

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Osteopontin-Neutralisation

reduziert Adipositas-induzierte

Entzündung und Insulinresistenz

Kiefer FW, Stulnig TM

Journal für Mineralstoffwechsel &

Muskuloskeletale Erkrankungen

2010; 17 (4), 140-144

Homepage:

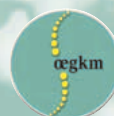
**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

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

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

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



Osteopontin-Neutralisation reduziert Adipositas-induzierte Entzündung und Insulinresistenz^{*)}

F. W. Kiefer, T. M. Stulnig

Kurzfassung: Adipositas ist mit einer chronischen systemischen Entzündungsreaktion assoziiert, die in erster Linie durch Immunzellen in Fettgewebe und Leber vermittelt wird. Die chronische Entzündung ist eine wesentliche Ursache für Adipositas-induzierte metabolische Komplikationen wie Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes. Osteopontin (OPN) ist ein inflammatorisches Zytokin, dessen Expression in Fettgewebe und Leber durch Adipositas dramatisch hochreguliert wird. Um die pathophysiologische Bedeutung von Osteopontin bei der Adipositas-induzierten Entzündung und Insulinresistenz einzuordnen, untersuchten wir Effekte, die durch die Neutralisation der OPN-Wirkung hervorgerufen wurden. Die Hemmung der OPN-Wirkung mittels eines spezifischen Antikörpers über 5 Tage verbesserte die Insulinsensitivität in adipösen Mäusen. Die Anti-OPN-Behandlung hemmte die Makrophageninfiltration, inflammatorische Signalübertragung und Genexpression in Fettgewebe und Leber, wobei die rasche Abnahme der Makrophagenzahl auch durch vermehrte Apoptose dieser Entzündungszellen mitverursacht wurde. Außerdem identifizierten wir OPN als neuen Suppressor hepatischer STAT3-Aktivität – ein essenzieller Bestandteil in der Regulation der hepatischen Insulinsensitivität – und als Gegen-

spieler der hemmenden Wirkung von Insulin auf die Expression glukoneogenetischer Enzyme.

Damit konnte gezeigt werden, dass die Neutralisation von OPN die Adipositas-induzierte Entzündung in Fettgewebe und Leber hemmt, und die für die Glukosehomöostase relevante Insulin-Signaltransduktion normalisiert. Somit könnte die Ausschaltung von OPN eine neue therapeutische Strategie zur Behandlung Adipositas-vermittelter metabolischer Komplikationen darstellen.

Schlüsselwörter: Mineralstoffwechsel, Adipositas, Osteopontin, Entzündung

Abstract: Neutralization of Osteopontin Inhibits Obesity-induced Inflammation and Insulin Resistance. Chronic low-grade inflammation, characterized by macrophage accumulation in adipose tissue and liver, is present in many obese individuals and promotes metabolic deterioration including insulin resistance and type 2 diabetes. The inflammatory cytokine osteopontin (OPN) is markedly upregulated in adipose tissue and liver upon obesity. In order to elucidate a potential functional impact of OPN in obesity-induced inflammation and insulin resistance we neutralized OPN action by a specific antibody in obese mice and analyzed metabolic and inflammatory parameters.

Strikingly, interference with OPN action for only 5 days significantly improved insulin sensitivity. Anti-OPN treatment significantly reduced macrophage accumulation in adipose tissue and liver in part by promoting macrophage apoptosis. Inflammatory gene expression and inflammatory signaling as assessed by c-Jun NH₂-terminal kinase phosphorylation was significantly diminished in obese adipose tissue. Moreover, anti-OPN treated obese mice exhibited decreased gene expression of hepatic inflammatory genes and regulated STAT3 activation in liver, which is essential for glucose homeostasis. As a consequence gluconeogenic enzyme expression was downregulated upon OPN neutralization.

In conclusion, antibody-mediated neutralization of OPN action improves insulin sensitivity in diet-induced obesity. OPN neutralization abrogates obesity-associated adipose tissue and liver inflammation and reverses deleterious signaling related to insulin resistance. Hence, targeting OPN could provide a novel approach for the treatment of obesity-associated metabolic complications. **J Miner Stoffwech 2010; 17 (4): 140–4.**

Key words: mineral metabolism, obesity, inflammation

■ Einleitung

Adipositas wird von einer Entzündungsreaktion begleitet, die wesentlich für die Entstehung von Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen mitverantwortlich ist. Die chronische Entzündung, die mit Adipositas einhergeht, ist durch erhöhte Serumkonzentrationen von Entzündungsmarkern wie das hoch sensitiv gemessene C-reaktive Protein (CRP) charakterisiert [1]. Moleküle, die die Entzündungsreaktion und Insulinresistenz auslösen, werden derzeit intensiv erforscht, um neue medikamentöse Ansatzpunkte für die kardiometabolische Prävention und Therapie des Typ-2-Diabetes zu finden. In diesem Zusammenhang haben wir in einer vorangegangenen Arbeit das Molekül Osteopontin identifiziert [2]. Kürzlich konnten wir zeigen, dass die Ausschaltung der Osteopontin-Wirkung nicht nur die Entzündungsreaktion bei Adipositas reduziert, sondern auch die Insulinwirkung signifikant verbessert.

Diese systemische Entzündungsreaktion bei Adipositas hat ihren Ursprung vornehmlich im Fettgewebe, aber auch in der Leber, wo Immunzellen wie Makrophagen entzündliche Mediatoren produzieren [3]. Die Vergrößerung von Adipozyten bewirkt Stress in Zellorganellen wie dem endoplasmatischen Retikulum. Dadurch kommt es zur Sekretion von Zytokinen und Chemokinen, die Entzündungszellen anlocken. Makrophagen und T-Lymphozyten wandern ins Gewebe ein und produzieren in großem Ausmaß Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- (TNF-) α [2], die nicht nur lokal die Funktion von Adipozyten weiter beeinträchtigen, sondern über die Pfortader und den Kreislauf auch Auswirkungen auf Leber und viele andere Organe haben. Die Zytokine blockieren die Wirkung von Insulin, lösen also Insulinresistenz aus. Darüber hinaus liegen in Fettgewebe und Leber Entzündungszellen (Makrophagen, Kupffer-Zellen u. a.) und stoffwechselaktive Zellen (Adipozyten, Hepatozyten) direkt nebeneinander, so dass in diesen Organen die ungünstigen Wirkungen besonders ausgeprägt sind.

Auf der Suche nach Molekülen mit funktioneller Bedeutung für Entzündung und Insulinresistenz bei Adipositas haben wir entdeckt, dass das Glykoprotein Osteopontin im Fettgewebe adipöser Mäuse dramatisch hochreguliert ist, und auch in der Leber eine deutliche Mehrexpression aufweist [2]. Die Mehrexpression im Fettgewebe fand sich auch bei adipösen Patienten, woraus wir schlossen, dass diese Entdeckung von klini-

*) Übersetzer, modifizierter Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von American Diabetes Association aus Diabetes 2010; 59: 935–44.

Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Ao. Prof. Dr. Thomas Stulnig, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: thomas.stulnig@meduniwien.ac.at

scher Relevanz sein könnte. Die funktionelle Relevanz war zu diesem Zeitpunkt aber unklar.

Osteopontin (OPN) ist ein multifunktionelles Protein, das in zahlreichen Zellen wie Osteoklasten, Endothelzellen, Makrophagen, aber auch Hepatozyten exprimiert ist [4]. OPN induziert die Expression vieler inflammatorischer Zytokine und beeinflusst Migration von Monozyten/Makrophagen. OPN spielt in verschiedenen entzündlichen Krankheitsbildern wie Atherosklerose, rheumatoide Arthritis oder nicht-alkoholische Fettlebererkrankung eine entscheidende Rolle [4, 5]. Osteopontin steigert die Expression anderer Zytokine und Chemokine, wodurch dem Osteopontin eine Schlüsselrolle in der Adipositas-assoziierten Entzündung zukommen könnte. Wir untersuchten daher eine mögliche Bedeutung von Osteopontin, indem wir die Wirkung von Osteopontin durch einen neutralisierenden Antikörper aufhoben. Die folgenden beschriebenen Daten wurden im Journal *Diabetes* original publiziert [6].

■ Methoden

C57BL/6J-Mäuse wurden im Alter für 24 Wochen auf eine fettreiche Diät (HF, 60 kcal% Fett; n = 8/Gruppe) oder Standarddiät (NC; n = 5/Gruppe) gesetzt, um Adipositas zu induzieren bzw. um als dünne Kontrollen zu dienen. Am Ende der Fütterungsperiode wurden die Mäuse mit einem neutralisierenden Anti-Maus-OPN-IgG oder Kontrollantikörper für 5 Tage intravenös behandelt. Anschließend wurden Insulintoleranztests (ITT) durchgeführt. Zwei Tage später wurde Blut abgenommen und unmittelbar nach der Opferung der Tiere gonadales weißes Fettgewebe (GWAT) sowie Leber entnommen.

Glukose, Cholesterin, Triglyceride und freie Fettsäurekonzentrationen wurden in EDTA-Plasma mit automatisierten Analysegeräten gemessen. Zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Insulin, IL-6, TNF- α , Leptin, Adiponektin und Serum Amyloid P (SAP) wurden kommerziell erhältliche ELISA-Kits verwendet. Wir berechneten „homeostasis model assessment of insulin resistance“ (HOMA-IR) als Index für Insulinresistenz.

Für Immunhistochemie wurden Gefrierschnitte von GWAT und Leber angefertigt und Makrophagen mit F4/80-Antikörpern detektiert. Makrophagenanzahl im Fettgewebe und Leber wurde als Ratio zwischen F4/80-positiven Zellen und Gesamtkernen quantifiziert. Apoptotische Makrophagen wurden mit Fluorescein-In-Situ-Cell-Detection-Kit und F4/80-IgG parallel gefärbt und quantifiziert. Paraffinschnitte wurden von Lebergewebe angefertigt, pSTAT3 (Tyr 705) wurde detektiert, Bilder mit Zeiss AxioImager-Z1-Mikroskop und automatisiertem TissueFAXSTM-System aufgenommen und mittels HistoQuestTM-Software analysiert. Für die Analyse der c-Jun-NH₂-terminale Kinase- (JNK-) Aktivität im Fettgewebe wurden GWAT-Proben homogenisiert und Proteinextrakte hergestellt. Immunoblotanalysen wurden mit pJNK- (Thr-183, Tyr-185) und JNK-Protein-Antikörper durchgeführt.

Für Genexpressionsanalysen wurde RNA mittels TRIzol isoliert und cDNA mit Superscript-II-Reverse-Transkriptase hergestellt. mRNA-Expression wurde mit quantitativer Real-

time- (RT-) PCR durchgeführt und auf Ubiquitin-C-Expression normalisiert.

Statistische Berechnungen wurden anhand von zweiseitigem ungepaartem T-Test durchgeführt und ein P-Wert von $\leq 0,05$ als statistisch signifikant erachtet.

Diät-induzierte Insulinresistenz ist durch Antikörper-vermittelte OPN-Neutralisation reversibel

Mäuse in der Anti-OPN und Kontrollgruppe hatten vor und nach der Behandlung vergleichbares Körpergewicht. Bemerkenswerterweise führte die fünftägige OPN-Neutralisation mittels Antikörper zu einer signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität in adipösen Mäusen, wie im Rahmen des Insulintoleranztests durch stark verminderte Blutglukosekonzentrationen bei 60, 90 und 120 min deutlich wurde (Abb. 1). Dies wurde durch einen signifikant verminderten HOMA-Index – ein Maß für Insulinresistenz – untermauert (nicht gezeigt), während die Nüchternkonzentration an Glukose unverändert blieb. Bei dünnen Mäusen blieb die Insulinsensitivität unverändert, unabhängig davon, ob sie mit Anti-OPN- oder Kontrollantikörper behandelt wurden. Die Plasmakonzentration von Cholesterin, Triglyceriden, freien Fettsäuren, Adiponektin, Leptin, TNF- α and IL-6 waren zwischen den Genotypen ebenfalls unverändert. Diese Daten sprechen für eine Verbesserung der Insulinsensitivität in adipösen Mäusen durch OPN-Neutralisation.

OPN-Neutralisation hemmt die Makrophagenakkumulation in adipösem Fettgewebe

Um Mechanismen zu untersuchen, die der verbesserten Insulinsensitivität nach OPN-Neutralisation zugrunde liegen, studierten wir Fettgewebsentzündung und Makrophagenakkumulation. Die mRNA-Expression des Markophagenmarkers F4/80 (Gen: *Emr1*) war in adipösem Fettgewebe erhöht, allerdings führte OPN-Neutralisation zu einem Abfall der *Emr1*-Expression im Vergleich zum Kontrollantikörper. Die Anti-OPN-Behandlung reduzierte die Anzahl der Makrophagen im gonadalen weißen Fettgewebe (GWAT) adipöser Mäuse signifi-

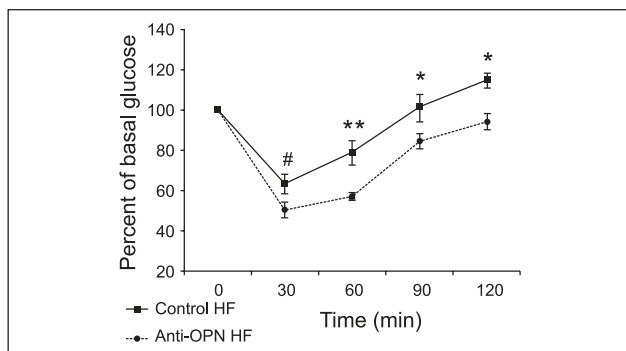


Abbildung 1: Neutralisation von Osteopontin verbessert die Insulinsensitivität im Insulintoleranztest ($\#p = 0,08$; $*p < 0,05$; $**p < 0,01$). © American Diabetes Association from Diabetes 2010; 59: 935–44. Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

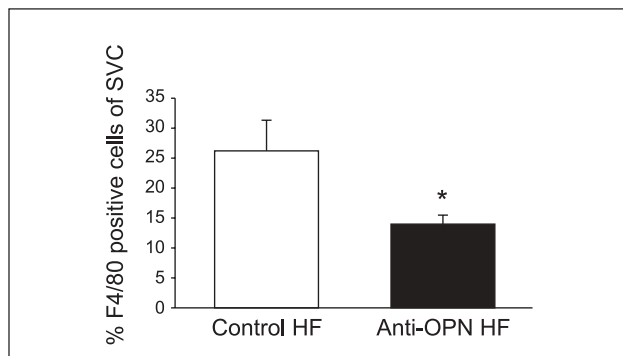


Abbildung 2: Die Makrophagenanzahl im adipösen Fettgewebe wird durch die Ausschaltung von Osteopontin reduziert ($p < 0,05$). © American Diabetes Association from Diabetes 2010; 59: 935–44. Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

fikant, wie mittels Immunhistochemie festgestellt wurde (Abb. 2). Die rasche Reduktion der Fettgewebsmakrophagen und die potenzielle antiapoptische Funktion von OPN veranlassten uns, Apoptose als Mechanismus für die Abnahme der Markophagenzahl nach Anti-OPN-Behandlung zu studieren. TUNEL-Färbungen auf GWAT-Gefrierschnitten zeigten tatsächlich, dass der Anteil der apoptotischen F4/80-positiven Zellen in Anti-OPN-behandelten Mäusen signifikant erhöht war (Abb. 3). Somit vermindert OPN-Neutralisation die Adipositas-induzierte Makrophagenakkumulation im Fettgewebe zumindest teilweise durch verstärkte Apoptose.

OPN-Neutralisation hemmt Adipositas-induzierte Fettgewebsentzündung

Um potenzielle Effekte der OPN-Neutralisation auf die inflammatorische Signaltransduktion zu untersuchen, analysierten wir die Aktivität von c-Jun-NH₂-terminale Kinasen (JNK) durch Bestimmung der JNK1- und JNK2-Phosphorylierung in GWAT. Eine Anti-OPN-Behandlung verminderte die JNK-Phosphorylierung im Fettgewebe adipöser, nicht jedoch dünner Mäuse. Weiters studierten wir die Genexpression der Adipokine IL-6, TNF- α , MCP-1 und IL-10 im GWAT. Während die IL-6-mRNA-Expression durch OPN-Neutralisation in adipösem Fettgewebe signifikant reduziert wurde, zeigten TNF- α , MCP-1 und IL-10 zumindest ähnliche Tendenz. Zusammenfassend sprechen diese Daten dafür, dass die OPN-Neutralisation entzündliche Veränderungen im Fettgewebe adipöser Mäuse blockiert.

Adipositas-induzierte hepatische Entzündung durch OPN-Neutralisation gesenkt

Da die Anti-OPN-Behandlung die Fettgewebsentzündung in adipösen Mäusen hemmte, interessierte uns, ob ähnliche Effekte auch auf die hepatische Entzündung existierten. Systemische Konzentrationen des Leber-Akutphase-Proteins Serum Amyloid P (SAP) waren in adipösen Kontrollmäusen deutlich erhöht, nicht jedoch in Anti-OPN-behandelten Tieren.

Die hepatische Genexpression der inflammatorischen Marker TNF- α und „transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) wurde durch OPN-Neutralisation signifikant gesenkt, während die

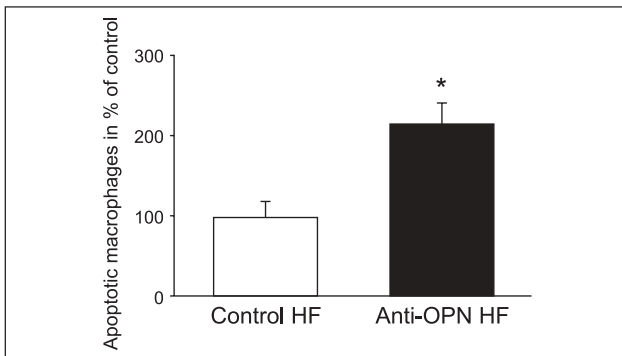


Abbildung 3: Die Neutralisation von Osteopontin verstärkt die Apoptose von Makrophagen im adipösen Fettgewebe (* $p < 0,05$). © American Diabetes Association from Diabetes 2010; 59: 935–44. Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Expression des antiinflammatorischen IL-10 deutlich erhöht war. Die Expression des Makrophagenmarkers F4/80 (Emr1) war in Anti-OPN-behandelten Lebern reduziert. Entsprechend zeigte sich ein Rückgang der Lebermakrophagenzahl, wie wir mittels Immunhistochemie feststellten. TUNEL-Färbungen zeigten, dass OPN-Neutralisation die hepatische Makrophagenapoptose in adipösen Mäusen ähnlich wie im Fettgewebe begünstigte. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Blockade der OPN-Wirkung hepatische Entzündung und Makrophagenakkumulation bei Adipositas hemmt.

■ Antikörper-vermittelte OPN-Neutralisation begünstigt STAT3-Aktivität

Hepatische STAT3-Signaltransduktion ist für physiologische Glukosehomeostase essenziell. Um zu untersuchen, ob OPN-Neutralisation STAT3-Aktivität bei Adipositas beeinflusst, studierten wir STAT3-Phosphorylierung in der Leber von Anti-OPN- und Kontroll-Ig-behandelten Mäusen. Die hepatische STAT3-Tyrosinphosphorylierung war durch OPN-Neutralisation deutlich erhöht.

■ OPN-Neutralisation vermindert hepatische Expression glukoneogenetischer Marker

STAT3 verstärkt die Insulinsignalwirkung durch Repression der Glykogensynthese Kinase-3 β (GSK-3 β). Hepatische GSK-3 β -mRNA-Expression war in adipösen Anti-OPN-behandelten Mäusen signifikant reduziert. Die glukoneogenetischen Enzyme Phosphoenolpyruvatcarboxykinase (PEPCK, Gen: Pck1) und Glukose-6-Phosphatase (G6P, Gen: G6pc), Marker der hepatischen Insulinresistenz, werden durch GSK-3 β reguliert. Die Genexpression beider glukoneogenetischer Enzyme war durch OPN-Neutralisation reduziert. Diese Daten deuten darauf hin, dass OPN hepatische Glukoneogenese fördert und somit zu Adipositas-induzierter Insulinresistenz beiträgt.

■ Diskussion

Aufgrund der steigenden Prävalenz der Adipositas sind neue therapeutische Strategien gefragt, um metabolische Kompli-

kationen wie Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes zu behandeln. Wir und andere haben kürzlich berichtet, dass OPN-Expression durch Adipositas in Mensch und Maus dramatisch hochreguliert wird [2, 7, 8]. Hier zeigen wir, dass Antikörper-vermittelte Neutralisation von OPN-Fettgewebe hepatische und systemische Entzündungen hemmt und die Insulinempfindlichkeit deutlich verbessert.

Die schädliche Wirkung von vermehrter OPN-Expression ist spezifisch für die Adipositas, da eine OPN-Neutralisation keine Auswirkung auf den Stoffwechsel dünner Mäuse hatte. Ähnlich zu unserer Studie in Mäusen zeigte die Behandlung mit einem anti-TNF- α -monoklonalen Antikörper eine rasche Verbesserung der Insulinempfindlichkeit in Patienten mit rheumatoider Arthritis [9]. Diese und unsere eigenen Daten deuten darauf hin, dass ein großes therapeutisches Potenzial in der Blockade von inflammatorischen Mediatoren, die Insulinresistenz und das metabolische Syndrom begünstigen, liegen könnte.

Adipositas-induzierte Insulinresistenz ist mit Makrophagenakkumulation im Fettgewebe assoziiert [10]. OPN spielt eine Rolle in der Makrophagenmigration und in Makrophagen-vermittelten entzündlichen Erkrankungen [11, 12]. Die Behandlung mit einem Anti-OPN-Antikörper senkte binnen 5 Tagen signifikant die Zahl der Fettgewebs- und Lebermakrophagen in adipösen Mäusen. Analog führte die Blockade des Chemokinrezeptors CCR2 innerhalb von 9 Tagen zu einer Reduktion der Fettgewebsmakrophagen [13]. Der Makrophagen-Turnover in murinem Fettgewebe scheint daher sehr hoch zu sein. Darüber hinaus zeigen wir hier, dass in Anti-OPN-behandelten Mäusen gesteigerte Apoptose zur Verminderung der Makrophagenanzahl beiträgt.

Fetteiche Diät führt zu einer Erhöhung inflammatorischer Genexpression und Aktivierung des JNK-Signalweges, was Insulinresistenz begünstigt [3, 14]. OPN-Neutralisation hemmt inflammatorische Signalwege, indem es IL-6 Expression, JNK1- und JNK2-Phosphorylierung in adipösem Fettgewebe reduziert.

Adipositas ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD), die mit hepatischer Insulinresistenz assoziiert ist [15, 16]. Makrophagen sind in der Leber die primäre Quelle für inflammatorische Zytokine, die an der Entstehung von Insulinresistenz und Steatose beteiligt sind [17]. Die Anti-OPN-Behandlung senkte die inflammatorische Genexpression von TNF- α und TGF- β in der Leber bei Adipositas, was sich mit Berichten deckt, die OPN als einen Entstehungsfaktor der Diät-induzierten NAFLD identifiziert haben [18, 19].

Insulinresistenz ist durch erhöhte Expression von Enzymen wie PEPCK und G6P charakterisiert, die wesentliche Schritte in der Glukoneogenese katalysieren [20]. STAT3 ist ein wichtiger Transkriptionsfaktor in der Regulation hepatischer Insulinempfindlichkeit, indem es GSK-3 β , PEPCK und G6P supprimiert [21–23]. Einerseits steigerte OPN-Neutralisation die STAT3-Aktivität *in vivo*, andererseits hemmte OPN-Stimulation die STAT3-Aktivität *in vitro*. Somit liefern wir einen Link zwischen OPN- und STAT3-Aktivität, was darauf hinweist,

dass mögliche positive Effekte der OPN-Neutralisation auf die Glukoneogenese STAT3 vermittelt sein könnten.

Die deutlich reduzierten Plasmakonzentrationen des klassischen murinen Entzündungsmarkers SAP in Anti-OPN-behandelten Mäusen sprechen für eine Abnahme der systemischen und hepatischen Entzündung nach OPN-Neutralisation bei Adipositas.

Unsere Studie weist damit auf eine entscheidende Rolle von OPN in der Adipositas-assoziierten Insulinresistenz hin, wobei zumindest 2 Organsysteme beteiligt zu sein scheinen. Einerseits vermindert eine OPN-Neutralisation Diät-induzierte Makrophagenakkumulation und inflammatorisches Signaling im Fettgewebe, andererseits dürfte OPN auch in der Makrophageninfiltration sowie STAT3-Signaltransduktion und Glukoneogenese in der Leber involviert sein. Zusammenfassend hemmt die OPN-Neutralisation die Adipositas-induzierte Entzündung und Insulinresistenz. Die Ausschaltung der OPN-Wirkung könnte somit eine völlig neue therapeutische Strategie zur Behandlung metabolischer und kardiovaskulärer Komplikationen bei Adipositas darstellen.

Relevanz für die Praxis

- Die Entzündungsreaktion bei Adipositas ist ein wichtiger Faktor für die Entwicklung von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen.
- Osteopontin trägt wesentlich zur Adipositas-induzierten Entzündung in Fettgewebe und Leber bei.
- Die Neutralisation von Osteopontin vermindert die Entzündungsreaktion und verbessert die Insulinwirkung in adipösen Mäusen.
- Die Ausschaltung der Osteopontin-Wirkung könnte ein neuer Ansatzpunkt für wirksame Strategien gegen die Komplikationen der Adipositas einschließlich des Typ-2-Diabetes darstellen.

Literatur:

1. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 4–12.
2. Kiefer FW, Zeyda M, Todoric J, et al. Osteopontin expression in human and murine obesity: extensive local up-regulation in adipose tissue but minimal systemic alterations. *Endocrinology* 2008; 149: 1350–7.
3. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860–7.
4. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, et al. Osteopontin – a molecule for all seasons. *Q J Med* 2002; 95: 3–13.
5. Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. *Trends Cell Biol* 2006; 16: 79–87.
6. Kiefer FW, Zeyda M, Gollinger K, et al. Neutralization of osteopontin inhibits obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Diabetes* 2010; 59: 935–46.
7. Gomez-Ambrosi J, Catalan V, Ramirez B, et al. Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3719–27.
8. Nomiya T, Perez-Tilve D, Ogawa D, et al. Osteopontin mediates obesity-induced adipose tissue macrophage infiltration and insulin resistance in mice. *J Clin Invest* 2007; 117: 2877–88.
9. Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 83–6.
10. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796–808.
11. Standal T, Borsset M, Sundan A. Role of osteopontin in adhesion, migration, cell survival and bone remodeling. *Exp Oncol* 2004; 26: 179–84.
12. Xu G, Sun W, He D, et al. Overexpression of osteopontin in rheumatoid synovial mononuclear cells is associated with joint inflammation, not with genetic polymorphism. *J Rheumatol* 2005; 32: 410–6.
13. Weisberg SP, Hunter D, Huber R, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest* 2006; 116: 115–24.
14. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, et al. The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). *J Biol Chem* 2000; 275: 9047–54.
15. Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 221–9.
16. Yeh MM, Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Pathol* 2007; 128: 837–47.
17. De Taeye BM, Novitskaya T, McGuinness OP, et al. Macrophage TNF-alpha contributes to insulin resistance and hepatic steatosis in diet-induced obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E713–25.
18. Sahai A, Malladi P, Melin-Aldana H, et al. Upregulation of osteopontin expression is involved in the development of nonalcoholic steatohepatitis in a dietary murine model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G264–73.
19. Sahai A, Malladi P, Pan X, et al. Obese and diabetic db/db mice develop marked liver fibrosis in a model of nonalcoholic steatohepatitis: role of short-form leptin receptors and osteopontin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G1035–43.
20. Sun Y, Liu S, Ferguson S, et al. Phosphoenolpyruvate carboxykinase overexpression selectively attenuates insulin signaling and hepatic insulin sensitivity in transgenic mice. *J Biol Chem* 2002; 277: 23301–7.
21. Inoue H, Ogawa W, Ozaki M, et al. Role of STAT-3 in regulation of hepatic gluconeogenic genes and carbohydrate metabolism in vivo. *Nat Med* 2004; 10: 168–74.
22. Lochhead PA, Coghlan M, Rice SQ, et al. Inhibition of GSK-3 selectively reduces glucose-6-phosphatase and phosphatase and phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression. *Diabetes* 2001; 50: 937–46.
23. Moh A, Zhang W, Yu S, et al. STAT3 sensitizes insulin signaling by negatively regulating glycogen synthase kinase-3 beta. *Diabetes* 2008; 57: 1227–35.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)