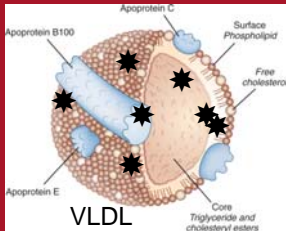




Zirkulierende very low density Lipoproteine von Patienten mit gestörter Glucosetoleranz stimulieren die adrenale Aldosteron- und Cortisolsynthese

Kopprasch, Steffi, Saha, S., Schwarz, P.E.H., Bornstein, S.R., Graessler, J.

Medizinische Klinik 3, Carl Gustav Carus Universitätsklinikum, Technische Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Germany



Hintergrund und Ziele

Zahlreiche Studien lassen eine pathogenetische Rolle von Steroidhormonen bei Störungen der Glucosehomöostase vermuten. Außerdem sind glycooxidative Modifikationen von Lipoproteinen und diabetische hormonelle Dysregulationen, einschließlich erhöhter Aldosteronspiegel, ätiologische Faktoren einer gesteigerten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Wir untersuchten den Einfluß von *in vivo* modifizierten Lipoproteinen auf die Aldosteron- und Cortisolfreisetzung von humanen adrenocortikalen H295R Zellen.

Methoden

Probanden

Männliche Probanden der Dresdener PRAEDIAS Präventionsstudie wurden mittels oralem Glucosetoleranztest stratifiziert. Von je 20 Studienteilnehmern mit normaler (NGT) bzw. gestörter Glucosetoleranz (IGT), wurden aus dem Plasma very low density Lipoproteine (VLDL), high density Lipoproteine (HDL) und low density Lipoproteine (LDL) isoliert, biochemisch charakterisiert und deren Effekte auf die adrenale Hormonsynthese untersucht.

Zellkultur

Konfluente humane adrenocortikale Zellen (Zelllinie H295R) wurden für 24h mit 100 nM Angiotensin II und für weitere 24h mit Lipoproteinen der Probanden (50 µg Protein/ml) inkubiert. Das in das Medium freigesetzte Aldosteron wurde mittels RIA (DSL-8600) gemessen. Die Cortisolbestimmung in den Überständen erfolgte luminometrisch (LIASON®, DiaSorin).

Statistik

Die Daten sind als Mittelwerte ± SD bzw. SEM dargestellt. Unterschiedliche Zusammensetzung bzw. Effekte einzelner Lipoproteinpräparationen wurden mittels ANOVA evaluiert (SPSS 17.0).

Resultate

► Im Vergleich zu NGT-Probanden waren die IGT-Probanden signifikant älter und hatten einen höheren HbA_{1c}-Spiegel. Protein- und Cholesterolgehalte der zirkulierenden Lipoproteine unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen; jedoch wiesen Lipoproteine der IGT-Probanden erhöhte Lipidperoxidationsprodukte (TBARS, alle 3 Lipoproteinklassen) und Proteinoxidationsprodukte (Proteincarbonyle, VLDL und LDL) auf. → **Tab. 1**

► Eine 24-stündige Inkubation adrenaler Zellen mit allen untersuchten Lipoproteinklassen führte zu einer Stimulation der Hormonfreisetzung. Der Vergleich der cholesteroladjustierten Freisetzungsraten von Aldosteron und Cortisol zeigte, dass VLDL die Synthese stärker stimulierten als HDL und LDL. → **Abb. 1 und 2**

► VLDL von IGT-Probanden induzierten eine stärkere Hormonfreisetzung aus adrenocorticalen Zellen als VLDL von NGT-Probanden. → **Abb. 1 und 2**

Tabelle 1			
Demographische und Laborparameter der Studienpopulation			
	NGT (n = 20)	IGT (n = 20)	p-Wert
Alter (Jahre)	44 ± 11	61 ± 13	0.000
BMI (kg/m ²)	28.0 ± 4.1	27.7 ± 2.9	0.806
C-reaktives Protein (mg/l)	3.54 ± 10.38	2.39 ± 2.50	0.639
HbA _{1c} (%)	5.22 ± 0.31	5.70 ± 0.44	0.000
Plasmaglukose (mmol/l)			
0 min	5.24 ± 0.39	5.64 ± 0.66	0.026
120 min	5.23 ± 1.16	8.96 ± 1.10	0.000
Plasmainsulin (pmol/l)			
0 min	70.0 ± 31.9	67.7 ± 49.3	0.863
120 min	182.9 ± 131.8	560.9 ± 275.9	0.000
Totales Cholesterol (mmol/l)	5.43 ± 1.15	5.00 ± 0.88	0.199
Triglyceride (mmol/l)	2.23 ± 2.00	2.03 ± 1.55	0.726
Biochemische Charakterisierung der Lipoproteine			
VLDL Protein (g/l)	0.52 ± 0.23	0.46 ± 0.19	0.284
LDL Protein (g/l)	0.85 ± 0.16	0.86 ± 0.12	0.762
HDL Protein (g/l)	1.20 ± 0.16	1.11 ± 0.16	0.104
VLDL Cholesterol (mmol/l)	1.16 ± 1.04	0.89 ± 0.69	0.324
LDL Cholesterol (mmol/l)	2.88 ± 0.78	2.65 ± 0.55	0.269
HDL Cholesterol (mmol/l)	0.85 ± 0.19	0.82 ± 0.26	0.685
VLDL TBARS (µmol/l)	3.08 ± 0.79	3.58 ± 0.94	< 0.05
LDL TBARS (µmol/l)	1.21 ± 0.32	1.68 ± 0.60	≤ 0.001
HDL TBARS (µmol/l)	0.68 ± 0.13	0.95 ± 0.16	< 0.001
VLDL Proteincarbonyle (µmol/l)	4.08 ± 1.14	6.28 ± 1.03	< 0.01
LDL Proteincarbonyle (µmol/l)	12.04 ± 2.04	15.20 ± 2.46	< 0.01
HDL Proteincarbonyle (µmol/l)	5.69 ± 2.36	6.85 ± 1.82	0.234

Daten als Mittelwerte ± SD ; p-Werte: ANOVA

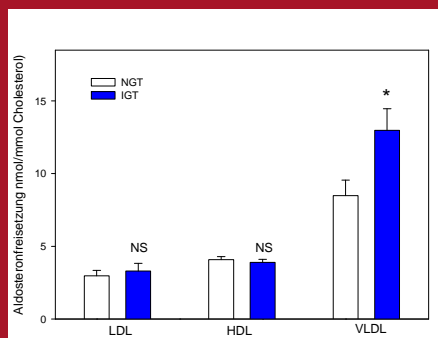


Abb. 1
Lipoproteininduzierte Aldosteronfreisetzung aus adrenocortikalen H295R Zellen; Mittelwerte und SEM; *p<0.05 NGT vs. IGT; NS: nicht signifikant

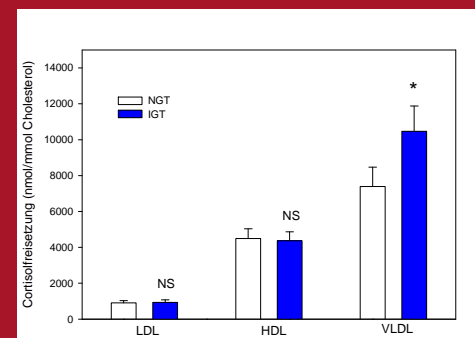


Abb. 2
Lipoproteininduzierte Cortisolfreisetzung aus adrenocortikalen H295R Zellen; Mittelwerte und SEM; *p<0.05 NGT vs. IGT; NS: nicht signifikant

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der Studie stützen die These einer gesteigerten Atherogenität der diabetischen Dyslipoproteinämie, die insbesondere durch erhöhte VLDL-Spiegel induziert werden kann. Darüber hinaus lassen die Ergebnisse der *ex vivo* Studie vermuten, daß ausgeprägtere glycooxidative VLDL-Modifikationen zur diabetischen hormonellen Dysregulation beitragen können.

