



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –  
Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Tel: 0211 / 600 692 - 0 Fax: 0211 / 600 692 - 10 E-Mail: info@dgk.org  
Pressestelle: Tel: 0211 / 600 692 - 61 Fax: 0211 / 600 692 - 67 E-Mail: presse@dgk.org

**Pressemitteilung**

*Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 03/2008*

## **Aggregation und Leptin-Responsivität menschlicher Thrombozyten bei Adipositas**

**Prof. Dr. Katrin Schäfer et al., Göttingen**

**Donnerstag, 27. März 2008 (Saal 8), 8 – 9.30 Uhr**

Adipositas ist durch ein vermehrtes Körpergewicht bei gleichzeitig erhöhten Plasmaspiegeln des Appetit senkenden Hormons Leptin charakterisiert, vermutlich auf dem Boden einer so genannten Leptinresistenz im zentralen Nervensystem (ZNS). Experimentelle Untersuchungen haben ergeben, dass das Adipozytenhormon Leptin die Thrombozytenaggregation *in vitro* verstärkt und die Thrombosebildung nach arterieller Verletzung im Mausmodell fördert. Auch klinische Studien deuten darauf hin, dass erhöhte Leptinspiegel einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellen. Bisher unbeantwortet blieben jedoch die Fragen, ob ein Zusammenhang zwischen Leptin in der Zirkulation und dem Ausmaß der Plättchenaggregation besteht und insbesondere, wie Thrombozyten – also Zellen außerhalb des ZNS – auf chronisch erhöhte endogene Leptinspiegel reagieren.

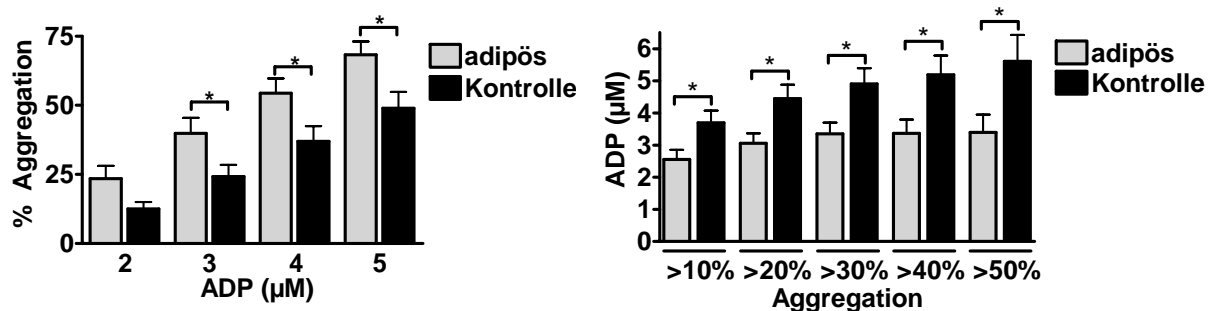
In Zusammenarbeit mit der Adipositas-Ambulanz der Universitätsmedizin Göttingen untersuchten wir in der vorliegenden Studie zunächst die Aggregation von Thrombozyten im plättchenreichen Plasma adipöser Spender ( $n = 40$ ; Body-Mass-Index  $41,6 \pm 1,1 \text{ kg/m}^2$ ; Plasma-Leptin  $49,7 \pm 3,4 \text{ ng/ml}$ ) im Vergleich zu normalgewichtigen Probanden ( $n = 36$ ; BMI  $23,3 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$ ; Plasma-Leptin  $6,5 \pm 0,7 \text{ ng/ml}$ ). Beide Gruppen wiesen keine Unterschiede in Bezug auf Geschlecht, Alter und Lipidprofil auf. Thrombozyten adipöser Spender zeigten eine stärkere Responsivität auf ADP. Die ADP-Konzentration, mit der ein bestimmtes prozentuales Ausmaß der Plättchenaggregation erreicht werden konnte, war bei adipösen Spendern stets signifikant niedriger als bei der normalgewichtigen Kontrollgruppe.

Um den Zusammenhang zwischen den endogenen zirkulierenden Leptinspiegeln und dem Ausmaß der Plättchenaggregation nach ADP-Stimulation zu untersuchen, führten wir bivariable Korrelationsanalysen durch. Wie erwartet korrelierten Leptin-Plasmaspiegel signifikant mit dem Body-Mass-Index ( $P < 0,001$ ), aber auch mit hoch-sensitivem CRP im Plasma ( $P < 0,001$ ). Darüber hinaus fanden wir, dass Plasma-Leptin signifikant mit dem Ausmaß der Aggregation nach Stimulation mit 3, 4 oder 5  $\mu\text{M}$  ADP korrelierte ( $P = 0,033$ ,  $P = 0,006$  oder  $P = 0,004$ ).

Außerdem fanden wir, dass die endogenen Leptinspiegel signifikant höher waren bei Probanden, deren Thrombozyten nach ADP-Stimulation eine Aggregation von mehr als 30 Prozent ( $41,3 \pm 6,5$  ng/ml) oder 40 Prozent ( $43,5 \pm 8,7$  ng/ml) aufwiesen im Vergleich zu jenen mit weniger als 30 Prozent ( $18,6 \pm 4,4$  ng/ml;  $P < 0,008$ ) oder 40 Prozent ( $24,2 \pm 4,5$  ng/ml;  $P = 0,034$ ). Mittels univariabler linearer Regressionsanalyse konnte ebenfalls ein signifikanter Einfluss der Plasma-Leptinkonzentration auf die Stärke der Thrombozytenaggregation bei  $4 \mu\text{M}$  ADP ( $P = 0,026$ ) nachgewiesen werden, während andere, mit Übergewicht assoziierte Veränderungen wie Body-Mass-Index ( $P = 0,097$ ) oder hsCRP, im Plasma ( $0,934$ ) keinen Einfluss hatten. Wir konnten somit feststellen, dass Thrombozyten von stark übergewichtigen Personen verstärkt auf den Plättchenagonisten ADP reagierten und dass das Ausmaß der Plättchenaggregation mit der Höhe der zirkulierenden Leptinspiegel korrelierte.

Darüber hinaus untersuchten wir, ob adipöse Spender zusätzlich zur zentralen Leptinresistenz auch eine „periphere“ Leptinresistenz aufweisen. Exogene Stimulation von Thrombozyten mit Leptin steigerte die ADP-induzierte Aggregation bei Thrombozyten von adipösen und normalgewichtigen Spendern gleichermaßen, und es fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich der Leptin-induzierten Phosphorylierung der Signaltransduktionsmoleküle Jak2 und Stat3 in Thrombozyten. Auch die Expression potenzieller Mediatoren einer Leptinresistenz (SOCS3 und PTP1B) war vergleichbar in den Thrombozyten adipöser und normalgewichtiger Spender.

Zusammenfassend weisen unsere Ergebnisse somit auf eine verstärkte ADP-induzierte Aggregation von Thrombozyten adipöser Spender hin, die zumindest teilweise auf eine erhöhte Leptin-Plasmakonzentration zurückzuführen sein könnte. Es bestehen außerdem keine Hinweise auf eine Leptinresistenz von Thrombozyten bei Adipositas. Somit kann die Hyperleptinämie zum erhöhten Thromboserisiko bei Adipositas beitragen.



Beide Gruppen wiesen keine Unterschiede in Bezug auf Geschlecht, Alter und Lipidprofil auf. Thrombozyten adipöser Spender zeigten eine stärkere Responsivität auf ADP (links). Die ADP-Konzentration, mit der ein bestimmtes, prozentuales Ausmaß der Plättchenaggregation erreicht werden konnte, war bei adipösen Spendern stets signifikant niedriger als bei der normalgewichtigen Kontrollgruppe (rechts).