



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: Pressetext DGK 03/2008*

## **Auswirkungen von Adipositas und Gewichtsreduktion auf die funktionellen Eigenschaften endothelialer Progenitorzellen**

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

**Freitag, 28. März 2008 (Saal 3), 8.30 – 10 Uhr**

Experimentelle und klinische Studien belegen vielfach die positiven Eigenschaften Endothelialer Progenitorzellen (EPC) im kardiovaskulären System. Im Mausmodell beschleunigen EPC beispielsweise die Re-Vaskularisation nach Ischämie oder die Re-Endothelialisierung nach Endothelverletzung und somit den kardiovaskulären Wundheilungsprozess. Klinische Studien konnten darüber hinaus zeigen, dass die Zahl zirkulierender EPC mit einer reduzierten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert ist und dass die funktionelle Kapazität der EPC invers mit dem Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren wie beispielsweise Nikotinkonsum, Diabetes mellitus oder Hypertonie korrelieren. Die Bedeutung des kardiovaskulären Risikofaktors Adipositas für die Funktion von EPC wurde bisher jedoch noch nicht systematisch untersucht.

In der vorliegenden Studie wurden – in Zusammenarbeit mit der Adipositas-Ambulanz der Universitätsmedizin Göttingen – EPC aus der mononukleären Zellfraktion von 30 stark übergewichtigen Probanden (Gewicht:  $127,9 \pm 27,8$  kg; Body-Mass-Index:  $43,9 \pm 7,9$  kg/m<sup>2</sup>) über sieben Tage kultiviert und mit EPC von 21 Normalgewichtigen (Gewicht:  $68,9 \pm 9,8$  kg; BMI:  $21,8 \pm 2,0$  kg/m<sup>2</sup>) verglichen. Probanden mit Glukoseintoleranz, Diabetes mellitus Typ II oder kardiovaskulären Vorerkrankungen, also Faktoren, für die ein ungünstiger Effekt auf die Zahl und Funktion von EPC gezeigt werden konnte, wurden von den Untersuchungen ausgeschlossen. Wie erwartet wiesen übergewichtige Probanden deutlich erhöhte Plasmaspiegel an Leptin ( $P = 0,0015$ ) und C-reaktivem Protein ( $P = 0,0003$ ) im Vergleich zu Normalgewichtigen auf. Nach sieben Tagen in Kultur konnten weniger acLDL-, Lectin-doppeltpositive EPC bei Übergewichtigen gewonnen werden ( $P = 0,02$  vs. Normalgewichtige). EPC übergewichtiger Personen zeigten zudem eine reduzierte Adhäsion an die Matrixproteine Fibronektin ( $P < 0,01$ ) und Vitronektin ( $P < 0,05$ ), die sich nach Verletzung und Plättchenaktivierung in der Gefäßwand anhäufen. Außerdem wiesen EPC übergewichtiger Probanden eine verminderte Integration in Netzwerke differenzierter Endothelzellen im Matrigel-Angiogenese-Assay auf ( $P < 0,001$ ) und reagierten, im Gegensatz zu normalgewichtigen EPC, nicht auf eine Stimulation mit Vascular-Endothelial-Growth-Factor (VEGF).

Hinsichtlich möglicher Mechanismen der positiven Wirkung von EPC im Rahmen kardiovaskulärer Wundheilungsprozesse wird eine mögliche parakrine Stimulation durch Sekretion von Wachstumsfaktoren und Zytokinen diskutiert. In diesem Zusammenhang ergab ein 24-stündiger Austausch konditionierten Mediums eine signifikant reduzierte stimulatorische Wirkung des Mediums Übergewichtiger auf EPC normalgewichtiger Probanden im Matrigel-Angiogenese-Assay ( $P < 0,001$ ). Andererseits ließ sich die reduzierte Integration übergewichtiger EPC in Endothelzellnetzwerke nicht durch konditioniertes Medium Normalgewichtiger kompensieren ( $P = \text{n.s.}$ ). Diese Befunde deuten darauf hin, dass nicht nur die parakrine Sekretion, sondern auch die Empfindlichkeit gegenüber Zytokinen oder Wachstumsfaktoren bei übergewichtigen EPC gestört sein könnte. Weiterführende Untersuchungen ergaben eine reduzierte Konzentration vom Stromal-Cell-Derived-Factor (SDF)- $1\alpha$  im konditionierten Medium von EPC Übergewichtiger im Vergleich zu dem von Normalgewichtigen ( $P < 0,05$ ) sowie eine verminderte Expression seines Rezeptors CXCR4 auf der Oberfläche von EPC übergewichtiger Probanden ( $P < 0,05$ ). SDF- $1\alpha$  spielt eine entscheidende Rolle für die Einwanderung (Homing) hämatopoetischer Vorläuferzellen in ischämische Areale und Gefäßläsionen. Dass diese Befunde auch funktionell von Bedeutung sind, lässt die reduzierte migratorische Aktivität übergewichtiger EPC gegen SDF- $1\alpha$  im Vergleich zu denen normalgewichtiger Probanden vermuten ( $P < 0,05$ ). Zusammenfassend deuten unsere Ergebnisse somit auf eine verminderte Potenz sowohl der parakrinen Funktion als auch der Responsivität von EPC bei starker Adipositas hin.

Ein erneuter Vergleich der funktionellen Eigenschaften von EPC nach signifikantem Gewichtsverlust (auf  $97,1 \pm 13,7$  kg;  $P = 0,002$  im Vergleich zum Gewicht bei Beginn der Studie) ergab nicht nur eine signifikante Reduktion der Plasmaspiegel von Leptin und CRP, sondern auch eine Normalisierung der adhäsiven Eigenschaften, der integratorischen Potenz von EPC in Endothelzellnetzwerke und der SDF- $1\alpha$ -Sekretion.

Zusammenfassend weisen unsere Daten auf den ungünstigen Einfluss starken Übergewichts auf die funktionellen Eigenschaften von EPC unabhängig vom Vorkommen anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren hin und heben zudem die positiven Auswirkungen einer Gewichtsreduktion hervor.

**Abbildung: Ein erneuter Vergleich der funktionellen Eigenschaften von EPC nach signifikantem Gewichtsverlust ergab nicht nur eine signifikante Reduktion der Plasmaspiegel von Leptin und CRP, sondern auch eine Normalisierung der adhäsiven Eigenschaften, der integratorischen Potenz von EPC in Endothelzellnetzwerke und der SDF- $1\alpha$ -Sekretion.**

