

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

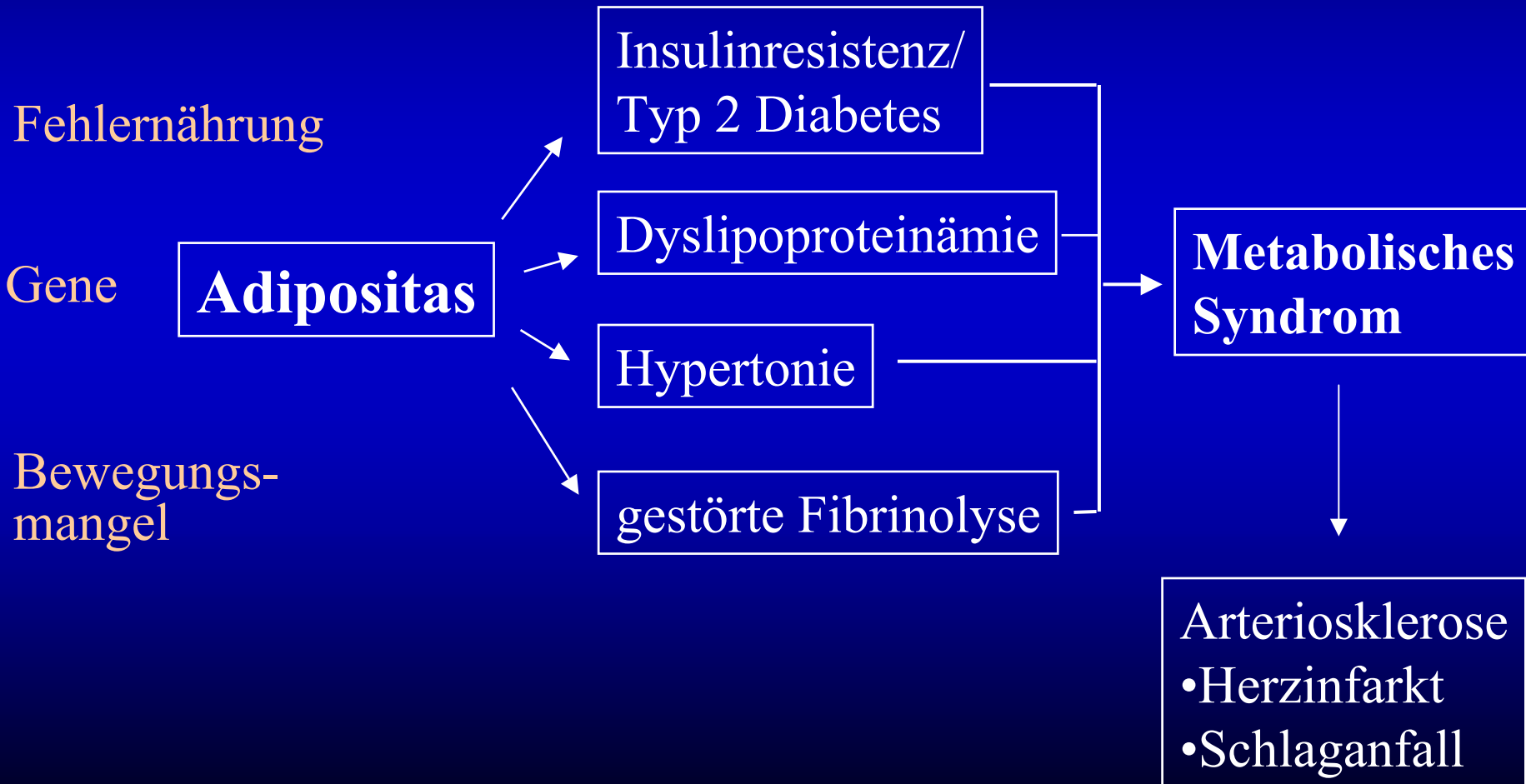


***Rolle der Adipokine in der  
Pathogenese des Metabolischen Syndroms***

**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.

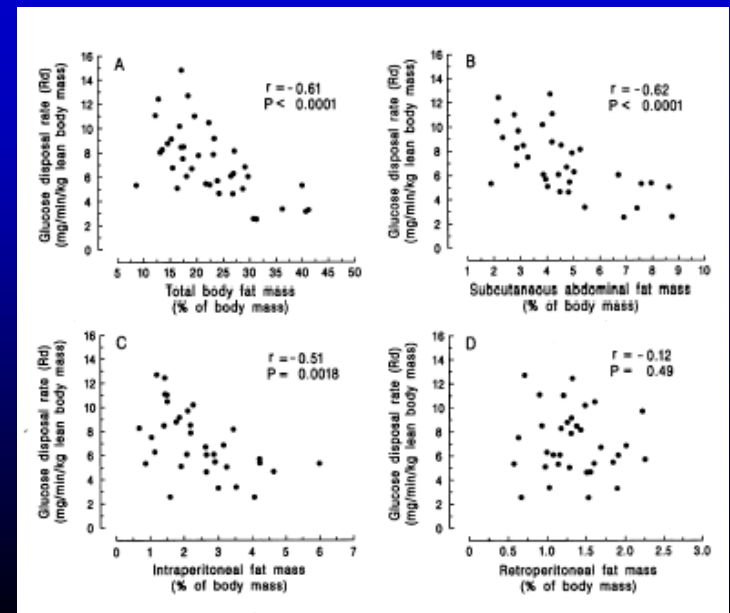
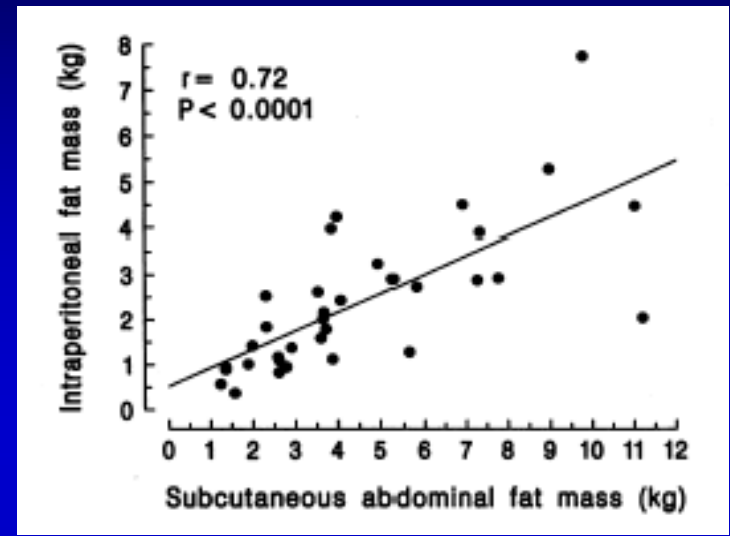
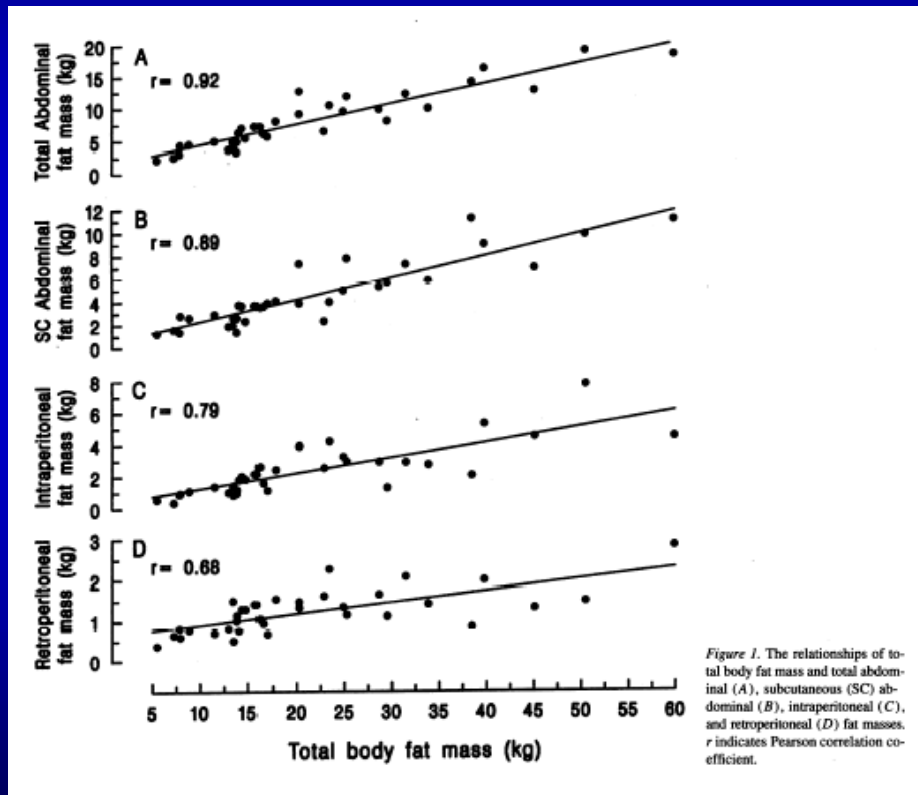
# Häufigkeit des MetS in Abhängigkeit von BMI und Taillenumfang

*Prävalenz*

*OR*

<b>BMI &lt; 25</b>		
WC < 94 cm	5,8%	1,0
WC ≥ 94	9,9%	1,93
<b>BMI 25 – 29,9</b>		
WC < 94	13,8%	1,0
WC 94 – 102	17,1%	1,29
WC ≥ 102	19,3%	1,56
<b>BMI ≥ 30</b>		
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- $\alpha$  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

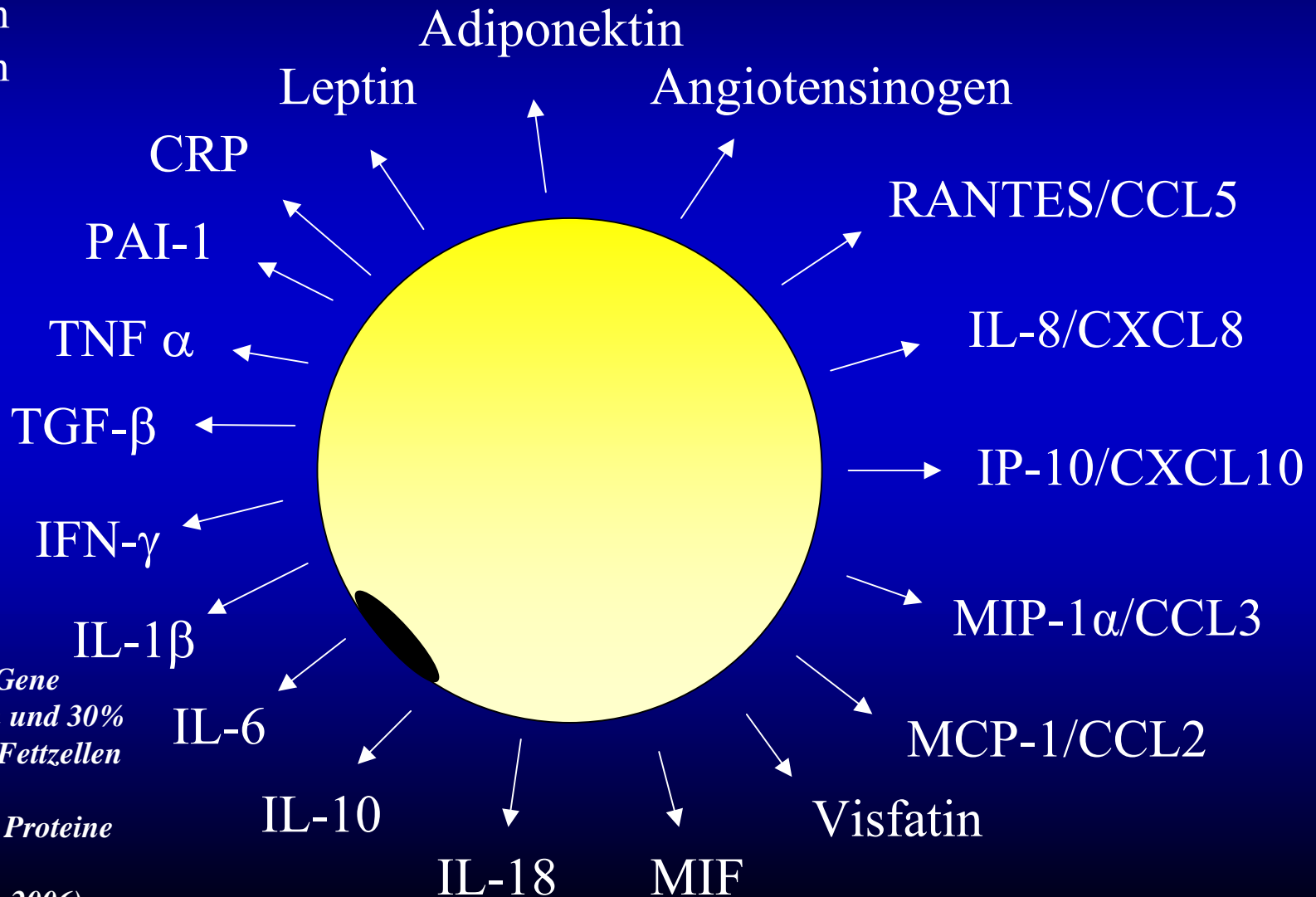
---

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)

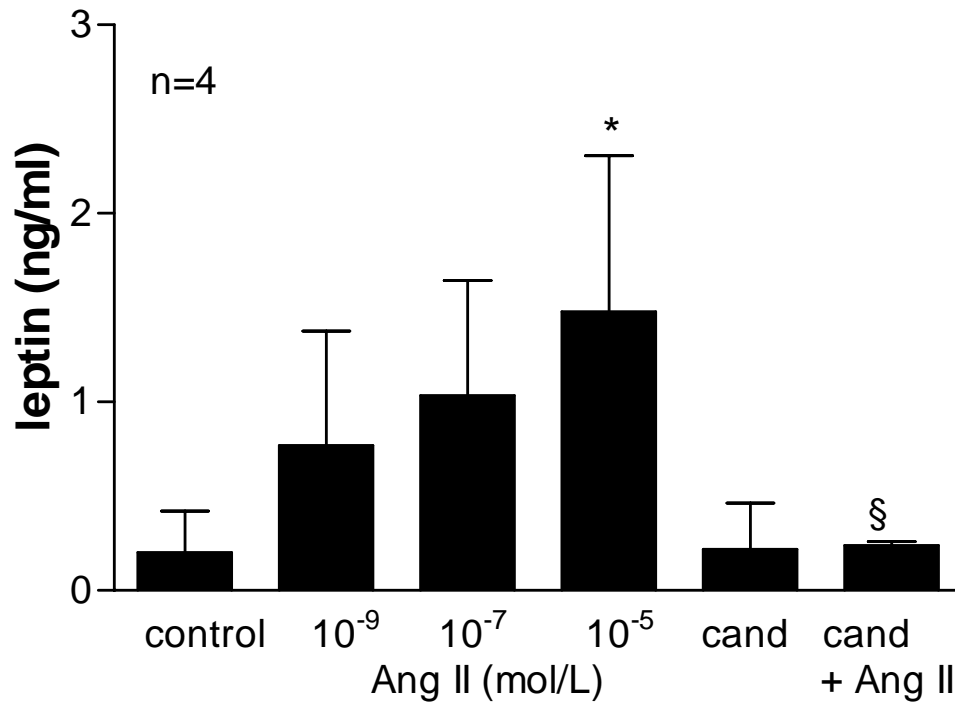
- endokrin
- parakrin
- autokrin



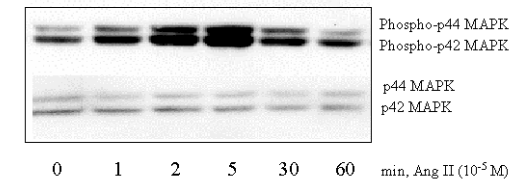
*Ca. 20% der Gene  
im subkutanen und 30%  
in viszeralen Fettzellen  
kodieren für  
sekretorische Proteine  
(Matsuzawa  
FEBS Letters 2006)*



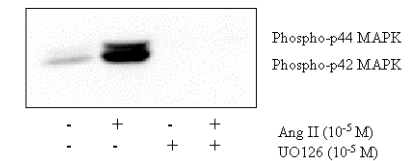
# Angiotensin kontrolliert die Freisetzung von Leptin aus humanen Adipozyten



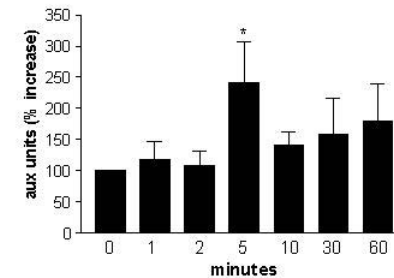
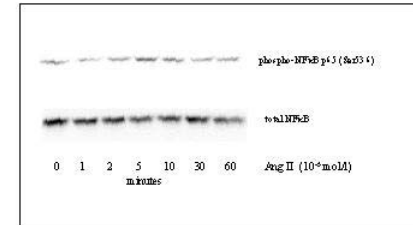
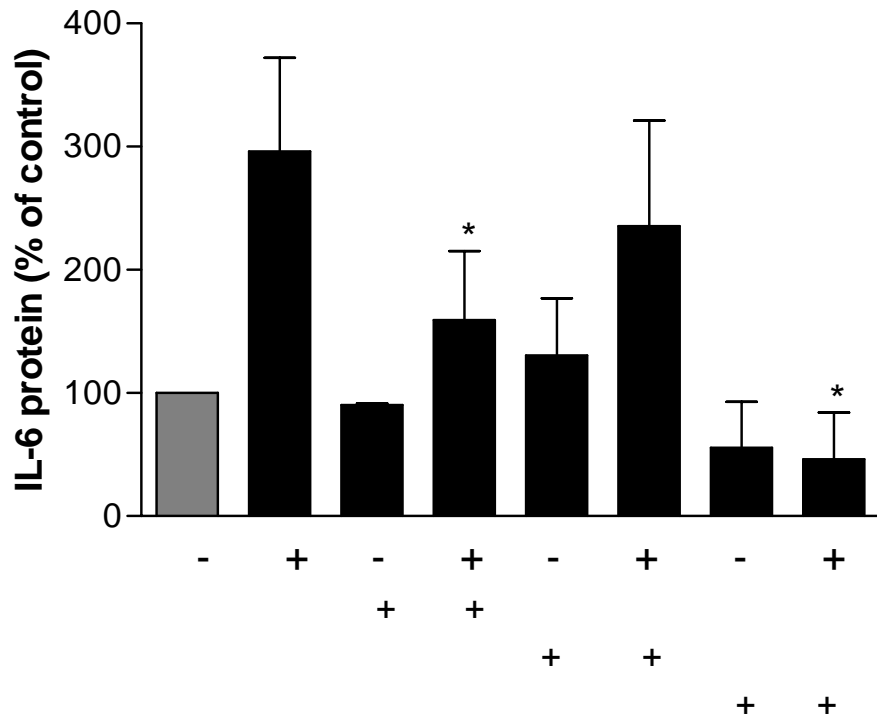
A



B



# Angiotensin kontrolliert die Freisetzung von IL-6 aus humanen Adipozyten



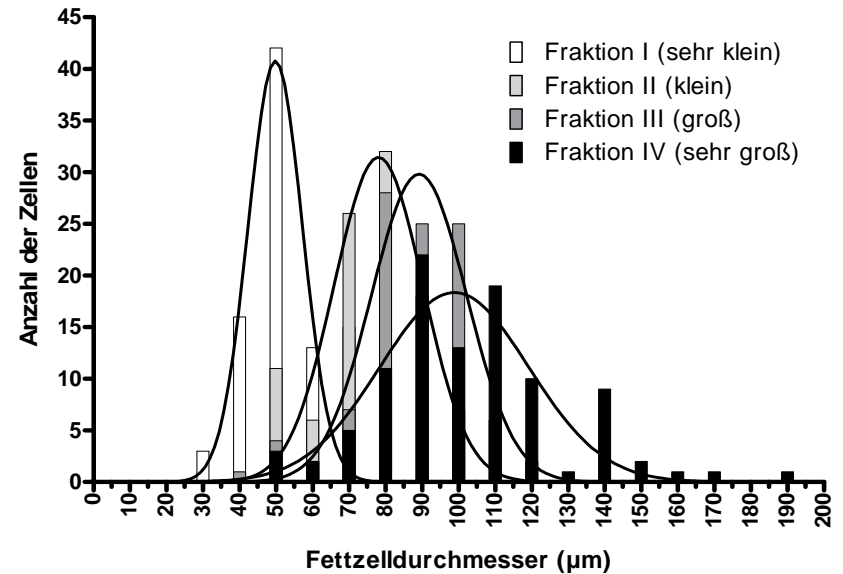
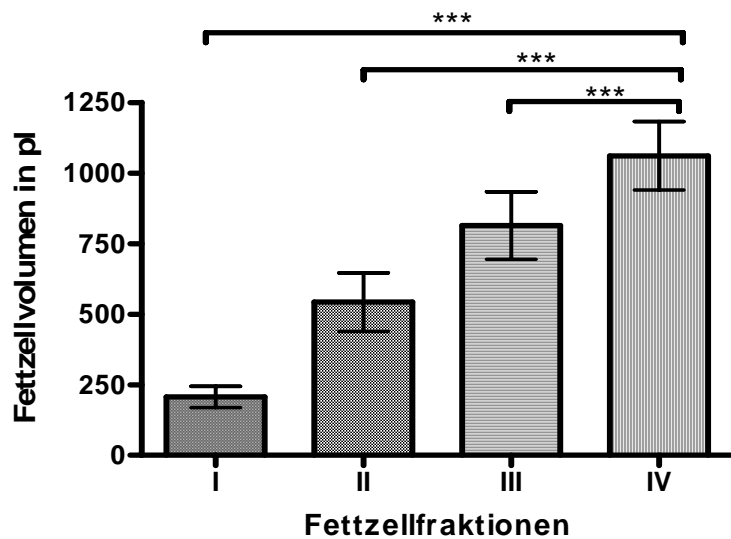
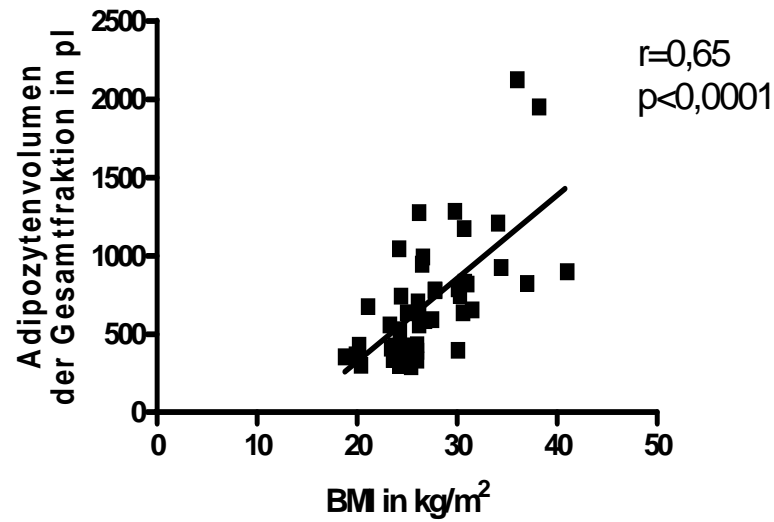
Ang II 10<sup>-5</sup> M  
 AT<sub>1</sub> 10<sup>-4</sup> M  
 AT<sub>2</sub> 10<sup>-4</sup> M  
 Bay 11-7082 10<sup>-6</sup> M

# Fettzellgröße und Adipokinsekretion

---

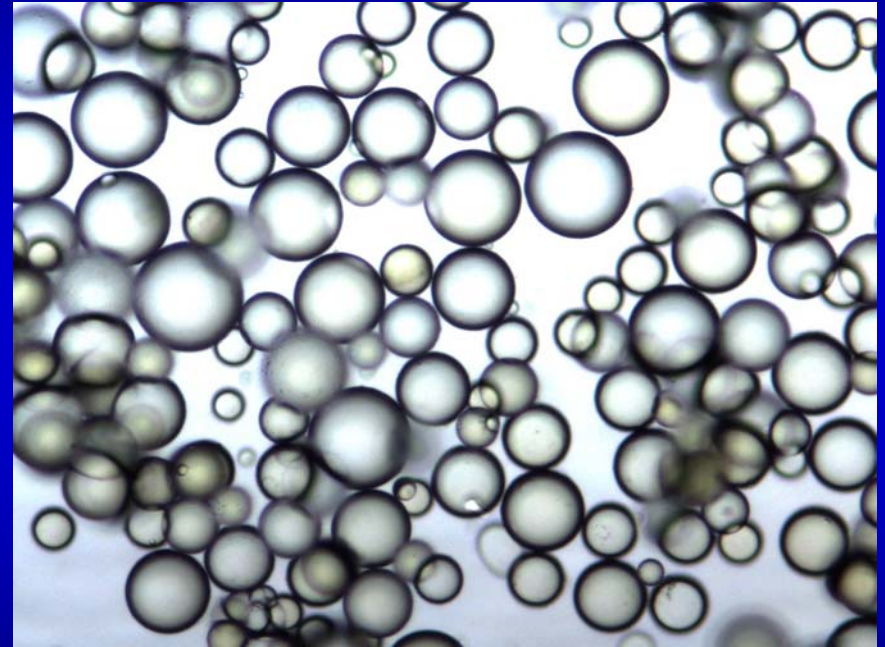
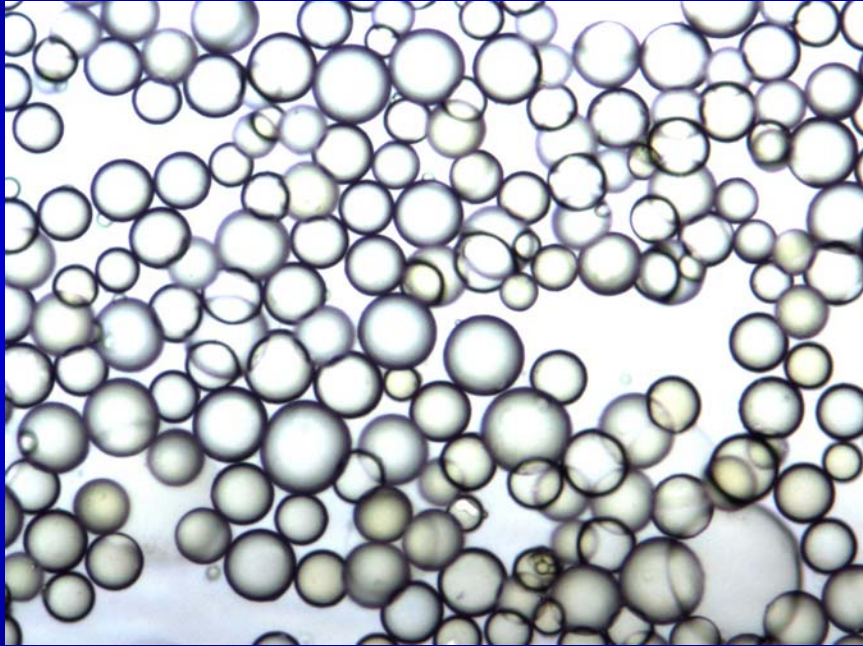
- Adipositas ist mit einer Vergrößerung der Fettzellen vergesellschaftet (Salans et al. JCI 1973, van Harmelen et al. IJO 2003 )
- katecholamininduzierte Lipolyse und Glukosemetabolismus in humanen Fettzellen ist abhängig von der Zellgröße (Engfeldt et al. HMR 1988)
- Fettzellgröße sc. abdominaler Adipozyten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

# Zusammenhang zwischen Fettzellgröße und BMI



# Frisch isolierte Fettzellen

---



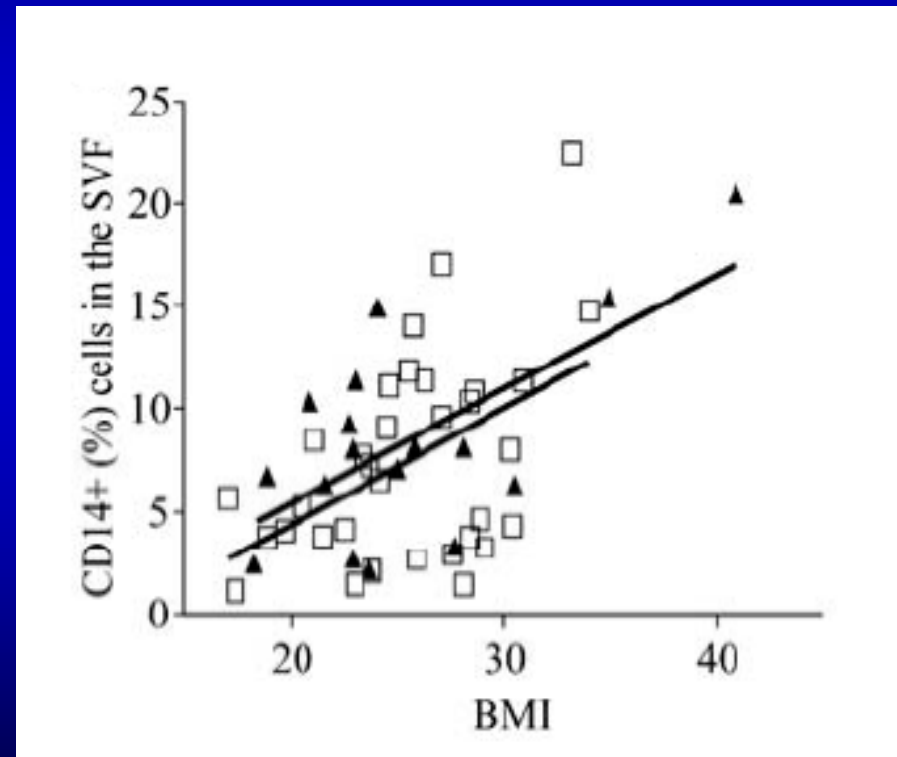
*Frisch isolierte Fettzellen nach Auftrennung  
entsprechend ihrem Auftrieb*

*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*

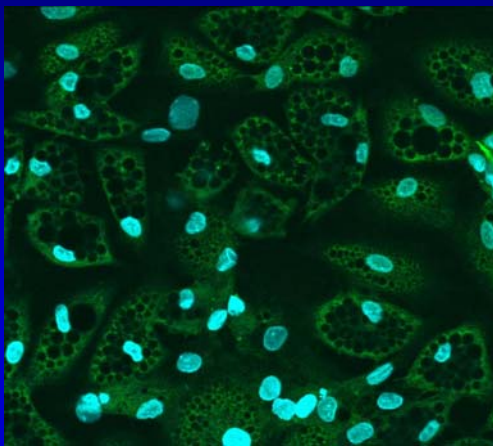
# Welche Rolle spielen Adipokinen bei der Makrophageninfiltration

---

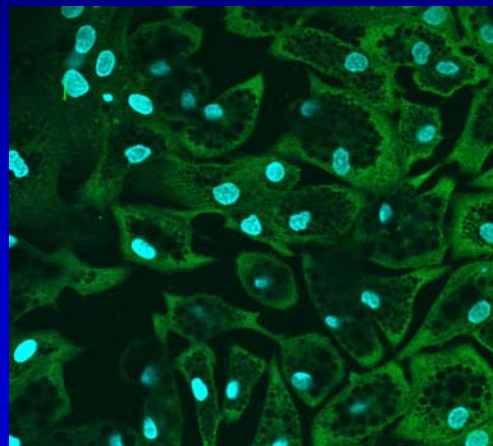
- MCP-1/MIP-1alpha sind im Fettgewebe bei Adipositas überexprimiert (Bruun et al. 2005, Malavazos et al. 2005)
- IP-10 ist ein CXC Chemokin mit chemoattraktiven Eigenschaften für aktivierte T Zellen, Monozyten, NK Zellen, dendritischen Zellen und Eosinophile (Taub et al. J Exp Med 1993; Robertson et 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

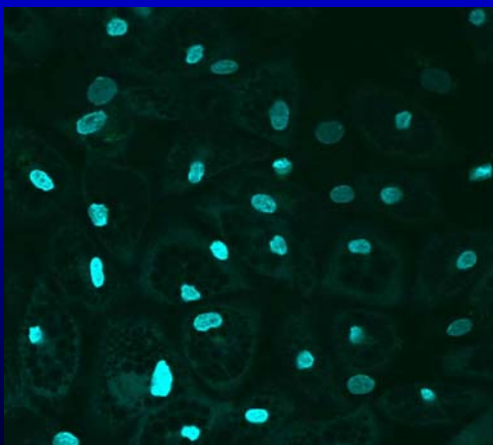
**A** +IFN $\gamma$  (anti-IP-10)



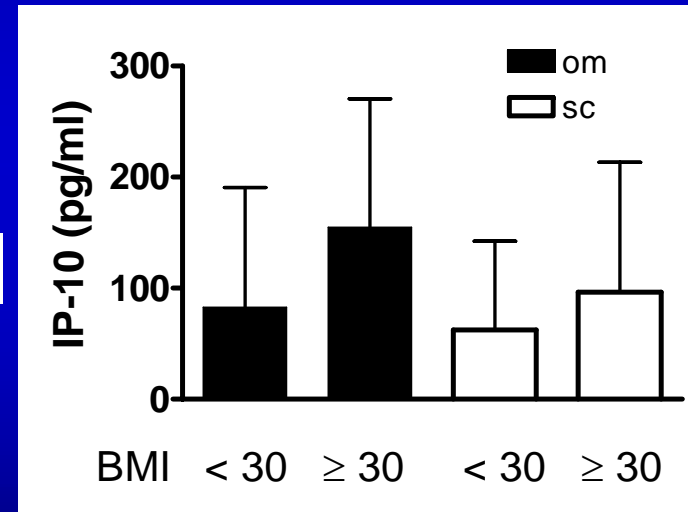
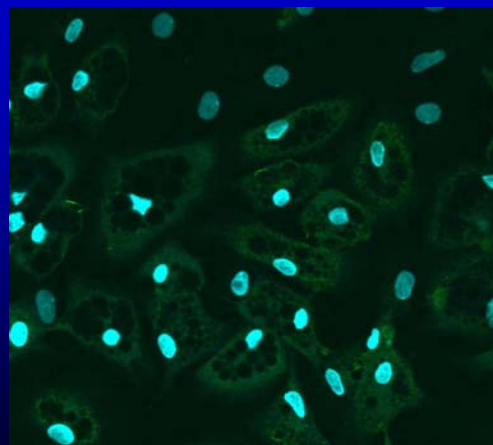
**B** +IFN $\gamma$ /BfA (anti-IP-10)



**C** +IFN $\gamma$ /BfA (w/o IP-10 ab)



**D** +IFN $\gamma$ /BfA (Isotypenkontrolle)





# Expression von MIF in humanen Fettzellen

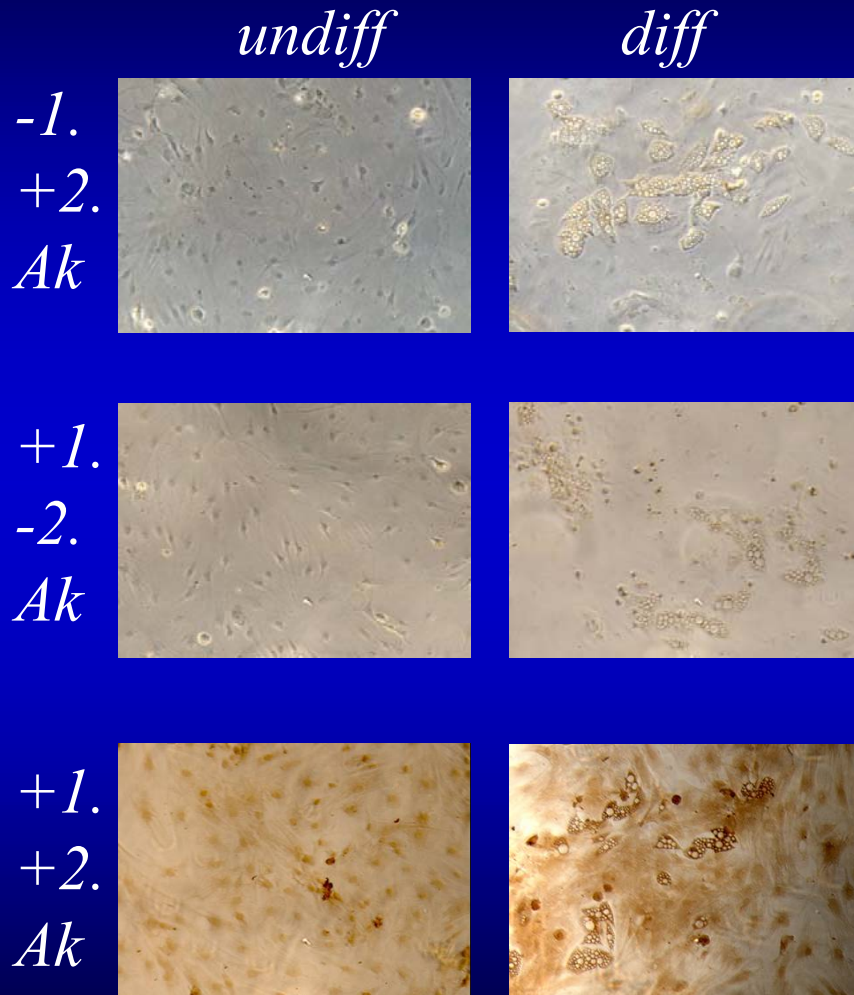
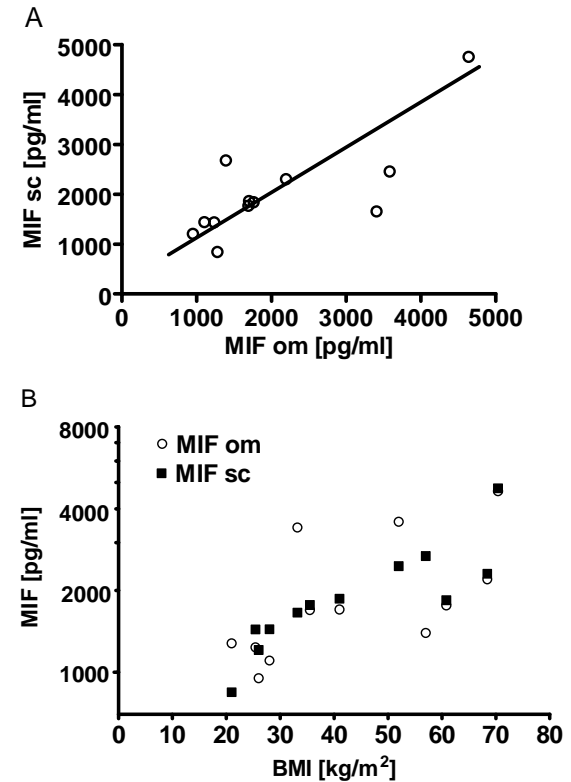


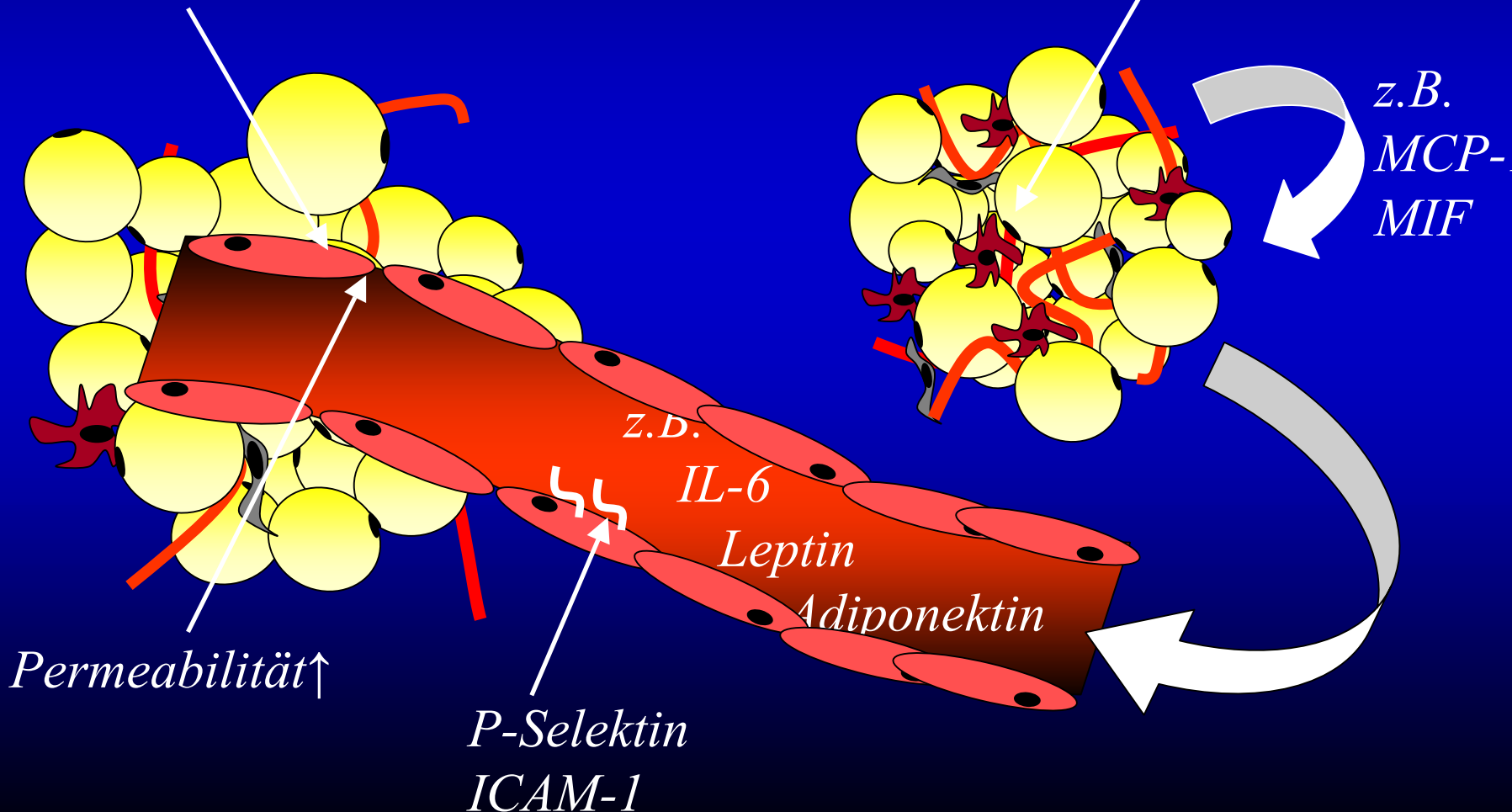
Figure 3



# 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.