



Gefäßkrankheiten: Fischöl und Bewegung helfen

von Ingrid
Fleming

Entscheidend ist der Fettstoffwechsel – auch bei Diabetes

Fettleibigkeit, Bluthochdruck, erhöhte Blutfettwerte und Insulin-Resistenz – diese als »Metabolisches Syndrom« bezeichnete Kombination von Risikofaktoren ist auch als »tödliches Quartett« bekannt. Typ-II-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die Folge. Doch wie hängen diese auf den ersten Blick recht unterschiedlichen Phänomene zusammen?



ECCPS
EXCELLENCE CLUSTER
CARDIO-PULMONARY
SYSTEM

Neuere Untersuchungen zeigen,
dass Diabetes und ein gestörter
Fettstoffwechsel mehr gemeinsam
haben, als man bisher annahm.

In den meisten Ländern mit einem westlichen Lebensstil haben Übergewicht (Adipositas) und Typ-II-Diabetes inzwischen epidemische Ausmaße erreicht. Beispielsweise sind in Deutschland aktuell mehr als 14 Prozent der Erwachsenen und 12 Prozent der Kinder zwischen 11 und 15 Jahren betroffen.^{1/1} Trotz der großen Bedeutung dieser Wohlstandserkrankungen weiß man bisher nur wenig über die Ursachen der Stoffwechsellage auf der Ebene von Zellen und Blutgefäßen. Im Exzellenzcluster »Herz-Lungen-System« untersuchen wir deshalb Veränderungen, die bei Adipositas und Diabetes im Fettgewebe auftreten, sowie die veränderte Funktion der Zellen der Bauchspei-

cheldrüse und der Immunabwehr. Unser Ziel ist es, die spezifischen Veränderungen zu erkennen und eine Verbindung zu der Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen herzustellen.

Wenn es um die Behandlung von Typ-II-Diabetes geht, richten wir unsere Aufmerksamkeit für gewöhnlich auf Zucker und Insulin. Dabei stellen Übergewicht und Bewegungsmangel ein viel höheres Krankheitsrisiko dar. Das eigentliche Problem ist nämlich der Fettstoffwechsel. Chronische »Überernährung« – ein Zustand, in dem wir deutlich mehr Kalorien zu uns nehmen, als wir verbrauchen – erhöht die Konzentration freier Fettsäuren im Blut, und es bildet sich mehr Fettgewebe. Kritisch wird es, wenn die Fettzellen (Adipozyten) beginnen, sich zu vergrößern, weil ihre Speicherkapazität überschritten ist. Im Fettgewebe kann nun ein lokaler Sauerstoffmangel entstehen, der eine Entzündungsreaktion hervorruft. Dieser Prozess hemmt wiederum die Signalwege des Insulins. Obwohl also genügend Insulin da ist, kann es nicht mehr dafür sorgen, dass Zucker in ausreichendem Maße in die Adipozyten transportiert wird. Deshalb bezeichnet man die Fettzellen auch als Insulin-resistent. Die Produktion freier Fettsäuren in diesen Zellen wird jedoch nicht vollständig unterdrückt, so dass weiterhin freie Fettsäuren freigesetzt werden und sich als Fettschicht im Bauch oder in lebenswichtigen Organen ablagern.

Das geschieht so lange, bis eine »Fettvergiftung« (Lipotoxizität) auftritt: Fettsäuren stören dann die normalen Signalwege der Zellen, und eine resultierende Fehlfunktion kann zum Zelltod durch Apoptose führen. Sowohl Untersuchungen am Menschen als auch an Tiermodellen belegen, dass die Ansammlung von Fetten im Herzen, in den Skelettmuskeln, der Bauchspeicheldrüse, der Leber und den Nieren eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Herzversagen, Fettleibigkeit und Diabetes spielt.

Fettstoffwechsel, Diabetes und Gefäßschäden

Zu hohe Cholesterinwerte gelten als ein Risikofaktor für Schäden der Blutgefäße. Um durch Medikamente möglichst wirkungsvoll eingreifen zu können, ist es wichtig, die Schritte der Biosynthese des Cholesterins in der Leber zu verstehen. Dabei bestimmt ein Enzym maßgeblich die Geschwindigkeit der Cholesterin-Synthese: die HMGCoA(3-Hydroxy 3-Methylglutaryl Coenzym A)-Reduktase. Medikamente zur Hemmung dieses Enzyms werden bereits vielfach zur Therapie angewendet.

Doch wie hängen erhöhte Blutfettwerte und Gefäßerkrankungen auf zellulärer Ebene zusammen? Um diese Frage beantworten zu können, lohnt es sich, die AMP(Adenosin Monophosphat)-aktivierte Protein kinase (AMPK) zu untersuchen, denn sie hemmt die HMGCoA-Reduktase. Wie der Name schon sagt, wird die AMPK aktiviert, wenn die Konzentration von AMP steigt. Dieses Abbauprodukt der zellulären Energiegewinnung aus ATP (Adenosin Triphosphat) fällt umso mehr an, je höher die Stoffwechselaktivität der Zellen ist. Da infolgedessen die Aktivität der AMPK steigt, wird diese auch als »Stoffwechsel-empfindliche Kinase« bezeichnet. Ihre Aktivierung leitet die notwendigen Schritte zur Energieerhaltung in der Zelle ein und

beeinflusst die Anzahl und Funktion der Mitochondrien, in denen ATP aus AMP gebildet wird.

Das wissenschaftliche Interesse an der AMPK nahm schlagartig zu, als eine Studie an Mäusen zeigte, dass diese Kinase auch eine wesentliche Rolle bei der Ausbildung einer generellen Insulin-Resistenz spielt. Entscheidend hierfür ist insbesondere eine strukturelle Untereinheit der Proteinkinase, die AMPKa2-Untereinheit. Einige weitere wissenschaftliche Befunde deuten nun darauf hin, dass eine Aktivierung der AMPK eine Gefäßschädigung und Herz-Kreislauf-Erkrankung bei Patienten mit Metabolischem Syndrom vermeiden kann.^{12/} Dies haben wir im Exzellenzcluster und im Rahmen des Sonderforschungsbereichs »Endothelial Signaling and Vascular Repair« genauer untersucht. Wir konnten zeigen, dass ein erhöhter Blutfluss, beispielsweise durch Bewegung und sportliche Aktivität hervorgerufen, eine protektive Wirkung auf das Gefäßsystem hat. Die AMPK wird durch den erhöhten Blutfluss in der Gefäßwand aktiviert, wodurch Entzündungsreaktionen vermieden werden. Außerdem entstehen infolge der Hemmung der HMGCoA-Reduktase durch die AMPK auch weniger freie Radikale (vermittelt über eine verringerte Aktivität des p21Ras), was die Funktion der Gefäßwände schützt.^{13/}

AMPK: Ein attraktives Zielmolekül bei Metabolischem Syndrom

Die AMPK hat noch weitere Wirkungen, die helfen, Gefäßerkrankungen zu verhindern. Beispielsweise beeinflusst sie die Signalwege in Zellen der Immunabwehr, wie den Makrophagen, die aufgrund des Sauerstoffmangels in das wachsende Fettgewebe und die Gefäßwände einwandern, was zur Ausbildung einer Atherosklerose führt. Wir konnten zeigen, dass Fett-

Fett verbrennen hilft auch bei Diabetes

Das Metabolische Syndrom, manchmal auch als Vorstufe des Diabetes bezeichnet, ist charakterisiert durch erhöhte Blutfettwerte, niedrige HDL-Cholesterin-Werte, Stammfettsucht (typischer »Bierbauch«), Insulin-Resistenz, Bluthochdruck und Glukose-Intoleranz (der Körper kann den Blutzuckerspiegel nicht mehr effektiv senken). Diese Kombination stellt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ-II-Diabetes und der koronaren Herzkrankheit dar, die wiederum zu Herzinfarkten führen kann.

Der beste Weg, mit dem überschüssigen Bauchfett umzugehen, besteht darin, es durch körperliche Aktivität zu verbrennen. Aus Studien an Tieren geht hervor, dass der Hauptvorteil in der Aktivierung des Enzyms AMPK in den Skelettmuskeln besteht. Wie es der Zufall will, ist dies auch der Grund für einige positive Effekte von Metformin, einem äußerst wirkungsvollen Mittel zur Senkung des Blutzuckerspiegels. Es wird als Medikament der ersten Wahl zur orale Therapie bei dauerhaft erhöhten Blutzuckerwerten empfohlen. Die positive Wirkung ist der Aktivierung von AMPK zuzuschreiben und erklärt sich höchstwahrschein-



Sport reduziert nicht nur das Gewicht, sondern beugt auch Diabetes vor.

lich über dessen Einfluss auf die Mitochondrien. Metformin ist zusammen mit einem veränderten Lebensstil (gesunde Ernährung und regelmäßige Bewegung) außergewöhnlich effektiv, um die Entstehung von Typ-II-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu verhindern.



Falsche Ernährung und Bewegungsmangel sind die Hauptgründe für Übergewicht, von dem in wohlhabenden Ländern zunehmend auch Kinder betroffen sind. Sportprogramme sind eine wichtige Prävention.

zellen Substanzen/Botenstoffe freisetzen, welche über eine Aktivierung der AMPK in umgebenden Makrophagen die Entzündungsreaktion abschwächen. Darüber hinaus spielt die AMPK eine Schlüsselrolle bei der Regulation der Aggregation von Blutplättchen. Durch die Aktivität der AMPK werden Blutgerinnsel stabilisiert, so dass eine unkontrollierte Auflösung des Thrombus und nachfolgende Emboli verhindert werden.^[4] Inzwischen wissen wir, dass das Metabolische Syndrom und Typ-II-Diabetes mit einer verringerten Aktivität der schützenden AMPK assoziiert sind und

vermehrt Komplikationen durch arterielle Thrombosen auftreten.

Da die AMPK nicht nur die Gefäße schützt, sondern über die Mitochondrien auch die Energieproduktion beeinflusst und entzündungshemmend wirkt, ist es ein attraktives Zielmolekül für die Prävention beziehungsweise Behandlung des Metabolischen Syndroms. Zwar gibt es bereits Wirkstoffe, die AMPK aktivieren können [siehe »Fett verbrennen hilft auch bei Diabetes«, Seite 19], aber diese haben einige Nebenwirkungen. Daher gibt es zurzeit einen Wettlauf um die Entwicklung von AMPK-Aktivatoren, die nicht nur wirkungsvoller und spezifischer sind, sondern auch zusätzliche Vorteile für den Stoffwechsel und das Herz-Kreislauf-System von Patienten mit Typ-II-Diabetes mit sich bringen.

Fett mit Fett bekämpfen

Neben Bewegung wird der Arzt einem Patienten mit erhöhten Blutfettwerten auch empfohlen, seinen Fettbedarf mehr durch Fischöle zu decken, die reich an Omega-3-Fettsäuren sind. Das öffentliche Interesse an Omega-3-Fettsäuren hat deutlich zugenommen, nachdem bekannt wurde, dass eine an diesen Substanzen reiche Ernährung vor Gefäßerkrankungen schützt. Warum das so ist, erforscht unsere Arbeitsgruppe am Institute for Vascular Signalling.

Omega-3-Fettsäuren werden zusammen mit zahlreichen anderen körperfremden und -eigenen Bausteinen des Fettstoffwechsels von Cytochrom P450 Enzymen umgesetzt. Diese in der Zellmembran lokalisierten Enzyme sind hauptsächlich in Leberzellen vorhanden, einige konnten aber auch in adipösem Fettgewebe, der Bauchspeicheldrüse, Zellen des Herz-Kreislauf-Systems und in Makrophagen nachgewiesen werden. Als Endprodukte des Cytochrom P450 Signalweges entstehen Epoxide der Fettsäuren. Diese haben entzündungshemmende Wirkungen, senken den Blutdruck und fördern sowohl die Regeneration beschädigter Blutgefäße als auch die Entstehung neuer Blutgefäße [siehe »Epoxide: Vielversprechende Therapeutika bei Gefäßerkrankungen«, Seite 21]. Unsere Arbeitsgruppe erforscht die physiologischen Wirkungen dieser Signalwege, wobei insbesondere die Auswirkungen einer Veränderung des Fettsäure-Epoxid-Spiegels im Körper untersucht werden.

Lösliche Epoxid-Hydrolase

Der Signalweg über Cytochrom P450 Enzyme wird oft als dritter Weg des Arachidonsäure-Metabolismus bezeichnet (neben denen über Cyclooxygenase und Lipoxygenase). Dies liegt daran, dass am meisten über die biologische Aktivität der Produkte der Arachidonsäure bekannt ist. Allerdings werden auch Omega-3-Fettsäuren von Cytochrom P450 Enzymen und Cyclooxygenase umgesetzt: Es entstehen die entsprechenden Fettsäure-Epoxide durch den Umsatz mit Cytochrom P450 Enzymen und sogenannte Resolvine und Protektine durch den Umsatz mit Cyclooxygenase. Resolvine und Protektine sind hochwirksame Entzündungshemmer, aber über Fettsäure-Epoxide ist bisher wenig bekannt, außer dass sie die Fluidität der Zellmembran verändern und Wechselwirkungen mit Transkriptionsfaktoren zeigen. Ob sich die segensreiche Wirkung der Produkte der Omega-3-Fettsäure auch im menschlichen Körper entfaltet, ist noch unklar. Dies zeigt eine kürzlich erfolgte Bewertung von 33 Studien, bei denen die

Die Autorin



Prof. Dr. Ingrid Fleming, 45, wurde in Nord-Irland geboren. Sie studierte Biochemie und Pharmakologie an der Aston University in England und wurde von der Université Louis Pasteur in Strasbourg, Frankreich, promoviert. Seit 2008 leitet sie das Institute for Vascular Signalling an der Goethe-Universität.

Ihre aktuellen Forschungsprojekte zielen auf die Aufklärung der Rolle von Cytochrom P450-stämmigen Lipidmediatoren in der vaskulären Homöostase, Angiogenese und Stammzellmobilisierung ab, ebenso wie auf die Veränderungen der Blutplättchenfunktion bei der Entwicklung eines Typ-II-Diabetes. Fleming ist Vorstandsmitglied des Exzellenzclusters Cardio-Pulmonary Systems (ECCPS) und die Frankfurter Koordinatorin der Forschung zu kardiovaskulären Konsequenzen des Metabolischen Syndroms. Sie ist Sprecherin des SFB 834 »Endothelial signalling and Vascular Repair« und Präsidentin der European Vascular Biology Organisation.

fleming@em.uni-frankfurt.de
www.ivs.uni-frankfurt.de
www.eccps.de
www.sfb834.de

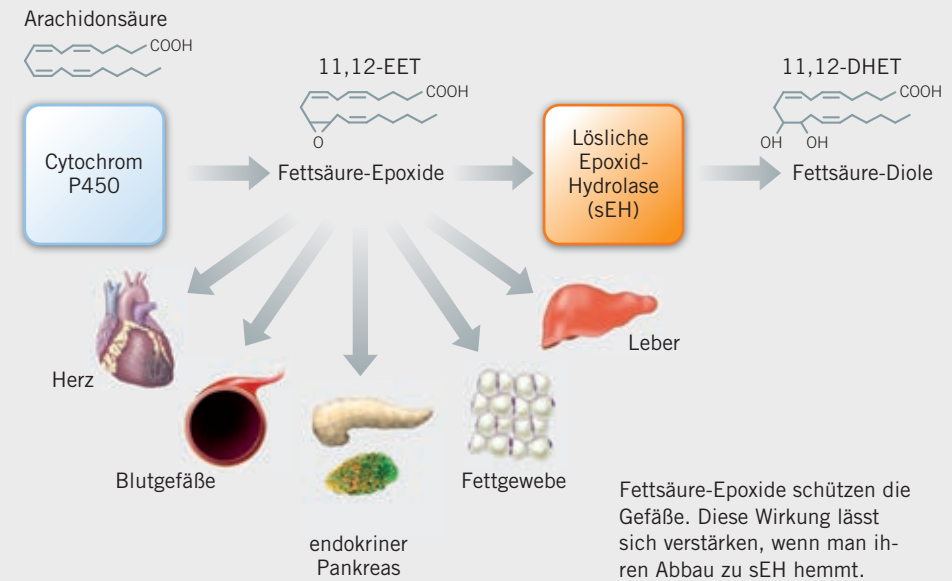


Epoxide: Vielversprechende Therapeutika bei Gefäßerkrankungen

Wie viele Eicosanoide haben auch die Epoxide der Arachidonsäure (11,12-EET) vielfältige biologische Funktionen. Sie senken den Blutdruck, wirken entzündungshemmend und verhindern Arteriosklerose in zahlreichen Spezies. Durch die Umsetzung der EETs durch die sEH werden diese in eine lösliche Form überführt, was den Hauptabbauweg der EETs zu den weniger bioaktiven Diolen darstellt. Eine Hemmung der sEH verlängert die Lebensdauer von EETs und verstärkt so ihre schützende Wirkung.

Menschen, die aufgrund ihrer genetischen Veranlagung mehr sEH produzieren, zeigen ein erhöhtes Risiko, Arteriosklerose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu entwickeln. Diese Befunde legen einen potenziellen therapeutischen Effekt von sEH-Inhibitoren zur Behandlung der Arteriosklerose nahe. Tatsächlich senken diese Inhibitoren den Blutdruck, verbessern die Gefäßfunktion und verhindern, dass Entzündungszellen in die Gefäßwand einwandern.

Tiere, denen eine sEH fehlt, weisen erhöhte EET-Spiegel in den Geweben



auf und sind weitestgehend geschützt vor der Ausbildung einer Insulin-Resistenz und eines Bluthochdrucks infolge einer fettreichen Ernährung. Der genaue Grund hierfür ist noch unklar. Da aber die sEH in der Leber, der Bauchspeicheldrüse und in Fettgewebe exprimiert wird, ist es wahrscheinlich, dass die Fettsäure-Epoxide eine Schlüsselrolle

bei der Freisetzung von Insulin spielen und Insulin-Signalwege im Gewebe beeinflussen. Aufgrund ihres breiten Spektrums an biologischen Wirkungen und positiven Effekten stellen EETs und sEH-Inhibitoren eine neue vielversprechende Klasse von Therapeutika zur Behandlung der Arteriosklerose und weiterer Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar.

Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Gefäßfunktion vor und/oder nach dem Essen untersucht wurden. Sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen konnte eine positive Wirkung nicht eindeutig nachgewiesen werden, weil die Ergebnisse widersprüchlich waren. Bei übergewichtigen Patienten mit Fettstoffwechselstörungen und Typ-II-Diabetes fand sich jedoch eine verbesserte Funktion des Endothels, also der Zellschicht, welche die Blutgefäße auskleidet.¹⁵¹

Die inkonsistenten Ergebnisse könnten zum Teil durch genetische Unterschiede der Probanden bedingt sein. Es gibt Hinweise, dass die genetischen Anlagen einen Einfluss darauf haben, ob Omega-3-Fettsäuren sich im Gewebe anreichern und der Körper auf Fischöle anspricht. Es lohnt sich, dieses Thema weiterzuverfolgen, denn es wurden interessante Beobachtungen gemacht – beispielsweise zeigte sich, dass nur die arteriosklerotischen Plaques von Patienten mit Krankheitssymptomen auch Entzündungsherde enthielten. Die Plaques dieser Patienten hatten außerdem weniger Omega-3-Fettsäuren als die Plaques von Patienten ohne Symptome.

Der Epoxid-Spiegel in der Zelle ist streng reguliert und ihr Abbau verläuft relativ zügig über die lösliche Epoxid-Hydrolase (sEH). Kürzlich veröffentlichte Studien haben gezeigt, dass die Expression und Aktivität der sEH bei Übergewicht und Stoffwechselstörungen erhöht sind. Experimentell eingesetzte Inhibitoren dieses Enzyms haben einen potenziellen therapeutischen Nutzen bei Tieren gezeigt, die durch zu reichhaltige Ernährung ein Metabolisches Syndrom entwickelt hatten.¹⁶¹

sEH-Inhibitoren können die Anzeichen eines Metabolischen Syndroms im lebenden Organismus mildern: die entgleisten Glukose-, Fett- und Insulinwerte, die veränderte Struktur der Bauchspeicheldrüse, den erhöhten systolischen Blutdruck, strukturelle und funktionelle Störungen des Herz-Kreislauf-Systems und der Leber. Es ist noch einiges zu tun, bevor aus diesen vielversprechenden Befunden neue Therapeutika entwickelt werden können, aber einige pharmazeutische Unternehmen haben die Herausforderung bereits angenommen. ♦

Literatur

¹¹¹ OECD/European Union Health at a Glance: Europe 2010 OECD Publishing; 2010.

¹²¹ Fisslthaler B, Fleming I Activation and signaling by the AMP-activated protein kinase in endothelial cells Circ Res 2009; 105:114–27.

¹³¹ Fisslthaler B, Fleming I, Keserü B, Walsh K, Busse R Fluid shear stress and NO decrease the hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase in endothelial cells via the AMP-activated protein kinase and FoxO1 Circ Res 2007; 100:e12–e21.

¹⁴¹ Randriamboavonjy V, Isaak J, Frömel T, Viollet B, Fisslthaler B, Preissner KT, Fleming I AMPK $\alpha 2$ subunit is involved in platelet signaling, clot retraction, and thrombus stability Blood 2010; 116:2134–40.

¹⁵¹ Egert S, Stehle P Impact of n-3 fatty acids on endothelial function: results from human interventions studies Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2011; 14:121–31.

¹⁶¹ Imig JD, Hammock BD Soluble epoxide hydrolase as a therapeutic target for cardiovascular diseases Nat Rev Drug Discov 2009; 8:794–805.