

Stulnig T

Endokrines Organ Fettgewebe

Journal für Ernährungsmedizin 2012; 14 (4), 18-20

Homepage:

www.aerzteverlagshaus.at

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

MIT NACHRICHTEN DER



For personal use only.

Not to be reproduced without permission of Verlagshaus der Ärzte GmbH.

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Steuerungsimpulse mit teilweise fatalen Auswirkungen auf den gesamten Organismus

ENDOKRINES ORGAN FETTGEWEBE

Als hochkomplexes endokrines Organ nimmt das Fettgewebe eine zentrale Rolle in der Physiologie des gesunden und kranken Menschen ein. Es orchestriert das Zusammenspiel verschiedenster Zelltypen innerhalb des Gewebes und trägt damit zur Steuerung des Gesamtorganismus bei. Das Fettgewebe reguliert durch Adipokine nicht nur den Stoffwechsel, sondern auch eine Vielzahl anderer Prozesse wie Appetit und Entzündung. Bei der Adipositas begünstigt es, oft vermittelt durch pro-inflammatorische Botenstoffe, die verstärkte Atherogenese und das Tumorwachstum.

Thomas Stulnig

Die Zeit, in der man das Fettgewebe als eine Ansammlung von Fettzellen gesehen hat, die einfach nur Fett speichern, ist lange vorbei. Adipozyten reagieren nicht nur auf metabolische und endokrine Reize mit Lipogenese (Fettaufbau) und Lipolyse (Fettabbau), sondern sezernieren auch selbst nicht nur metabolisch relevante Substanzen wie Fettsäuren, sondern auch Peptidhormone, Zytokine und hormonell wirksame Lipidmoleküle. Darüber hinaus besteht das Fettgewebe nicht nur aus Fettzellen, sondern enthält auch Präadipozyten, Fibroblasten, Makrophagen, T-Zellen, Endothelzellen und andere Zelltypen, die ebenfalls hormonell aktive Substanzen produzieren. Diese Hormone wirken nicht nur auto- und parakrin, sondern werden über das Blut auch zu anderen Organen transportiert, um dort den Stoffwechsel, insbesondere die Insulinsensitivität, zu regulieren. Damit übt das Fettgewebe eine wichtige endokrine Funktion für den gesamten Körper aus.

Das Fettgewebe kann nicht unbegrenzt Fett speichern. Durch die sezernierten Hormone kommuniziert das Fettgewebe seinen Ernährungszustand an die übrigen Organe, die mit der Aufnahme und dem Verbrauch von Energie befasst sind¹. Durch die Adipokine kann das Fettgewebe Vorgänge in der Leber, dem Skelettmuskel, aber auch dem Zentralnervensystem kontrollieren.

Das Fettgewebe ist kein abgegrenztes Organ, sondern auf viele Stellen im Körper verteilt. Von metabolischer Seite ist die Unterscheidung zwischen intraabdominell gelegenem viszeralem Fettgewebe und unter der Haut gelegenem subkutanem

Fettgewebe von besonderer Bedeutung². Aber auch perivaskuläres Fettgewebe und solches an bestimmten Organen sind für die ungünstigen Folgen der Adipositas, nämlich das erhöhte Risiko für Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen mitverantwortlich.

ADIPOKINE: DIE FETTGEWEBESHORMONE

Beginnend mit der Entdeckung des Leptins³ wurde die endokrine Funktion des Fettgewebes in den Mittelpunkt der Forschung gerückt. Angesichts der Epidemie der Adipositas ist die regulatorische Funktion, die das Fettgewebe auf das Hunger- und Sättigungsgefühl und die Insulinwirkung im gesamten Körper ausübt, von entscheidender Bedeutung. Die Hormone des Fettgewebes, Adipokine genannt, vermitteln diese Wirkungen.

Adipokine werden von Adipozyten und Nicht-Adipozyten produziert. Nur einzelne Adipokine werden ausschließlich von Adipozyten exprimiert. Dazu gehört insbesondere Adiponektin, das nur bei massiver Fettkkumulation in der Leber auch dort exprimiert wird⁴. Andere, typischerweise von Adipozyten sezernierte Hormone wie Leptin und Adiponin sind weniger spezifisch für Adipozyten¹. Die überwiegende Mehrzahl der Adipokine wird nicht nur von Adipozyten, sondern von einer Reihe verschiedener Zelltypen produziert. Dazu gehören Resistin, Omentin, Visfatin.

Bei der Adipositas und der damit einhergehenden Fettgewebsentzündung sezerniert das Fettgewebe darüber hinaus eine große Anzahl von entzündlichen Zytokinen und Chemokinen, die im Wesentlichen Entzün-

dungsmediatoren darstellen und keineswegs gewebsspezifisch sind. Die entzündlichen Zytokine entstammen in erster Linie den eingewanderten Entzündungszellen, allen voran den Makrophagen, aber auch T-Zellen, Präadipozyten und Endothelzellen. Da die Entzündungsreaktion bei Adipositas ihren Ausgang vom Fettgewebe nimmt und für die Entwicklung des Typ 2 Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankungen bei Adipositas wesentlich mitverantwortlich ist, sind die entzündlichen Zytokine und Chemokine zuletzt auch in den Mittelpunkt der pharmazeutischen Forschung gerückt. Exemplarisch für Adipozyten-sezernierte Adipokine werden im Folgenden Adiponektin und Leptin kurz besprochen.

ADIPONEKTIN

Adiponektin, der Prototyp des Adipozyten-spezifischen Hormons, verbessert die Insulinsensitivität und ist anti-entzündlich, indem es mit der Aktivierung des zentralen pro-entzündlichen Transkriptionsfaktors NF- κ B und der Wirkung von Tumor Nekrose Faktor α (TNF α) interferiert. Dementsprechend korrelieren Adiponektin-Plasmaspiegel negativ mit Adipositas, Insulinresistenz, Typ 2 Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen⁵.

Adiponektin zirkuliert im Plasma als Trimer oder höhere Multimere, wobei die hochmolekulare Form die biologischen Wirkungen entfaltet⁶. Adipositas und Typ 2 Diabetes vermindern die Plasmakonzentrationen von Adiponektin, während Gewichtsabnahme die Konzentration erhöht⁷. Die Insulinsensitivierende Wirkung von Adiponektin

beruht auf einer erhöhten Aktivität der AMP-aktivierten Protein-Kinase (AMPK), welche besonders durch Adiponektin-Rezeptor AdipoR1 vermittelt wird⁸. Darüber hinaus vermindert Adiponektin durch zentralnervöse Wirkungen das Körpergewicht durch erhöhten Energieverbrauch⁹.

LEPTIN

Leptin wird außer von Adipozyten auch von anderen Zellen aus dem Gastrointestinaltrakt und dem Skelettmuskel produziert¹⁰. Leptin-Plasmakonzentrationen korrelieren mit dem Ausmaß der Energiespeicher und steigen daher mit dem Körpergewicht an. Besonders hypertrophe Adipozyten produzieren Leptin, sodass der Anstieg bei Adipositas überproportional groß ist. Die Produktion von Leptin wird auch von entzündlichen Zytokinen stimuliert. Leptin reduziert im Zentralnervensystem den Appetit z.T. durch Hemmung appetitfördernder Hormone, verstärkt Energieverbrauch und Fettoxidation und vermindert dadurch das Körpergewicht. Leptin hat aber auch Wirkungen außerhalb des ZNS und stimuliert z.B. die AMPK im Skelettmuskel. Bei Adipositas besteht bei erhöhten Plasmakonzentrationen eine Leptin-Resistenz, die eine Gewichtsabnahme verhindert.

ENTZÜNDLICHE ADIPOKINEN

Eine Reihe von entzündlichen Adipokinen bringen die Auswirkungen der Adipositas-assoziierten Fettgewebsentzündung in den gesamten Organismus. Als erster Vertreter wurde TNF α entdeckt, aber die Liste ist lang und wächst ständig. Wichtige Ver-

treter sind Interleukin(IL)-6, Monozyten-chemoattrahierendes Protein(MCP)-1, Osteopontin u.v.a. Diese Zytokine und Chemokine orchestrieren durch para- und autokrine Wirkungen die Entzündungsreaktion innerhalb des Fettgewebes, haben aber auch Auswirkungen auf Leber, Muskel, ZNS und andere Organe. Nicht alle Adipokine sind von ihrer Natur Peptide.

LIPIDE

Auch Lipidmoleküle aus dem Fettgewebe haben endokrine Wirkungen. Die vom Fettgewebe freigesetzte Palmitoleinsäure (C16:1n-7) stimuliert die Insulinwirkung im Muskel und hemmt die Fettkkumulation in der Leber¹¹. Bei Adipositas ist das Fettgewebe eines der wesentlichen Produzenten von Eikosanoiden, also Botenstoffen, die sich von mehrfach ungesättigten Fettsäuren ableiten, wie z.B. das Prostaglandin E2¹². Aber auch potente anti-inflammatorische Eicosanoide, die sich von langkettigen Omega-3-Fettsäuren ableiten, werden nach Supplementation vermehrt im Fettgewebe produziert und reduzieren damit die Fettgewebsentzündung^{13,14}. Omega-3-Fettsäuren entfalten damit auch in der humanen Adipositas günstige Wirkungen¹⁴.

ADIPOKINE UND KARDIOVASKULÄRES RISIKO

Adipositas ist ein wichtiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Ereignisse wie Herzinfarkte und Schlaganfälle. Arterielle Hypertonie und Dyslipidämie tragen dazu bei. Rezente Daten zeigen die Bedeutung chronischer Entzündungsprozesse für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Ereignissen eindeutig auf. Entzündungsvorgänge im viszeralen Fettgewebe allein können auch unabhängig von der Adipositas die Atherosklerose fördern¹⁵. Wichtige entzündliche Adipokine, die mit der vermehrten Atherogenese bei Adipositas in Zusammenhang gebracht werden, sind TNF α , IL1, IL-6 und MCP-1¹⁷. In der Klinik wird als üblicher Marker von Entzündungsprozessen das C-reaktive Protein (CRP) im Serum bestimmt, dessen Produktion in der Leber durch zirkulierende Interleukine stimuliert wird. Die relative und unabhängige Bedeutung des hochsensitiv gemessenen CRP für die Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse liegt dabei im Bereich von Typ 2 Diabetes, Gesamt- oder HDL-Cholesterin¹⁶.

Darüber hinaus zeigen rezente Studien die

© Foto: Fotolia/Knut Wiarda



Bedeutung des perivaskulären Fettgewebes für die Atherogenese auf. Erhöhte Volumina perivaskulären Fettgewebes sind mit höherem kardiovaskulärem Risiko assoziiert¹⁸. Wenn auch die genauen pathophysiologischen Mechanismen noch geklärt werden müssen, so zeigen doch einige Adipokine pro- oder anti-atherogenetisches Potential. Adiponektin hat z.B. direkte vaskuloprotektive Wirkungen. Das Fehlen von Adiponektin erhöht Thrombusformation und Intimahyperplasie¹⁷. Andererseits hemmt die Überexpression von Adiponektin die Progression der Atherosklerose. Die bekannte entzündungshemmende Wirkung von Adiponektin scheint zentral für die Atheroprotektion zu sein.

Rezeptoren für Leptin finden sich an den Endothelzellen und glatten Muskelzellen der Gefäßwand, aber auch Monozyten und T-Lymphozyten, die nicht nur zur Fettgewebsentzündung, sondern auch zur Atherogenese beitragen. Leptin bewirkt Intimaproliferation und fördert die Entstehung atherosklerotischer Läsionen und die Thrombozytenaggregation¹⁹.

ADIPOKINE UND KREBSRISIKO

In jüngster Zeit wurden Adipokine auch zunehmend für das erhöhte Risiko für das Auftreten von und die Sterblichkeit durch Krebserkrankungen bei Adipositas verantwortlich gemacht²⁰. Adipozyten im Tumorstroma beeinflussen die Tumorprogression durch Erhöhung der Wachstums- und Überlebensrate sowie das metastatische Potential von Tumorzellen. Neben diesen parakrinen Signalen sind auch endokrine Signale aus dem Fettgewebe bei Tumorerkrankungen von Bedeutung. Dazu gehören entzündliche und metabolische Effekte auf den Tumor und den Gesamtorganismus. Adiponektin hemmt die Entwicklung zahlreicher Karzinome, während Leptin und verschiedene entzündlichen Zytokine wie IL-6 und TNF α diese fördern. Dysfunktionalität von Adipozyten im Tumorstroma begünstigt das Tumorwachstum²⁰ durch Anwesenheit hypoxisch veränderter Adipozyten, wie sie bei der Adipositas häufig sind, ebenfalls. Veränderungen der extrazellulären Matrix und verstärkte Fibrose bewirken eine Transition von epithelialen zu mesenchymalen Eigenschaften, die mit erhöhter Tumorzellmigration und -überleben einhergeht. Nekrotische Adipozyten locken mit Hilfe von Chemokinen Makrophagen und andere Immunzellen an, die durch Veränderung der Gewebsumgebung das Tumorwachstum fördern. Darüber hinaus bewirkt das Fettgewebe bei Adipositas hormonelle Veränderungen der Insulin/

Zusammenfassung

Das Fettgewebe ist ein hochkomplexes Organ, das durch hormonelle Signale das Zusammenspiel verschiedenster Zelltypen innerhalb des Gewebes orchestriert und zur Steuerung des Gesamtorganismus beiträgt. Dabei reguliert das Fettgewebe durch Adipokine nicht nur den Stoffwechsel, sondern auch eine Vielzahl anderer Prozesse wie Appetit und Entzündung. Bei der Adipositas begünstigt das Fettgewebe oft vermittelt durch pro-inflammatorische Botenstoffe die verstärkte Atherogenese und das Tumorwachstum. Das Fettgewebe nimmt damit auch als endokrines Organ eine zentrale Rolle in der Physiologie des gesunden und kranken Menschen ein.

IGF-I Achse und der Sexualhormone, z.B. durch erhöhte Expression der Aromatase zur Bildung weiblicher Geschlechtshormone. All diese Tumor-begünstigenden Veränderungen, bei denen auch Adipokine eine wesentliche Rolle spielen, sind bei Adipositas verstärkt vorhanden und schlagen sich im erhöhten Karzinomrisiko nieder.

KORRESPONDENZ

Univ.-Prof. Dr. Thomas Stulnig
Christian Doppler Labor für Kardio-Metabolische Immuntherapie und
Klin. Abt. f. Endokrinologie u. Stoffwechsel
Klinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien, Österreich
Tel +43 1 40400 61027
Fax +43 1 40400 7790
thomas.stulnig@meduniwien.ac.at

LITERATUR

- 1) Harwood HJ, Jr. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology* 2012;63: 57-75.
- 2) Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83: S192-203.
- 3) Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395: 763-70.
- 4) Yoda-Murakami M, Taniguchi M, Takahashi K, Kawamata S, Saito K, Choi-Miura NH, et al. Change in expression of GBP28/adiponectin in carbon tetrachloride-administrated mouse liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001;285: 372-7.
- 5) Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia.

- J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86: 1930-5.
- 6) Schraw T, Wang ZV, Halberg N, Hawkins M, Scherer PE. Plasma adiponectin complexes have distinct biochemical characteristics. *Endocrinology* 2008;149: 2270-82.
- 7) Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J. Biol. Chem.* 1996;271: 10697-703.
- 8) Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423: 762-9.
- 9) Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH, Pajvani UB, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat. Med.* 2004;10: 524-9.
- 10) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372: 425-32.
- 11) Cao H, Gerhold K, Mayers JR, Wiest MM, Watkins SM, Hotamisligil GS. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell* 2008;134: 933-44.
- 12) Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;145: 2273-82.
- 13) Hellmann J, Tang Y, Kosuri M, Bhatnagar A, Spite M. Resolvin D1 decreases adipose tissue macrophage accumulation and improves insulin sensitivity in obese-diabetic mice. *FASEB J.* 2011;25: 2399-407.
- 14) Itariu BK, Zeyda M, Hochbrugger EE, Neuhof A, Prager G, Schindler K, et al. Long-chain n-3 PUFAs reduce adipose tissue and systemic inflammation in severely obese nondiabetic patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;96: 1137-49.
- 15) Öhman MK, Shen Y, Obimba CI, Wright AP, Warnock M, Lawrence DA, et al. Visceral adipose tissue inflammation accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008;117: 798-805.
- 16) Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N. Engl. J. Med.* 2012;367: 1310-20.
- 17) Schäfer K, Konstantinides SV. Update on the cardiovascular risk in obesity: endocrine and paracrine role of the adipose tissue. *Hellenic J Cardiol* 2011;52: 327-36.
- 18) Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117: 605-13.
- 19) Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006;189: 47-60.
- 20) Park J, Euhus DM, Scherer PE. Paracrine and endocrine effects of adipose tissue on cancer development and progression. *Endocr Rev* 2011;32: 550-70.