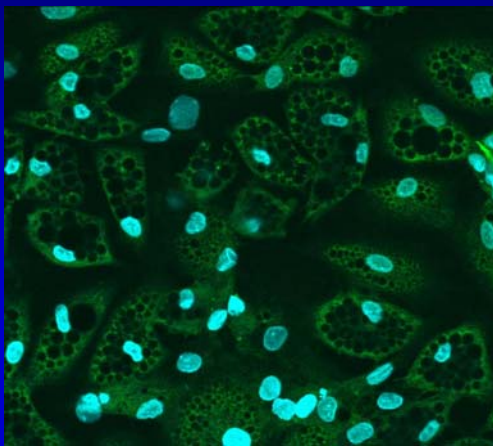
Curat et al. Diabetologia 2006

Welche Rolle spielen Adipokinen bei der Makrophageninfiltration

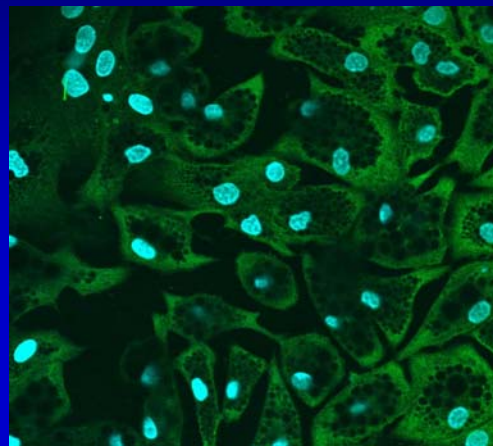
- MCP-1/MIP-1alpha sind im Fettgewebe bei Adipositas überexprimiert (Bruun et al. 2005, Malavazos et al. 2005)
- IP-10 ist ein CXC Chemokin mit chemoattraktiven Eigenschaften für aktivierte T Zellen, Monozyten, NK Zellen, dendritischen Zellen und Eosinophile (Taub et al. J Exp Med 1993; Robertson et al. J Leukozyte Biol 2002)
- IP-10 Serumspiegel sind positiv mit BMI and anderen Parametern der Adipositas assoziiert (Herder et al. Diabetes 2006)
- MIF Serumspiegel sind bei Patienten mit Typ 2 Diabetes erhöht (Yabunaka Diab Care 2000) und MIF Expression wird durch Insulin reguliert und steht im Zusammenhang mit der Insulinresistenz (Sakaue et al. Mol Med 1999)

Expression von IP-10 in humanen Fettzellen

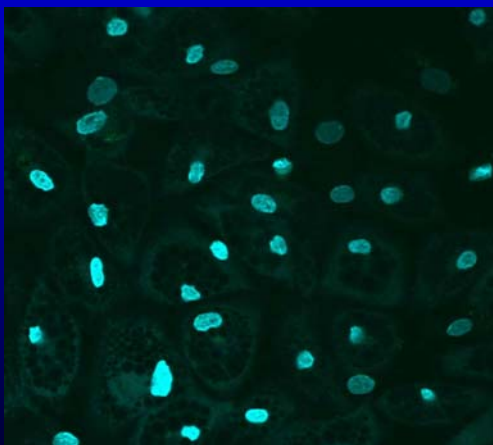
A +IFN γ (anti-IP-10)



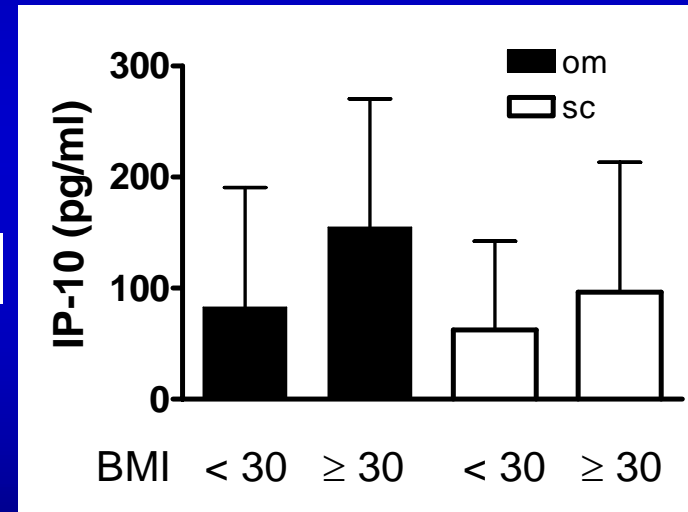
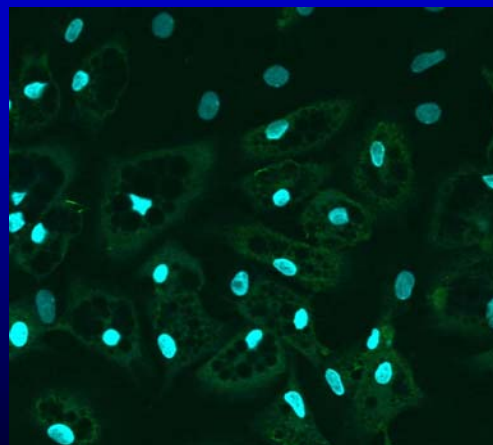
B +IFN γ /BfA (anti-IP-10)



C +IFN γ /BfA (w/o IP-10 ab)



D +IFN γ /BfA (Isotypenkontrolle)



Expression von MIF in humanen Fettzellen

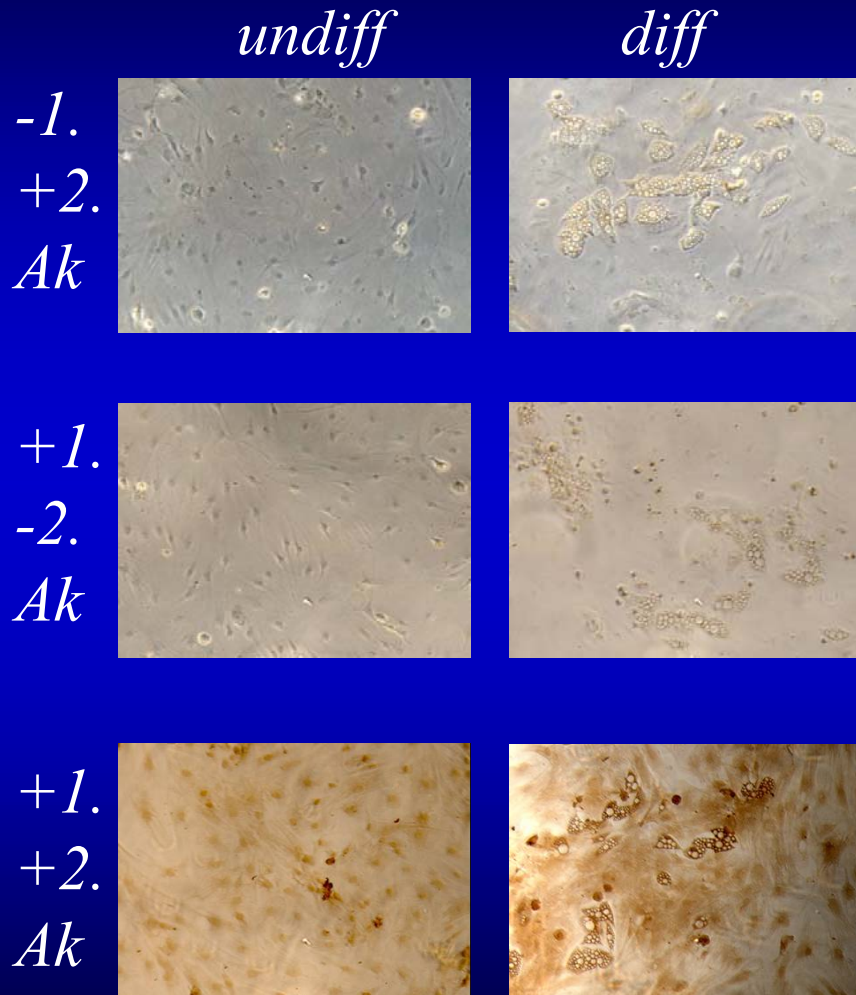
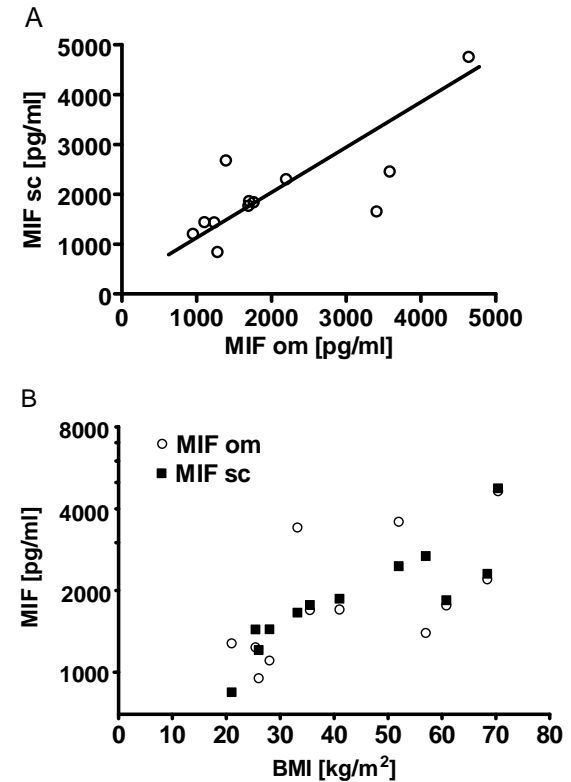


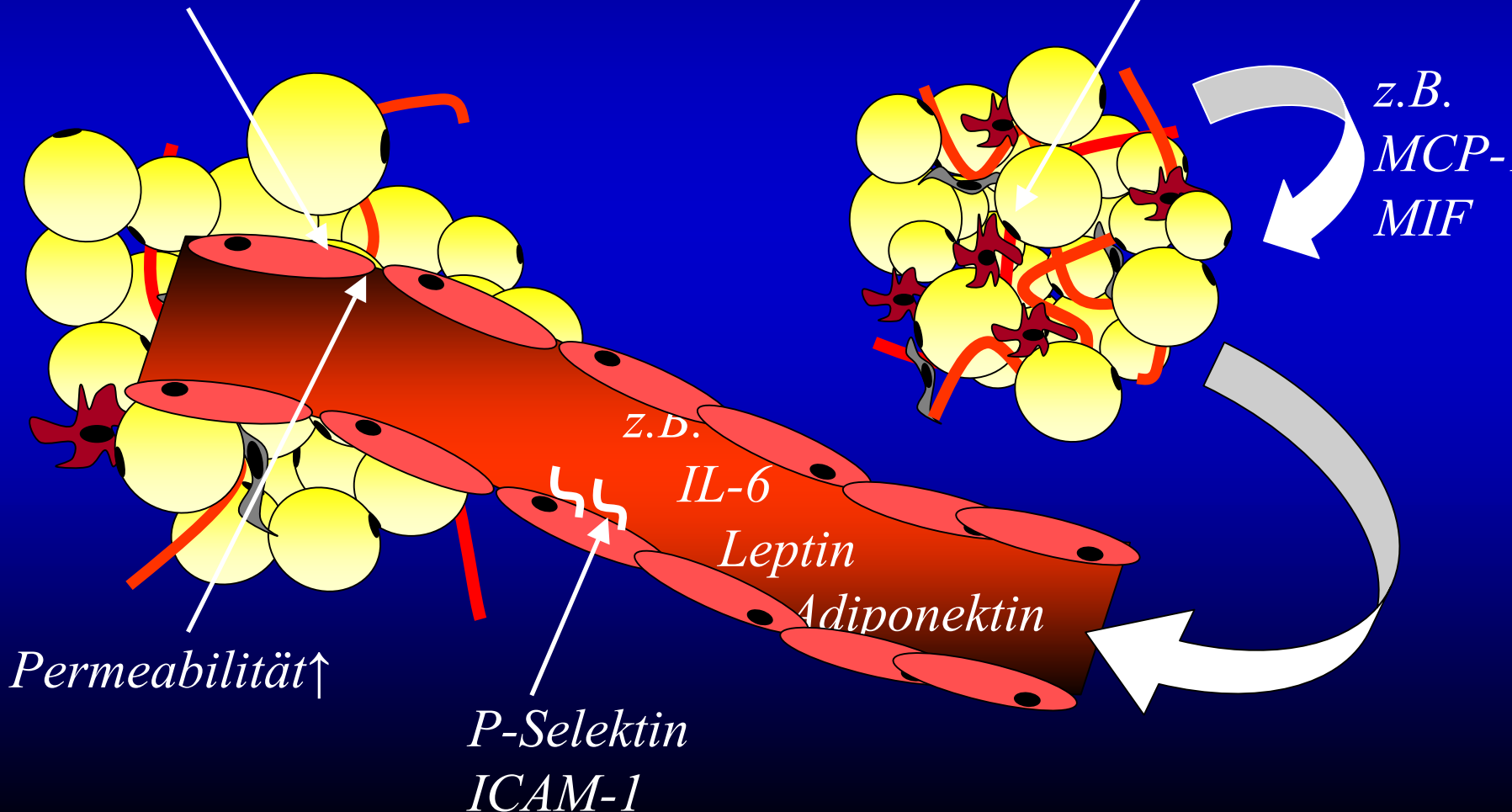
Figure 3



Pathophysiologie der Adipokinsekretion

*Leukozyten-
extravasation*

*Makrophagen-
infiltration*



Zusammenfassung

- Adipositas ist durch eine niedriggradige Entzündungsreaktion gekennzeichnet.
- Das Fettgewebe ist ein sekretorisches Organ. Das Sekretionsmuster ändert sich bei Adipositas. Auch andere Zellen der SVF sind an der Sekretion beteiligt.
- Mit zunehmender Fettzellgröße verändert sich die Sekretion von pro-inflammatorischen Adipokinen. Dabei liegt ein differenzielles Muster vor.
- Adipokine sind somit direkt oder indirekt an der Entstehung des MetS beteiligt.