

Maximilian Hubertus von Eynatten

Dr. med.

## **Lipoprotein Lipase als mögliches Bindeglied zwischen Adiponektin, Dyslipidämie und Arteriosklerose**

Geboren am 7.8.1974 in Konstanz

Staatsexamen am 21.5.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Klaus A. Dugi

Adiponektin ist ein Plasmaprotein, das ausschließlich in Adipozyten exprimiert wird. Hypoadiponektinämie ist assoziiert mit einem Lipidprofil erniedrigten HDL-Cholesterins und erhöhter Plasmatriglyzeride, wie es sich typischerweise auch bei Patienten mit LPL-Defizienz wieder finden lässt. Die kausalen Zusammenhänge zwischen erniedrigten Plasmaspiegeln für Adiponektin und den damit assoziierten Fettstoffwechselveränderungen sind jedoch noch unbekannt. Kürzlich wurden dramatisch erhöhte LPL-Aktivitäten im Fettgewebe von Mäusen berichtet, die erhöhte Plasmakonzentrationen für Adiponektin aufwiesen.

Dyslipidämie ist der bedeutendste Risikofaktor der Arteriosklerose. Die LPL besitzt eine zentrale Rolle im Lipidstoffwechsel und erniedrigte Plasma-Aktivität dieses Enzyms ist im Zusammenhang mit pro-atherogenen Veränderungen des Lipidprofils beschrieben worden und kann zu einem vorzeitigen Auftreten einer Arteriosklerose führen. Der Frage einer möglichen Regulation der LPL durch Adiponektin kommt eine große klinische Bedeutung zu, verspricht dies doch einen entscheidenden Einblick in die Ätiologie der Hyperlipidämie und damit der Arteriosklerose bei Patienten mit erniedrigten Adiponektin-Plasmaspiegeln.

Ziel der hier präsentierten Studie war es, zu untersuchen, ob es eine Assoziation zwischen den Plasmaspiegeln für Adiponektin und der LPL-Aktivität, sowie LPL-Konzentration im Postheparinplasma von humanen Probanden gibt. Da Insulinresistenz und Inflammation entscheidende Determinanten der LPL-Expression

sind, wurden diese Zusammenhänge in zwei unabhängigen Patientenkollektiven ebenfalls untersucht.

Plasma-Adiponektin und LPL im Postheparinplasma wurden in 206 nichtdiabetischen Männern und einer zweiten Gruppe, bestehend aus 110 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus analysiert. Die Parameter wurden korreliert mit Markern der systemischen inflammatorischen Aktivität (hs-CRP) und der Insulinresistenz (HOMA-IR).

Nicht-diabetische Patienten mit erniedrigten Plasma-Adiponektin hatten eine geringere LPL-Aktivität ( $r = 0,42$ ,  $P < 0,0001$ ) und LPL-Konzentration ( $r = 0,31$ ,  $P < 0,0001$ ). Multivariate Analysen zeigten, dass Adiponektin der stärkste, unabhängige Einflussfaktor sowohl für LPL-Aktivität ( $P < 0,005$ ), als auch für LPL-Konzentration ( $P < 0,03$ ) war. Diese Ergebnisse waren unabhängig von dem Einfluss der systemischen Inflammation und der Insulinresistenz. Die beobachtete Assoziation zwischen Plasma-Adiponektin und LPL-Aktivität ( $r = 0,37$ ,  $P < 0,0001$ ) und LPL-Konzentration ( $r = 0,42$ ,  $P < 0,0001$ ) wurde in der zweiten Gruppe der Patienten mit Typ 2 Diabetes bestätigt.

Diese Ergebnisse zeigen, dass eine geringe Postheparinplasma LPL-Aktivität und LPL-Konzentration mit erniedrigten Plasma-Adiponektin assoziiert ist, und zwar unabhängig von dem Einfluss systemischer Inflammation und Insulinresistenz. Diese Studie ist die erste, die eine direkte Assoziation zwischen Adiponektin und einem Schlüsselenzym im Lipoproteinstoffwechsel zeigt. Dies legt einen unmittelbaren Effekt des Adiponektins auf die Konzentration der Lipoproteine im Plasma via LPL nahe.

Frühere Studien waren davon ausgegangen, dass die bei erhöhten Adiponektinspiegeln beobachtete Verbesserung des Lipidprofils durch eine gesteigerte  $\beta$ -Oxidation im Muskel und durch Hemmung der Glukoneogenese der Leber zu erklären sei. Dies würde jedoch nur sekundär zu den beschriebenen Veränderungen im Lipidprofil führen. Die LPL hat entscheidenden Einfluss auf die Plasmakonzentration verschiedener Lipoproteine. Erhöhte Aktivität dieses Enzyms

führt zu einer anti-atherogenen Konstellation des Lipidprofils und beeinflusst das kardiovaskuläre Risiko der Patienten somit auf direkte Weise.

Adiponektin besitzt eine Vielzahl protektiver Fähigkeiten und ist u.a. günstig mit Insulinresistenz, Inflammation und KHK assoziiert. Ein entscheidender Faktor dieser positiven Beziehungen ist die Beobachtung eines anti-atherogenen Lipidprofils bei Patienten mit erhöhten Adiponektinspiegeln. Die Ergebnisse der hier präsentierten Studie zeigen, dass die LPL vermutlich ein bisher fehlendes Bindeglied in der adipovaskulären Achse zwischen Adiponektin, Dyslipidämie und Arteriosklerose darstellt.