

Konzentration, aber auch Funktion des HDL wichtig für die vasoprotektive Wirkung

Verbesserte Herzkreislauf-Funktion nach Roux-en-Y-Magenbypass

Thomas Lutz^{a,b}, Elena Osto^c

^a Institut für Veterinärphysiologie, Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich; ^b Zurich Center for Integrative Human Physiology, Universität Zürich;

^c Zentrum für Molekulare Kardiologie, Universität Zürich, Schlieren

Krankhaftes Übergewicht und Adipositas haben weltweit epidemische Ausmasse angenommen und sind mit verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert, so zum Beispiel mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), Dyslipidämie und Bluthochdruck. Übergewicht ist generell mit einer höheren Mortalität und spezifisch auch mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität assoziiert [1].

Die genauen Zusammenhänge zwischen Adipositas und kardiovaskulären Erkrankungen sind nach wie vor unklar, sie resultieren aber höchstwahrscheinlich aus einer Kombination metabolischer und entzündlicher Prozesse, die mit der vermehrten ektopen Fetteinlagerung assoziiert sind. Insulinresistenz und eine Veränderung des Lipidstoffwechsels gehören zum Beispiel auch zu diesen sehr häufig auftretenden Veränderungen [2].

Adipositas ist typischerweise mit einer erhöhten Konzentration des pro-atherosklerotischen Low-Density-Lipoprotein-(LDL-)Cholesterols und von Triglyceriden, und einer erniedrigten Konzentration des anti-atherosklerotischen High-Density-Lipoprotein-(HDL-)Cholesterols assoziiert. Ein erniedrigtes HDL-Cholesterin ist ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor. Allerdings konnte durch eine pharmakologische Erhöhung des HDL-Cholesterols in verschiedenen Studien bisher keine Senkung des Myokardinfarkttrisikos nachgewiesen werden; dies unterstreicht, dass neben der Konzentration vor allem auch die Funktionalität des HDL von grosser Bedeutung ist. «Gesundes» HDL hat vasoprotektive Eigenschaften; HDL stimuliert zum Beispiel die endotheliale Stickstoffmonoxid-(NO-)Produktion, fördert die endothelabhängige Vasorelaxation, hat antiinflammatorische und antioxidative Effekte und fördert den reversen Cholesteroltransport. Diese spezifischen Funktionen sind neben der HDL-Konzentration funktionell von grosser Bedeutung [3]. Die genaue Rolle und Funktion von HDL ist wegen seiner komplexen Funktion ein wichtiger Forschungsschwerpunkt, vor allem auch hinsichtlich des klinischen Managements von Patienten. Die vasoprotektiven Eigenschaften von HDL sind bei verschiedenen Erkran-

kungen, die mit Adipositas assoziiert sind, vermindert, so zum Beispiel bei T2DM, chronischen Nierenerkrankungen und koronaren Herzerkrankungen. Die Erfassung der Funktion des HDL ist deshalb neben der Konzentration des HDL-Cholesterols von grosser Bedeutung. Therapeutische Massnahmen, die spezifisch die vasoprotektiven Eigenschaften von HDL verbessern, sind deshalb speziell geeignet, das kardiovaskuläre Risiko betroffener Patienten zu reduzieren. Eine abnormale HDL-Funktionalität wurde spezifisch auch bei vielen Übergewichtigen gefunden, deren HDL-Profil demjenigen von Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen entsprach.

Die bariatrische Chirurgie und im Speziellen der Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB) sind die momentan effizienteste Therapiemethode zur Gewichtsabnahme bei morbidem Übergewicht. RYGB führt auch zu einer substantiellen Verbesserung der Begleiterkrankungen der Adipositas und vor allem zu einer langfristigen Verbesserung der kardiovaskulären Gesundheit. Man geht davon aus, dass viele verschiedene Faktoren zu dieser Verbesserung beitragen. Eine gewichtsabhängige Verbesserung der Gefässfunktion und des Lipidprofils,

Die Erfassung der Funktion des HDL ist deshalb neben der Konzentration des HDL-Cholesterols von grosser Bedeutung

einschliesslich erhöhter HDL- und erniedrigter Triglycerid-Konzentrationen, scheint eine bedeutende Rolle zu spielen, was vor allem langfristige Follow-up-Untersuchungen zeigen. Wichtig ist allerdings, dass der RYGB-induzierte Gewichtsverlust allein nicht die zentrale Rolle zu spielen scheint. Positive lipidsenkende Effekte wurden nämlich auch dann beobachtet, wenn es Jahre nach dem RYGB wieder zu einer gewissen Gewichtserhöhung kam. Ausserdem treten positive Stoffwechseleffekte, wie eine Verbesserung der Insulin-Sekretion und -Sensitivität, und oft sogar eine diabetische Remission meist schon innerhalb weniger Tage nach einem RYGB auf, das heisst, wenn noch gar kein substantieller Gewichtsverlust eingetreten ist. Daraus wurde gefolgert, dass RYGB zumindest hin-

sichtlich des Glukosestoffwechsels sehr rasche und gewichtsabhängige Effekte induziert, die wahrscheinlich vor allem mit den spezifischen hormonellen Veränderungen nach dem RYGB zusammenhängen. Einer der konsistentesten Befunde nach RYGB ist eine erhöhte Konzentration verschiedener Darmhormone wie zum Beispiel Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) und von Gallensäuren. Beiden wird eine bedeutende Rolle bei der Verbesserung der Glukosehomöostase, der Ver-

Einer der konsistentesten Befunde nach Roux-en-Y-Magenbypass ist eine erhöhte Konzentration verschiedener Darmhormone wie zum Beispiel GLP-1

ringerung der Nahrungsaufnahme und der Reduktion des Körpergewichts nach bariatrischen Operationen zugeschrieben.

In unseren eigenen Untersuchungen erforschten wir kürzlich die schon früh nach der Operation auftretenden Effekte von RYGB auf die kardiovaskuläre Funktion, und vor allem auch die spezifische Rolle von GLP-1 bei der Verbesserung kardiovaskulärer Parameter nach RYGB [4]. Wir basierten unsere Untersuchungen auf der Hypothese, dass die hormonellen Veränderungen nach RYGB zu einer quasi unmittelbaren Verbesserung der Endothelfunktion und des Lipidprofils führen. Die Effekte wurden zu einem Zeitpunkt untersucht, da der Operations-induzierte Gewichtsrückgang noch nicht stark ausgeprägt war, während bisherige Untersuchungen zwar langfristig positive Effekte nachgewiesen hatten, die Unterscheidung von gewichtsabhängigen zu gewichtsunabhängigen Effekten dabei aber naturgemäss schwierig war. Ausserdem wurden in unsere Untersuchungen sogenannte «Körpergewichtskontrollierte» Vergleichsgruppen eingeschlossen.

Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen ist von Bedeutung, dass GLP-1 neben seiner Rolle als Inkretin auch eine Vielzahl von direkten oder indirekten Effekten auf das kardiovaskuläre System induziert. So besitzt GLP-1 antioxidative und endothelschützende Eigenschaften. Medikamente, die in den GLP-1-Stoffwechsel eingreifen (GLP-1-Analoga wie Liraglutid oder Exenatid, oder Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, die den Abbau von endogenem GLP-1 reduzieren, wie z.B. Sitagliptin oder Vildagliptin), werden erfolgreich für die Behandlung des T2DM eingesetzt, und Liraglutid wurde kürzlich zur Behandlung von Übergewicht zugelassen.

Zuerst untersuchten wir in einem Rattenmodell des RYGB die Verbesserung der durch Übergewicht verursachten endothelialen Dysfunktion und der vasoprotektiven Eigenschaften von HDL. Wir charakterisierten ausserdem die kausale Rolle der erhöhten GLP-1-Kon-

zentration nach RYGB, indem wir einerseits RYGB-operierte Ratten mit einem GLP-1-Antagonisten behandelten und andererseits scheinoperierte Kontrollratten mit Liraglutid behandelten. Bereits acht Tage nach der Operation konnten wir bei den RYGB-Ratten unabhängig vom reduzierten Körpergewicht eine markante Verbesserung der endothelabhängigen Gefässrelaxation beobachten. Die Gewichtsunabhängigkeit der Effekte konnten wir mit sogenannten «body-weight-matched» Ratten nachweisen, das heisst scheinoperierten Ratten, die nur so viel Futter erhielten, dass deren Körpergewicht demjenigen der RYGB-Ratten gleich; in unserem Versuch entsprach die Menge des verabreichten Futters demjenigen der RYGB-Tiere, das heisst einem sogenannten «pair-feeding». Die verbesserte Gefässrelaxation war assoziiert mit höheren Plasmakonzentrationen von GLP-1 und auch von Gallensäuren. Die verbesserte Vasorelaxation beruhte unter anderem auf einer verbesserten Verfügbarkeit von NO. Von besonderer Bedeutung war, dass wir bei Liraglutid-behandelten Ratten dieselben Verbesserungen sahen und dass bei RYGB-Ratten, denen der GLP-1-Antagonist verabreicht worden war, die positiven Veränderungen ausblieben. Beides deutet auf eine kausale Rolle von GLP-1 bei den RYGB-Effekten hin und, da das Körpergewicht dieser Gruppen ähnlich war, wiederum auf die Gewichtsunabhängigkeit der beobachteten Effekte.

Neben den direkten endothelialen Effekten untersuchten wir auch die Konzentration und Charakteristika der Blutlipide. Interessanterweise war zwar die Konzentration der relevanten Lipide kaum verändert, jedoch kam es bereits zu diesem frühen Untersuchungszeitpunkt zu einer deutlich verbesserten HDL-Funktionalität. Von RYGB-Ratten isoliertes HDL induzierte zum Beispiel eine stärkere NO-Produktion und hatte stärkere antioxidative und antiinflammatorische Effekte, daneben war der reverse Cholesteroltransport verbessert. Manche dieser endothelprotektiven Effekte von HDL waren auch bei den scheinoperierten Liraglutid-behandelten Ratten verbessert, was wiederum die bedeutende Rolle von GLP-1 unterstreicht.

Interessanterweise war zwar die Konzentration der relevanten Lipide kaum verändert, jedoch kam es bereits zu diesem frühen Untersuchungszeitpunkt zu einer deutlich verbesserten HDL-Funktionalität

Aufgrund der sehr positiven Effekte, die wir an unserem RYGB-Rattenmodell sahen, führten wir analoge Untersuchungen auch an RYGB-Patienten durch. Diese Untersuchungen zeigen die grosse klinische Relevanz unserer Befunde; die zusätzlichen Abklärungen an

RYGB-Patienten waren vor allem auch deshalb wichtig, weil Ratten grundsätzlich einen anderen Lipoprotein-stoffwechsel als Primaten aufweisen, da nämlich bei Ratten die HDL-Fraktion das Hauptlipoprotein darstellt. Wir beobachteten, dass bereits zwei Wochen und stärker ausgeprägt drei Monate nach der Operation die Eigenschaften des von Patienten isolierten HDL dieselben Verbesserungen zeigten, die wir bei Ratten gesehen hatten. Auch diese RYGB-Effekte waren weitgehend unabhängig vom Körpergewicht.

Insgesamt unterstreichen unsere Studien, dass die bariatrische Chirurgie und im Speziellen der Roux-en-Y-Bypass zu einer markanten Verbesserung der kardio-vasulären Parameter bei krankhaft Übergewichtigen führten. Diese Effekte waren prinzipiell gewichts-unabhängig und wurden zumindest z.T. durch die Behandlung mit dem GLP-1-Analogen Liraglutid nachgeahmt; somit ergeben sich vielleicht in Zukunft neue und weniger invasive Behandlungsstrategien, um die kardio-vaskuläre Funktion bei Übergewicht zu verbessern.

Verdankung

Wir danken allen Beteiligten an unseren Studien, insbesondere der PhD-Studentin Petia Doytcheva (Institut für Veterinärphysiologie

und Zentrum für molekulare Kardiologie, Universität Zürich), Prof. Dr. Thomas F. Lüscher (Zentrum für molekulare Kardiologie, Universität Zürich, und University Heart Center, UniversitätsSpital Zürich), Dr. Lucia Rohrer (Institut für Klinische Chemie, Universitäts-Spital Zürich) und PD Dr. Marco Büter (Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, UniversitätsSpital Zürich). Wir danken der Fondation Leducq, Paris (Transatlantic Network on HDL Dysfunction), der Universität Zürich (Forschungskredit; Center of Integrative Human Physiology), der Schweizerischen Herzstiftung, der Hartmann Müller Stiftung und der Stiftung für Herz- und Kreislaufforschung – Zurich Heart House für ihre finanzielle Unterstützung.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: A systematic review and meta-analysis. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2013;309:71–82.
- 2 Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, Abate N, Aronne LJ, Brown WV, et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the national lipid association. *J Clin Lipidol*. 2013;7:304–83.
- 3 Luscher TF, Landmesser U, von Eckardstein A, Fogelman AM. High-density lipoprotein: Vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target. *Circ Res*. 2014;114:171–82.
- 4 Osto E, Doytcheva P, Corteveille C, Bueter M, Dörig C, Stivala S, et al. Rapid and Body Weight-Independent Improvement of Endothelial and High-Density Lipoprotein Function After Roux-en-Y Gastric Bypass: Role of Glucagon-Like Peptide-1. *Circulation*. 2015 Mar 10;131:871–81.

Korrespondenz:
Elena Osto
Zentrum für Molekulare
Kardiologie
Universität Zürich
Wagistrasse 12
CH-8952 Schlieren
elena.osto[at]uzh.ch