

5. Zusammenfassung

Die Inzidenz des metabolischen Syndroms nimmt in den Industrieländern aufgrund von Fehlernährung und körperlicher Inaktivität immer mehr zu. Es umfasst eine Anhäufung verschiedener, sich gegenseitig verstärkender Erkrankungen und Risikofaktoren, die meist gemeinsame Ursachen teilen. Ein wichtiger pathogenetischer Faktor des metabolischen Syndroms ist die Insulinresistenz, welche meist als Folgeerkrankung einer erhöhten Fettleibigkeit auftritt.

Die AT1-Antagonisten stellen die jüngste Gruppe von Antihypertensiva dar, deren Effizienz und Nebenwirkungsarmut in den letzten Jahren in großen klinischen Studien überprüft wurde. Ein weiteres, wichtiges Ergebnis dieser Erhebungen war eine Senkung der Inzidenz von neu auftretendem Diabetes Typ 2 in den mit AT1-Antagonisten behandelten Patienten, deren Ursache und Mechanismus noch unklar ist.

Adiponektin ist ein erst in den letzten Jahren entdecktes Adipozytokin, welches nicht nur stark mit der Insulinsensitivität korreliert, sondern dessen Gabe in mehreren Tiermodellen der Insulinresistenz sogar eine Insulinsensitivierung hervorrief.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, welchen Einfluss AT1-Antagonisten auf die Adiponektinexpression besitzen und ob der in den klinischen Studien registrierte positive Effekt dieser Antihypertensiva auf die Insulinsensitivität über eine Modulation dieses Adipozytokins erreicht wird.

Mit dem zur Klärung dieser Fragen herangezogenen, murinen 3T3-L1 Adipozytenmodell zur Untersuchung des Einflusses des RAS auf die Adiponektinexpression *in-vitro* konnte zunächst eine AT2R-vermittelte Induktion der Adiponektin-Proteinexpression durch Ang II gefunden werden.

Weitere Experimente zeigten, dass bestimmte AT1-Antagonisten, von denen wir kürzlich deren PPAR γ -aktivierenden Eigenschaften ermitteln konnten, eine noch stärkere und vom Ang II und dem AT1R völlig unabhängige Stimulierung der Adiponektin-Proteinexpression verursachten.

Versuche mit verschiedenen PPAR γ -aktivierenden und nicht -aktivierenden AT1-Antagonisten sowie mit dem PPAR γ -Antagonisten GW 9662 enthüllten, dass auch die hier gefundene verstärkte Stimulation der Adiponektin-Proteinexpression PPAR γ -vermittelt ist.

Interessanterweise konnte die gefundene Stimulation auf transkriptioneller Ebene nicht bestätigt werden und deutete somit auf einen post-transkriptionellen Mechanismus der Adiponektininduktion hin.

Die Analyse der zellulären Adiponektindepletion in Anwesenheit des Proteinsynthese-Inhibitors Cycloheximid zeigte, dass durch Irbesartanbehandlung die zelluläre Verarmung an Adiponektin aufgehalten werden kann, was einen Rückschluß auf eine inhibitorische Wirkung des AT1-Antagonisten bezüglich der Adiponektindegradation zuließ.

Inhibitoren des bedeutendsten Proteindegradationsweges in Eukaryoten, des Ubiquitin-Proteasom-Systems, bewirkten wie Irbesartan eine Aufrechterhaltung der zellulären Adiponektinspiegel und ließen damit erstmalig auf einen Abbau des Adipozytokins über diesen Mechanismus schließen. Auch die Irbesartanvermittelte Aufrechterhaltung der Adiponektin-Proteinexpression machte die

Inhibition dieses System als Ursache wahrscheinlich. Die Aktivität des zentralen Proteasompartikels konnte jedoch durch Irbesartan nicht eingeschränkt werden und ließ damit eine Interferenz an einer anderen Stelle der Degradationskaskade vermuten.

Die *in-vitro* gefundenen Erkenntnisse über die Modulation des Adiponektins durch PPAR γ -aktivierende AT1-Antagonisten wurden des Weiteren in einem Rattenmodell der Insulinresistenz, nämlich dem der adipösen *fa/fa* ZF-Ratte, überprüft. Eine 3-wöchige Behandlung mit Irbesartan konnte Parameter der Insulinsensitivität deutlich verbessern, was mit einer Aufrechterhaltung der Adiponektin-Plasmaspiegel gegenüber einer signifikanten Senkung in den Kontrolltieren assoziiert war.

Ex-vivo Studien konnten außerdem die PPAR γ -vermittelte Induktion der Adiponektinexpression durch Irbesartan gegenüber den nicht-PPAR γ -aktivierenden AT1-Antagonisten auch direkt im Fettgewebe der Ratte nachweisen.

Zuletzt wurde die fettgewebsspezifische Verteilung des Adiponektins untersucht. Die Analysen konnten keinen Unterschied zwischen der Expression in einem viszeralen Fettdepot gegenüber der im subkutanen Fettgewebe feststellen. Dafür wurde interessanterweise eine deutlich geringere Expression im perikardialen Fettgewebe beobachtet. Das daraufhin untersuchte Myokard der Tiere lieferte einen ersten Beweis für die Präsenz von Adiponektin im Herzgewebe, dessen Konzentration zudem noch sehr eng mit der im umliegenden perikardialen Fettgewebe korrelierte. Diese Ergebnisse ließen den Schluß zu, dass das Adiponektin im perikardialen Fettgewebe womöglich ins Myokard gelangt und dort als Adipozytokin bestimmte Wirkungen hervorruft und ebneten den Weg für zukünftige Arbeiten, die sowohl den Weg des Adiponektins ins Myokard als auch dessen dortige Funktion aufklären könnten.

Die im Rahmen dieser Dissertation vorgestellten Ergebnisse lieferten wichtige Erkenntnisse bezüglich der RAS- und PPAR γ -vermittelten Modulation des Adipozytokins Adiponektin und wiesen somit auf einen möglichen Mechanismus der, in klinischen Studien festgestellten, insulinsensitivierenden Eigenschaften einiger AT1-Antagonisten hin.

Diese Arbeit liefert außerdem Ansätze zur Entwicklung neuer AT1-Antagonisten, die durch gleichzeitige AT1R-Blockade und verstärkte PPAR γ -aktivierende Wirkung sowohl antihyperton als auch insulinsensitivierend wirken und damit zukünftig eine bessere therapeutische Alternative für die Behandlung des metabolischen Syndroms darstellen könnten.