

## Adiponectin, oder: wie war das mit dem bradytrophen Gewebe?

Es hat einen schlechten Ruf, das Fett im Bauch und um den Bauch herum; sogar Fett an den Oberschenkeln ist unbeliebt, mag es die «waist-to-hip-ratio» noch so günstig beeinflussen: man wäre die Polster gerne los, wo sie doch sowieso kein richtiges Organ sind, sondern nur Depots, träge Speicher überflüssiger Pfunde. Fett macht dick und krank, es steigert die Insulinresistenz und verkürzt das Leben. In den letzten Jahren jedoch mehren sich die Anzeichen dafür, dass doch viel mehr hinter diesem Material steckt, als es uns die traditionelle Sichtweise des «bradytrophen Gewebes» suggerierte; man denke zum Beispiel nur an die Geschichte des im Fett gebildeten Leptins. Zwei faszinierende Arbeiten, die sich dem von Adipozyten produzierten Proteinormon Adiponectin widmen, tragen ganz wesentlich zu dieser neuartigen Ansicht bei. Berg et al. [1] vom Albert Einstein College in New York produzierten Adiponectin in einem Zellkultursystem und untersuchten seine metabolischen Wirkungen nach postprandialer intraperitonealer Injektion in verschiedenen Mäusen. Verwendet wurden gesunde Kontrolltiere, die sogenannte *ob/ob*-Maus, welche Leptin-defizient ist und als Modell für Typ-2-Diabetes dient, und die NOD-Maus oder Streptozotocin-behandelte Tiere als Modelle für Typ-1-Diabetes, die sehr niedrige, aber noch messbare Insulinspiegel aufweisen. In allen Fällen bewirkten erhöhte Adiponectin-Serumspiegel einen signifikanten Abfall der Serumglukose. Wichtig ist dabei, dass sich die verschiedenen Tiere naturgemäss wesentlich in ihrer Insulin-Sekretionskapazität unterscheiden, und dass sich nach Applikation von Adiponectin die Serum-Insulinspiegel nicht signifikant veränderten. Dies könnte bedeuten, dass Adiponectin seine Wirkung über eine Suppression der hepatischen Glukoneogenese entfaltet, indem es – ohne die Insulinsekretion zu beeinflussen – die Insulinsensitivität moduliert. Dies wurde in Experimenten mit kultivierten Rattenhepatozyten belegt: In Anwesenheit von Insulin, und nur dann, hemmte Adiponectin die Glukoseproduktion dieser Zellen. Die Arbeit von Yamauchi et al. [2] aus Tokyo, dem Pasteurinstitut in Lille und dem NIH untersucht den Zusammenhang zwischen Adiponectin und verschiedenen Modellen der Insulinresistenz, in denen die Adiponectin-Serumspiegel erniedrigt sind. In adipösen *db/db*-Mäusen, denen ein funktioneller Leptinrezeptor fehlt, führt die Behand-

lung mit Rosiglitazon (Avandia®) zur Erhöhung der Adiponectin-Expression im weissen Fett und der Adiponectin-Serumspiegel. Eine andere Maus entwickelte nach Inaktivierung des PPAR $\gamma$ -Systems innert wenigen Wochen eine schwere Lipotrophie und deshalb einen Adiponectin- und Leptin-Mangel. Wie beim menschlichen lipotrophen Diabetes mellitus kam es zu Hypertriglyzeridämie, Hyperinsulinämie und schwer pathologischer Glukosetoleranz als Ausdruck der ausgeprägten Insulinresistenz. Diese konnte durch Infusion von Leptin oder Adiponectin partiell und durch kombinierte Gabe vollständig korrigiert werden. Adiponectin bewirkte eine vermehrte Expression von Genprodukten, die im Skelettmuskel Fettsäuretransport und -verbrennung stimulieren. Dort wurde auch eine Zunahme der Insulinsensitivität auf Postrezeptor-Niveau dokumentiert. Ähnlich ist die Situation in der übergewichtigen *db/db*-Maus: Anheben der tiefen Adiponectin-Spiegel durch exogene Zufuhr verbesserte signifikant die auf den Leptinrezeptor-Defekt zurückzuführende Hyperglykämie und Hyperinsulinämie, ohne dass es dabei zu einer Gewichtszunahme kam. Schliesslich führte auch bei Wildtyp-Mäusen die Verfütterung von fettreicher Nahrung zu erniedrigten Adiponectin-Spiegeln und gestörter Insulinsensitivität, was sich durch Adiponectin-Zufuhr korrigieren liess. Adiponectin präsentiert sich also als Bindeglied zwischen pathologischer Fettmasse einerseits und Insulinresistenz und Diabetes andererseits. Yamauchi et al. bieten eine interessante Lösung des Paradoxons, dass sowohl beim Typ 2 wie auch beim seltenen lipotrophischen Diabetes eine Insulinresistenz besteht, indem sie einen kombinierten Leptin- und Adiponectin-Mangel als pathophysiologisches Prinzip vorschlagen. Adiponectin ist möglicherweise ein wichtiger Vermittler der insulinsensitivierenden Wirkung der Glitazone, die Einzug in den klinischen Alltag gehalten haben. Man darf gespannt sein, ob die hier an Mausmodellen demonstrierten Zusammenhänge auch beim Menschen gültig sind und ob Adiponectin einst therapeutisch beim Diabetes mellitus oder gar bei Adipositas simplex zum Einsatz kommen wird. Und die Moral der Geschichte vom bradytrophem Gewebe? Weniger wäre mehr, aber gar nichts ist definitiv zu wenig.

J. Rutishauser, Basel

### Literatur

- 1 Nature Medicine 2001;7:947–53.
  - 2 Nature Medicine 2001;7:941–6.
- Editorial: Nature Medicine 2001;7:887–8