

Immunregulatorische Effekte des Adipokins CTRP3 im Kontext von
Fettgewebsbiologie und Adipositas

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Jonas Florian Gehl aus Bad Homburg

Gießen | 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Medizinische Klinik und Poliklinik III (Endokrinologie und Diabetologie)

molekulare Endokrinologie

Gutachter: Prof. Dr. A. Schäffler

Gutachter: Prof. Dr. T. Sprenger

Tag der Disputation: 13.05.2025

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung.....	1
A.I Metabolisches Syndrom	6
A.II Fettgewebe als endokrines Organ.....	9
A.II.1 <i>De novo</i> Lipogenese und Lipokine	15
A.II.2 Mitochondriale Dysfunktion	16
A.III Adipokine.....	17
A.III.1 <i>C1q/TNFRelated protein</i> (CTRP) Familie	17
A.III.1.a Adiponektin.....	18
A.III.1.b CTRP3.....	19
A.III.2 Leptin.....	21
A.III.3 Resistin.....	23
A.III.4 Progranulin	24
A.IV Adipositastherapie.....	25
A.IV.1 Diäten.....	25
A.IV.2 Adipositaschirurgie.....	29
A.V Hypothesen und Zielsetzung.....	32
B. Material und Methoden.....	33
B.I Material.....	33
B.I.1 Geräte.....	33

B.I.2 Verbrauchsmaterialien.....	34
B.I.3 Chemikalien.....	37
B.I.4 Kit-Systeme	38
B.I.5 Puffer und Lösungen	39
B.I.6 Enzyme.....	40
B.I.7 Oligonukleotide, Primer	40
B.I.8 Software	42
B.II Methoden.....	42
B.II.1 Humanes Patientenkollektiv	42
B.II.1.a Probanden im Rahmen des Diätprogramms	42
B.II.1.b Probanden für die bariatrischen Operationen	43
B.II.2 RNA-Aufreinigung.....	43
B.II.3 Messung der RNA-Konzentration.....	44
B.II.4 Reverse Transkription	46
B.II.5 qPCR	47
B.II.6 Enzyme-linked-Immune-Assay	53
B.II.7 Biostatistik	55
C. Ergebnisse	57
C.I ROBS-Studienkollektiv	57
C.II Ausgangskonzentrationen von CTRP3 im Serum und CTRP3-Genexpression im Fettgewebe adipöser Probanden.....	57

C.III Korrelationsanalyse der anthropometrischen und biochemischen Patientendaten zum Ausgangspunkt der Studie.....	61
C.IV. Signifikanter Rückgang der CTRP3-Serumkonzentrationen nach der Intervention	67
C.V Biometrische Analyse des Mausmodells mit adipozytenspezifischen Knockout von CTRP3	69
C.V.1 Allgemeiner Phänotyp und Körpergewicht.....	70
C.V.2 Fettgewebsmorphologie.....	70
C.V.3 Adipokinkonzentrationen im Serum von CTRP3-KO-Mäusen	71
C.V.4 Adipokin- und Zytokin-Genexpressionsstudien	72
D. Diskussion	76
D.I Allgemeine Diskussion	76
D.II Humanes ROBS-Studienkollektiv.....	76
D.II.1 CTRP3-Basalwerte.....	76
D.II.1.a CTRP3-Konzentration abhängig von BMI	76
D.II.1.b CTRP3-Konzentration bei Patienten mit T2DM.....	79
D.II.1.c CTRP3-Konzentration abhängig vom Geschlecht bei LCD-Probanden.....	80
D.II.1.d CTRP3-Konzentrationen bei Patienten mit Hypertonie bei LCD-Probanden ...	80
D.II.1.e CTRP3-Genexpression subkutan vs. viszeral bei BS-Probanden	82
D.II.1.f CTRP3 und Adiponektin.....	82
D.II.1.g CTRP3 und Leptin.....	83
D.II.1.h CTRP3-Serumkonzentration und Genexpression	83

D.II.1.i CTRP3 und HDL-Serumkonzentration	84
D.II.2 Rückgang der CTRP3 Serumkonzentration nach Intervention	85
D.III Adipozytenspezifischer CTRP3-Knockout im murinen Modell	86
D.III.1 CTRP3-Serumkonzentration	86
D.III.2 Körpergewicht und Masse der spezifischen Fettgewebsdepots	87
D.III.3 Leptinkonzentration	88
D.III.4 Genexpression TNF α , IL-6 und RANTES	89
D.III.5 Genexpression von MCP-1	91
E. Zusammenfassung	93
E.I. Zusammenfassung	93
E.I.a Schlussfolgerungen	94
E.II Summary	95
E.II.a Final conclusions	96
F. Abkürzungsverzeichnis	V
H. Tabellenverzeichnis	XI
I. Literaturverzeichnis	XIII
J. Persönliches Publikationsverzeichnis	XXXI
K. Eidesstaatliche Erklärung	XXXII
L. Danksagung	XXXIII

A. Einleitung

Zum ersten Mal in der Geschichte der Menschheit gibt es weltweit mehr Übergewichtige als Unterernährte.¹ Eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts wird als Adipositas bezeichnet. Das zusätzliche Körperfett kann sowohl in peripheren (subkutanen (sc)), intraabdominellen (viszeralen (vis)), als auch in ektopen (Leber, Muskulatur und Pankreas) Depots akkumulieren.²

Adipositas und Mangelernährung bestehen von der globalen Ebene, über nationale, familiäre bis hin zur individuellen Ebene parallel. So sind einige Individuen bezüglich energiereicher Makronährstoffe überernährt, hinsichtlich wichtiger Mikronährstoffe jedoch unterernährt.^{3 4}

2015 waren 107,7 Millionen Kinder, also etwa 5 % aller Kinder, gemäß den Standards der *Internationalen Obesity Task Force* adipös. 603,7 Millionen Erwachsene, also etwa 5 % aller Erwachsenen weltweit, galten mit einem *Body-Mass-Index* (BMI) größer oder gleich 30 als adipös.⁵

Für Deutschland ergeben sich gravierendere Zahlen. Die GEDA 2014/2015-EHIS-Daten zeigen, dass in Deutschland 46,7 % der Frauen und 61,6 % der Männer mit einem BMI über 25 übergewichtig und von diesen jeweils ca. 18 % mit einem BMI über 30 adipös sind. Die Prävalenz steigt mit dem Alter an und nimmt mit zunehmendem Bildungsgrad ab. Im Vergleich zu 2010 ist vor allem die Prävalenz bei den 18- bis 29-jährigen angestiegen.⁶

Bei einer 20-39-jährigen Frau geht der Anstieg von einem idealen BMI zwischen 18,5 und 25 kg/m² auf einen BMI über 35 kg/m² mit einem Verlust von 6,1 [4,6-7,6] Lebensjahren einher. Ein gleichaltriger Mann verliert sogar 8,4 [7,0-9,8] Lebensjahre. Der Verlust an gesunden Lebensjahren ist um das 4-fache höher.⁷

Sowohl Adipositas als auch Übergewicht sind mit folgenden Erkrankungen statistisch signifikant assoziiert:

- Typ II Diabetes mellitus (T2DM): Frauen (relatives Risiko (RR) 12.41 [95%-Konfidenzintervall (KI) 9.03-17.06]), bzw. Männer (6.74 [5.55-8.19]),
- Hypertonie: Frauen (2.42 [1.59-3.67]) bzw. Männer (1.84 [1.51-2.24]),

- Koronare Herzkrankheit (KHK),
- Lungenembolie,
- Schlaganfall,
- Asthma,
- Gallenblasenerkrankungen,
- Arthrose und chronische Rückenschmerzen.

Die in den Klammern angegebenen Werte beziehen sich auf das relative Risiko, das bei einem unter Adipositas Leidenden im Vergleich zum Normalgewichtigen besteht.⁸

20 % aller Krebserkrankungen sind auf Übergewicht und Adipositas zurückzuführen. Steigt der BMI beispielsweise nur um 5 kg/m² an, zeigt sich ein erhöhtes relatives Risiko an Karzinomen zu erkranken; so steigt das relative Risiko für Endometriums- (1,59) und postmenopausale Mammakarzinome (1,12) unter anderem durch den dann erhöhten Östrogenspiegel. Höhere Insulin- und *Insulin-like growth factor* (IGF)-Spiegel begünstigen das Auftreten von Kolonkarzinomen (Frau 1,09; Mann 1,24). Der mit Adipositas einhergehende Anstieg der Inzidenz der Gastroösophagealen Refluxkrankheit geht auch mit einem Anstieg der Adenokarzinome des Ösophagus einher (Frau 1,51; Mann 1,52). Steigt der BMI um 5 kg/m², zeigt sich ein erhöhtes relatives Risiko an Schilddrüsen- (Frau 1,14; Mann 1,33), Nieren- (Frau 1,34; Mann 1,24), Leber- (Frau 1,07; Mann 1,24), Rektums-, Gallenblasen-, Pankreas- und Prostatakarzinomen zu erkranken. Unter anderem durch die Aktivierung von inflammatorischen Signaltransduktionswegen erhöht sich auch das relative Risiko, an Multiplen Myelomen und Non-Hodgkin Lymphomen zu erkranken.⁹

Die Sekretion von entzündungsfördernden Zytokinen und Adipokinen aus dem Fettgewebe führt bei adipösen Patienten zu einem proinflammatorischen Phänotyp (Metaflammation), der für Thrombosen, sowie eine unkoordinierte Immunantwort des angeborenen und adaptiven Immunsystems, eine unzureichende Antikörperreaktion und einen Zytokinsturm prädisponiert und damit für einen schweren Verlauf einer COVID-19 Infektion prädestiniert. Umgekehrt führten Kontaktbeschränkungen, geringere körperliche Aktivität, ungesunde Ernährungsgewohnheiten sowie mehr Stress und Angst zu einem Anstieg der Adipositasprävalenz.¹⁰

Wenn die aufgenommenen Kalorien den verbrauchten entsprechen, dann ist die Energiebilanz ausgeglichen. Weder eine Gewichtszunahme noch eine Gewichtsabnahme ist die Folge. Sobald der Betrag des Energieverbrauchs, den der Energieaufnahme unterschreitet, folgt gemäß den Gesetzen der Thermodynamik eine Gewichtszunahme. Nicht nur die Energieaufnahme, sondern auch der Energieverbrauch unterliegen starken interindividuellen Schwankungen. An beiden Enden eines Kontinuums lassen sich so zwei Phänotypen abgrenzen: Auf der einen Seite der Verschwenderische ("*spendthrift*"), der auf akute Überernährung mit einem stark erhöhten und auf Fasten mit einer geringeren Reduktion des Energieverbrauchs reagiert. Auf der anderen Seite der Sparsame ("*thrifty*"), der auf akute Überernährung mit einem geringeren Anstieg des Energieverbrauchs und auf Fasten mit einem stark reduzierten Energieverbrauch reagiert.¹¹

Sowohl bei Übergewichtigen als auch bei Schlanken scheinen Mechanismen zu existieren, die das Gewicht bei kurzzeitigen Änderungen des Kalorienangebots konstant halten. Dies rückt die Adipositas in den Rang einer Krankheit und nimmt den einzelnen Patienten aus der Verantwortung, gänzlich schuld an seiner Lage zu sein.¹² Tatsächlich wurde von der *World Obesity Federation* Adipositas als chronisch wiederkehrende progressive Erkrankung eingestuft, die sich mit dem epidemiologischen Modell erklären lässt. In ihm wirken auf den *Host* (Synonym: Wirt), wie bei den übertragbaren Krankheiten, die verschiedenen Agenzien ein und führen zur Krankheit.¹³

Adipositas ist eine polygenetische Erkrankung, für die der *Host* genetisch empfänglich sein kann. Mehr als 140 Gene werden beschrieben, die im Einzelnen zwar nur einen kleinen Effekt auf das Gewicht haben, in ihrer Summe aber mit der Adipositas assoziiert sind.¹² Es herrscht Uneinigkeit, ob diese Gene durch den Druck, für Mangelzeiten Fettdepots anzulegen, oder durch den Wegfall der Notwendigkeit, sich gegen Feinde behaupten zu müssen, selektiert wurden. Zusätzlich kommt es zu epigenetischen Anpassungen Adipositas-assoziiierter Gene beim Nachwuchs von Müttern, die gegenüber metabolischen Extremen exponiert sind. Dies befeuert die Adipositas-Pandemie entsprechend einem *Circulus Vitiosus*.¹²

Bezüglich der Agenzien sind vor allem die Umweltfaktoren zu nennen, die sich durch den Wandel der Lebensweise vom Wildbeuter bis hin zum Menschen im Anthropozän ergeben haben.

1. Quantitative und qualitative Fehlernährung

Über wenige Generationen hinweg ist das Wissen über die Zubereitung von gesunden, frischen Mahlzeiten als Teil einer gesunden Lebensweise verschwunden. Stattdessen legt der Konsument Wert auf eine einfache und schnelle Verfügbarkeit zu jeder Zeit. Dies bildet zusammen mit Errungenschaften im Bereich der Anbaumethoden, Ernte, Verarbeitung, Konservierung und Vertrieb, sowie gesteigerten Marketing-Investitionen den Grundstein für die heute gestiegenen Portionsgrößen, die Frequenz und die Menge an Energie, die in Form von gesüßten Getränken sowie hoch verarbeiteten und kaloriendichten Produkten zu sich genommen wird.^{4 14}

Quantitative Fehlernährung: Der Regulation der Nahrungsaufnahme liegen sowohl homöostatische, maßgeblich der Kontrolle des Hypothalamus und des Hirnstamms unterliegende, als auch hedonistische Mechanismen zu Grunde. Geeignete – oder besser bezüglich der Eindämmung der Adipositas Epidemie ungeeignete – Nahrungsmittel, können das Belohnungszentrum aktivieren und ähnlich wie bei einer Drogensucht den Konsum weiter über das zur Erhaltung der Homöostase notwendige Maß hin antreiben.¹⁵ Darüber hinaus führen zum Beispiel künstliches Licht und die Freizeitgestaltung in den Abendstunden zu einem gestörten zirkadianen Rhythmus mit einer Verschiebung der Kalorienaufnahme von den Morgen- in die Abendstunden.¹⁶

Qualitative Fehlernährung: Eine Ernährung, die im Übermaß auf raffinierten Kohlenhydraten, Zucker, gesättigten Fettsäuren und Transfetten basiert und arm an Obst, Gemüse, Nüssen und Vollkorngetreide ist, kann zu einer Abnahme von antiinflammatorischen Zytokinen und zu einer Erhöhung von proinflammatorischen Zytokinen führen. Die damit einhergehende Etablierung eines proinflammatorischen Zustandes führt unter anderem zu einer endothelialen Dysfunktion und Veränderung des Lipidprofils.¹⁷ Diätisch zugeführtes Cholesterin kann im Tiermodell zur Inflammation und Dysfunktion des Fettgewebes beitragen. Ein maßvoller Verzehr wäre eine weitere Möglichkeit die Progression metabolischer Komplikationen zu verlangsamen.¹⁸

2. Bewegungsmangel

Durch Training oder körperliche Aktivität wird chemische Energie unmittelbar in kinetische Energie umgewandelt, wodurch die Energiespeicher geleert werden. Darüber hinaus kommt es durch repetitives Training zu strukturellen Veränderungen der Muskeln mit einem Anstieg der Mitochondrienzahl, Insulinsensitivität und Ausschüttung des Myokins Irisin.¹⁹ Das von Skelettmuskelzellen durch Training induzierte Hormon Irisin hat antiinflammatorische Eigenschaften und fördert die adipozytäre Lipolyse.²⁰

Maßnahmen, die darauf abzielen die Adipositasepidemie zu beenden werden erst nach Jahren Erfolg zeigen. In Anbetracht der Tatsache, dass diese Maßnahmen einen Bruchteil der wirtschaftlichen und sozialen Schäden ergäben, welche die Volkskrankheit Adipositas und deren Folgeerkrankungen bereits heute verursachen, ist es dringend an der Zeit zu handeln!²¹

Nicht jeder Übergewichtige oder Adipöse ist zwingend krank. Es gibt Übergewichtige und auch Adipöse, die metabolisch gesund sind. Ob ein Individuum nachteilige metabolische Konsequenzen zu erwarten hat, hängt maßgeblich von der Fähigkeit gesunder Fettdépôts ab, auf eine positive Energiebilanz hin expandieren zu können. Können die freien Fettsäuren in subkutan gelegenen Adipozyten vor allem des unteren Körpers verestert werden, bleiben viszerale Fettgewebsdepôts, sowie Leber und Muskel verschont und einer ektopen Lipidansammlung kann vorgebeugt werden. Letztere ginge mit Lipotoxizität, systemischer Insulinresistenz und einem proinflammatorischen Status einher. In der Literatur werden Adipöse, die sich durch eine bessere kardiorespiratorische Fitness, sowie ein Fehlen kardiovaskulärer Risikofaktoren (Hypertension, Insulinresistenz und adversen Lipidprofil) auszeichnen als metabolisch gesunde Übergewichtige (MHO) bezeichnet.²² Dieser häufig nur transiente Zustand sollte jedoch nicht als Rechtfertigung genommen werden, keine weiteren Anstrengungen zur Gewichtsreduktion zu unternehmen. Je länger die Adipositas besteht, umso eher entwickeln sich metabolische Abnormitäten und umso höher ist das kumulative Risiko eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden. Fast die Hälfte der Teilnehmer der *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), die ursprünglich mit einem BMI von über 30 kg/m² zwar als adipös ansonsten jedoch als metabolisch gesund eingestuft wurden,

entwickelt während des Beobachtungszeitraums von 12 Jahren ein sogenanntes metabolisches Syndrom.²³

A.I Metabolisches Syndrom

Bereits im 18. Jahrhundert berichtete der Anatom JB Morgagni von Patienten mit massiven intraabdominellen Fettdepots und morphologischen Veränderungen, die als anatomische Korrelate von Hypertonie, Hyperurikämie, Atherosklerose und obstruktiver Schlafapnoe gelten.²⁴ Mehr als 200 Jahre später im Zeitalter der Labormedizin, legte Reaven (1988) in seiner *Banting Lecture* nahe, dass die Insulinresistenz kausal zur Ätiologie von T2DM, Hypertonie und Erkrankungen der Herzkranzgefäße beiträgt. Bei viszeraler Adipositas bezeichnete er das simultane Auftreten von

- Resistenz der durch Insulin stimulierten Glukoseaufnahme
- Glukoseintoleranz, Hyperglykämie
- Hyperinsulinämie
- Erhöhte Triglyzerid (TAG) und Fettsäure Konzentration
- Erniedrigte *high density lipoprotein* (HDL) -Konzentration
- Hypertonie

als Syndrom X. Zunächst kann trotz Insulinresistenz ein euglykämischer Zustand durch eine Erhöhung der Insulinsekretion aus den Beta-Zellen aufrechterhalten werden. Kann die Hyperinsulinämie durch die Beta Zellen nicht mehr im benötigtem Maße aufrechterhalten werden, kommt es durch den Wegfall der Insulinvermittelten Aufnahme der freien Fettsäuren zu einem Anstieg dieser im Plasma. Der Anstieg der freien Fettsäuren treibt die hepatische Glukoseproduktion an und führt damit zu einem signifikanten Anstieg des Nüchternblutzuckers.²⁵

Die *International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention*, das *National Heart, Lung, and Blood Institute*, die *American Heart Association*, die *World Heart Federation*, die *International Atherosclerosis Society* und die *International Association for the Study of Obesity* haben sich, nachdem lange Zeit verschiedene Definitionen des metabolischen Syndroms (MetS) parallel bestanden, 2009 auf eine gemeinsame Definition geeinigt.²⁶

Table 1. Criteria for Clinical Diagnosis of the Metabolic Syndrome

Measure	Categorical Cut Points
Elevated waist circumference*	Population- and country-specific definitions
Elevated triglycerides (drug treatment for elevated triglycerides is an alternate indicator†)	≥150 mg/dL (1.7 mmol/L)
Reduced HDL-C (drug treatment for reduced HDL-C is an alternate indicator†)	<40 mg/dL (1.0 mmol/L) in males; <50 mg/dL (1.3 mmol/L) in females
Elevated blood pressure (antihypertensive drug treatment in a patient with a history of hypertension is an alternate indicator)	Systolic ≥130 and/or diastolic ≥85 mm Hg
Elevated fasting glucose‡ (drug treatment of elevated glucose is an alternate indicator)	≥100 mg/dL

HDL-C indicates high-density lipoprotein cholesterol.

*It is recommended that the IDF cut points be used for non-Europeans and either the IDF or AHA/NHLBI cut points used for people of European origin until more data are available.

†The most commonly used drugs for elevated triglycerides and reduced HDL-C are fibrates and nicotinic acid. A patient taking 1 of these drugs can be presumed to have high triglycerides and low HDL-C. High-dose ω -3 fatty acids presumes high triglycerides.

‡Most patients with type 2 diabetes mellitus will have the metabolic syndrome by the proposed criteria.

Tabelle 1: Gemeinsame Definition für das metabolische Syndrom²⁶

Tabelle unverändert entnommen aus: „Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al.

Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International A. Published online 2009.

doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644”

Das erststehende Kriterium des erhöhten Taillenumfangs ist für kaukasische Frauen ab 80 cm und für kaukasische Männer ab 94 cm erfüllt.²⁶ Das MetS ist also keine Erkrankung für sich allein genommen, sondern ein Cluster aus verschiedenen kardiovaskulären und metabolischen Risikofaktoren.

Die Prävalenz des MetS variiert je nach herangezogener Definition und Berücksichtigung individueller Grenzwerte für verschiedene Ethnien. Es ist jedoch anzunehmen, dass die Prävalenz des MetS dreimal häufiger ist als die des Diabetes¹⁹. Basierend auf der 10. Edition des *IDF Diabetes Atlas* liegt die Prävalenz von Diabetes bei 10 % der erwachsenen Weltbevölkerung im Jahr 2021²⁷. Daraus kann geschlossen werden, dass etwa 30 % der erwachsenen Weltbevölkerung unter dem MetS, wenn auch nicht immer subjektiv, leiden. 783 Millionen Menschen werden 2045 von Diabetes betroffen sein und somit rechnerisch 2,3 Milliarden Menschen vom metabolischen Syndrom. Generell steigt die Prävalenz mit steigendem BMI.²³

Proteine, die vom Fettgewebe sezerniert werden und als Signalmoleküle fungieren, werden Adipokine genannt. Diese haben vielfältige Aufgaben im Organismus. Ein pathologisch verändertes Adipokinprofil kann negative metabolische und inflammatorische Auswirkungen auf den Stoffwechsel haben.²⁸ An dieser Stelle sei exemplarisch in Kürze Adiponektin genannt. Invers mit der Fettmasse korrelierend, sind die Adiponektin-Spiegel bei Normalgewichtigen höher und generell mit einem reduzierten Risiko für Insulinresistenz und das MetS assoziiert.²⁹ Auf Adipokine wird ausführlicher weiter unten eingegangen.

„Die Gesundheit zu erhalten: Nicht bis zur Sättigung essen, sich vor Anstrengungen nicht scheuen!“

„Eure Nahrungsmittel sollen eure Heilmittel – und eure Heilmittel sollen eure Nahrungsmittel sein!“

Hippokrates, Griechenland, 460-370 v. Chr.

Der Verbindung von übermäßigem Verzehr von Nahrung und Bewegungsmangel auf der einen und Übergewicht und dessen Folgeerkrankungen auf der anderen Seite bewusst, versagen wir nach Jahrtausenden trotz dieser Klarheit an einer wohlbringender Umsetzung. Dass wir heutzutage trotz eines enormen Wissens schlechter dastehen als jemals zuvor, sollte uns jedoch nicht resignieren lassen, sondern im Gegenteil ermutigen

A.II Fettgewebe als endokrines Organ

die Zusammenhänge von der gesellschaftlichen bis auf molekulare Ebene wissenschaftlich zu erleuchten, um so diese Bürde von der Menschheit nehmen zu können.

Das neue Forschungsfeld „*Immunometabolismus*“ macht Fortschritte bei der Aufklärung der molekularen und zellulären Faktoren, die Immunsystem und Metabolismus verbinden.³⁰

A.II Fettgewebe als endokrines Organ

Fettgewebe (AT) lässt sich sowohl hinsichtlich seiner Lokalisation und wie weiter unten aufgeführt auch nach seiner Farbe differenzieren. Das einst als einfaches Bindegewebe eingestufte, keine klare Anatomie besitzende und meist ungewollte Fettgewebe ist in der fachlichen Anerkennung zum endokrinen Organ mit essenzieller Rolle in der Energie Homöostase aufgestiegen.^{1 31} Darüber hinaus nimmt das Fettgewebe eine zentrale Rolle in der angeborenen und erworbenen Immunabwehr ein.²⁹ Das Fettgewebe ist nicht nur wegen seiner mechanischen Eigenschaften, wie dem Schutz des Augapfels, und wegen seiner visuellen Eigenschaften bei der Wahl von Sexualpartnern, wie zum Beispiel den auffälligen Wangenwülsten des männlichen Orang-Utans,¹ sondern auch als Modulator einer Reihe weiterer wichtiger Körperfunktionen essenziell. Via Adipokine nimmt das Fettgewebe Einfluss auf die Einstellung von Appetit und Sättigung, die körperliche Aktivität, das Immunsystem, die Sekretion und die Sensitivität von Insulin, den Glukose- und Lipidstoffwechsel, den Blutdruck, die Endothelfunktion und die Gerinnung.^{32 33}

Das beim Menschen dominierende Fettgewebe ist das weiße Fettgewebe (WAT). Der weiße Adipozyt ist eine sphärische Zelle. Eine pluripotente mesenchymale Stammzelle differenziert zur adipozytären Linie, proliferiert und reift schließlich zum Adipozyten, dessen Zytosol fast komplett von einer einzigen den Nukleus an den Rand drängenden lipidhaltigen Vakuole ausgefüllt wird.^{34 35 31} Eingefasst von losem Bindegewebe, Makrophagen, Fibroblasten und Adipozytenvorläuferzellen (Präadipozyten), ist der Adipozyt nicht nur namensgebend, sondern auch selbst mit der augenscheinlichsten Aufgabe des Fettgewebes betraut: der Speicherung von Triglyzeriden (TAGs). Fett enthält 9000 kcal/kg, das Fettgewebe ungefähr 7700 kcal/kg.³⁶

Die Nahrungsmittelaufnahme führt zu einem Anstieg von Glukose und Fett im Serum. Der parallele Anstieg von Insulin ermöglicht es dem gesunden Fettgewebe seiner

Funktion als Speicherorgan nachzukommen und die überschüssige Energie in Form von Triglyzeriden bzw. Glykogen zu speichern³⁷ und andere Gewebe von einer ektopen Lipidakkumulation zu bewahren.³⁸ Das Fettgewebe dient dem Körper als wichtiger Nährstoff-Puffer. Geht diese Fähigkeit verloren, tendieren die Makronährstoffe mit ihren labilen energiereichen Elektronen dazu, Redoxreaktionen anzutreiben. Dies schadet sowohl dem unter Lipodystrophie Leidenden, dessen Fettgewebe kongenital nicht entwickelt ist, als auch dem Adipösen, dessen Fettgewebe die Kapazität zur Pufferung von Nährstoffschwankung eingebüßt hat.³⁹

Bei Nahrungsmittelknappheit zeigt sich eine weitere essenzielle Aufgabe des Fettgewebes. Während des Fastens fällt der Insulinspiegel. Die Lipolyse (sowie die Glykogenolyse) wird durch einen Anstieg von Glukagon, Glukokortikoiden und der Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit einer (Nor-)Adrenalin ausschüttung über den auf Adipozyten exprimierten β_3 -Rezeptor in Gang gebracht.^{37 40} Darüber hinaus stimulieren die natriuretischen Peptide, darunter das atriale natriuretische Peptid, über die auf den Adipozyten exprimierten natriuretischen Peptid-Rezeptoren die Lipolyse.⁴⁰

Insulin hemmt beim metabolisch Gesunden die adipozytäre Lipolyse. Im Rahmen der mit der Gewichtszunahme synchron zunehmenden Insulinresistenz, reagieren die Adipozyten in geringerem Maße auf die Lipolyse hemmenden Effekte von Insulin und die basale lipolytische Aktivität der Adipozyten steigt an. Folglich steigt trotz des Insulinanstiegs der Übertritt von freien Fettsäuren in die Zirkulation.⁴¹

Die lipolytische Aktivität des Adipozyten wird durch die Konzentration des intrazellulären zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP) gesteuert. Steigt der cAMP-Spiegel, kommt eine molekulare Kaskade durch die Aktivierung der Protein Kinase A (PKA) in Gang. Die Enzyme Adipozyten-Triglyzerid-Lipase (ATGL), Hormonsensitive Lipase (HSL) und Monoacylglycerin-Lipase (MGL) vermitteln dann die Spaltung von TAGs zu freien Fettsäuren und Glycerol.⁴² HSL wird durch Insulin deaktiviert.⁴³

Außerdem ist der Adipozyt zur *de novo* Lipogenese befähigt. Via Glukosetransporter 1 (GLUT1) und Glukosetransporter 4 (GLUT4) nimmt der Adipozyt Glukose auf, metabolisiert diese um sie als TAGs im Lipidtropfen zu lagern, bis sie bei Bedarf wieder hydrolysiert und in die Zirkulation entlassen werden.^{42 44} Die freigesetzten Fettsäuren können von der Leber und der Muskulatur in Ketonkörper umgesetzt und so auch den

Geweben, die ihren Energiebedarf nicht auf Basis von Fettsäuren stillen können, zur Verfügung gestellt werden.³⁷

Das subkutane AT (scAT) stellt mit Abstand das größte Fettgewebsdepot dar (ca. 80 %).⁴⁵ Zu finden ist es gluteofemoral, am Rücken und in der anterioren Bauchregion. Entsprechend seiner ausgeprägten Fähigkeit Triglyzeride zu speichern, wird dem scAT eine protektive Rolle bezüglich des kardiometabolischen Risikos zugesprochen.⁴⁵

Das viszerale AT (visAT) ist mesenterial und omental lokalisiert. Die Adipozyten dieses Depots tragen im Zustand der Adipositas durch die vermehrte Expression proinflammatorischer Gene erheblich zur Erhöhung des kardiometabolischen Risikos bei.⁴⁵

Da durch die anthropometrischen Standardmessungen wie BMI, dem Taillen-Hüften Verhältnis und der Hautfaltenmessung nicht direkt auf das Verhältnis der beiden Fettdepots subkutan und viszeral geschlossen werden kann,⁴⁶ werden neuere Methoden benötigt, um das individuelle metabolische und kardiovaskuläre Risiko besser abschätzen zu können.

Der braune Adipozyt ist eine polygonale Zelle, die sich vor allem beim neugeborenen Menschen supraklavikulär, nuchal und axillär findet. Bei der Maus wird man interskapulär fündig¹⁸. Das braune Fettgewebe ist reichlich innerviert und vaskularisiert. Das Zytosol des braunen Adipozyten enthält einen rundlichen Nukleus, mehrere lipidhaltige Vakuolen und viele für die Farbe verantwortlichen Mitochondrien. Die Mitochondrien zeichnen sich durch die Expression von *uncoupling protein 1* (UCP1) in der inneren Mitochondrienmembran aus. Dem Namen entsprechend entkoppelt dieses Protein die oxidative Phosphorylierung von der ATP-Synthese. Dieser Vorgang setzt die in Fettsäuren gespeicherte chemische Energie in thermische Energie um³¹ und trägt so zur Aufrechterhaltung der Körperkerntemperatur bei.¹⁸

Auf Kältereize/Exposition hin oder durch β -adrenerge Stimulation lässt sich innerhalb des weißen Fettgewebes ein weiterer Zelltyp detektieren, der die wesentlichen Eigenschaften mit braunen Adipozyten teilt. Das sogenannte „*browning*“ ist beim Menschen supraklavikulär und nuchal, respektive bei der Maus inguinal möglich. Ob dieser dann als beiger Adipozyt bezeichnete Zelltyp durch Transformation aus reifen weißen Adipozyten, einer speziellen beigen Vorläuferzelle oder durch *de novo*

Differenzierung aus gewebesresidenten Vorläuferzellen hervorgegangen ist, herrscht Uneinigkeit.¹⁸ Aktivierte braune und beige Adipozyten führen Lipide der Betaoxidation und anschließend der UCP1 vermittelten Thermogenese zu. Diese sehr insulin sensitiven Zellen nehmen in großen Mengen Glukose auf und nutzen diese zur Aufrechterhaltung dieses energieintensiven Stoffwechsels. Damit reduzieren braune und beige Adipozyten nicht nur die Fettmasse, sondern steigern auch die Insulinsensitivität und tragen damit zu niedrigeren Glukose- und Lipidspiegeln im Serum bei.¹⁸

Das Fettgewebe wird von sympathischen Nervenfasern innerviert. Im braunen Fettgewebe aktiviert die Ausschüttung von Noradrenalin die UCP-1 vermittelte Thermogenese. Innerhalb der weißen Fettgewebsdepots stimuliert Noradrenalin neben der Mobilisation freier Fettsäuren auch die Entwicklung beiger Adipozyten.⁴²

Dem Expansionsdruck durch anflutende Makronährstoffe nachgebend, kann der Adipozyt sowohl auf die Hypertrophie als auch auf Hyperplasie zurückgreifen. Nähert man sich der Kapazitätsgrenze des Fettgewebes, nimmt die Hypertrophie vor allem in den viszeralen Depots Übermaß an. Die Variabilität der Zelldurchmesser steigt an, sodass sich innerhalb eines Depots Adipozyten von 20 bis 300 µm finden.⁴⁵ Mit zunehmender Adipozytengröße büßt die Zelle ihre Fähigkeit TAGs zu speichern ein und die lipolytische Aktivität der Zelle lässt Fettsäuren in die Zirkulation überlaufen.

Die relativ zur Hypertrophie und Hyperplasie der Adipozyten insuffiziente Angiogenese führt lokal zu einer Hypoxie und aktiviert das *hypoxia-inducible factor* (HIF1)-Gen Programm.⁴⁷ Im Verlauf kommt es zu einer Nekrose von Adipozyten, zur vermehrten, exzessiven Synthese und Ablagerung von Kollagen, zur Infiltration von Immunzellen und zur Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren.^{47 45}

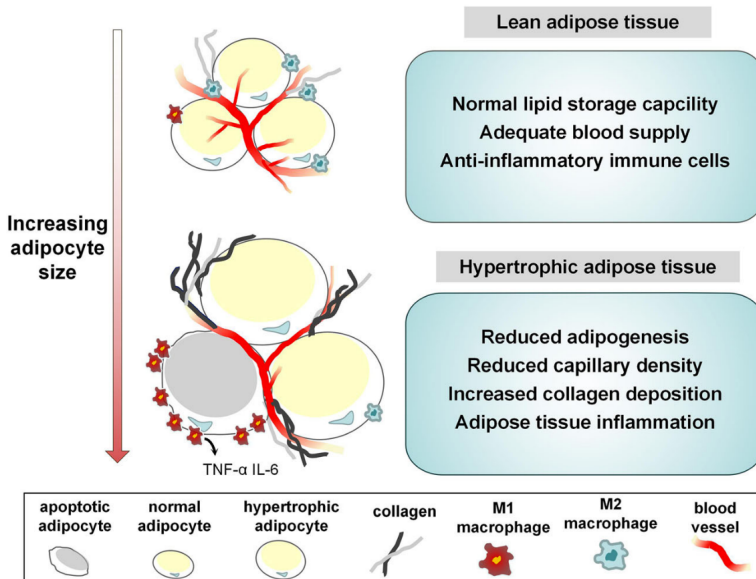


Abbildung 1: Die Hypertrophie der Adipozyten geht mit einer metabolischen Dysregulation einher.⁴⁵ Unverändert entnommen aus: „Liu F, He J, Wang H, et al. *Adipose Morphology: a Critical Factor in Regulation of Human Metabolic Diseases and Adipose Tissue Dysfunction*. *Obes Surg*. 2020;30(12):5086-5100. doi:10.1007/s11695-020-04983-6“

Makrophagen wandern unter anderem durch die erhöhte Expression von Makrophagen-Chemoattraktorprotein-1 (MCP-1) in das entzündete Fettgewebe ein.⁴⁸ Sie machen den größten Anteil an Leukozyten im Fettgewebe aus und reagieren auf ihre Umgebung, indem sie ihre Polarisation ändern. Auf den entgegengesetzten Seiten eines Kontinuums entscheiden einerseits die klassisch aktivierten proinflammatorischen Typ 1 (M1) Makrophagen und andererseits die alternativ aktivierten antiinflammatorischen Typ 2 (M2) Makrophagen über die Insulinsensitivität des Fettgewebes.⁴⁹

Im Fettgewebe schlanker Mäuse machen M2 Makrophagen den größten Anteil aus (4:1 M2-zu-M1 Verhältnis). Sie tragen zur Reparatur des Gewebes bei und sezernieren antiinflammatorische Zytokine, wie Interleukin-4 (IL-4) und Interleukin-13 (IL-13).

Nehmen Mäuse diätisch induziert zu, verschiebt sich das Verhältnis in Richtung M1 (1,2:1 M2-zu-M1 Verhältnis) durch die Rekrutierung von M1 Makrophagen.^{49 50} Lipopolysaccharide (LPS) und Interferon- γ induzieren in M1 Makrophagen die Produktion von Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 1 β (IL-1 β) und MCP-1.⁴⁹

Bei adipösen Patienten sind 90% der Makrophagen des Fettgewebes (ATM) in so genannten „*Crown-like-Structures*“ organisiert. Diese bilden sich um apoptotische und nekrotische Adipozyten herum und tragen zur Verdauung dieser bei.⁵¹ Durch lysosomale Exozytose wird das Lysosomen-assoziierte Membranprotein 1 (LAMP1) und LAMP2 auf der Oberfläche der Makrophagen detektierbar. Auch werden Lipasen freigesetzt und die TAGs aufgespalten. Die freigesetzten Lipide werden durch Makrophagen internalisiert. Dies ereignet sich sowohl im Zustand der Adipositas, in dem freie Fettsäuren aus insulinresistenten Adipozyten und durch apoptotische Adipozyten freigesetzt werden, als auch im Zustand der durch Fasten provozierten Lipolyse.^{52 53} Die so als metabolisch aktiviert bezeichnete Makrophage trägt dazu bei liberalisierte, freie Fettsäuren abzuf puffern und so ektopes Gewebe vor einer Akkumulation von Lipiden zu bewahren.^{54 52}

Eine positive Rückkopplungs-Schleife, die zwischen der Aktivität der Adipozyten auf der einen und der Aktivität der Makrophagen auf der anderen Seite besteht, soll hier exemplarisch dargestellt werden, da dies für das Verständnis der Funktionsweise von *C1qTNF-related protein 3* (CTRP3) relevant ist. LPS und freie Fettsäuren (zum Beispiel aus der Nahrung) aktivieren in Adipozyten über den Toll-like-Rezeptor 4 (TLR4) eine Signalkaskade, die in der Aktivierung von *nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells* (NF κ B) mündet. Die dadurch aktivierte Lipolyse lässt die freien Fettsäuren ansteigen, die parakrin den TLR4 auf den Makrophagen aktivieren. Durch Aktivierung von NF κ B schütten auch Makrophagen die proinflammatorischen Zytokine und Tumornekrosefaktor α (TNF α) aus. TNF α wiederum aktiviert parakrin über den TNF-Rezeptor auf benachbarten Adipozyten weiter deren Aktivität von NF κ B. Fettgewebe, welches auf diese Art aktiviert wurde, trägt nicht nur zur Etablierung einer chronischen leichtgradigen Entzündung (Metaflammation), sondern auch zur Entstehung einer Insulinresistenz bei.⁵⁵

Die nachfolgende Tabelle zeigt zusammenfassend die Heterogenität des Fettgewebes.³⁴

Weißes Fettgewebe (WAT) ³⁴	Braunes Fettgewebe (BAT) ³⁴
Adipozyten enthalten eine große Vakuole (univakuolär)	Adipozyten enthalten mehrere Vakuolen (plurivakuolär)
Wird von retikulären Fasern umgeben	Enthält reichlich Mitochondrien mit braunen Zytchromen
Wird von einer monomolekularen Phospholipidschicht umgeben	Enthält UCP-1 = Thermogenin
Bildet Speicherfett, Isolierfett und Baufett	Wird noradrenerg durch den Sympathikus innerviert
Insulin: Lipogenese aus Fettsäuren des Blutes und Glycerin aus dem eigenen Glukosestoffwechsel	Ist reichlich kapilarisiert
Glukagon und Adrenalin: Lipolyse durch Spaltung durch zytosolische Lipasen	Bietet zitterfreie Thermogenese
	Unter anderem zu finden bei Neugeborenen, Säuglingen und Winterschläfern

Tabelle 2: Überblick WAT vs. BAT

A.II.1 De novo Lipogenese und Lipokine

Der Hauptteil der *de novo* synthetisierten Fettsäuren entstammt der Leber.⁵⁶ Im Zustand der Adipositas wird durch die erhöhte Aktivität des *sterol regulatory element binding protein 1* (SREBP1) die Lipogenese der Leber bis ins Pathologische erhöht.

Das quantitative Ausmaß der *de novo* Lipogenese der Adipozyten fällt systemisch weder gegenüber der Leber wesentlich ins Gewicht, noch trägt sie zur Lipidmasse der Adipozyten selbst bei.⁴⁴

Beim metabolisch gesunden Individuum lässt sich die *de novo* Lipogenese durch den Wechsel von Fasten und Nahrungszufuhr in Leber und Fettgewebe synchron beeinflussen. Im Zustand der Adipositas synthetisieren die Hepatozyten vermehrt Fettsäuren, während die *de novo* Lipogenese der Adipozyten reziprok supprimiert wird.⁵⁷

Hingegen wird bei einer Kalorienrestriktion die *de novo* Lipogenese der Adipozyten, obwohl in diesem Setting energetisch nicht vorteilhaft, hochreguliert.⁵⁸

Ein Teil der positiven metabolischen Effekte des Fastens könnte durch die vom Fettgewebe *de novo* synthetisierten Fettsäuren, wie dem einfach ungesättigten Palmitoleat (C16:1n7), vermittelt werden. Da Palmitoleat in der Nahrung in sehr geringem Maße vorkommt und sein unveresterter biologisch aktiver Anteil vor allem der *de novo* Lipogenese der Adipozyten entstammt, kann hier von einem Adipozyten gebildetem Lipokin gesprochen werden.^{59 44}

Eine weitere Klasse der von Adipozyten stammenden Lipiden stellen die Fettsäureester von Hydroxyfettsäuren (FAHFAs) dar. Die Konzentration eines Exemplars dieser Klasse, Ester der Palmitinsäure und Hydroxystearinsäure (PAHSA), korreliert mit der Insulinsensitivität. PAHSA übt ebenfalls antiinflammatorische Effekte auf die residenten Immunzellen des Fettgewebes aus und ist bei Insulinresistenz sowohl im subkutanen Fettgewebe als auch im Serum reduziert.⁶⁰

Die *de novo* Lipogenese der Adipozyten weitet die Kompetenz des Fettgewebes als endokrines Organ weiter auf die Fettsäure basierten Lipokine aus.⁴⁴

A.II.2 Mitochondriale Dysfunktion

Mitochondrien bilden durch Fusion ein Netzwerk. Die Bildung und Aufrechterhaltung der Netzwerke sind im Zustand der Adipositas beeinträchtigt. Durch Fision entstehen fragmentierte Mitochondrien-Netzwerke, die mit einer eingeschränkten mitochondrialen Funktion einhergehen.⁶¹

In Muskeln und β -Zellen führt eine metabolische Überlastung der Mitochondrien zu einer unvollständigen β -Oxidation, oxidativem Stress und der Anhäufung toxischer Lipid-Zwischenprodukte und damit mitochondrialen Schäden.⁶²

Als Autophagie wird der Prozess bezeichnet, mittels dessen sich die Zelle von defekten und überflüssigen Bestandteilen befreit.³⁴ Handelt es sich bei diesen Bestandteilen um Mitochondrien, so spricht man von Mitophagie. Durch Mitophagie werden die dysfunktionalen Mitochondrien entfernt und einer Akkumulation deren entgegengewirkt.⁶²

A.III Adipokine

Eine chronisch erhöhte Fettaufnahme führt zu einer erhöhten H_2O_2 -Emission der Mitochondrien und damit zu oxidativem Stress für die Zelle selbst. Oxidative Modifizierungen und Beschädigungen sind die Folge. Bevor es zu Schäden an Makromolekülen kommt, greifen Mechanismen, die darauf abzielen die zelluläre Homöostase aufrechtzuerhalten. Durch eine eher oxidierte Redox-Umgebung in der Zelle werden die Stress sensitiven Signalkinasen aktiviert (Signalweg: NF- κ B/I κ B/IKK β), die ihrerseits für ein attenuiertes Insulinrezeptorsubstrat 1 (IRS-1) sorgen und damit die auf Selbstschutz bedachten Zellen resistent gegen einen weiteren insulinvermittelten Energieeinstrom machen.⁶³

Durch den gestörten mitochondrialen Fettsäuremetabolismus kommt es zur Fettsäureakkumulation mit lipotoxischer Wirkung auf die Zelle. Oxidativer Stress und Inflammation befeuern dann in einem sich selbst verstärkenden Prozess die mitochondriale Dysfunktion und damit auch die Progression der Insulinresistenz. Auf Organismusebene mündet dies schließlich im metabolischen Syndrom.²⁸

A.III Adipokine

Im Fettgewebe werden neben ubiquitären proinflammatorischen Zytokinen wie zum Beispiel IL-6, TNF α und Chemokinen wie MCP-1, relativ adipozytenspezifische Adipokine durch die Adipozyten produziert. Diese lassen sich in relevanter Konzentration in der systemischen Zirkulation nachweisen. Zu nennen wären hier Leptin, Adiponektin, Resistin, aber auch die Mitglieder der *C1qTNF-related protein* (CTRP) Superfamilie.⁵⁵

Es wird davon ausgegangen, dass die Inflammation des Fettgewebes der systemischen Inflammation vorausgeht und diese mittels proinflammatorischer Adipokine auf die Gewebe transferiert, die dann sekundär in die Metaflammation eingebunden werden. Betroffen sind unter anderem die Leber, das Pankreas, der Hypothalamus und der Skelettmuskel.⁶⁴

A.III.1 *C1qTNFrelated protein* (CTRP) Familie

Die Mitglieder der CTRP Familie bilden eine wachsende Gruppe von sekretorischen Proteinen mit vielfältigen Funktionen im Metabolismus und dem Immunsystem.²⁹ CTRPs zeigen eine starke Homologie bezüglich der komplementär DNA (cDNA)-Sequenz und struktureller Organisation. Sie setzen sich aus 4 Domänen zusammen:

- Ein N terminales Signal Peptid
- Eine kurze variable Region
- Eine Kollagen-Domäne mit unterschiedlich langen Glycin (Gly)-X-Y Wiederholungen
- Eine C-terminale globuläre Domäne, die homolog zum Komplementfaktor 1q (C1q) ist.⁶⁵

C1q bildet den Ausgangspunkt des klassischen Weges zur Aktivierung des Komplementsystems und verbindet so das angeborene und das erworbene Immunsystem. Die kristalline Struktur von C1q ähnelt denen der TNF-Liganden. Zusammen bilden sie die C1q/TNF Superfamilie.⁶⁶ Die CTRPs bilden zumeist Trimere, die unter dem Elektronenmikroskop an einen Tulpenstrauß erinnern.^{29 66 67} Gewisse CTRPs sind neben der Bildung von Homotrimeren auch zur Bildung von Heterotrimeren mit anderen CTRPs in der Lage. CTRPs können außerdem Cystein-vermittelte Disulfidbrücken ausbilden und sich damit zu Multimeren höherer Ordnung zusammenfinden.²⁹

Die CTRPs zeigen sich über die Evolution hinweg hoch konserviert; die korrespondierenden murinen Orthologe zeigen eine hohe prozentuale Homologie bezüglich der Aminosäuresequenz.⁶⁵ Dies legt die Vermutung nahe, dass die Mitglieder der CTRP-Familie von einem gemeinsamen Vorläuferprotein abstammen.²⁹

A.III.1.a Adiponektin

Unter den CTRPs ist das am längsten bekannte und am besten charakterisierte das Adiponektin.²⁹ 1996 identifizierten Maeda et al. in einer aus humanem Fettgewebe stammenden cDNA Datenbank ein bis dahin unbekanntes Transkript und beschrieben es als das am häufigsten vorhandene ("*most abundant*"). Respektive Expressionsort und Umfang nannten sie es "*adipose most abundant gene transcript 1*" (apM1).⁶⁸

Nach ihrer Synthese durchlaufen die Adiponektin-Monomere post-translationale Modifikationen. Dies führt zur Ausbildung von drei verschiedenen Isoformen. Hydroxylierung und Glykosylierung führen zur Ausbildung eines LMW (*low-molecular-weight*) Trimers, durch Oligomerisierung dieser entstehen MMW (*middle-molecular-weight*) Hexamere und durch Oligomerisierung dieser wiederum HMW (*high-molecular-weight*) (420 kDa) Multimere (12–32 Monomere). Die MMW und HMW machen dabei

A.III.1.b CTRP3

den größten Anteil an zirkulierendem Adiponektin aus.⁶⁹ Adiponektin stellt bezüglich der pro-inflammatorischen und Insulinresistenz steigernden Eigenschaften des weiter unten beschriebenen Leptins einen Gegenspieler dar.⁷⁰ Im Fettgewebe reduziert Adiponektin die Sekretion von Leptin, TNF α und IL-6 und vice versa.⁶⁹ M1 Makrophagen werden supprimiert und M2 Makrophagen stimuliert.⁶⁹ Die endotheliale Funktion wird durch Adiponektin verbessert. Im Skelettmuskel stimuliert Adiponektin vermittelt durch die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) die Fettsäureoxidation und die Glukoseaufnahme in die Zelle.⁶⁹

Die transgene Überexpression von Adiponektin bei ob/ob-Mäusen (Mäuse mit homozygoten Leptinmangel) führt durch eine Expansion des subkutanen Fettgewebes zwar zu einer extremen Adipositas, die Funktionsfähigkeit des Fettgewebes ist jedoch verbessert und die maladaptive Speicherung von Triglyzeriden in ektopen Geweben vermindert. Durch die transgene Überexpression von Adiponektin kommt es zu einer Verbesserung metabolischer Parameter.⁷¹

A.III.1.b CTRP3

C1qTNF-related protein (CTRP3) wurde erstmals 2001 in sich entwickelndem Knorpel nachgewiesen und *CORS26 (collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein)* genannt.⁷² Respektive dieses erstbeschriebenen Expressionsortes wird es auch *Cartducin*⁷³ und *Cartonectin*⁷⁴ genannt. CTRP3 gehört zu den hochkonservierten Adiponektin-Paralogen, die als CTRPs bezeichnet werden.⁷⁵ Wie alle CTRPs besteht auch CTRP3 aus einem N-terminalen Signalpeptid, einer kurzen variablen Domäne, einer kollagenähnlichen Domäne und einer C-terminalen C1q-ähnlichen globulären Domäne.⁷⁵

Die beiden Splicevarianten CTRP3A und das durch Retention von Intron 1 längere CTRP3B bilden untereinander Polymere.⁷⁶ Mögliche Rezeptoren könnten das Lysosomen-assoziierte Membranprotein 1 (LAMP1) und das lysosomale integrale Membranprotein 2 (LIMP2) sein.⁷⁷

Die Applikation von rekombinanten CTRP3 führt insulinunabhängig über die Aktivierung der Protein Kinase B (PKB) Signaltransduktion zu einer Suppression der hepatischen Glukosefreisetzung.⁷⁶

Ein Knockdown von CTRP3 mittels *Small interfering RNA* (siRNA) in 3T3-L1 Adipozyten erhöht die Spiegel des chemotaktischen Proteins MCP-1 und reduziert die Spiegel des antiinflammatorischen Adiponektins. Dies geht mit morphologischen Veränderungen des Fettgewebes einher. Kleinere Lipidtropfen enthalten geringere Mengen von Lipiden, ähnlich dem Phänotyp unreifer Adipozyten.⁷⁸

LPS, freie Fettsäuren und andere TLR-Liganden vermitteln die proinflammatorische Interaktion von Adipozyten und Fettgewebsmakrophagen. CTRP3 ist in der Lage diese Kommunikation zu verhindern und so die inflammatorische Antwort, die auf eine LPS Exposition folgen würde, zu inhibieren.⁷⁸

Neben den bereits beschriebenen dämpfenden Eigenschaften von CTRP3 auf die proinflammatorische Signaltransduktion durch TLR-4 und entsprechende Liganden, ist CTRP3 zusätzlich fähig zwischen weiteren *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) und *pattern recognition receptors* (PRRs) zu interferieren. Die zytoplasmatischen NOD-like-Rezeptoren (NLR) wie das *Nucleotide-binding oligomerization domain 1* (NOD1) fördert, aktiviert durch bakterielles Peptidoglykan, einen inflammatorischen insulinresistenten Phänotyp. CTRP3 vermag die Aktivierung von NOD1 durch genannte Mechanismen in Adipozyten und Monozyten-ähnlichen Zellen zu antagonisieren, sowie die Expression von NOD1 zu inhibieren.⁷⁹

Im Mausmodell zeigen sich diese Eigenschaften bei der Applikation von rekombinanten CTRP3. Dies zieht eine Reduzierung der systemischen und fettgewebsspezifischen durch exogene LPS-Gabe induzierten Inflammation nach sich.⁸⁰

Das hauptsächlich als Adipokin betrachtete CTRP3 wird neben dem Fettgewebe auch in Lunge, Nieren, Milz, Hoden und Makrophagen sowie in geringerem Umfang in Herz, Knochen, Dünndarm, Leber, Skelettmuskel und glatter Gefäßmuskulatur exprimiert.⁸¹

Beim Menschen korrelieren die CTRP3 Spiegel negativ mit dem BMI, Triglyzeriden und der Insulinresistenz, sowie positiv mit HDL-Cholesterin. Frauen haben höhere und Kaukasier im Vergleich zu afroamerikanischen, hispanischen und asiatischen Probanden niedrigere CTRP3 Spiegel.⁸² Die CTRP3-Konzentrationen sind bei Probanden mit Prädiabetes und neu diagnostiziertem T2DM (also bei Patienten ohne Einnahme entsprechender antidiabetischer Medikamente) signifikant niedriger als bei Personen mit normaler Glukosetoleranz.⁸³ CTRP3 Level sind bei übergewichtigen

Kindern ebenfalls reduziert und negativ mit der Insulinresistenz, dem Blutdruck und den Indikatoren für die Beta-Zellfunktion assoziiert.⁸⁴ Bei übergewichtigen Koreanerinnen senkte ein 3-monatiges kombiniertes Trainingsprogramm (aerobes Training und Widerstandstraining) die CTRP3-Werte signifikant.⁸⁵

CTRP3 wirkt präventiv in der Entwicklung von diabetischen Komplikationen. Die *C1q-like* globuläre Domäne von CTRP3 verbessert die bei Diabetes beeinträchtigte Dilatation auf mikrovaskulärer Ebene durch Verbesserung der Endothelzellenfunktion über den AMP-aktivierte Proteinkinase/ endotheliale Stickstoffmonoxidsynthase/ Stickstoffmonoxid (AMPK/eNOS/NO)-Signalweg.⁸⁶ CTRP3-Mangel ist mit der proliferativen diabetischen Retinopathie assoziiert.⁸⁷ CTRP3 fördert die Angiogenese und hat günstige Auswirkungen auf das pathologische *Remodeling* nach einem Myokardinfarkt. Außerdem trägt es zur Rehabilitation von beschädigtem Endothel und beschädigten Kardiomyozyten bei.⁸⁸

Zusammengefasst übt CTRP3 als Adipozytokin antiinflammatorische Eigenschaften aus und ist invers mit vielen proinflammatorischen Zytokinen korreliert.

A.III.2 Leptin

Die positionelle Klonierung des Peptidhormons Leptin legte 1994 den Grundstein für die fachliche Anerkennung des Fettgewebes als endokrines Organ.⁸⁹ Das auf Chromosom 7 lokalisierte Lep-Gen, oder auch Ob-Gen, transkribiert ein 167 Aminosäuren langes Peptid mit einem Molekulargewicht von 16 kD.⁹⁰

Die Serumkonzentration von Leptin reflektiert den Füllungszustand der Körperfettspeicher (Grad der Hypertrophie der Adipozyten) und ist damit in Patienten mit Adipositas erhöht.⁹¹ Außerdem führt eine Nahrungsaufnahme zu einer gesteigerten – Fasten zu einer verminderten – Produktion und Freisetzung von Leptin.⁹⁰

Leptin-defiziente, ob/ob-Mäuse und Menschen mit kongenitalem Leptinmangel, können durch die Applikation von exogenem Leptin von der Ausprägung der typischen phänotypischen Merkmale dieses Genotyps bewahrt werden. Ob/ob-Mäuse weisen eine Hyperphagie, niedrige Körpertemperatur, verminderte metabolische Rate, Immundefizienz und Insulinresistenz auf.⁸⁹

Die initialen Hoffnungen, eine Leptin-Applikation könnte der Durchbruch in der Adipositas-therapie sein, wurden gedämpft, als sich zeigte, dass Patienten mit Adipositas keinen Leptinmangel, sondern im Gegenteil eine Hyperleptinämie mit einer Resistenz gegenüber Leptin aufweisen. Es scheinen mehrere Mechanismen für das Entstehen der Leptinresistenz in Frage zu kommen.⁸⁹ Von Bedeutung ist die eingeschränkte Transportkapazität von Leptin über die Blut-Hirn-Schranke im Zustand der Adipositas.⁹²

⁹³ Zusätzlich trägt das chronisch entzündete, dysfunktionale Fettgewebe im Zustand der Adipositas mit der Ausschüttung von proinflammatorischen Adipokinen und Zytokinen auch zu einer Entzündung hypothalamischer Strukturen bei. Insbesondere die Entzündung des Nukleus arcuatus hypothalami verhindert eine adäquate Reaktion auf Leptin.⁹⁴

Im Nukleus arcuatus finden sich Leptin Rezeptoren. Ist die Signaltransduktion unbeeinträchtigt, wirkt Leptin stimulierend auf dessen Neurone, die Proopiomelanokortin (POMC) und *Cocaine and amphetamine-regulated transcript* (CART) produzieren. Inhibierend wirkt es auf Neurone, die Agouti-verwandtes Protein (AgRP) und Neuropeptid Y (NPY) produzieren. Die so stimulierten anorexigenen und inhibierten orexigenen Neurone vermitteln mit ihren Projektionen in andere Kerngebiete des Hypothalamus ein Gefühl der Sättigung und führen schließlich zu einer verminderten Nahrungsaufnahme.⁹⁵

Die Wirkweise von Leptin beschränkt sich zentral nicht ausschließlich auf die Reduktion der Energieaufnahme. Leptin moduliert den Sympathikotonus der Neuronen, die in das Fettgewebe projizieren, und kann so indirekt die Lipolyse aktivieren.⁴² An seinem Hauptproduktionsort, dem Fettgewebe, greift Leptin zusätzlich auf autokrinem und parakrinem Weg in den Stoffwechsel der Adipozyten und Leukozyten ein. Auch lokal kann Leptin direkt Lipasen aktivieren (ATGL und HSL) und so die lipolytische Aktivität der Adipozyten verstärken. Reziprok hemmt Leptin die *de novo* Lipogenese.

Die Fettsäureoxidation (β -Oxidation) wird von Leptin genauso stimuliert wie die Aktivität des Citratzyklus. Außerdem stimuliert Leptin die Differenzierung von Präadipozyten zu reifen Adipozyten⁸⁹ und steigert sowohl die thermogenetische Aktivität der braunen Adipozyten, als auch das *browning* innerhalb weißer Fettgewebedepots, indem es die Produktion von UCP1 induziert.⁸⁹ Der Leptinrezeptor findet sich auch ubiquitär auf den meisten Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems, welches durch Leptin generell aktiviert wird. Leptin steigert die Proliferation und Infiltration von Monozyten,

sowie die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (TNF α , IL-6 und Interleukin 12 (IL-12)) durch Makrophagen. Die Polarisation der T-Zellen wird durch Leptin in Richtung T-Helfer (Th) 1 dominierten Antwort verschoben. Th17-Zellen, die ebenfalls in die Pathogenese inflammatorischer Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen involviert sind, werden durch Leptin zur Proliferation angeregt. Antiinflammatorische regulatorische T (Treg)-Zellen erhalten durch Leptin dagegen ein negatives Signal bezüglich der Proliferation.⁹⁴

Leptin scheint die Aktivität des Immunsystems auf den Füllungsstatus der Energiespeicher anzupassen.⁹⁴

A.III.3 Resistin

Die Benennung des Moleküls erfolgte aufgrund seiner Eigenschaft, die Glukoseaufnahme in Zielgewebe und die Insulinsensitivität in der Maus zu beeinträchtigen („*resistance to insulin*“).⁹⁶ Trotz einiger konservierter Gemeinsamkeiten, existieren Unterschiede zwischen humanem und murinem Resistin.⁹⁷

So ist zum Beispiel das humane Resistin in die Etablierung eines inflammatorischen Zustandes verwickelt,⁹⁷ das im Gegensatz zu dem aus Adipozyten stammenden murinen Resistin beim Menschen hauptsächlich aus mononukleären Zellen des peripheren Blutes, Makrophagen und Knochenmarkszellen stammt.⁹⁸ Resistin bildet über Disulfidbrücken neben den funktionell am relevantesten Trimeren auch andere Oligomere, wie Hexamere aus.^{99 100} In Mausmodellen führt eine Adipositas, sei diese genetisch bedingt oder durch eine fettreiche Diät verursacht, zu höheren Resistin-Spiegeln und rekombinantes Resistin beeinträchtigt die Glukosehomeostase.^{96 99} Wird jedoch humanes Resistin in der Maus transgen exprimiert, führt dies zu einer Inflammation des Fettgewebes, einer verstärkten Lipolyse und Akkumulation von freien Fettsäuren. Letztendlich führt auch dies zur Insulinresistenz.¹⁰¹

Humanes Resistin bindet an das Adenylatzyklase-assoziierte Protein 1 (CAP-1) auf Monozyten und erhöht die cAMP-Konzentration und die Proteinkinase A (PKA) Aktivität. Vermittelt durch NF- κ B erhöht Resistin die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen.¹⁰² Zellulärer Stress führt zu einem Anstieg von ungefalteten Proteinen im endoplasmatischen Retikulum (ER). Dadurch wird die „*unfolded protein response*“ (UPR) ausgelöst, die die Proteinsynthese drosselt und die Konzentration von

Chaperonen im ER erhöht, um eine korrekte Proteinfaltung zu gewährleisten.⁹⁹ Wird die UPR durch zellulären Stress ausgelöst, akkumuliert Resistin im ER durch eine Inhibition der Sekretion. Im ER fungiert Resistin als ein Chaperon-ähnliches Molekül. Die Fähigkeit sehr stabile Trimiere zu bilden, schützt nicht nur Resistin selbst, sondern stabilisiert auch andere Proteine gegenüber chemischer oder thermischer Denaturierung.⁹⁹

Zwischen Resistin und verschiedenen metabolischen Erkrankungen wie T2DM, Atherosklerose, Arthritis, Hypertension sowie kardiovaskulären, verschiedenen malignen und autoimmunen Erkrankungen besteht eine positive Assoziation. Dies unterstreicht den Stellenwert von Resistin als diagnostischen und prognostischen Biomarker.⁹⁹

A.III.4 Progranulin

Progranulin (PGRN) ist ein sekretorisches Glykoprotein mit Zytokin-ähnlichen Eigenschaften, das sowohl pro- als auch antiinflammatorische Eigenschaften aufweist.¹⁰³ 2007 wurde PGRN von Matsubara et al. als ein Adipokin identifiziert, welches die durch fettreiche Diät (HFD)-induzierte Insulinresistenz durch die Produktion von IL-6 im Fettgewebe vermittelt.¹⁰⁴ Sezerniert wird PGRN von schnell proliferierenden Zellen wie Epithelzellen, Immunzellen, Makrophagen und auch neuronalen Zellen, Adipozyten, Fibroblasten und Chondrozyten.¹⁰³

PGRN konkurriert mit TNF α um die Bindung an dessen Rezeptor (TNFR) und interferiert so mit der Signaltransduktion, die eine Aktivierung von NF- κ B zur Folge hätte.^{105 103} Durch inflammatorische Stimuli werden neutrophile Granulozyten und Makrophagen angeregt, Proteasen zu sezernieren, die PGRN zu ca. 6 kDa Granulin (GRN) Fragmenten degradieren. Die antiinflammatorischen Eigenschaften von PGRN, können so von den proinflammatorischen Eigenschaften von GRN neutralisiert werden.¹⁰³

GRN ist Bestandteil des angeborenen Immunsystems und trägt zur Verteidigung gegen Infektionen bei, indem es die Interaktion von CpG-Oligonukleotiden (CpG-ODN) und Toll-like Rezeptor 9 (TLR9) in Makrophagen verstärkt.¹⁰⁵

Neben der Funktion als Immunmodulator spielt PGRN in der Entwicklung und der Reparatur von Knorpel sowie der Ätiologie und Progression von verschiedenen Autoimmunerkrankungen und Tumoren eine Rolle.¹⁰³

A.IV Adipositas therapie

Eine negative Energiebilanz ist das zentrale Element einer jeden Intervention, die auf eine Gewichtsreduktion abzielt.¹⁰⁶

A.IV.1 Diäten

Es existieren derzeit viele verschiedene Ansätze eine Gewichtsreduktion durch diätische Maßnahmen zu erreichen. Neben der generellen Reduktion der Kalorien sind die Komposition der Makronährstoffe und der Aufnahmezeitraum wesentliche Stellschrauben der unterschiedlichen Diäten.¹⁰⁷

Kalorienarme Diät (LCD)

Um eine Gewichtsreduktion herbeizuführen, wird ein tägliches Energiedefizit von 500 kcal pro Tag empfohlen.¹⁰⁶ Dies entspricht etwa einem Konsum von 1000-1500 kcal täglich. Das Defizit wird typischerweise durch einen Verzicht auf Fette oder Kohlenhydrate erreicht.¹⁰⁷

Sehr kalorienarme Diät (VLCD)

Eine *very-low-calorie Diet* (VLCD) enthält weniger als 800 kcal pro Tag. Um die Kalorienkontrolle zu erleichtern, können diese in Form von Ersatzmahlzeiten (*Meal replacement*) zu sich genommen werden. Ersatzmahlzeiten sind zum Beispiel Shakes, die die gewünschte Kalorienmenge und Makronährstoffkomposition enthalten.¹⁰⁷ Die DiRECT Studie konnte nachweisen, dass eine vollständige Ernährungsumstellung (825-853 kcal pro Tag für 12-20 Wochen) in einer signifikanten Gewichtsabnahme resultierte. Darüber hinaus kann in einem Drittel der Probanden eine anhaltende Remission eines T2DM zum Beobachtungszeitpunkt nach 2 Jahren nachgewiesen werden.¹⁰⁸ Eine andere klinische Studie wies nach, dass eine verhaltenstherapeutische Intervention kombiniert mit der Einnahme von Shakes, die 800 kcal pro Tag lieferten, zu einer signifikant stärkeren Gewichtsabnahme im Vergleich zur Kontrollgruppe mit klassischer Diät führte. Die Shakes wurden 12-16 Wochen eingenommen und die Kalorien stammten zu 40 % aus Protein, zu 40 % aus Kohlenhydraten und zu 20 % aus Fetten.¹⁰⁹

Fettarme Diät (LFD)

Da die Kaloriendichte von Fett deutlich höher ist als die von Kohlenhydraten, lässt sich ein Kalorien Defizit am leichtesten mit der Reduzierung von Nahrungsfetten erreichen.¹⁰⁷

Bezüglich der heterogenen Gruppe der Fettsäuren ist es wichtig, zwischen den gesättigten Fettsäuren, die vor allem in Fleisch und Milchprodukten sowie Palm- und Kokosöl zu finden sind, und ungesättigten Fettsäuren zu unterscheiden. Letztere finden sich pflanzlichen Ölen, Nüssen und Fisch. Die Gruppe der ungesättigten Fettsäuren lässt sich weiter in die einfach ungesättigten Fettsäuren (MUFA) und die mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) auftrennen.⁶⁴

Der Verzehr von gesättigten Fettsäuren ist mit einem chronisch inflammatorischen Zustand und damit mit einem erhöhten Risiko für Übergewicht, das metabolische Syndrom und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert.¹¹⁰ Der Konsum von gesättigten Fetten, Transfetten und Cholesterol (aber auch der von hohen Mengen Fructose) führt zu einer Verschiebung der Polarisierung in Richtung der proinflammatorischen M1 Makrophagen. Der Konsum von Omega-3-Fettsäuren (n-3 PUFA) (aber auch der von Polyphenolen und Ballaststoffen) ist hingegen mit einem durch antiinflammatorische M2 Makrophagen geprägten Fettgewebe assoziiert.⁴⁹

Die antiinflammatorischen und Insulin sensitivierenden Eigenschaften, die von ungesättigten Fettsäuren *in vitro* und in Tierexperimenten ausgehen, bekräftigen die Studienergebnisse, die den n-3 PUFAs eine Verbesserung des Lipidprofils und eine Senkung des Grads der Inflammation bei Patienten mit Diabetes zuschreiben.^{64 111}

Etwa 7 % der Fette werden nicht im Dünndarm resorbiert und tauchen im Kolon auf. Hier verändern sie das Mikrobiom. N-3 PUFAs, MUFAs, und gesättigte kurz- und mittelkettige Fettsäuren (SCFAs und MCFAs) üben positive metabolische Effekte aus. Langkettige Fettsäuren können jedoch die mikrobielle Zusammensetzung im Kolon negativ beeinflussen und tragen zu einer vermehrten Freisetzung von LPS bei.^{112 107}

Kohlenhydratarme Diät (Low-CHO)

Low-CHO ist arm an Kohlenhydraten, die im Rahmen der Diät weniger als 45 % der gesamten Kalorien ausmachen sollen. Fällt der Kohlenhydratanteil auf weniger als 50 g/Tag, kann sich eine ernährungsbedingte Ketose einstellen. Unter dieser stellt sich unter einem verminderten Hungergefühl eine erhöhte Lipolyse ein. Zusätzlich scheint sich eine ketotische Stoffwechsellage positiv auf T2DM sowie kardiovaskuläre und neurologische Erkrankungen auszuwirken.¹¹³

Proteinreiche Diät

Eine Diät, bei der die aufgenommene Proteinmenge mit 1-1,2 g/kg des idealen Körpergewichts etwa 30% der Kalorienmenge ausmacht, wird als *High-Protein* Diät bezeichnet. Der sättigende Effekt der Proteine kann ein Kalorienzählen überflüssig machen.¹⁰⁷

Die mediterrane Diät

Die mediterrane Diät ist reich an Obst, Gemüse, Hülsenfrüchte, Nüsse und Olivenöl. Außerdem zeichnet sie sich durch einen mäßigen Konsum von Fisch und Milchprodukten sowie den Verzicht von rotem Fleisch aus.^{107 112}

Paläolithische Diät (Paleo)

Die paläolithische Diät (Paleo) setzt die Prämisse voraus, dass sich unsere Körper seit dem Ende des Paläolithikums nicht wesentlich verändert hätten. Das Paläolithikum endet vor etwa 10.000 Jahren mit der Kultivierung von Nutzpflanzen und der Domestizierung von Nutztieren. Der Verzehr von magerem Fleisch und Fisch, sowie Obst Gemüse und Nüssen, soll in einer Energieaufnahme von 35 % Fett, 35 % Kohlenhydraten und 30 % Protein resultieren.¹⁰⁷

Intermittierendes Fasten (IF)

Verschiedene Regime (wie z.B. die 16:8 Diät) können angewendet werden, um Zeiträume für eine komplette Nahrungsrestriktion (z.B. 16 h) und Zeiträume für eine freie, unbeschränkte Nahrungsmittelaufnahme (z.B. 8 h) zu schaffen. Dies aktiviert den Autophagie-Mechanismus, der entsprechend einem Recycling-Programm die Zelle von alten und geschädigten Organellen durch lysosomalen

Abbau befreit.¹¹⁴ Intermittierendes Fasten kann die Kalorienaufnahme reduzieren, ohne die Kalorien explizit zählen zu müssen. Können die Patienten die Fastenperioden sicher tolerieren, ist dies eine Möglichkeit das Gewicht und den Grad der Insulinresistenz zu senken.

Mahlzeitentiming (*Meal Timing*)

Hier steht der Zeitpunkt der Nahrungsmittelaufnahme im Zentrum. Sowohl der Wechsel zwischen Nacht und Tag als auch das Essverhalten haben Einfluss auf den zirkadianen Rhythmus. Eine ausreichend lange Fastenperiode über die Nacht und eine Verschiebung der Kalorienaufnahme Richtung mittags, kann dazu beitragen, den zirkadianen Rhythmus zu verbessern und damit den Hunger, das Gesamtcholesterin, die Insulinresistenz und den Grad einer Inflammation zu senken.¹⁶

Der westliche Lebensstil ist jedoch selten mit den oben genannten Diäten zu vereinbaren. Die Ernährungsweisen, die mit dem westlichen Lebensstil einhergehen, enthalten hohe Mengen verarbeiteter Lebensmittel. Diese sind oft reich an raffinierten Fetten und Zucker, sowie Salz und tierischen Proteinen.¹¹²

Die schnellsten Erfolge werden mit eiweißreichen Diäten, kohlenhydratarmen Diäten, sowie dem intermittierenden Fasten verzeichnet. Auf lange Sicht erzielen die verschiedenen Diäten jedoch vergleichbare Ergebnisse, sodass vielmehr die Adhärenz bzw. Compliance, die Diät einzuhalten, entscheidend für den langfristigen Erfolg sind.¹⁰⁶

Zusätzlich zur Ernährungstherapie soll jede Maßnahme, die auf eine Gewichtsreduktion abzielt, auch die Komponenten Bewegungs- und Verhaltenstherapie beinhalten.² Auch ohne Gewichtsverlust trägt Training dazu bei die Fettmasse zu reduzieren. Der relative Verlust des viszeralen Fettes ist dabei höher als der relative Verlust des subkutanen Fettgewebes.¹¹⁵ Gleichzeitig führt der Anstieg der Muskelmasse zu einer erhöhten Insulinsensitivität der Muskulatur und durch die Sekretion antiinflammatorischer Myokine auch zur Erhöhung der Insulinsensitivität des Fettgewebes. Die bei Patienten mit Adipositas nicht selten verminderte kardiorespiratorische Fitness und eine eingeschränkte Mobilität können jedoch die Umsetzung erschweren.³⁶

A.IV.2 Adipositaschirurgie

Die oben genannten konservativen Therapiestrategien sind unverzichtbar, führen aber nicht immer zu dem gewünschten Erfolg bezüglich der Gewichtsabnahme und Prävention der mit Adipositas einhergehenden Komorbiditäten. Der gefürchtete und sogenannte „Yo-Yo-Effekt“ führt nach einer initial scheinbar erfolgreicher Diät zu einer Gewichtszunahme; teilweise auch über das Ursprungsgewicht hinaus.¹¹⁶ Ist dies der Fall, dann kann die bariatrische Chirurgie zu einer Verbesserung der Stoffwechsellage und einer Gewichtsreduktion beitragen.¹¹⁷

Als Standardverfahren sind der Schlauchmagen und der proximale Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB) die beiden häufigsten Eingriffe dieser Art, die in Deutschland durchgeführt werden.¹¹⁸ Ansonsten sei hier im Folgenden noch das Magenband und die biliopankreatische Diversion mit duodenalem Switch erwähnt.

Die verschiedenen Maßnahmen erzielen ihre Wirksamkeit im Wesentlichen durch die Restriktion der Nahrungsaufnahme und gegebenenfalls auch durch Malabsorption der aufgenommenen Kalorien. Nicht zu vernachlässigen sind jedoch auch die Veränderungen der neuronalen und endokrinen Signalwege, die das Essverhalten beeinflussen und den Appetit zugunsten des Sättigungsgefühls reduzieren.¹¹⁹

Schlauchmagen

Der Schlauchmagen wird nach Resektion von 80 % des Magens aus der kleinen Kurvatur gebildet. Es sind keine Anastomosen notwendig. Dies ist ein rein restriktives Verfahren. Die Magenentleerung kann beschleunigt sein.¹¹⁹

Roux-en-Y-Magenbypass

Bei dem Roux-en-Y-Magenbypass wird ein kleiner *Pouch* (Tasche) gebildet und eine Roux-en-Y Gastrojejunostomie durchgeführt. Der Nahrungsbrei wird so am Großteil des Magens, des Duodenums und des proximalen Jejunums vorbeigeleitet. Hier addieren sich zu den restriktiven noch leicht ausgeprägte malabsorptive Elemente. Jedoch sind auch Mikronährstoffe wie Calcium, Eisen und Vitamin B12 von der Malabsorption betroffen.¹¹⁹

Biliopankreatische Diversion mit duodenalem Switch

Die biliopankreatische Diversion mit duodenalem Switch trägt mit einem höheren malabsorptiven Anteil zwar zu einem höheren Gewichtsverlust bei, hat jedoch auch eine höhere Inzidenz von kurz- und Langzeitkomplikationen.¹¹⁹

Magenband

Das Magenband wird um den proximalen Magen gelegt. Die Größe des *Pouchs* und die Geschwindigkeit der Magenentleerung können auch noch in der Zeit nach dem Eingriff adjustiert werden. Dies ist ein rein restriktives Verfahren mit vergleichsweise geringerer Effizienz.¹¹⁹

In der S3-Leitlinie „Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen“ unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV) wird das Ziel adipositas-chirurgischer beziehungsweise metabolischer Eingriffe formuliert: *„Durch eine nachhaltige Gewichtsreduktion und metabolische Veränderungen [ist] Folgendes zu erreichen:*

- *Verbesserung der Lebensqualität*
- *Remission, Besserung beziehungsweise Prophylaxe von Begleit- und Folgeerkrankungen*
- *Verlängerung des Überlebens*
- *Erhalt der Teilhabe (am Arbeitsleben, am gemeinschaftlichen und kulturellen Leben)“*¹¹⁸

Die Indikation für einen solchen Eingriff ist unter anderem gegeben, wenn der Patient einen BMI von ≥ 40 kg/m² oder einen BMI von ≥ 35 kg/m² und adipositasassoziierte Begleiterkrankungen wie zum Beispiel T2DM aufweist. In beiden Fällen müssen die konservativen Maßnahmen ausgeschöpft sein. Die Operationsindikation wird von einem Behandlungsteam aus Chirurg, Internist, Fachkraft für psychische Gesundheit, Ernährungsfachkraft und gegebenenfalls Diabetologen gestellt.¹¹⁸

Die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie mit 134 Diabetikern belegen die Überlegenheit von chirurgischen und pharmazeutischen Therapien gegenüber rein pharmazeutischen bezüglich Körpergewichtsreduktion, Serumkonzentrationen von glykiertem adultem Hämoglobin (HbA1c), Notwendigkeit zur Insulintherapie, TAG-Level,

HDL-Level und Lebensqualität nach 5 Jahren. Bei 14,9 % der Patienten, die einen Schlauchmagen und bei 22,4 %, die einen Roux-en-Y-Magenbypass bekamen, kam es mit einem HbA1c von unter 6 %, ohne die Notwendigkeit antidiabetische Medikamente einnehmen zu müssen, zu einer Remission des Diabetes. Bekamen die Patienten einen Schlauchmagen, nahmen sie um 19 % der Körpermasse ab. Ein Roux-en-Y-Magenbypass reduzierte die Körpermasse sogar um 23 %.¹²⁰ So profitieren Diabetiker gleich in zweierlei Hinsicht von den adipositas-chirurgischen beziehungsweise metabolischen Eingriffen.

Kontraindikationen für den Eingriff bestehen bei instabilen psychopathologischen Zuständen oder konsumierenden Grunderkrankungen, sowie bei Schwangerschaft. Eine prophylaktische Supplementation von Protein, Vitaminen und Spurenelementen wird empfohlen und die Notwendigkeit einer konsequenten Nachsorge betont.¹¹⁸

Die bariatrische Chirurgie erhöht die Insulinsensitivität und reduziert das Gewicht durch diverse kurzfristig und langfristig wirksame Modifikationen.

Unmittelbar nach der chirurgischen Intervention kommt es schnell zu Alterationen in der enteroinsulären Achse. Malabsorptive gegenüber ausschließlich restriktiven Interventionen haben hier einen größeren Effekt. Erhöhte Spiegel der Inkretine *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), *gastric inhibitory polypeptide* (GIP), Ghrelin und Peptid YY tragen mit zur verbesserten Stoffwechsellaage unmittelbar nach der chirurgischen Intervention bei.¹²¹ Dieser positive Effekt auf die GLP-1 Spiegel tritt bei Patienten, die den Gewichtsverlust nicht durch die chirurgische Schaffung eines Bypasses, sondern durch eine kalorienarme Diät in Kombination mit Sport erreichten, lediglich in deutlich geringerem Maße auf.¹²² Der physiologische postprandiale Gallensäureanstieg wird erhöht und trägt ebenfalls zu einer verbesserten Energiehomöostase bei.¹²³

Die Bakterien bzw. deren Bestandteile translozieren vom Mikrobiom des Darmlumens in die systemische Zirkulation. Das von der Oberfläche von gramnegativen Bakterien stammende LPS bindet am TLR4 vor allem auf Makrophagen, Monozyten, aber auch Adipozyten und anderen Zellen und trägt so zur Etablierung einer Inflammation bei.¹²⁴

Diese Endotoxinämie, vertreten durch LPS, ist bei Patienten mit Adipositas erhöht und die HbA1c Werte sind positiv mit dem LPS-Plasmaspiegel korreliert ($r = 0,56$; $P = 0,001$). Darüber hinaus korrelieren die LPS-Plasmaspiegel mit dem intraabdominalen

Fettvolumen ($r = 0,61$; $P = 0,001$). Mit einem veränderten Mikrobiom nach einer bariatrischen Operation kommt es zu einem Rückgang der LPS-Plasmaspiegel und einer damit direkt korrelierten verbesserten glykämischen Kontrolle.¹²⁵

A.V Hypothesen und Zielsetzung

Wir haben folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Niedrigere CTRP-3 Serumspiegel sind mit einem nachteiligen metabolischen Profil assoziiert.^{126 127 128}
2. Frauen haben höhere CTRP-3 Serumspiegel.¹²⁷
3. Das viszerale Fettgewebe ist der prädominante Expressionsort von CTRP-3.¹²⁹
4. Nach einer gewichtsreduzierenden Intervention durch eine kalorienarme Diät oder durch eine metabolisch chirurgische Intervention kommt es einhergehend mit einem verbesserten metabolischen Profil zu einem Anstieg der CTRP-3 Serumspiegel.⁸²
5. Ein adipozytenspezifischer KO für CTRP-3 hat einen Einfluss auf die systemischen CTRP-3 Serumspiegel.⁷⁶
6. Ein adipozytenspezifischer KO für CTRP-3 führt zu einer Adipoflammation und ggf. zu einer Metaflammation.

Ziel der Arbeit ist es den aktuellen Wissensstand bezüglich CTRP-3 in einer großen Patientenkohorte zu Konsolidieren oder zu Falsifizieren, den prädominanten Expressionsort von CTRP-3 zu bestimmen und die CTRP-3-Spiegel im Verlauf einer gewichtsreduzierenden Intervention zu bestimmen. Außerdem ist die Etablierung und Charakterisierung eines Mausmodells mit adipozytenspezifischen CTRP-3-KO unter basalen Bedingungen Ziel dieser Arbeit.

B. Material und Methoden

B.I Material

B.I.1 Geräte

Gerät	Hersteller
CFX Conect™ Real Time System	BIO-RAD
Epoch Reader	BioTek Instruments, Inc
Eppendorf Multipette® stream	Eppendorf
Erlenmeyerkolben ILMABOR TGI 250ml	VWR
Feinwaage Electronic Balance Type ACJ 220-4M	Kern & Sohn GmbH
Feinwaage KERN EMB 500-1	Kern und Sohn GmbH
gentle MACS Dissociator	MACS Miltenyi Biotec
Inkubator SI500	Stuart
Magnetrührer mit Heizplatte IKA ® RH basic 2	VWR
Messzylinder 1000ml BRAND	BRAND
Messzylinder 500ml BRAND	BRAND
Pipette Eppendorf Research plus 100 - 1000 μ l 20 - 200 μ l 10 - 100 μ l 2 - 20 μ l 0,5 - 10 μ l 0,1 - 2,5 μ l	Eppendorf

B.1.2 Verbrauchsmaterialien

Pipettierhelfer accu-jet ® pro	BRAND
Rotor 2x500g 4000rpm	Hettich Zentrifugen
Rührfisch PTFE Stirring Bar	VWR
Take 3 Platte, SN: 283235	BioTek Instruments, Inc
Thermoshaker Model MKR 13	DITABIS AG
Tischzentrifuge Micro Centrifuge LLG-uniCFUGE 2	LLG® LABWARE
Tischzentrifuge sprout TM	HEATHROW SCIENTIFIC® LLC
Unterdruckpumpe	Biometra
Vortexshaker Mixer Uzusio VTX-3000L	LMS Co., LTD
Zentrifuge Mikro 200R	Hettich Zentrifugen
Zentrifuge Rotina 380 R	Hettich Zentrifugen

Tabelle 3: Geräte

B.1.2 Verbrauchsmaterialien

Verbrauchsmaterialien	Hersteller
0,2 ml Reagiergefäße RNase-frei	SARSTEDT
Biosphere® Filter Tips 1250µl extra long	SARSTEDT
Biosphere® SafeSeal Tube 1,5ml	SARSTEDT
CELLSTAR ® SEROLOGICAL PIPETTE, steril	greiner bio-one

B.I.2 Verbrauchsmaterialien

CELLSTAR ® TUBES 15ml	greiner bio-one
CELLSTAR ® TUBES 50ml	greiner bio-one
Collection Tubes (1,5ml)	QIAGEN
Combitips advanced® 0,5 ml PCR clean	Eppendorf AG
Combitips advanced® 5ml	Eppendorf
Druckluftspray	Borrmann
Einwegskalpell lang No. 15	FEATHER/ pfm medical ag
ELISA Platte, MICROPLATE 96 WELL, PS, HALF AREA, CLEAR, MICROLON ® , HIGH BINDING	greiner bio-one
Filter Tip PP natural 0-100µl sterile R	nerbe plus GmbH
Filter Tip PP natural 0-200µl sterile R	nerbe plus GmbH
Filter Tip PP natural 0-20µl sterile R	nerbe plus GmbH
Filter Tip PP natural 0,1 - 10µl long sterile R	nerbe plus GmbH
Filter Tip PP natural 0,1 - 10µl super slim sterile R	nerbe plus GmbH

B.1.2 Verbrauchsmaterialien

Filter Tips 1000µl	nerbe plus GmbH
gentleMACS™ M Tubes	MACS Miltenyi Biotec
Handschuhe Micro-Touch Nitra-Tex®	Ansell Limited
Handschuhe NOBAGLOVE®-Latex	NOBAMED Paul Danz AG
Hard-Shell® 96 microplate	BIO-RAD
KIMTECH Science Präzisionswischtücher	Kimberly-Clark Worldwide, Inc.
Kryoröhrchen CryoPure Gefäß 1,6ml weiß	SARSTEDT
Multiply® -Pro 0,2ml Biosphere®	SARSTEDT
Nalgene™ Rapid-Flow™ 50 mm Filter Unit 150 ml	Thermo SCIENTIFIC
Nalgene™ Rapid-Flow™ 50 mm Filter Unit 250 ml	Thermo SCIENTIFIC
Pipettenspitze 1000µl, blau	SARSTEDT
Pipettenspitze 100µl gelb	SARSTEDT
Pipettenspitze 10µl farblos	SARSTEDT
QIAshredder (250)	QIAGEN

B.I.3 Chemikalien

Reagiergefäß 1,5ml	SARSTEDT
Rneasy® mini Kit (250)	QIAGEN
Safe Seal Gefäß 1,5ml	SARSTEDT
Serumröhrchen SARSTEDT 50 S-Monovette ® 92 x 15mm	SARSTEDT
Versiegelungsfolien ELISA, Abdeckfolie, EASYSEAL™ TRANSPARENT 79x135mm	greiner bio-one
Versiegelungsfolien qPCR Microseal® 'B' seal	BIO-RAD
Waagschalen	neoLab

Tabelle 4: Verbrauchsmaterialien

B.I.3 Chemikalien

Chemikalien	Hersteller
Chloroform ROTIPURAN®	Carl Roth GmbH & Co. KG
Ethanol absolut (Min. 99,9%C ₂ H ₅ OH)	CHEMSOLUTE® Th. Geyer GmbH & C0. KG
Ethanol absolut vergällt mit Methylethylketon	Otto Fischer GmbH & Co. KG
Flüssigstickstoff	Linde
Frekanol Freka®-NOL AF	Dr. Schumacher GmbH
RNASE free water 50ml	QIAGEN

B.I.4 Kit-Systeme

TRIzol ® Reagent	ambion
Trockeneis	

Tabelle 5: Chemikalien

B.I.4 Kit-Systeme

Kits zur RNA-Aufreinigung	Hersteller
RNase free DNase Set (50)	QIAGEN
Rneasy® mini Kit (250)	QIAGEN

Tabelle 6: RNA Aufreinigung

Kit zur reversen Transkription	Hersteller
QuantiTect Reverse Transcription Kit	QIAGEN GmbH

Tabelle 7: Reverse Transkription

ELISA-Kits	Hersteller
hCttrp3	
Human CTRP3/C1qTNF3/CORS26 DuoSet ELISA	R&D SYSTEMS®
hAdiponektin	
Human Adiponectin/Acrp30 DuoSet ELISA	R&D SYSTEMS®
hLeptin	
Human Leptin DuoSet ELISA	R&D SYSTEMS®
hResistin	
Human Resistin DuoSet ELISA	R&D SYSTEMS®

B.I.5 Puffer und Lösungen

mApm	
Mouse Adiponectin/Acrp30 DuoSet ELISA	R&D SYSTEMS®
mLeptin	
Mouse Leptin DuoSet ELISA	R&D SYSTEMS®
mResistin	
Mouse Resistin DuoSet ELISA	R&D SYSTEMS®

Tabelle 8: ELISA-Kits

B.I.5 Puffer und Lösungen

Puffer und Lösungen	Hersteller
2N H ₂ SO ₄ (Schwefelsäure)	Merck
94ml H ₂ O + 6ml H ₂ SO ₄ (verdünnte Schwefelsäure)	Merck
<i>Stabilized Peroxid Solution</i> Farbreagenz A: (H ₂ O ₂)	R&D SYSTEMS®
<i>Stabilized Chromogen Solution</i> Farbreagenz B: Tetramethylbenzidin	R&D SYSTEMS®
Bovine Serum Albumin	SIGMA ALDRICH, Co., SIGMA ALDRICH Chemie GmbH

B.I.6 Enzyme

Nuclease-Free Water 50ml	QIAGEN
PBS Dulbecco w/o Ca^{2+} w/o Mg^{2+}	Biochrom GmbH
RDD Puffer	QIAGEN
Substrate Reagent Pack Catalog No. DY999	R&D SYSTEMS®
Tween ® 20 250g	Carl Roth GmbH & Co. KG

Tabelle 9: Puffer und Lösungen

B.I.6 Enzyme

Enzyme	Hersteller
HRP (Meerrettichperoxidase)	R&D SYSTEMS®
iTaq™ Universal SYBR® Green Supermix	BIO-RAD
RNase free DNase Set	QIAGEN
RT (reverse Transkriptase)	QIAGEN

Tabelle 10: Enzyme

B.I.7 Oligonukleotide, Primer

Primer	Hersteller
Primer Mix RT	QIAGEN GmbH
Forward und. Reverse Primer hCTRP3	metabion international

B.I.7 Oligonukleotide, Primer

5'-GCCCCAGTATCAGGTGTGTA-3'	
5'-GCAAAGGTGGAGAAGCGTTG-3	
Forward und. Reverse Primer hGAPDH	metabion international
5'-GAGTCCACTGGCGTCTTCAC-3'	
5'-CCAGGGGTGCTAAGCAGTT-3'	
Forward und. Reverse Primer mAprm	metabion international
5'-AGGGAGAGAAAGGAGATGCAG-3'	
5'-CAG ACT TGG GCT CCC ACC TC-3	
Forward und. Reverse Primer mCTRP3	metabion international
5'-CATTCCAGGAAACCATGGAAACA-3'	
5'-CCTTTCTCACCTTTGGCCCC-3'	
Forward und. Reverse Primer mGAPDH	metabion international
5'-TGTCGGTCGTGGATCTGAC-3'	
5'-AGGGAGATGCTCAGTGTGG -3'	
Forward und. Reverse Primer mLeptin	metabion international
5'-AGGATCTGAGGGGTGATGTG-3'	
5'-AGGGAGATGCTCAGTGTGG-3'	
Forward und. Reverse Primer mMCP-1	metabion international
5'-AGGTCCCTGTCATGCTTCTG-3'	
5'-TCTGGACCCATTCTTCTTG-3'	
Forward und. Reverse Primer mRANTES	metabion international

B.I.8 Software

5'-CCACTTCTTCTCTGGGTTGG-3'	
5'-GTGCCCACGTCAAGGAGTAT-3'	
Forward und. Reverse Primer mResistin	metabion international
5'-TGCTAAGTCCTCTGCCACGTA-3'	
5'-TCAACTGACCGACATCAGGA-3'	

Tabelle 11: Oligonukleotide, Primer

B.I.8 Software

IT Programme	Entwickler
CFX Manager™ Software	BIO-RAD
Gen5™ Microplate Reader and Imager Software	BioTek Instruments
SPSS 23	IBM

Tabelle 12: Programme

B.II Methoden

B.II.1 Humanes Patientenkollektiv

Das positive Ethikvotum zum *Research & Registry in Obesity and Bariatric Surgery* (ROBS)-Kollektiv trägt das Aktenzeichen 101/14 (vom 12.06.2014)

B.II.1.a Probanden im Rahmen des Diätprogramms

Den Probanden dieses Kollektivs wurde vor Beginn des Programms sowie programmbegleitend nach 3, 6 und 12 Monaten Vollblut entnommen. Dieses wurde ohne Unterbrechung der Kühlkette für 15 Minuten bei 4000 rpm und 4°C zentrifugiert. Die aus Serum bestehende obere Phase wurde zu je 1 ml aliquotiert und bei -20°C gelagert

B.II.1.b Probanden für die bariatrischen Operationen

Die bariatrischen Operationen (Magen-Bypass-Operation: RYGB und Schlauchmagen) wurden von Dr. Jens U. Albrecht am Universitätsklinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen bei gegebener medizinischer Indikation durchgeführt. Den Patienten wurden je nach Verfügbarkeit ca. 1 g subkutanen und 1 g viszeralen Fettgewebes entnommen und in ein Kryoröhrchen gegeben. Dieses wurde in flüssigem Stickstoff für den Transport in das nahegelegene Labor schockgefroren. Dort wurde es bis zur Verwendung bei -80°C konserviert.

Den Probanden dieses Kollektivs wurde unmittelbar präoperativ, unmittelbar postoperativ, nach 3 Tagen sowie nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten postoperativ im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen Vollblut entnommen. Dieses wurde dann ohne Unterbrechung der Kühlkette für 15 Minuten bei 4000 rpm und 4°C zentrifugiert. Die aus Serum bestehende obere Phase wurde zu je 1 ml aliquotiert und bei -20°C gelagert.

B.II.2 RNA-Aufreinigung

RNA wurde mithilfe des *Rneasy® mini Kits* von Qiagen, sowohl aus dem murinen, als auch aus dem humanen Fettgewebsbiopsaten aufgereinigt. Während der gesamten RNA-Isolation wurde auf Eis gearbeitet, um eine Degradation der RNA zu vermeiden. Zunächst wurden abhängig vom zu erwartenden RNA-Gehalt 70 bis 100 mg des entsprechenden Fettgewebes mit der Feinwaage abgewogen.

Das Fettgewebe wurde unmittelbar zu 1 ml *TRIzol® Reagent* gegeben und bei dem Programm „RNA 2.1“ im *gentle MACS Dissociator* lysiert und homogenisiert und anschließend für 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Die Suspension wurde dann zur Phasentrennung für 10 Minuten bei 4°C und 2000 rpm zentrifugiert. Die obere lipophile Phase wurde verworfen und mit der unteren hydrophilen Phase weitergearbeitet.

Für die murinen Proben schloss sich hier ein zusätzlicher, der Lyse und Homogenisierung dienender, Schritt an. Dafür wurde die hydrophile Phase auf den *QIAshredder* von QIAGEN gegeben und nach Herstellerangaben verfahren.

B.II.3 Messung der RNA-Konzentration

Allen Proben wurden dann 200 µl Chloroform hinzugegeben, für 15 Sekunden händisch sanft geschüttelt und nach 2-3-minütiger Inkubation für 15 Minuten bei 11.200 rpm zentrifugiert. Dadurch ließ sich erneut eine Phasentrennung erzeugen. So enthielt die untere Chloroformphase die Proteine, die zur weiteren Analyse aufbewahrt wurden, die Interphase die schwerere DNA und die obere wässrige Phase die RNA. Diese Phase wurde mit einer Pipette entnommen und die darin enthaltene RNA mit einem zur oberen Phase äquivalenten Volumen 70%igen Ethanol präzipitiert. Das 70%ige Ethanol wurde immer frisch zu je 7 Teilen aus Ethanol absolut (min. 99,9 %) und 3 Teilen RNase freiem Wasser der Firma QIAGEN angesetzt.

Die präzipitierte RNA wurde dann auf die *RNeasy spin column* von QIAGEN gegeben und für 2 Minuten bei 10000 rpm (19006 g relative Zentrifugalbeschleunigung) zentrifugiert. Der Durchfluss wurde verworfen und auf die Membran der Säule 350 µl des Puffers RW1 von QIAGEN gegeben. Anschließend wurde erneut bei für 2 Minuten bei 10000 rpm (19006 g relative Zentrifugalbeschleunigung) zentrifugiert und der Durchfluss verworfen.

In einem zusätzlichen Schritt wurde die Kontamination mit genomischer DNA reduziert. Die DNA, die sich zusätzlich zur Ziel-RNA auf der Säule befand, wurde durch eine Inkubation mit der DNase bei Raumtemperatur für 15 Minuten degradiert. Dafür wurden 10 µl RNase-freie DNase I in 70 µl RDD-Puffer von QIAGEN gelöst und vorsichtig auf die Membran der Säulen gegeben.

Zur Elution wurden 40 µl von RNase-freiem Wasser verwendet. Anschließend wurde die gewonnene RNA entweder bei -80°C vorerst gelagert oder direkt den Arbeitsschritten B.II.3 Messung der RNA-Konzentration und B.II.4 Reverse Transkription (Synthese der cDNA) zugeführt.

B.II.3 Messung der RNA-Konzentration

Die Messung der RNA-Konzentration jeder Probe wurde in Duplikaten durchgeführt. Dafür wurden jeweils zweimal 1,5 µl jeder Probe in die Mikrospots der *Take3 Micro-Volume* Platte (von BioTek Instruments, Inc) pipettiert. Als Referenzwert wurde RNase-freies Wasser von QIAGEN verwendet. Vor und nach jeder Messung wurde die Take3-Mikrotiterplatte mit destilliertem Wasser und Präzisionswischtüchern gereinigt. Mittels

B.II.3 Messung der RNA-Konzentration

des *EpochTM Microplate* Spektrophotometer wurde dann die Extinktion bei verschiedenen Wellenlängen gemessen und in die Software *Gen5* von BioTek importiert.

Um die Reinheit der RNA zu prüfen, wurde das Verhältnis der optischen Extinktion bei 260 nm zur Extinktion bei 280 nm Wellenlänge betrachtet. Es wurde nur mit RNA weitergearbeitet, die ein Verhältnis von über 1,95 aufwies. Lag das Verhältnis unter 1,95 musste von einer zu hohen DNA-Kontamination ausgegangen werden und die Arbeitsschritte *B.II.2 RNA-Aufreinigung* wurden wiederholt. Die RNA-Konzentration konnte in der verwendeten Software gemäß dem Lambert-Beer'schen Gesetz berechnet werden.¹³⁰

$$E_{\lambda} = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I_1} \right) = \varepsilon_{\lambda} * c * d$$

Formel 1: Extinktion nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz

E_{λ}	Extinktion
I_0	Intensität der einfallenden Strahlung
I_1	Intensität der Strahlung nach dem Durchqueren des Mediums
c	Konzentration (in mol/m ³)
d	Schichtdicke des durchstrahlenden Körpers (in m)
ε_{λ}	Dekadischer Extinktionskoeffizient bei entsprechender Wellenlänge

B.II.4 Reverse Transkription

Die durch die RNA-Aufreinigung gewonnene RNA wurde durch eine reverse Transkription in komplementäre DNA (cDNA), umgeschrieben. Um eine cDNA-Datenbank mit Proben gleicher Konzentration zu erhalten, wurden bei verschiedenen Proben jeweils gleiche Mengen an RNA in die reverse Transkription eingesetzt.

Es wurde das *QuantiTect Reverse Transcription Kit* von QIAGEN GmbH verwendet und nach Herstellerangaben verfahren.

Um ggf. noch verbliebene Reste genomischer DNA zu eliminieren, wurde der eigentlichen reversen Transkription noch ein Schritt vorgeschaltet. Jeweils 300 ng RNA wurden in einem Reaktionsgefäß (*Multiply®-Pro 0,2ml Biosphere®* von SARSTEDT) mit dem RNase-freien Wasser auf ein Volumen von 12 µl verdünnt. Zusätzlich wurde eine Positivkontrolle, die aus 1000 ng RNA verschiedener Fettgewebe bestand, angelegt. Ebenfalls wurde eine Negativkontrolle (NRT) aus 300 ng RNA angelegt, ohne spätere Zugabe des Enzyms Reverse Transkriptase. Zu allen Ansätzen wurden zunächst zur Entfernung ggf. noch vorhandener genomischer DNA 2 µl von dem *gDNA Wipeout* Puffer gegeben. Nach Zentrifugieren in einer Tischzentrifuge wurden die Proben für 5 Minuten bei 42°C inkubiert. Ein Mastermix bestehend aus *Quantiscript reverser Transcriptase*, *Quantiscript RT* Puffer und RT Primer Mix wurde gemäß den Vorgaben von QIAGEN angesetzt.

<i>Quantiscript RT</i> Puffer	4 µl
<i>Quantiscript reverser Transcriptase</i>	1 µl
RT Primer Mix	1 µl

Tabelle 13: Mastermix reverse Transkription

B.II.5 qPCR

Ein Reaktionsvolumen von 6 µl wurde zu 14 µl der Proben hinzugefügt. Während für 30 Minuten bei 42°C inkubiert wurde, synthetisierte die reverse Transkriptase nun äquimolar und komplementär zur eingesetzten RNA die cDNA. Anschließend wurde die reverse Transkriptase bei 95°C für 3 Minuten inaktiviert. Die cDNA wurde bei -20°C eingelagert.

B.II.5 qPCR

Die cDNA wurde entsprechend *Tabelle 16 und 17* mit Nuclease-freiem Wasser von QIAGEN verdünnt. 4 µl der verdünnten cDNA wurden auf die *Hard-Shell® 96 microplate* von BIO-RAD gegeben. Dabei wurde jede Probe in Duplikaten bzw. Triplikaten gemessen. Zusätzlich enthielt jede Platte:

- eine Positivkontrolle (bestehend aus Positivkontrollen der reversen Transkription aus dem gleichen Kollektiv bzw. gleicher Spezies), gemessen im Triplikat.
- einen Ansatz, der die Negativkontrolle der reversen Transkription (NRT) enthielt, gemessen im Duplikat.
- eine Negativkontrolle für die qPCR, die nur RNase-freies Wasser enthielt, als Einzelmessung.

Es wurde ein Mastermix für n Proben angesetzt. Dieser enthielt n-mal 5 µl *iTaq™ Universal SYBR® Green Supermix* der Firma BIO-RAD und n-mal 1 µl *Primermix*. Dieser wurde zuvor aus den *forward* und *reverse* Primern mit spezifischen Sequenzen für die zu untersuchende RNA bzw. cDNA hergestellt. Die Sequenzen der Primer können *Tabelle 18 und 19* entnommen werden.

6 µl des Mastermix wurden zu jeder Probe mit der *Eppendorf Multipette® stream* hinzugegeben. Die Microplatte wurde dann mit der *Microseal® 'B' seal* versiegelt und auf dem 2x500 g 4000 rpm Rotor in der Zentrifuge Rotina 380 R von Hettich zentrifugiert. Anschließend wurde die Reaktion im *CFX Connect™ Real Time System* gestartet. Hierbei wurden, je nach untersuchtem Zielgen, verschiedene Programme verwendet, die sich bezüglich der Hybridisierungstemperatur und Zykluszahl unterschieden. Die gewonnenen Daten wurden in das Programm Bio-Rad CFX Manager importiert und ausgewertet. Da die Länge und damit auch die Schmelztemperatur der Reaktionsprodukte durch den Abstand der beiden Primer feststand, ließ sich durch die Ermittlung der Schmelztemperatur direkt im Anschluss an die qPCR die Reinheit des

B.II.5 qPCR

PCR-Produktes verifizieren. Die spezifischen Schmelztemperaturen für die gewonnenen Produkte sind *Tabelle 18 und 19* zu entnehmen. Alle verwendeten Primer stammen von Metabion.

<i>forward</i> Primer	20 µl
<i>reverse</i> Primer	20 µl
RNase freies Wasser	360 µl

Tabelle 14: Zusammensetzung Primermix

<i>iTaq™ Universal SYBR® Green Supermix</i>	5 µl
Primermix.	1 µl

Tabelle 15: Mastermix qPCR

cDNA	Verd. Probe	Verd. Positivkontrolle
GAPDH	1:10	1:30
CTRP3	1:10	1:30

Tabelle 16: Verdünnungen für die Genexpressionsanalyse humaner Gene

B.II.5 qPCR

cDNA	Verd. Probe	Verd. Positivkontrolle
Gapdh	1:10	1:30
Ctrp3	1:10	1:30
Apm	1:30	1:60
Leptin	1:30	1:60
Resistin	1:30	1:60
MCP-1	1:10	1:30
RANTES	1:10	1:30

Tabelle 17: Verdünnungen für die Genexpressionsanalyse muriner Gene

cDNA	Primer Sequenz: <i>Forward</i>	Primer Sequenz: <i>Reverse</i>
Schmelztemperatur T[°C]		
GAPDH	5'- GAGTCCACTGGCGTCTTCAC -3'	5'- CCAGGGGTGCTAAGCAGTT -3'
83,0 °C		

CTRP3	5'-	5'-
81,5 °C	GCCCCAGTATCAGGTGTGTA	GCAAAGGTGGAGAAGCGTTG
	-3'	-3'

Tabelle 18: Sequenzen der Primer für die humanen Adipokine, Hersteller: Metabion. Zusätzlich ist die Schmelztemperatur der PCR-Amplikons angegeben.

B.II.5 qPCR

cDNA Schmelztemperatur T[°C]	Primer Sequenz: Forward	Primer Sequenz: Reverse
Gapdh 84,0 °C	5'- TGTCCGTCGTGGATCTGAC -3'	5'- AGGGAGATGCTCAGTGTGG -3'
Ctrp3 79,5 °C	5'- GGGGTTCTTTATGGAGCATT -3'	5'- AAATGCATCCTTTGAGGTGA -3'
Apm 84,0 °C	5'- AGGGAGAGAAAGGAGATGCA G -3'	5'- CAGACTTGGGCTCCACCTC -3
Leptin 83,0 °C	5'- AGGATCTGAGGGGTGATGTG -3'	5'- AGGGAGATGCTCAGTGTGG -3'
Resistin 83,0 °C	5'- TGCTAAGTCCTCTGCCACGTA -3'	5'- TCAACTGACCGACATCAGGA -3'

MCP-1 83,0 °C	5'- AGGTCCCTGTCATGCTTCTG -3'	5'- TCTGGACCCATTCCTTCTTG -3'
RANTES 80,5 °C	5'- CCACTTCTTCTCTGGGTTGG-3'	5'- GTGCCCACGTCAAGGAGTAT- 3'

Tabelle 19: Sequenzen der Primer für die murinen Adipokine, Hersteller: Metabion.
Zusätzlich ist die Schmelztemperatur der PCR-Amplikons angegeben.

cDNA	T[°C] Hybridisierungstemperatur
GAPDH	62,5
CTRP3	60,0

Tabelle 20: qPCR-Programm für die humanen Adipokine

cDNA	T[°C] Hybridisierungstemperatur
Gapdh	58,9
Ctrp3	58,0
Apm	62,0
Leptin	62,0
Resistin	62,0
Mcp-1	61,0
RANTES	61,0

Tabelle 21: qPCR-Programm für die murinen Adipokine

B.II.6 Enzyme-linked-Immune-Assay

Die Konzentration eines Proteins im Serum lässt sich mittels *Enzym-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) bestimmen. Das Verfahren beruht auf der spezifischen, festen Bindung zwischen Antikörper und Antigen.

Es wurden die Kit-Systeme von *R&D SYSTEMS®* verwendet und nach Herstellerangaben verfahren.

Um ein Reagenzverdünnungsmittel herzustellen, wurden 1,8 g bovinem Serumalbumin in 180 ml PBS im Erlenmeyerkolben gelöst (1-%ige Lösung) und durch einen angelegten Unterdruck durch eine Filtereinheit von Thermo SCIENTIFIC gefiltert.

Um den Waschpuffer 0,05 % Tween® in PBS herzustellen, wurden 0,5 ml Tween® der Firma Carl Roth GmbH & Co. KG in 1 l PBS emulgiert.

Der primäre Antikörper (*Capture Antibody*, CA) wurde in PBS gelöst und vor Verwendung zu der vom Hersteller angegebenen Konzentration in PBS verdünnt. 50 µl des *Capture* Antikörpers wurden in jedes Well der 96-Well Platte gegeben. Die Platte wurde versiegelt und der *Capture* Antikörper konnte über Nacht bei Raumtemperatur unspezifisch an den Grund der Wells binden. Am Folgetag wurden alle nicht gebundenen *Capture* Antikörper durch 3-maliges Waschen mittels Waschpuffer entfernt. Die nun noch freien Bindungsstellen der *Wells* wurden durch die Zugabe des Reagenzverdünnungsmittels (1 % BSA in PBS) blockiert und 1 Stunde bei Raumtemperatur inkubiert.

Anschließend wurde erneut gewaschen. Da der *ELISA* nur absolute Werte liefert, wenn die gemessene optische Dichte in Relation zu der optischen Dichte einer bekannten Konzentration gesetzt wird, wurde für jeden Messdurchgang eine Standardreihe angesetzt. Die Standardreihe wurde durch eine Verdünnungsreihe mit dem Verdünnungsfaktor 2,5 hergestellt.

Sowohl die zu untersuchenden Proben als auch die einzelnen Verdünnungen der Standardreihe wurden in Duplikaten zu je 45 µl pro *Well* auf die 96-*Well* Platte gegeben. Während der zweistündigen Inkubationszeit konnten die Proteine (in separaten Messungen wurden hCtp3, hApm, hLeptin, hResistin sowie mApm, mLeptin und mResistin untersucht) spezifisch an die F_{ab}-Fragmente der *Capture* Antikörper binden. Anschließend wurden nicht gebundene Proteine durch 3-maliges Waschen mit Waschpuffer 0,05 % Tween in PBS entfernt.

Der sekundäre Antikörper (*Detection Antibody*, DA) wurde zu der vom Hersteller angegebenen Konzentration in 1 % BSA in PBS verdünnt. 50 µl des DA wurden in jedes Well der 96-Well Platte gegeben. Während der zweistündigen Inkubationszeit konnte der *Detection Antibody* spezifisch an die zu quantifizierenden Adipokine binden. Hierbei war der *Detection Antibody* so ausgewählt, dass er ein anderes Epitop des gleichen Proteins,

welches zuvor spezifisch durch den *Capture Antibody* gebunden wurde, erkannte und band. Zusätzlich war der *Detection Antibody* über das *fragment crystallizable* (F_c)-Fragment biotinyliert.

Anschließend wurden nicht gebundene *Detection Antibodies* durch 3-maliges Waschen mit Waschpuffer entfernt.

50 μ l einer mit Streptavidin konjugierten Meerrettichperoxidase (HRP) wurden anschließend in jedes *Well* gegeben. Während der 20-minütigen Inkubationszeit unter Lichtschutz kam es zu einer Verbindung zwischen dem *Detection Antibody* und der HRP über eine starke, nicht-kovalente Interaktion von Biotin und Streptavidin. Anschließend wurde nicht gebundene HRP durch 3-maliges Waschen entfernt. 50 μ l eines 1:1 Gemisches aus Farbreagenz A (H_2O_2) und Farbreagenz B (Tetramethylbenzidin) wurden in jedes Well gegeben. Unter Lichtschutz wurden die Ansätze für 10-30 Minuten inkubiert, bis sich eine farblich deutlich abgestufte Standardreihe ausgebildet hatte. Die HRP-katalysierte Farbreaktion wurde mit 2 N H_2SO_4 gestoppt. Im Anschluss wurde die optische Dichte mit einem Spektralphotometer (*EPOCH-Reader* von BioTek Instruments, Inc) bestimmt. Die Daten wurden aus dem Programm *Gen5* in Excel exportiert und schließlich in SPSS ausgewertet.

B.II.7 Biostatistik

Die Daten wurden in das Statistikprogramm SPSS 26.0 (IBM, Armonk, NY, USA) exportiert. Die CTRP-3-Serumkonzentrationen und die Genexpressionswerte folgten keiner Gaußschen Verteilung, wie die explorative Datenanalyse (Shapiro-Wilk-Test, Kolmogorov-Smirnov-Test, Histogramm- und Stammbblatt-Analyse) ergab.

Entsprechend wurden nicht parametrische Tests verwendet. Der Mann–Whitney U-test wurde bei 2 unabhängigen Stichproben angewandt. Der Wilcoxon-Test wurde bei 2 abhängigen Stichproben angewandt. Der Friedman-Test wurde bei mehr als 2 abhängigen Stichproben angewandt. Für Korrelationen zwischen zwei Stichproben wurde der Spearman-rho-Test angewandt.

Der Mann–Whitney U-Test wurde angewandt, um signifikante Unterschiede in den CTRP3 Ausgangskonzentrationen für: 1. Probanden mit T2DM gegenüber Probanden

ohne T2DM; 2. Weiblichen Probanden gegenüber männlichen Probanden; 3. Patienten mit Hypertonie gegenüber Patienten ohne Hypertonie zu zeigen.

Der Wilcoxon-Test wurde angewandt, um signifikante Unterschiede in der relativen Genexpression von CTRP3 im subkutanen gegenüber dem viszeralen Fettgewebe zu zeigen.

Der Friedman-Test wurde angewandt, um signifikante Veränderungen der CTRP3 Serumkonzentration im Verlauf der Interventionen zu zeigen.

Der Spearman-rho-Test wurde angewandt, um signifikante Korrelationen der basalen CTRP3-Serumkonzentrationen mit anthropometrischen und biochemischen Parametern bei BS-Patienten und LCD-Patienten zu erhalten.

Ein p-Wert unter 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Balkendiagramme zeigen die Mittelwerte $\pm$ SEM (Standardfehler des Mittelwerts). Boxplots zeigen den Median, die oberen/unteren Quartile, den Interquartilsbereich, die Minimal-/Maximalwerte und die Ausreißer an.

C. Ergebnisse

C.I ROBS-Studienkollektiv

Es wurden 179 Probanden, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen, in die Studie eingeschlossen. Diese setzten sich aus 37 Männern und 142 Frauen zusammen. Die Probanden wiesen alle eine Adipositas permagna mit einem mittleren BMI von $53,3 \pm 6,9 \text{ kg/m}^2$ in einer Spanne von 40,2 bis $83,7 \text{ kg/m}^2$ auf. Das Durchschnittsalter betrug $39,8 \pm 11,2$ Jahre. Serumproben und Proben von viszeralem sowie subkutanem Fettgewebe waren bei allen Patienten vorhanden.¹³¹ Außerdem wurden 131 Probanden, die sich einer kalorienarmen Formula-Diät unterzogen, in die Studie eingeschlossen. Diese setzten sich aus 43 Männern und 88 Frauen zusammen. Diese Probanden hatten einen BMI von $43,5 \pm 6,7 \text{ kg/m}^2$ mit einer Spanne von 29,7 bis $81,5 \text{ kg/m}^2$. Das Durchschnittsalter betrug $42,1 \pm 12,0$ Jahre.¹³¹

C.II Ausgangskonzentrationen von CTRP3 im Serum und CTRP3-Genexpression im Fettgewebe adipöser Probanden

In der Untergruppe der Probanden, die sich einem bariatrischen Eingriff unterzogen ($n = 179$), reichten die CTRP3-Serumspiegel von 13,5 bis $389,7 \text{ ng/ml}$ mit einer mittleren Konzentration von $106,5 \pm 51,0 \text{ ng/ml}$.

Die CTRP3-Konzentrationen waren positiv mit dem BMI ($r = 0,16$; $p = 0,038$) und dem prozentualen Körperfettanteil ($r = 0,18$; $p = 0,024$) korreliert.

Der Mann–Whitney U-Test wurde angewandt, um signifikante Unterschiede in den CTRP3 Ausgangskonzentrationen für Probanden mit T2DM gegenüber Probanden ohne T2DM zu zeigen. Patienten mit diagnostiziertem T2DM ($n = 57$) hatten niedrigere CTRP3-Werte als Nicht-Diabetiker ($n = 121$), wie in Abbildung 2 dargestellt ($p = 0,001$). Es gab einen leichten Unterschied in den CTRP3-Serumkonzentrationen zwischen den Geschlechtern mit einer Tendenz zu höheren Werten bei weiblichen Probanden, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,102$).

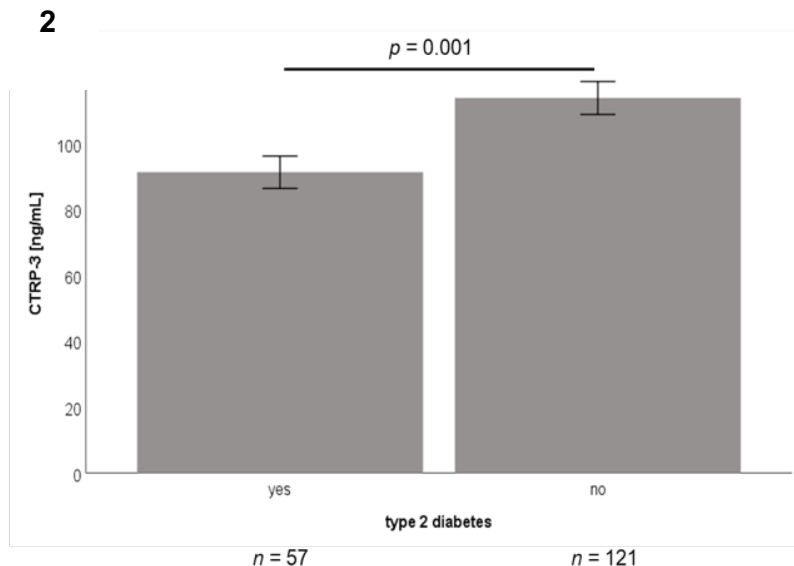


Abbildung 2: CTRP3 Ausgangskonzentrationen in den Patientenkohorten der bariatrischen Chirurgie (BS). Die CTRP3-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA gemessen. Die CTRP3-Serumspiegel sind bei BS-Patienten mit diagnostiziertem Typ-2-Diabetes erniedrigt.¹³¹

Der Mann–Whitney U-Test wurde angewandt, um signifikante Unterschiede in den CTRP3 Ausgangskonzentrationen für weibliche Probanden gegenüber männlichen Probanden zu zeigen. Die Patienten, die an dem kalorienarmen Ernährungsprogramm teilnahmen, hatten CTRP3-Serumkonzentrationen zwischen 39,6 und 317,1 ng/ml mit einem Mittelwert von $108,1 \pm 40,5$ ng/ml. In dieser Kohorte wiesen weibliche Probanden signifikant höhere CTRP3-Werte auf als männliche Probanden ($p = 0,001$) (Abbildung 3).

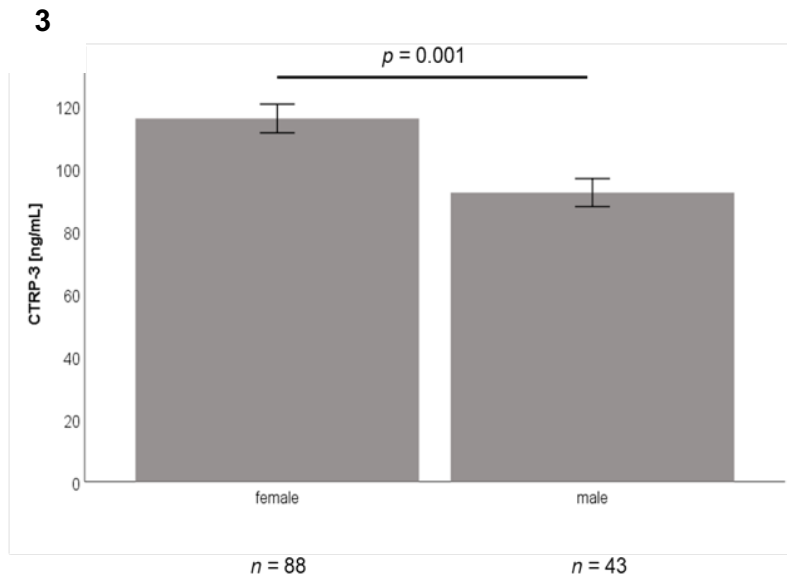


Abbildung 3: CTRP3 Ausgangskonzentrationen in den Patientenkohorten der kalorienarmen Formula-Diät. Die CTRP3-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA gemessen. Die CTRP3-Serumspiegel sind bei weiblichen Patienten höher als bei männlichen Patienten in der LCD-Kohorte.¹³¹

Der in der Kohorte der BS-Patienten beobachtete Trend zu niedrigeren Spiegeln bei T2DM-Patienten erreichte in der LCD-Kohorte keine statistische Signifikanz ($p = 0,114$) (Daten nicht gezeigt).

Der Mann–Whitney U-Test wurde angewandt, um signifikante Unterschiede in den CTRP3 Ausgangskonzentrationen für Patienten mit Hypertonie gegenüber Patienten ohne Hypertonie zu zeigen. In der LCD-Kohorte wurden niedrigere CTRP3-Serumkonzentrationen bei Patienten mit Bluthochdruck beobachtet ($p = 0,005$) (Abbildung 4).

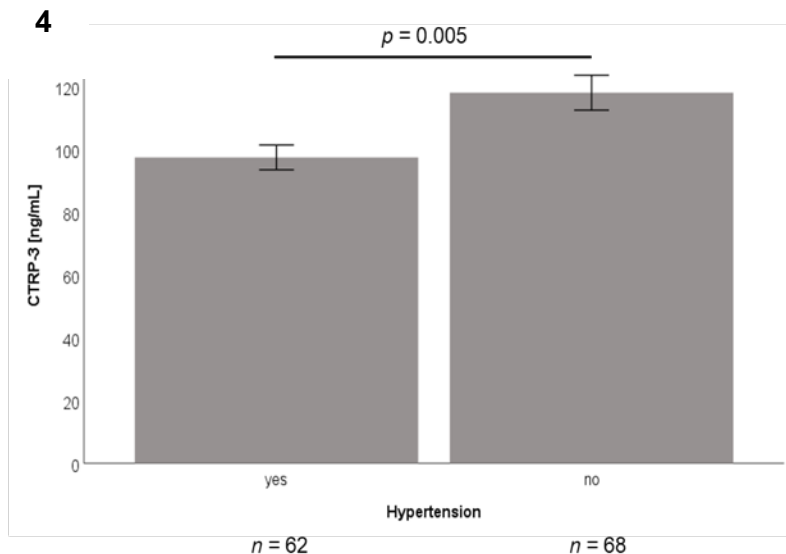


Abbildung 4: CTRP3-Ausgangskonzentrationen in den Patientenkohorten der kalorienarmen Formula-Diät. Die CTRP3-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA gemessen. Die CTRP3-Serumspiegel sind bei LCD-Patienten mit Bluthochdruck niedriger.¹³¹

Der Wilcoxon-Test wurde angewandt, um signifikante Unterschiede in der relativen Genexpression von CTRP3 im subkutanen gegenüber dem viszeralen Fettgewebe zu zeigen. In der BS-Gruppe wurden von 172 Patienten gepaarte Fettgewebeproben aus subkutanen und viszeralen Kompartimenten entnommen und zusätzlich eine Genexpressionsanalyse durchgeführt. Wie in Abbildung 5 dargestellt, waren die CTRP3-mRNA-Werte im subkutanen Fettgewebe im Vergleich zum viszeralen Fettgewebe signifikant höher ($p < 0,001$). Nach unserem Kenntnisstand ist dies die größte Patientenkohorte, die auf die CTRP3-Genexpression im Fettgewebe untersucht wurde.¹³¹

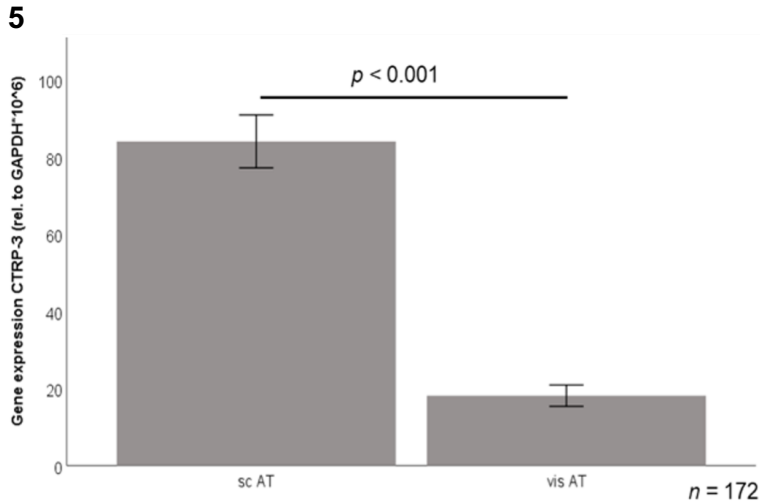


Abbildung 5: Relative Genexpressionswerte von C1q/TNF-related Protein-3 (CTRP3) in subkutanem und viszeralem Fettgewebe von BS-Patienten zum Zeitpunkt der bariatrischen chirurgischen Intervention. AT, Fettgewebe; BS, bariatrische Chirurgie; GAPDH, Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase; LCD, kalorienarme Diät; sc, subkutan; vis, viszeral. Die CTRP3-Expression ist im subkutanen Fettgewebe signifikant höher als im viszeralen Fettgewebe von BS-Patienten.¹³¹

C.III Korrelationsanalyse der anthropometrischen und biochemischen Patientendaten zum Ausgangspunkt der Studie

Der Spearman-Rho-Test wurde angewandt, um signifikante Korrelationen der basalen CTRP3-Serumkonzentrationen mit anthropometrischen und biochemischen Parametern bei BS-Patienten und LCD-Patienten zu erhalten (Tabelle 22 und 23).

In der BS-Gruppe wurden positive Korrelationen der CTRP3-Serumkonzentrationen mit Adiponektin ($\rho = 0,38$; $p < 0,001$) (Abbildung 6 und Tabelle 22) und dem Leptinspiegel ($\rho = 0,16$; $p = 0,033$) (Tabelle 22) festgestellt. Die starke Korrelation mit Adiponektin blieb auch nach BMI-Korrektur statistisch signifikant (Daten nicht gezeigt).

C.III Korrelationsanalyse der anthropometrischen und biochemischen Patientendaten zum Ausgangspunkt der Studie

Darüber hinaus waren die zirkulierenden CTRP3-Konzentrationen signifikant mit der CTRP3-Genexpression im subkutanen ($\rho = 0,23$; $p = 0,003$) und viszeralen Fettgewebe ($\rho = 0,16$; $p = 0,033$) korreliert (Tabelle 22).

Korrelationsanalysen zu Serum-CTRP3	ρ	p
CTRP3 Gene Expression in scAT	+0.23	0.003
CTRP3 Gene Expression in visAT	+0.16	0.033
Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)	+0.38	<0.001
Leptin (ng/ml)	+0.16	0.033

Tabelle 22: Korrelationsanalyse (Spearman-Rho-Test) zu den CTRP3-Konzentrationen im Serum. (A) Signifikante Korrelationen der CTRP3-Basalwerte im Serum mit der Genexpression im viszeralen und subkutanen Fettgewebe und den Adipokinen bei stark adipösen Patienten zum Zeitpunkt der bariatrisch chirurgischen Intervention vor der Gewichtsabnahme (Asservierung von subkutanem (scAT) und viszeralem (visAT) Fettgewebe) ($n = 179$).¹³¹

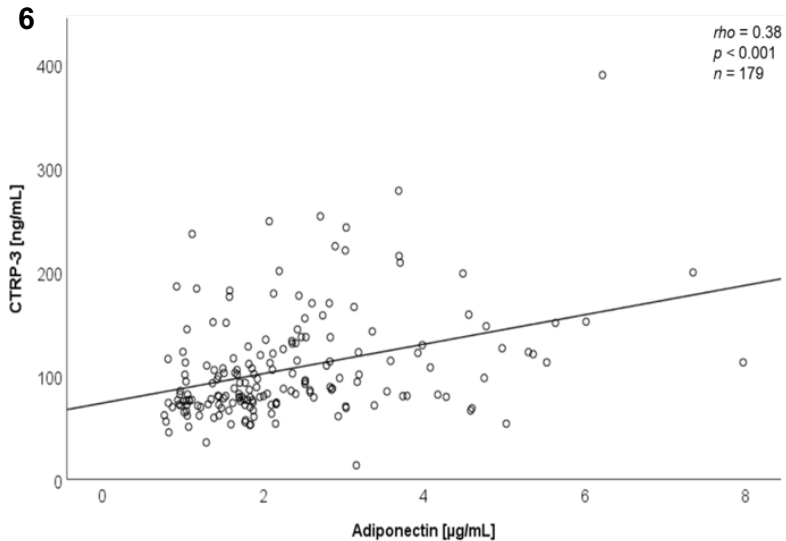


Abbildung 6: Positive Korrelation basaler CTRP3- und Adiponektin-Serumkonzentrationen bei bariatrischen Patienten. Die Adiponektin- und CTRP3-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA gemessen.¹³¹

Die relative CTRP3-Genexpression war im subkutanen und viszeralen Fettgewebe positiv miteinander korreliert ($p = 0,002$; $\rho = +0,24$), wie in Abbildung 7 dargestellt.

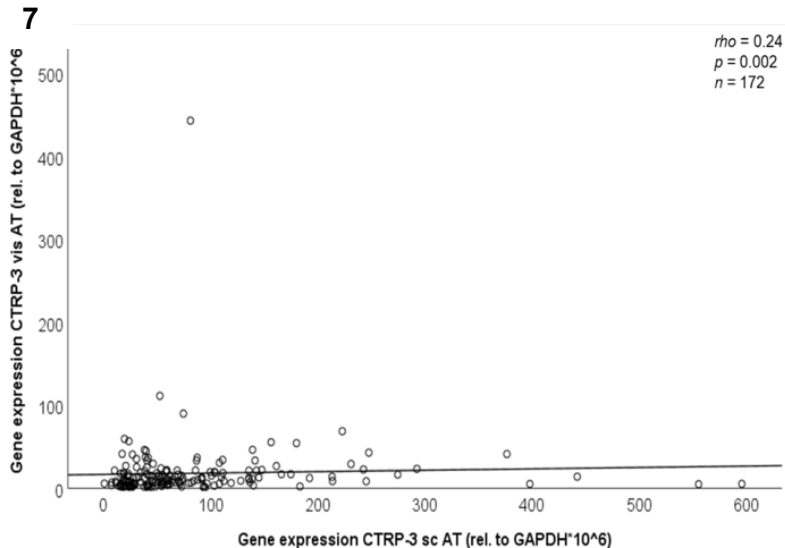


Abbildung 7: Positive Korrelation der basalen Werte der CTRP3-Genexpression im subkutanen und viszeralen Fettgewebe bei bariatrischen Patienten. Die Genexpressionswerte im Fettgewebe wurden mittels RT-PCR analysiert. AT, Fettgewebe; GAPDH, Glyceraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase; sc, subkutan; vis, viszeral.¹³¹

Bei den LCD-Patienten waren die CTRP3-Serumspiegel positiv mit den Adiponektin-Konzentrationen ($\rho = 0,32$; $p < 0,001$) (Abbildung 8, Tabelle 23) und Leptin-Konzentrationen ($\rho = 0,23$; $p = 0,007$; Tabelle 23) korreliert. Die genannten Korrelationen blieben auch nach BMI-Korrektur statistisch signifikant.

C.III Korrelationsanalyse der anthropometrischen und biochemischen Patientendaten zum Ausgangspunkt der Studie

Korrelationsanalysen zu Serum CTRP3	rho	p
Adiponectin (µg/mL)	+0.32	<0.001
Leptin (ng/mL)	+0.23	0.007

Tabelle 23: Korrelationsanalyse (Spearman-Rho-Test) zu den C1q/TNF-related Protein-3 (CTRP3) -Konzentrationen im Serum. Signifikante Korrelationen der basalen CTRP3-Serumspiegel mit Adipokinen bei Patienten, die eine kalorienarme Diät (LCD; keine Asservierung von Fettgewebe) begannen (n = 131).¹³¹

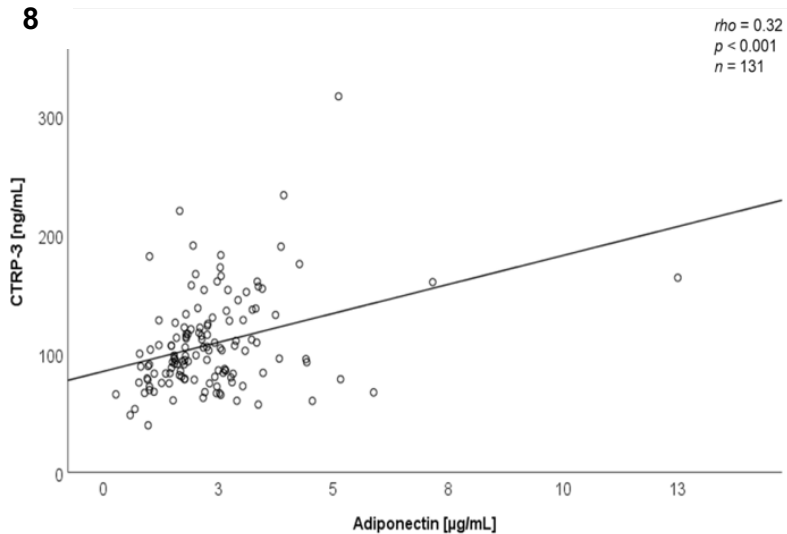


Abbildung 8: Positive Korrelation der Ausgangswerte der CTRP3- und Adiponektin-Serumkonzentrationen bei Patienten des LCD-Programms. Die Adiponektin- und die CTRP3-Serumkonzentration wurde mittels ELISA gemessen.¹³¹

Eine positive Korrelation wurde zwischen der CTRP3-Serumkonzentration und dem Serum-HDL beobachtet ($\rho = 0,36$; $p < 0,001$) (Abbildung 9).

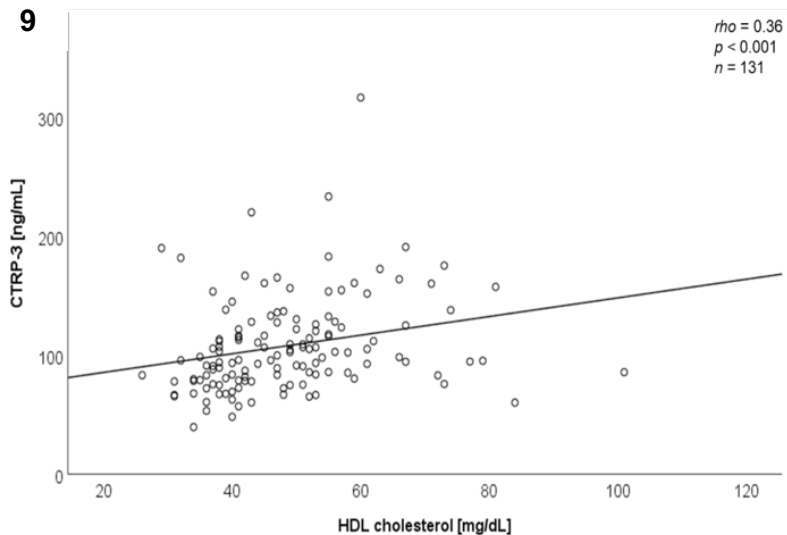


Abbildung 9: Korrelation der Ausgangswerte des CTRP3-Serumspiegels mit biochemischen Parametern Patienten des LCD-Programms. Die CTRP3-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA gemessen. Es besteht eine positive Korrelation zwischen der CTRP3-Serumkonzentration und dem HDL-Spiegel in der LCD-Kohorte.¹³¹

C.IV. Signifikanter Rückgang der CTRP3-Serumkonzentrationen nach der Intervention

Der Friedman-Test wurde angewandt, um signifikante Veränderungen der CTRP3-Serumkonzentration im Verlauf der Interventionen zu zeigen. Bariatrische Chirurgie und LCD führten zu einem hochsignifikanten Gewichtsverlust bei der Verlaufskontrolle nach 12 Monaten (V12) im Vergleich zu den Ausgangswerten. Im Durchschnitt verloren die bariatrisch operierten Patienten $56,5 \pm 17,1$ kg und die LCD-Patienten $30,3 \pm 15,6$ kg.

Bemerkenswert ist, dass ein signifikanter ($p < 0,001$) Rückgang der mittleren CTRP3-Konzentrationen im Serum um circa 10 % innerhalb von drei Tagen nach der bariatrischen Operation eintrat (Studienpunkt V1; Abbildung 10). Innerhalb von 3

Monaten sank der CTRP3-Spiegel um durchschnittlich circa 36 % von 106,46 auf 68,12 ng/ml ($p < 0,001$) gegenüber dem Ausgangsniveau. Zu den Kontrollzeitpunkten 6 und 12 Monate nach der bariatrisch chirurgischen Intervention blieb der durchschnittliche CTRP3-Serumspiegel bei circa 65 % der Ausgangswerte (Abbildung 10).

10

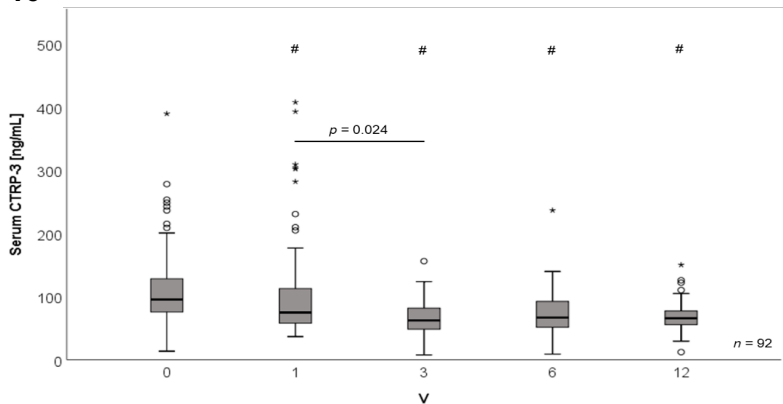


Abbildung 10: Der Friedman-Test wurde angewandt, um signifikante Veränderungen der CTRP3-Serumkonzentration im Verlauf der Interventionen zu zeigen. Nach der bariatrisch chirurgischen Intervention konnte ein rascher und anhaltender Rückgang der CTRP3-Serumkonzentration verzeichnet werden. Die CTRP3-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA gemessen. Studienpunkte: V0, Beginn der Intervention; V1, 3 Tage nach der Operation; V3, V6, V12 = 3, 6, 12 Monate nach Beginn der Intervention. Ausreißer; * Extremwerte; # $p < 0,001$ im Vergleich zu V0; $p = 0,024$ zwischen V1 und V3.¹³¹

In ähnlicher Weise kam es bei den Patienten, die an der LCD teilnahmen, nach 3 Monaten zu einem deutlichen Rückgang ($p < 0,001$) des zirkulierenden CTRP3 um circa 38 % von den Ausgangswerten von 108,10 auf 67,18 ng/ml. Im Durchschnitt blieb das reduzierte CTRP3-Niveau zu den Zeitpunkten V3, V6 und V12 erhalten (Abbildung 11).

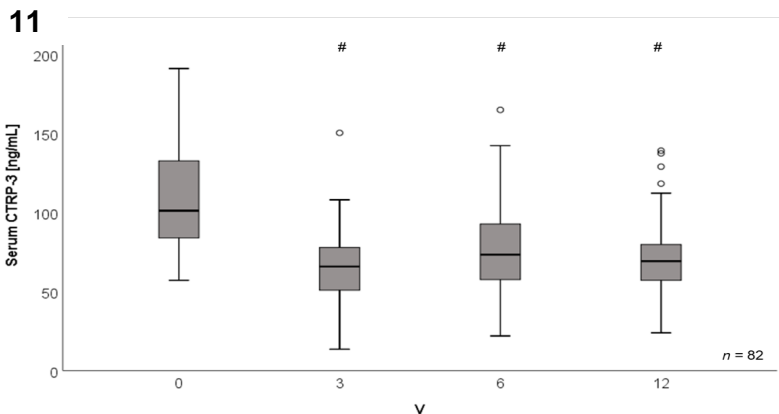


Abbildung 11: Der Friedman-Test wurde angewandt, um signifikante Veränderungen der CTRP3-Serumkonzentration im Verlauf der Interventionen zu zeigen. Die CTRP3-Serumkonzentration sank nachhaltig während einer Gewichtsabnahme, die durch eine kalorienarme Diät herbeigeführt wurde. Die CTRP3-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA gemessen. Studienpunkte: V0, Beginn der Intervention; V3, V6, V12 = 3, 6, 12 Monate nach Beginn des Eingriffs. *, Ausreißer; # $p < 0,001$ im Vergleich zu V0.¹³¹

C.V Biometrische Analyse des Mausmodells mit adipozytenspezifischen Knockout von CTRP3

Das neue Mausmodell wurde in der Arbeitsgruppe von Prof. Andreas Schäffler etabliert und erstmals 2021 im „*International Journal of Molecular Sciences*“ publiziert.¹³²

Schmid A, Roderfeld M, Gehl J, et al. C1q/tnf-related protein 3 (Ctrp-3) deficiency of adipocytes affects white adipose tissue mass but not systemic ctrp-3 concentrations. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1-17. doi:10.3390/IJMS22041670

C.V.1 Allgemeiner Phänotyp und Körpergewicht

Insgesamt wurde eine Kohorte von $n = 127$ KO-Mäusen untersucht. Die unter Standardbedingungen gehaltenen Tiere unterschieden sich in Bezug auf makroskopische morphologische Merkmale, allgemeines Verhalten, Bewegungsaktivität, Nahrungsaufnahme und Fertilität nicht offensichtlich von wildtypischen Kontrollmäusen. Es gab keine Hinweise auf eine gestörte oder veränderte Organogenese oder eine Beeinträchtigung des Gesundheitszustands. Im Alter von 6 Monaten hatten KO-Mäuse im Vergleich zu den Kontrolltieren ein moderat verringertes Ganzkörpergewicht ($31,2 \pm 5,5$ g gegenüber $33,4 \pm 5,9$ g; $p = 0,034$) (Tabelle 24).¹³²

C.V.2 Fettgewebsmorphologie

Das Gewicht der verschiedenen Fettgewebsdepots war bei den KO-Mäusen signifikant gegenüber dem der Kontrollmäuse reduziert. Dies traf sowohl für die intraabdominellen (viszerale) Depots ($1,05 \pm 0,68$ g gegenüber $1,36 \pm 0,68$ g; $p = 0,016$), als auch für die subkutanen Depots ($0,92 \pm 0,5$ g gegenüber $1,16 \pm 0,56$ g; $p = 0,019$), die perirenale Depots ($0,48 \pm 0,27$ g gegenüber $0,64 \pm 0,32$ g; $p = 0,006$) und braunen Depots ($0,28 \pm 0,11$ g gegenüber $0,34 \pm 0,13$ g; $p = 0,017$) zu (Tabelle 24).¹³²

Masse der Gewebe	Kontroll-Mäuse n		CTRP3 KO-Mäuse n		p
Gesamtkörpergewicht (g)	$33,4 \pm 5,9$	65	$31,2 \pm 5,5$	62	0,034*
Intraabdominelles Fettgewebe (mg)	1361 ± 678	61	1051 ± 677	59	0,016*
Subkutanes Fettgewebe (mg)	1163 ± 561	60	915 ± 500	55	0,019*
Perirenales Fettgewebe (mg)	637 ± 315	60	475 ± 266	53	0,006*

C.V.3 Adipokinkonzentrationen im Serum von CTRP3-KO-Mäusen

Braunes Fettgewebe (mg)	342 ± 133	60	284 ± 109	56	0,017
Leber (mg)	1600 ± 300	62	1568 ± 314	59	n.s.

Tabelle 24: Gewicht der Gewebe bei Kontroll- und CTRP3-Knockout-Mäusen.¹³²
CTRP3, C1q/TNF-related Protein-3. * = statistische Signifikanz. Die Mittelwerte ± SD sind für die quantitativen biometrischen Daten angegeben.

Modifiziert entnommen aus: „Schmid A, Roderfeld M, Gehl J, et al. C1q/tnf-related protein 3 (Ctbp-3) deficiency of adipocytes affects white adipose tissue mass but not systemic ctrp-3 concentrations. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1-17. doi:10.3390/IJMS22041670“

C.V.3 Adipokinkonzentrationen im Serum von CTRP3-KO-Mäusen

Die Serumkonzentrationen von CTRP3 bei KO- und Kontrollmäusen im Alter von 6 Monaten waren nicht signifikant unterschiedlich (KO: 5835 ± 857 pg/ml; Kontroll: 5485 ± 1034 pg/ml) (Tabelle 25), was darauf hindeutet, dass das aus Adipozyten stammende CTRP3 nicht die primär maßgebliche sekretorische Quelle für die zirkulierenden CTRP3-Spiegel darstellt.¹³² Auch die Serumspiegel von Adiponektin, Resistin und Progranulin wurden durch den adipozytären CTRP3-KO nicht signifikant beeinflusst (Tabelle 16). Bemerkenswert ist, dass die systemischen Leptin-Konzentrationen in KO-Mäusen im Vergleich zu den Kontrollmäusen signifikant verringert waren (32,8 ± 22,7 ng/ml gegenüber 47,2 ± 25,0 ng/ml; p = 0,048) (Tabelle 25). Da die Leptinspiegel mit dem Gewichtsverlust und dem Verlust von Fettgewebe stark abnehmen, scheint diese Beobachtung plausibel und in sich schlüssig.¹³²

Tabelle 25: Die Serumkonzentrationen der Adipoline bei Kontroll- und CTRP3-Knockout-Mäusen.¹³² Die Serumkonzentrationen der Adipokine wurden mittels ELISA

Adipokin-Serumkonzentrationen	Kontroll-Mäuse <i>n</i>		CTRP3 KO-Mäuse <i>n</i>		p
CTRP3 (pg/ml)	5485 ± 1034	12	5835 ± 857	14	n.s.
Adiponektin (µg/ml)	7,35 ± 2,30	30	6,59 ± 2,18	28	n.s.
Leptin (ng/ml)	47,2 ± 25,0	28	32,8 ± 22,7	26	0,048*
Resistin (ng/ml)	91,0 ± 33,4	30	100,0 ± 52,9	29	n.s.
Progranulin (ng/ml)	979 ± 382	65	983 ± 347	61	n.s.

quantifiziert. CTRP3, C1q/TNF-related protein-3; ELISA, Enzyme-linked immunosorbent assay; KO, Knockout; * bedeutet statistische Signifikanz. Die Mittelwerte ± SD sind für die Adipokinwerte angegeben.

Modifiziert entnommen aus: „Schmid A, Roderfeld M, Gehl J, et al. C1q/tnf-related protein 3 (*Ctrp-3*) deficiency of adipocytes affects white adipose tissue mass but not systemic *ctrp-3* concentrations. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1-17. doi:10.3390/IJMS22041670“

C.V.4 Adipokin- und Zytokin-Genexpressionsstudien

Proben des viszeralen Fettgewebes wurden von euthanasierten Mäusen gewonnen, die unter Standardbedingungen gezüchtet und mit normalem Futter gefüttert wurden (Alter: 6 Monate). Die mRNA wurde für die Genexpressionsanalyse mittels qPCR isoliert. Wie in Tabelle 26 zusammengefasst, wurde die Genexpression von Adiponektin, Leptin, Resistin und Progranulin durch CTRP3 KO nicht beeinflusst. Der CTRP3 KO hatte jedoch einen Einfluss auf die Expression der M1/M2-Polarisationsmarker. Die MCP-1

Expression in KO-Mäusen war signifikant verringert ($p = 0,013$), während die M1-Polarisationsmarker TNF α , IL-6 und RANTES unverändert blieben. ¹³²

Quantitative Genexpression im viszeralen Fettgewebe	Kontroll-Mäuse <i>n</i>		CTRP3 KO-Mäuse <i>n</i>	p
Adipokine / Adipozyten- Differentionsmarker				
Adiponektin	29	unverändert	28	n.s.
Leptin	29	unverändert	28	n.s.
Resistin	29	unverändert	28	n.s.
Progranulin	33	unverändert	33	n.s.
PPAR γ	29	unverändert	28	n.s.
Inflammatorische Chemokine /Zytokine				
MCP-1	32	erniedrigt	31	0,013*
TNF α	34	unverändert	33	n.s.
IL-6	31	unverändert	29	n.s.
RANTES	32	unverändert	32	n.s.

Tabelle 26: Genexpressionsprofile des viszeralen Fettgewebes bei Kontroll- und CTRP3-Knockout-Mäusen. ¹³² Die Genexpressionswerte wurden mittels Real-Time-PCR bestimmt und auf die GAPDH-mRNA-Werte normiert und die relativen Veränderungen zwischen Kontroll- und KO-Mäusen wurden auf statistische Signifikanz geprüft. CTRP3, C1q/TNF-related Protein-3; IL-6, Interleukin-6; KO, Knockout; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; PPAR γ , Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor gamma; RANTES, CC-Motiv-Chemokin-Ligand-5; TNF α , Tumor-Nekrose-Faktor alpha. * bedeutet statistische Signifikanz.

Modifiziert entnommen aus: „Schmid A, Roderfeld M, Gehl J, et al. C1q/tnf-related protein 3 (Ctpr-3) deficiency of adipocytes affects white adipose tissue mass but not systemic ctpr-3 concentrations. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1-17. doi:10.3390/IJMS22041670“

C.V. Hauptaussagen

- Patienten mit T2DM haben niedrigere CTRP3-Serumspiegel.
- Männer haben niedrigere CTRP3-Serumspiegel.
- Patienten mit Hypertonie haben niedrigere CTRP3-Serumspiegel.
- Die Genexpression von CTRP3 ist im viszeralen Fettgewebe niedriger.
- Die CTRP3-Serumspiegel sind positiv mit der relativen Genexpression vom CTRP3 im subkutanen und im viszeralen Fettgewebe korreliert.
- Die CTRP3-Serumspiegel sind positiv mit den Serumspiegeln von Adiponektin und Leptin korreliert.
- Die CTRP3-Serumspiegel sind positiv mit den HDL-Spiegeln korreliert.
- Nach der bariatrisch-chirurgischen Intervention kommt es unmittelbar zu einem Rückgang der CTRP3-Serumspiegel.
- Nach einer gewichtsreduzierenden Intervention kommt es zu einem nachhaltigen Rückgang der CTRP3-Serumspiegel innerhalb von 12 Monaten

- Mäuse mit einem Adipozyten-spezifischen Knockout (KO) für CTRP3 weisen ein erniedrigtes Gesamtkörpergewicht sowie eine erniedrigte Masse der intraabdominellen, subkutanen, perirenal und braunen Fettgewebe auf.
- Mäuse mit einem Adipozyten-spezifischen KO für CTRP3 weisen keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die CTRP3-Serumkonzentration auf.
- Mäuse mit einem Adipozyten-spezifischen KO für CTRP3 weisen niedrigere Leptin-Serumkonzentrationen auf
- Mäuse mit einem Adipozyten-spezifischen KO für CTRP3 weisen eine erniedrigte Expression von MCP-1 im viszeralen Fettgewebe auf

D. Diskussion

D.I Allgemeine Diskussion

Die molekularen Mechanismen, die das Bindeglied zwischen Adipositas, lokaler Inflammation des Fettgewebes und den systemischen Alterationen darstellen, sind sowohl von zentralem wissenschaftlichem als auch unter Beachtung der enormen Prävalenz der Adipositas von wesentlichem gesundheitspolitischem Interesse.⁶ Das Adipokin CTRP3 könnte vom beginnenden Übergewicht bis hin zur Progression der metabolischen Folgeerkrankungen eine protektive Rolle einnehmen.

Ziel dieser Arbeit ist es, die systemischen Serumspiegel von CTRP3 im Kontext der Adipositas und erfolgreicher Gewichtsreduktion im Serum mittels ELISA zu quantifizieren und diese mit anthropometrischen, klinischen, laborchemischen sowie biochemischen Parametern in Verbindung zu setzen.

Darüber hinaus wurde die relative Genexpression von CTRP3 sowohl im subkutanen als auch im viszeralen Fettgewebe mittels *real time quantitative PCR* (RT-PCR) bestimmt. Hiermit wurde das Ziel verfolgt, Rückschlüsse auf die Herkunft des zirkulierenden CTRP3 zu ermöglichen.¹³¹

In dem zweiten Teil der Arbeit wurde ein murines Modell mit adipozytenspezifischen KO für CTRP3 mit Kontrolltieren verglichen. Vor dem Hintergrund, den Einfluss des adipozytären CTRP3 auf den Gesamtorganismus Maus zu beleuchten, wurden die Serumspiegel und die Genexpressionsprofile von Adipokinen, Zytokinen und Chemokinen ermittelt.¹³²

D.II Humanes ROBS-Studienkollektiv

D.II.1 CTRP3-Basalwerte

D.II.1.a CTRP3-Konzentration abhängig von BMI

In dem ROBS-Studienkollektiv wurden die CTRP3-Konzentrationen im Serum mittels ELISA gemessen. In der Kohorte, deren Teilnehmer sich zu Beginn der Studie einer bariatrischen Operation unterzogen, waren die CTRP3-Konzentrationen positiv mit dem

BMI ($r = 0,16$; $p = 0,038$) und dem prozentualen Körperfettanteil ($r = 0,18$; $p = 0,024$) korreliert. Dies steht im Widerspruch zu diversen Publikationen, die eine negative Korrelation zwischen BMI und CTRP3-Spiegel beschreiben.^{82 84 133}

Wolf et al. verglichen beispielsweise die mittels ELISA gemessenen CTRP3-Serumspiegel von adipösen Personen ($\text{BMI} = 45,2 \pm 1,1 \text{ kg/m}^2$; $n = 44$) mit denen von schlanken Personen ($\text{BMI} = 21,9 \pm 0,2 \text{ kg/m}^2$; $n = 60$). Mit einer CTRP3-Serumkonzentration von $405 \pm 8,3$ vs. $436 \pm 6,7 \text{ ng/mL}$, $p=0,004$ fanden sie in der Gruppe der adipösen Personen niedrigere CTRP3-Spiegel als bei schlanken Personen. Das Einschlusskriterium für den Studienarm der adipösen Patienten war die Eignung für eine bariatrische Operation mit einem $\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$. Der mittlere BMI war bei Wolf et al. um $8,1 \text{ kg/m}^2$ niedriger als in dem entsprechenden Studienkollektiv der vorliegenden Studie. Darüber hinaus führten Wolf et al. Korrelationsanalysen zwischen den Schlanken und Adipösen durch. In der hier vorliegenden Studie wurden hingegen Korrelationsanalysen innerhalb einer Gruppe von adipösen Patienten durchgeführt. Innerhalb dieser Gruppe fand die zuvor genannte Studie zwar auch eine negative Korrelation zwischen BMI und CTRP3-Spiegel ($r = -0,21$) jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,15$).⁸²

Das Rekrutierungsverfahren der Studienkollektive von vorausgehenden Studien und dem der vorliegenden Studie sorgt für eine Vorselektion der Probanden und damit für eine potenzielle Fehlerquelle. Für den Einschluss in die hier vorliegende Studie war die Motivation des Probanden zur Teilnahme an einer gewichtsreduzierenden Intervention notwendig.

Das Erreichen einer ausreichenden Motivation ist jedoch interindividuell sehr unterschiedlich und hängt bei weitem nicht nur vom Erreichen eines BMI-Schwellenwertes ab, sondern wird auch von dem Bestehen Adipositas assoziierter Folgeerkrankungen aus dem Formenkreis des metabolischen Syndroms beeinflusst. Nicht jeder Übergewichtige ist zwingend krank. Folgendes konstruiertes Beispiel soll dies verdeutlichen: Eine Patientin mit gynoidem Fettverteilungsmuster unter Betonung der gluteofemoralen Depots ohne Folgeerkrankungen (MHO) könnte trotz höherem BMI höhere CTRP3-Serumspiegel aufweisen, als ein Mann mit androiden Fettverteilungsmuster unter Betonung der viszeralen Fettgewebsspeicher mit einem niedrigeren BMI und bestehendem metabolischen Syndrom mit erhöhten Triglyzeriden,

erniedrigtem HDL, erhöhtem Blutdruck und Nüchternblutzucker.²² Letzterer würde eher eine Bereitschaft für die Teilnahme an einer Intervention zeigen. Dies könnte die Diskrepanz gegenüber der in der Literatur beschriebenen negativen Korrelation zwischen BMI und CTRP3-Spiegeln erklären. Gestützt wird diese These von der Studienlage und den in der vorliegenden Studie gemachten Beobachtungen, dass der CTRP3-Spiegel negativ mit arterieller Hypertonie und T2DM und positiv mit der HDL-Konzentration assoziiert ist. Die Teilnahme am LCD-Programm und die Durchführung einer bariatrischen Operation reduzieren nicht nur den BMI, sondern therapieren vor allem die Adipositas assoziierten Begleiterkrankungen. Die bariatrische Chirurgie wird daher von manchen Autoren auch treffenderweise als metabolische Chirurgie bezeichnet.¹³⁴

Anzumerken ist, dass genannte Studienkollektive bereits mit antidiabetischen Medikamenten anbehandelt waren. In einer anderen Studie wurden 30 Patienten mit neu diagnostizierter Adipositas mit einem mittleren BMI von $33,70 \pm 4,40$ bezüglich ihrer CTRP3-Serumwerte mit schlanken Personen verglichen. Besonderheit dieser Studie war, dass die Patienten auf Grund ihrer gerade erst gestellten Diagnose noch nicht mit antidiabetischen Medikamenten behandelt wurden. Auch hier wiesen die Patienten mit höherem BMI konträr zu der vorliegenden Studie niedrigere CTRP3-Serumspiegel auf ($258,22 \pm 147,62$ vs. $588,48 \pm 342,64$ ng/mL).¹³³ Die Patienten in dem vorliegenden ROBS-Studienkollektiv sind nicht therapienaiv. Die häufig zur Therapie des T2DM eingesetzten Glukagon-like Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptor-Agonisten erhöhen vermittelt durch den PKA-Signalweg die Genexpression von CTRP3 und die Freisetzung CTRP3 in 3T3-L1-Adipozyten.¹³⁵ Bei Wistar-Ratten mit T2DM konnten die CTRP3 mRNA-Genexpression des epidymalen AT durch die Gabe des GLP-1 Rezeptor Agonisten Exendin-4 (Ex-4) um 20,6% ($p < 0,01$) angehoben werden, die mittels Western Blot gemessene Proteinexpression im epidymalen Fettgewebe immerhin um 16,5% ($P < 0,05$).¹³⁶ Das epididymale Fettgewebe stellt als viszerales Fettgewebe das größte Depot der männlichen Maus dar.¹³⁷

Darüber hinaus hat das in Deutschland in der *First-Line*-Therapie eingesetzte Biguanid Metformin ebenfalls einen Effekt auf die CTRP3-Serumspiegel. So hebt Therapie mit Metformin nicht nur die Serumkonzentration von CTRP3, sondern auch dessen Produktion in Explantaten humanen omentalen Fettgewebes.¹³⁸

D.II.1.b CTRP3-Konzentration bei Patienten mit T2DM

In einer Querschnittsstudie konnten in der Gruppe von Probanden mit BMI unter 30 kg/m² für Frauen ($0,88 \pm 0,12 \mu\text{g/ml}$) im Vergleich zu Männern ($0,54 \pm 0,06 \mu\text{g/ml}$) signifikant höhere CTRP3-Serumspiegel nachgewiesen werden. In der gleichen Querschnittsstudie konnte bei den Männern mit einem BMI über 30 kg/m² gezeigt werden, dass CTRP3-Serumspiegel mit steigendem BMI zunehmen ($0,74 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$). Bei Frauen mit einem BMI über 30 kg/m² zeigte sich jedoch ein inverser Zusammenhang zwischen BMI und CTRP3-Serumspiegel. Diese waren hier mit $0,58 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ im Vergleich zu den Normalgewichtigen reduziert.¹²⁶

In Mäusen, die eine HFD erhielten, wurde die lokale CTRP3-Genexpression abhängig vom Depot reguliert. So kam es durch eine 16-wöchige HFD zwar zu einem Anstieg der CTRP3-Expression im inguinalen und mesenterialen Fettgewebe, jedoch zu einem Abfall der Expression im gonadalen Fettgewebe.¹³⁹ Die Regulierung der lokalen CTRP3-Expression und dessen Übertritt in die Zirkulation scheint in jedem Falle komplex und das Gewicht bzw. dessen Modulation allenfalls eine abhängige Variable zu sein.

D.II.1.b CTRP3-Konzentration bei Patienten mit T2DM

In der Kohorte, deren Teilnehmer sich im Verlauf einer bariatrischen Operation unterzogen, wiesen die Patienten mit T2DM niedrigere CTRP3-Serumspiegel auf.

In der Literatur bestehen Widersprüche bezüglich der Korrelation zwischen den CTRP3-Serumspiegeln und dem Auftreten eines T2DM. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2020 kam zu dem Ergebnis, dass die zirkulierenden CTRP3-Spiegel negativ mit dem Vorhandensein eines T2DM korreliert sind (standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD): $-0,837$; 95% CI: $(-1,656 \text{ bis } -0,017)$; $p = 0,045$)¹⁴⁰ und ist damit mit den in der vorliegenden Studie ermittelten Ergebnissen vereinbar. Eine Querschnittsstudie fand ausschließlich bei weiblichen Probanden einen negativen Zusammenhang zwischen zirkulierenden CTRP3-Spiegeln und der Diagnose T2DM ($0,79 \pm 0,08$ vs. $0,42 \pm 0,10 \mu\text{g/ml}$). Dieser Zusammenhang blieb jedoch auf weiblichen Probanden beschränkt und wurde in genannter Studie nicht bei männlichen Probanden gefunden.¹²⁶

Bei Wistar-Ratten, die eine 10-wöchige fettreiche Diät erhielten und über den Zustand der Insulinresistenz mit anschließender intraperitonealen Injektion von Streptozotocin (STZ, 25mg/kg) in einen manifesten T1DM überführt wurden, konnte gezeigt werden, dass sich die Expression von CTRP3 im viszeralen Fettgewebe vom Stadium der

D.II.1.c CTRP3-Konzentration abhängig vom Geschlecht bei LCD-Probanden

Insulinresistenz bis zum Diabetes kontinuierlich verringert.¹³⁶ Auch auf zellulärer Ebene mehrten sich die Indizien, dass ein negativer Zusammenhang zwischen den CTRP3-Spiegeln und dem Auftreten eines T2DM besteht. Bei insulinresistenten 3T3-L1 Adipozyten konnte durch die Applikation von rekombinanten CTRP3 die relative mRNA-Expression von GLUT-4 und die Glukoseaufnahme gesteigert werden.¹²⁸

CTRP3 ist sowohl *in vivo* bei Patienten mit T2DM wie hier gezeigt verringert, als auch im Tierversuch *in vitro*.¹³⁶ Gleichzeitig scheint CTRP3 den Glukoseeinstrom in Adipozyten zu verbessern.¹²⁸ Dies unterstreicht den Stellenwert von CTRP3 als antidiabetogenes Signalmolekül.

D.II.1.c CTRP3-Konzentration abhängig vom Geschlecht bei LCD-Probanden

In der Gruppe der Patienten, die an dem LCD-Programm teilnahmen, wiesen Frauen höhere CTRP3-Spiegel auf als Männer. Diese Beobachtung deckt sich mit einer Studie mit therapienaiven chinesischen Probanden. Deng et al. fanden deutlich höhere CTRP3-Konzentrationen bei Frauen gegenüber Männern ($121,94 \pm 52,23$ gegenüber $97,54 \pm 45,92$ ng/ml, $p < 0,001$).¹²⁷

Östrogene beeinflussen das Fettverteilungsmuster der prämenopausalen Frau zugunsten der subkutanen Fettgewebsspeicher.¹⁴¹ In der hier vorliegenden Studie konnte innerhalb der BS-Kohorte gezeigt werden, dass die relative Genexpression von CTRP3 im scAT höher als im visAT ist. Die Beobachtung für die LCD-Kohorte ist somit plausibel und in sich schlüssig.

D.II.1.d CTRP3-Konzentrationen bei Patienten mit Hypertonie bei LCD-Probanden

In der Gruppe der Patienten, die an dem LCD-Programm teilnahmen, wiesen Patienten mit arterieller Hypertonie niedrigere CTRP3-Spiegel auf. In einer Studie mit therapienaiven chinesischen Probanden konnte gezeigt werden, dass eine negative Korrelation zwischen den CTRP3-Serumspiegeln und systolischen sowie diastolischen Blutdruck besteht. Darüber hinaus konnte der diastolische Blutdruck in einer multivarianten Regressionsanalyse als Prädiktor für den CTRP3-Spiegel bestehen. Innerhalb der Untergruppe der normalgewichtigen Teilnehmer dieser Studie wiesen die Patienten mit einem Hypertonus niedrigere CTRP3-Spiegel auf.¹²⁷

Es besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen Insulinresistenz, Hyperinsulinämie und der Pathogenese der Hypertonie.¹⁴² Die Anzahl der weißen Blutkörperchen ist ein Indikator für den Grad einer systemischen Inflammation und ist negativ mit der systemischen CTRP3-Konzentration korreliert. Niedrige CTRP3-Spiegel und ein höherer BMI sind mit der Etablierung eines proinflammatorischen Phänotyps assoziiert.¹²⁷ Zwischen dem CRP-Spiegel und dem Grad der Hypertonie besteht eine starke Assoziation.¹⁴³

C-reaktives Protein (CRP) stimuliert in Endothelzellen die Expression von *Intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) und *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1)¹⁴³ und in Monozyten die Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF α .¹⁴⁴

NO, das von Endothelzellen mittels endothelialer Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) gebildet wird, vermittelt in den glatten Muskelzellen eine Relaxation und trägt damit zu einem geringeren systemischen Gefäßwiderstand bei. TNF α destabilisiert die eNOS-mRNA und reduziert damit subsequent die NO-Freisetzung.¹⁴⁵

Gleichzeitig produzieren die einwandernden Makrophagen und Neutrophilen reaktive Sauerstoffspezies (ROS). Diese reagieren mit NO und führen zu einer geringeren Bioverfügbarkeit und damit zu einer geringeren Vasodilatation durch NO.¹⁴² Eine endotheliale Dysfunktion ist das Ergebnis.

Parallel besteht ein weiterer in einem systematischen Review beschriebener Mechanismus: Ein LPS-Reiz aktiviert TLR-4-vermittelt am Endothel eine inflammatorische Signaltransduktion, die über eine Aktivierung von p38-mitogenaktivierte Proteinkinasen (p38 MAPK) und Degradation von *nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha* (I κ B α) nachfolgend eine Translokation von NF- κ B in den Nucleolus bewirkt. Schließlich kommt es zur Transkription von IL-6 und den Adhäsionsmolekülen (ICAM-1, VCAM-1 und E-Selektin). Eine vaskuläre Inflammation ist das Ergebnis.¹⁴⁶

Schmid et al. konnten *in vitro* zeigen, dass in murinen *myocardial endothelial cells* (MyEnd) und in *human umbilical vein endothelial cells* (HUVECs) die CTRP3-Genexpression durch LPS erhöht wird.¹⁴⁷ Endothelzellen (murine primäre Endothelzellen, MyEnd Zellen und humane HUVECs) exprimieren CTRP3.¹⁴⁷

D.II.1.e CTRP3-Genexpression subkutan vs. viszeral bei BS-Probanden

CTRP3 übt antiinflammatorische Eigenschaften auf Endothelzellen im Kontext einer Endotoxinämie aus. CTRP3 vermindert an MyEnd Zellen die LPS induzierte Expression von VCAM-1 und ICAM-1 und supprimiert so die Adhäsion von Monozyten am Endothel.¹⁴⁷

CTRP3 scheint also eine protektive Rolle in der Progression der endothelialen Dysfunktion, der Atherosklerose und arteriellen Hypertonie einzunehmen.

D.II.1.e CTRP3-Genexpression subkutan vs. viszeral bei BS-Probanden

Die Probanden, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen, wiesen zum Zeitpunkt der Operation eine höhere CTRP3-Genexpression im subkutanen gegenüber dem viszeralen Fettgewebe auf. Nach unserem Kenntnisstand ist dies die größte Patientenkohorte deren CTRP-3-Genexpression im Fettgewebe untersucht wurde. Die Beobachtung scheint plausibel; obwohl zwar das viszerale Fettgewebe als endokrin aktiver gilt, besteht sowohl eine Assoziation zwischen den CTRP3-Serumwerten als auch dem subkutanen Fettgewebe und einem metabolisch gesunden Phänotyp. Bei Mäusen findet sich unter basalen Bedingungen jedoch ein umgekehrtes Verhältnis. Die murine Genexpression von CTRP3 fällt von mesenterialen Depots über epidymale, subkutane, thorakale, perirenale und braune Fettgewebesdepots ab.¹⁴⁷

D.II.1.f CTRP3 und Adiponektin

Die gemessenen Ausgangswerte der CTRP3- und Adiponektin-Serumspiegel legen eine positive Korrelation in den beiden Patientenkollektiven im Rahmen der statischen Adipositas nahe. Andere Studien fanden auch bei gesunden Personen eine positive Korrelation zwischen den beiden Paralogen.¹⁴⁸

Ein durch RYGB herbeigeführter Gewichtsverlust wird von einem Anstieg des aktiveren HMW-Adiponektin nach einem Monat um $40 \pm 15\%$ ($p=0,006$) und nach 12 Monaten um $118 \pm 21\%$ ($p<0,001$) begleitet. Nach 12 Monaten lässt sich außerdem eine um $58 \pm 8\%$ ($p<0,001$) erhöhte totale Adiponektin-Konzentration messen.¹⁴⁹ Spätestens hier kommt es zur Divergenz zwischen den beiden Paralogen, die eine Sequenzhomologie von 38 % bei der Maus und 36 % beim Menschen aufweisen.⁸¹ Während Adiponektin-Spiegel im Rahmen des Gewichtsverlustes steigen und positive Aspekte des Gewichtsverlustes auf

den Stoffwechsel vermitteln, fällt das CTRP3 mit dem Gewichtsverlust nach bariatrischer Operation oder Beginn der Teilnahme an einem LCD-Programm.

Genau wie es bei Adiponektin Unterschiede in der Regulation und Aktivität der verschiedenen Multimere gibt, müssen zukünftige Studien die Relevanz der Fähigkeit von CTRP3, innerhalb seiner beiden Splice-Varianten A und B Multimere bilden zu können, beachten.

In vitro stimuliert CTRP3 dosisabhängig die Genexpression und die Sekretion von Adiponektin aus 3T3-L1 Adipozyten. Dieser Mechanismus scheint über den AMPK Signalweg vermittelt zu sein. Insulinresistente Adipozyten antworten auf eine CTRP-Applikation mit einer geringeren Adiponektin-Ausschüttung.¹⁵⁰

D.II.1.g CTRP3 und Leptin

Die Serumkonzentrationen der beiden Peptidhormone CTRP3 und Leptin korrelieren in beiden Kohorten miteinander. Die Serumkonzentration von Leptin reflektiert den Füllungszustand der Körperfettspeicher (Grad der Hypertrophie der Adipozyten) und ist damit mit dem BMI korreliert.⁹¹ Da eine positive Korrelation zwischen CTRP3 und BMI in vorliegender Studie gefunden wurde, scheinen diese Ergebnisse in sich schlüssig.

In vitro stimuliert CTRP3 dosisabhängig die Genexpression und die Sekretion von Leptin aus 3T3-L1 Adipozyten. Insulinresistente Adipozyten antworten auf eine CTRP3-Applikation mit einer geringeren Leptin-Ausschüttung.¹⁵⁰ Außerdem führt eine Nahrungsaufnahme zu einer gesteigerten, Fasten zu einer verminderten Produktion und Freisetzung von Leptin.⁹⁰

D.II.1.h CTRP3-Serumkonzentration und Genexpression

Die CTRP3-Genexpression ist sowohl im viszeralen als auch im subkutanen Fettgewebe mit den CTRP3-Serumspiegeln positiv korreliert. Eine stärkere Korrelation findet sich jedoch für das subkutane Depot ($r = 0,23$ gegenüber $r = 0,16$). Auch die relative Genexpression von CTRP3 ist im subkutanen gegenüber dem viszeralen Fettgewebe erhöht. Zusammengefasst deutet dies darauf hin, dass das aus den subkutanen Depots stammende CTRP3 einen größeren Einfluss auf die CTRP3-Level der systemischen Zirkulation ausübt.

Ein wesentlicher Anteil der zur glykämischen Kontrolle beitragenden Effekte von CTRP3 wird in der Leber geleistet. Das mesenteriale und omentale CTRP3 steht über das portale System direkt und unverdünnt mit der Leber in Verbindung.¹ Das viszerale CTRP3 könnte eine deutlich höhere Wirksamkeit entfalten, als es die moderate Genexpression im viszeralen Fettgewebe gegenüber der im subkutanen Fettgewebe suggeriert.⁷⁶ CTRP3 aktiviert durch Phosphorylierung den PKB-Signalweg in Hepatozyten. Die Aktivierung des PKB Signalweges supprimiert die Expression von Enzymen der Glukoneogenese wie Glukose-6-Phosphatase (G6Pase) und Phospho-Enolpyruvat-Carboxykinase (PEPCK) und supprimiert so die hepatische Glukosefreisetzung.⁷⁶

Eine Studie, die die Genexpressionsanalysen im subkutanen und viszeralen Fettgewebe von 20 adipösen (durchschnittlicher BMI: 41 kg/m²) und 20 normalgewichtigen (durchschnittlicher BMI: 24,93 kg/m²) Frauen durchführte, konnte keinen signifikanten Unterschied in der Genexpression von CTRP3 im subkutanen Fettgewebe zwischen den Adipösen und Normalgewichtigen finden. Im viszeralen Fettgewebe konnte jedoch eine Erhöhung der CTRP3-Genexpression in der Gruppe der Adipösen gegenüber der Normalgewichtigen gezeigt werden. In dieser Studie wurden jedoch nur Frauen rekrutiert und Patientinnen mit Diabetes ausgeschlossen.¹⁵¹ In der hier vorliegenden Studie wiesen immerhin 32 % aller Teilnehmer einen T2DM und damit niedrigere CTRP3-Serumspiegel auf. Auch die Männer der hier vorliegenden Studie wiesen in der Kohorte der Patienten, die an dem LCD-Programm teilnahmen, niedrigere CTRP3-Serumspiegel auf. Die beiden Studien sind also nur bedingt vergleichbar.

D.II.1.i CTRP3 und HDL-Serumkonzentration

In der Gruppe der Patienten, die an dem LCD-Programm teilnahmen, findet die hier vorliegenden Studie eine positive Korrelation zwischen den CTRP3-Serumspiegel sowie dem HDL-Cholesterin.

Eine Adipositas assoziierte Dyslipidämie trägt zur Entstehung und Progression von kardiovaskulären Erkrankungen bei. Neben einem Anstieg von Triglyzerid-reichen Lipoproteinen ist eine Dyslipidämie vor allem durch einen Abfall des HDL-Cholesterins charakterisiert. Ein erniedrigtes HDL findet sich auch als Kriterium zur Diagnose eines metabolischen Syndroms.²⁶ HDL übt antiatherogene Effekte durch den reversen Cholesterintransport von den peripheren Zellen hin zur Leber zur dortigen Exkretion

aus.¹⁵² In einer Studie mit 62 Kindern hispanischen Ursprungs zwischen 7 und 10 Jahren konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der totalen CTRP3-Konzentration und dem Cholesterin und dem HDL-Cholesterinspiegel gezeigt werden. Das MMW CTRP3 war negativ mit einem adversen Lipidprofil respektiv mit dem Triglyzeridwerten, VLDL, Insulin und BMI korreliert.¹⁵³ Jedoch sagt dieses Ergebnis nichts über die Qualität der HDL-Partikel aus. Neben der Quantität scheint die Qualität der HDL-Partikel für die Funktion entscheidend zu sein.¹⁵²

Vereinbar mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie unterstreicht dies die Rolle von CTRP3 als antiatherogenes Hormon

D.II.2 Rückgang der CTRP3 Serumkonzentration nach Intervention

Sowohl in dem Studienarm der Patienten, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen haben, als auch in dem der Patienten, die an dem LCD-Programm teilnahmen, fielen die CTRP3-Spiegel nach der Intervention bzw. nach dem Beginn der Intervention. Bemerkenswert ist, dass die Patienten, die sich einem bariatrischen Eingriff unterzogen haben, bereits unmittelbar nach der Operation niedrigere CTRP3-Spiegel aufwiesen. Dieser Studienpunkt liegt jedoch noch vor dem Eintreten eines Gewichtsverlustes, sodass der gemessene Abfall von V0 zu V1 nicht durch eine geringere Fettmasse vermittelt sein kann. Es müssen andere Mechanismen existieren, die den Abfall der CTRP3-Serumspiegel um circa 10 % innerhalb von 3 Tagen nach dem bariatrischen Eingriff vermitteln.

Bei jungen schlanken Probanden ließen sich erhöhte CTRP3-Serumspiegel vermittelt durch 30-minütiges Radfahren unter aeroben Bedingungen bei 75 % der VO₂max (maximale Sauerstoffaufnahme) 60 bis 120 Minuten nach Belastung messen.¹⁵⁴ Man könnte nun umgekehrt argumentieren, dass bei Patienten, die nach einem invasiven Eingriff zunächst einen Großteil des Tages inaktiv im Bett verweilen, auch gegenteilige Effekte auf den CTRP3-Spiegel zu messen sein könnten. Darüber hinaus könnte die perioperative Notwendigkeit zur Nüchternheit und der postoperative Kostaufbau mit kalorienarmer Flüssigkost die Insulinsensitivität des Organismus erhöhen und zu einer relativen Hypoglykämie führen. Da CTRP3 parallel zu Insulin die Glukoneogenese hemmt, indem es die Expression der glukoneogenen Gene G6Pase und PEPCK unterdrückt,⁷⁶ wäre es in diesem Setting für den Organismus sinnvoll, die Herstellung und Freisetzung von CTRP3 zu supprimieren.

CTRP3 interferiert in der Signaltransduktion zwischen LPS und TLR4 und inhibiert damit die proinflammatorische Aktivierung unter anderem von Adipozyten.^{75 146 147} CTRP3 nimmt somit eine protektive Rolle in der Bewahrung eines SIRS (*Systemic inflammatory response syndrome*) durch eine LPS-vermittelte Endotoxämie ein. Ein Rückgang der LPS-Spiegel nach erfolgter bariatrischer Operation¹²⁵ könnte die Notwendigkeit eines antiinflammatorischen „Schutzschirmes“ durch CTRP3 redundant machen. Diese Hypothese ist vereinbar mit der Beobachtung in der hier vorliegenden Studie, dass der CTRP3-Spiegel sowohl positiv mit dem BMI als auch mit dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus assoziiert ist. Langfristig trägt die Reduktion der Fettmasse und das damit einhergehende veränderte Adipokinprofil zu einer verbesserten Stoffwechsellage bei.¹⁵⁷

D.III Adipozytenspezifischer CTRP3-Knockout im murinen Modell

D.III.1 CTRP3-Serumkonzentration

CTRP3 wurde lange Zeit als Adipokin eingestuft. Mittels Genexpressionsanalysen durch RT-PCR bei wildtypischen Mäusen konnte gezeigt werden, dass CTRP3 nicht nur in absteigender Quantität in mesenterialen, epidymalen, subkutanen, thorakalen, perirenal und braunen Fettgewebe exprimiert wird, sondern auch in diversen anderen Geweben. So wird CTRP3 in deutlich höherem Ausmaß in Organen exprimiert, die reich an Gefäßen und damit an Endothelzellen sind.¹⁴⁷

In vorliegender Studie hatte der adipozytäre CTRP3 KO keinen signifikanten Einfluss auf die systemischen CTRP3-Spiegel. Wildtypische Mäuse und Mäuse mit adipozytenspezifischen CTRP3 KO wiesen die gleichen systemischen CTRP3-Spiegel auf. Adipozytäres CTRP3 scheint also nicht die Hauptquelle des systemisch gemessenen CTRP3s zu sein und/oder andere Gewebe bzw. Zellen kompensieren den Wegfall des adipozytären CTRP3s. In jedem Fall muss die Einstufung von CTRP3 als Adipokin überdacht werden.

Alternativ scheint es sich um ein ubiquitär exprimiertes auf auto- und/oder parakrinem Wege immunmodulatorisch wirkendes Signalmolekül zu handeln. Aufgrund der Struktur konnten potentielle Rezeptoren für CTRP3 ausgemacht werden.¹⁵⁸ Der genaue Wirkmechanismus bzw. die Pharmakodynamik (CTRP3 – Rezeptorinteraktion – Signaltransduktion) ist zwar nicht bekannt, allerdings konnten vielzählige

nachgeschaltete von CTRP3 beeinflusste Metaboliten, Proteine und Signalwege identifiziert werden.⁸⁸

D.III.2 Körpergewicht und Masse der spezifischen Fettgewebsdepots

In insulinresistenten 3T3-L1 Adipozyten mildert CTRP3 die Inflammation (Suppression von IL-6 und TNF α) und verbessert die Insulin-Signaltransduktion. Eine dadurch erhöhte relative Expression von Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K) und PKB(ser437) mündet schließlich in eine Erhöhung der GLUT4-Expression, der Glukoseaufnahme und des Glukoseverbrauchs.¹²⁸ CTRP3 scheint also direkt oder indirekt über eine Senkung der Inflammation die Glukoseaufnahme in die Adipozyten zu erhöhen.

Umgekehrt ließe sich nun argumentieren, dass der Wegfall von CTRP3 in den KO-Tieren der hier vorliegenden Studie diesen Mechanismus missen lässt. Es käme zu einer verminderten Expression von GLUT4 und einer geringeren Glukoseverwertung. Die Nährstoffpufferfunktion des Fettgewebes wäre gemindert. Dies würde nicht nur direkt das Volumen des Fettgewebes reduzieren, sondern auch in einer schnelleren und stärkeren Anflutung von Nahrungsmittelennergie und entsprechenden Hormonen in den anderen Geweben inklusive des Hypothalamus resultieren. Über dessen stimulierte anorexigene und inhibierten orexigene Neurone würde ein vorzeitiges Gefühl der Sättigung und eine Beendigung der Nahrungsaufnahme resultieren.⁹⁵ Die Mäuse der hier vorliegenden Studie mit adipozytenspezifischen CTRP3 KO wiesen niedrigere Körpergewichte und insbesondere niedrigere Gewichte der Fettgewebedepots auf. Zukünftige Untersuchungen bezüglich dieses Mausmodells unter einer fettreichen Diät (HFD) müssen zeigen, ob die Differenzen bezüglich der Gewichte bestehen bleiben und ob die metabolischen Konsequenzen durch den adipozytenspezifischen CTRP3 KO aggraviert werden.

CTRP3 KO-Mäuse, die eine fettreiche Diät (HFD) erhielten, wiesen ein reduziertes Verhältnis von epididymalem Fettgewebe im Verhältnis zum Gesamtkörpergewicht auf. Histologisch ist unter HFD die Größe der Adipozyten im epididymalen Fettgewebe bei CTRP3 KO-Mäusen signifikant kleiner als bei wildtypischen Mäusen.¹³⁹

Mittels Liganden-Rezeptor-Capture-Technologie konnten das Lysosomen-assoziierte Membranprotein 1 (LAMP1) und lysosomale integrale Membranprotein 2 (LIMP2) als mögliche Rezeptoren ausgemacht werden.¹⁵⁸ LAMP1 ist ein lysosomales

Membranprotein, das gemeinsam mit *Lysosomal-associated membrane Protein 2* (LAMP2) in den Prozess der Autophagie und in den Cholesterinstoffwechsel verwickelt ist.¹⁵⁹ Durch Fusion der Lysosomen mit der Plasmamembran findet sich LAMP1 auch auf der Plasmamembran. Dieser Vorgang der lysosomalen Exozytose ist in allen Zellen vorhanden.¹⁶⁰ So finden sich 5% des gesamten LAMP1 auf der Plasmamembran.¹⁵⁸ Die Rolle von LAMP1 im Stoffwechsel von Säugetieren ist zwar nicht vollständig bekannt und Erklärungsversuche sind spekulativ, allerdings deuten aktuelle Untersuchungen an *Drosophila* auf eine Verwicklung von LAMP1 in den Lipidstoffwechsel hin. *Drosophila* mit einem LAMP1-Mangel weisen erhöhte Konzentrationen von Sterolen und Diacylglycerinen (DAGs) auf.¹⁶¹

Tatsächlich konnte die Interaktion von CTRP3 und LAMP1 durch Co-Immunopräzipitation (*Co-IP assay*) bestätigt werden.¹⁶² *In vitro* Untersuchungen an Kardiomyozyten mit Ischämie-/Reperfusionsschäden konnten zeigen, dass CTRP3 mit LAMP-1 interagiert. Ein Heraufregulieren von CTRP3 geht mit einem Anstieg von LAMP1 einher. Ein KO von CTRP3 hat den gegenteiligen Effekt.

CTRP3 scheint seine antiapoptotischen, proliferativen und oxidativen Stress reduzierenden Eigenschaften zumindest zum Teil über den LAMP-1/JIP2/JNK Signalpfad auszuüben.

Ein weiteres unterhalb einer unbekannten Rezeptorebene heraufreguliertes Protein ist Sirtuin 1 (SIRT1). Durch Genexpressionsanalysen und Western Blot Analysen am Kolon von Mäusen, die entweder einen totalen KO oder eine transgene Überexpression für CTRP3 aufwiesen, konnte gezeigt werden, dass SIRT1 positiv mit CTRP3 korreliert. Zusätzlich weisen CTRP3 KO-Mäuse eine höhere transkriptionelle Aktivität von phosphoryliertem NFκB p65 und den proinflammatorischen Zytokinen TNFα und IL-6 auf.¹⁶³ Die Beobachtungen wurden zwar am Kolon gemacht, jedoch ist anzunehmen, dass sich die Beobachtung auch auf Adipozyten übertragen lässt. Der potenzielle Rezeptor LAMP1 wird zumindest im Kolon in etwa in der gleichen Größenordnung exprimiert wie im Fettgewebe und der Leber.¹⁶⁴

D.III.3 Leptinkonzentration

Die Serumkonzentration von Leptin war in den Mäusen mit adipozytenspezifischen CTRP3 KO gegenüber den WT-Mäusen reduziert. Da Leptin den Füllungsstatus der

Körperfettsspeicher reflektiert und da die KO-Tiere ein reduziertes Gesamtgewicht bzw. Gewicht der spezifischen Fettgewebsdepots aufwiesen, scheinen diese Ergebnisse in sich schlüssig.^{91 132} Gleichzeitig konnte in der hier vorliegenden Studie gezeigt werden, dass auch im humanen Studienkollektiv die Serumkonzentration der beiden Peptidhormone CTRP3 und Leptin miteinander korrelieren.

In vitro Untersuchungen konnten zeigen, dass die Applikation von CTRP3 dosisabhängig die Genexpression und die Sekretion von Leptin aus 3T3-L1 Adipozyten stimuliert.¹⁵⁰

In der hier vorliegenden Studie konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die CTRP3-Genexpression im humanen Kollektiv im subkutanen Fettgewebe höher ist als im viszeralen Fettgewebe. Gleichzeitig ist das subkutane Fettgewebe Hauptsyntheseort für das humane Leptin.¹⁶⁵ Bei den Nagetieren ist nicht das subkutane, sondern das viszerale Fettgewebe Hauptsyntheseort für Leptin¹⁶⁶ und auch die Genexpression von CTRP3 ist bei Nagetieren im viszeralen Fettgewebe höher.¹⁴⁷ Leptin und CTRP3 verhalten sich also bezüglich des prädominanten Syntheseortes gleich.

Fasten führt zu einem Abfall der Leptinspiegel im Sinne des Hungersignals.^{166 89} Nach erfolgter bariatrischer Operation lässt sich ebenfalls ein reduzierter Leptin-Serumspiegel messen.¹⁶⁷ Leptin wird hauptsächlich in Adipozyten synthetisiert.¹⁶⁷ Der adipozytenspezifische CTRP3 KO im murinen Modell hatte in hier vorliegender Studie zwar einen Einfluss auf die systemischen Leptin-Serumspiegel, nicht jedoch auf die relative Genexpression von Leptin im Fettgewebe. Auf autokrinem oder parakrinem Wege scheint CTRP3 also keinen messbaren Einfluss auf die Produktion von Leptin zu haben und/oder es existieren entsprechende Kompensationsmechanismen. Indirekt nimmt der adipozytenspezifische CTRP3 KO jedoch Einfluss auf die Leptinkonzentration. Der mit dem KO einhergehende Rückgang der Fettgewebsmasse trägt absolut zu einer reduzierten Produktion von Leptin bei.

D.III.4 Genexpression TNF α , IL-6 und RANTES

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde kein signifikanter Unterschied in der Expression von TNF α , IL-6 und RANTES zwischen den KO und den Kontrolltieren gefunden.

In insulinresistenten 3T3-L1 Adipozyten konnte durch die Applikation von rekombinanten CTRP3 nicht nur die relative mRNA-Genexpression von GLUT-4 und die Glukoseaufnahme gesteigert werden, sondern auch gezeigt werden, dass dies mit einem Rückgang der TNF α und IL-6 Konzentrationen im Überstand einhergeht. Dieser Effekt konnte bei CTRP3 -Konzentrationen dosisabhängig von 10 bis 1250 ng/ml gezeigt werden.¹²⁸

Bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen fanden Mohamadinarab et al. eine negative Korrelation zwischen den Serumspiegeln von CTRP3 auf der einen und IL-6 und TNF α auf der anderen Seite.¹⁴⁸

LPS induziert die Expression von IL-6 und TNF α . Rekombinantes CTRP3 konnte die LPS induzierte Expression von IL-6 und TNF α in MyEnd Zellen supprimieren. Dies deutet darauf hin, dass CTRP3 seine antiinflammatorischen Eigenschaften im Kontext einer Endotoxinämie entfaltet. Bei den metabolisch und infektiologisch gesunden jungen Mäusen in dieser hier vorliegenden Studie hatte der adipozytenspezifische CTRP3 KO so keinen messbaren Effekt auf die Expression von IL-6 und TNF α .¹⁴⁷

Ein genereller CTRP3 KO führt im Kolon von Mäusen zu einer vielfach höheren relativen Genexpression von IL6 und TNF α . CTRP3 scheint über eine Erhöhung der SIRT1-Level die Aktivität von NF κ B zu mindern und so die Expression von IL-6 und TNF α zu verringern.

Der Effekt zeigt sich unter Basalbedingungen sowohl für die transgene Überexpression von CTRP3, als auch für den generellen CTRP3 KO.¹⁶⁸ In hier vorliegender Studie ließen sich im viszeralen Fettgewebe durch den adipozytenspezifischen CTRP3 KO keine signifikanten Unterschiede in der relativen Genexpression von IL-6 und TNF α messen. Der Wegfall des adipozytären CTRP3 scheint im Mausmodell also durch das CTRP3 anderer Quellen oder durch andere Proteine mit gleicher Wirkung kompensiert zu werden. CTRP3 wird neben dem mesenterialen Fettgewebe in den glatten Muskelzellen des Darmes und den intestinalen Endothelzellen exprimiert. Die relative CTRP3-Genexpression ist im terminalen Ileum und im proximalen Kolon um ein Vielfaches höher als im mesenterialen Fettgewebe, das zum viszeralen Fettgewebe gezählt wird.¹⁶⁸

D.III.5 Genexpression von MCP-1

In den viszeralen Fettgeweben der Mäuse mit adipozytärem CTRP3 KO zeigten die Genexpressionsanalysen niedrigere relative MCP-1 Werte verglichen mit den Kontrolltieren. Man könnte somit umgekehrt argumentieren, dass das adipozytäre CTRP3 positive autokrine/parakrine oder zumindest indirekte Effekte ausübt und somit die lokale MCP-1 Produktion des Fettgewebes positiv beeinflusst. MCP-1 wird hauptsächlich von Makrophagen und Endothelzellen, aber auch von Adipozyten exprimiert. Die transgene Überexpression von MCP-1 in Adipozyten führt in murinem Fettgewebe zur Infiltration von Makrophagen und einer erhöhten Insulinresistenz. Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass Mäuse die einen homozygoten KO für MCP-1 tragen bei einer fettreichen Diät eine reduzierte Akkumulation von Makrophagen aufweisen.⁴⁸

CTRP3 scheint also in die Rekrutierung von Makrophagen und die proinflammatorische Typ 1 (M1)-Ausrichtung durch MCP-1 involviert zu sein. Diese Ergebnisse überraschen, da die systemischen CTRP3-Spiegel in der Literatur mit einem gesunden metabolischen Phänotyp assoziiert sind.⁸¹ Die Annahme, jede Entzündungsreaktion ist mit einer metabolischen Dysfunktion assoziiert, ist jedoch eine grobe Vereinfachung und – vor allem, wenn es um die Angiogenese und Adipogenese des Fettgewebes geht – nicht zutreffend, wie Asterholm et al. zeigen konnten.¹⁶⁹

Für eine suffiziente Expansion und ein gesundes Remodeling des Fettgewebes ist ein proinflammatorisches Signal notwendig. Mäuse mit einem reduzierten fettgewebsspezifischen, proinflammatorischen Potential weisen sowohl unter physiologischen Bedingungen als auch unter Exposition gegenüber einer HFD eine Reduktion der Fettgewebsexpansion, vor allem durch eine reduzierte Adipogenese (mit kompensierender Hypertrophie), auf. Unter HFD kommt es einhergehend mit ektopischen Lipidablagerungen, einer reduzierten intestinalen Barriere und einer erhöhten hepatischen Steatose zur metabolischen Dysfunktion. Auf zellulärer Ebene scheint eine potente akute Entzündungsreaktion auf eine akute HFD-Belastung den Abbau von Kollagen bzw. der extrazellulären Matrix und eine suffiziente Angiogenese im Fettgewebe zu unterstützen und einer lokalen Hypoxie und chronischen Inflammation entgegenzuwirken.¹⁶⁹ Die beiden Beobachtungen (reduziertes Gewicht und eine erniedrigte MCP-1 Genexpression) bei den adipozytenspezifischen CTRP3 KO-Mäusen

legen eine Involvierung von CTRP3 in die adaptive akute lokale Inflammation zur regelrechten Adipogenese, Angiogenese und Remodeling der extrazellulären Matrix des Fettgewebes nahe.

Die Interpretation der Rolle von CTRP3 im lokalen inflammatorischen Geschehen wird zusätzlich durch Daten aus *in vitro* Untersuchungen verkompliziert, nach denen die Vorbehandlung von Makrophagen mit CTRP3 deren proinflammatorische Reaktion auf einen akuten LPS-Reiz reduziert.¹⁷⁰ In THP-1 Monozyten-ähnlichen Zellen konnte die Vorbehandlung mit CTRP3 die LPS induzierte MCP-1 Freisetzung supprimieren.¹⁴⁷

Der jeweilige Zelltyp sowie der Grad der Integrität des untersuchten Gewebes müssen also bei der Interpretation von zukünftigen Beobachtungen berücksichtigt werden.

E. Zusammenfassung

E.I. Zusammenfassung

Das Fettgewebe ist ein endokrin aktives Organ. Die Hormone des Fettgewebes werden Adipokine genannt. Die mit zunehmender Akkumulation von Fett einhergehende Inflammation des Fettgewebes („Adipoflamination“) geht mit einem veränderten Adipokinprofil und Insulinresistenz einher. Das veränderte Adipokinprofil ist maßgeblich an der Entstehung der sogenannten „Metaflammation“ und Adipositas-spezifischer Folgeerkrankungen beteiligt. Diese werden unter dem Begriff metabolisches Syndrom zusammengefasst.

Aufgrund der hohen Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie und Atherosklerose ist ein Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge von zentralem wissenschaftlichem Interesse. Das Peptidhormon CTRP3 weist antiinflammatorische Eigenschaften auf und ist mit einem metabolisch gesunden Phänotyp assoziiert.

Im Rahmen eines Gewichtsverlustes, sei dieser diätisch oder durch eine bariatrische Operation erzielt, kommt es zu einer Veränderung des Adipokinprofils und zu einer Verbesserung der mit Adipositas assoziierten Erkrankungen.

In der hier vorliegenden Studie wurden die relativen Genexpressionen im viszeralen und subkutanen Fettgewebe sowie die CTRP3-Serumspiegel adipöser Patienten vor einer Intervention bestimmt. Zusätzlich wurden die Serumspiegel von CTRP3 im Verlauf einer Gewichtsreduktion, die entweder diätisch oder durch eine bariatrische Operation erzielt wurde, gemessen und die Ergebnisse mit anthropometrischen Daten korreliert. Sowohl Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus als auch mit arterieller Hypertonie wiesen niedrigere CTRP3-Serumspiegel auf. Männer wiesen im Vergleich zu Frauen ebenfalls niedrigere CTRP3-Serumspiegel auf. Die relative CTRP3-Genexpression war im subkutanen Fettgewebe höher als im viszeralen Fettgewebe. Die Serumkonzentration von CTRP3 war sowohl mit der relativen CTRP3-Genexpression im viszeralen und subkutanen Fettgewebe als auch mit der Serumkonzentration der Adipokine Leptin und Adiponektin positiv korreliert. Auch HDL war positiv mit der CTRP3-Serumkonzentration korreliert.

Innerhalb von 3 Tagen nach bariatrischer Operation kam es zu einem mittleren Rückgang der CTRP3-Serumkonzentrationen um circa 10 %. Nach 6 und 12 Monaten wiesen die durchschnittlichen CTRP3-Serumspiegel nur noch circa 65 % der Ausgangswerte auf. Auch bei den Patienten, die an der Diät teilnahmen, kam es nach 3 Monaten zu einem Rückgang der CTRP3-Konzentration im Serum um circa 38%. Dieser hielt bis zum Untersuchungszeitpunkt nach 12 Monaten an.

Zusätzlich wurde in der hier vorliegenden Studie neben dem humanen Studienkollektiv auch ein murines Modell mit adipozytenspezifischen CTRP3 Knockout untersucht. Unter Standardbedingungen wiesen die Tiere ein reduziertes Gesamtkörpergewicht und eine reduzierte Masse des intraabdominellen, subkutanen, perirenaln und braunen Fettgewebes sowie niedrigere Leptin-Serumspiegel auf.

Der adipozytenspezifische CTRP3 Knockout hatte keinen signifikanten Einfluss auf die systemische CTRP3-Serumkonzentration. Basierend auf den Ergebnissen müsste die Einstufung von CTRP3 als Adipokin überdacht werden, zumindest sind die Adipozyten nicht die Hauptquelle des zirkulierenden CTRP3s.

Ebenfalls hatte der adipozytenspezifische CTRP3 Knockout keinen signifikanten Einfluss auf die Serumkonzentration von Adiponektin, Resistin und Progranulin. Auch auf Genexpressionsebene zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf die relative Genexpression von Adiponektin, Leptin, Resistin, Progranulin, PPAR γ , TNF α , IL-6 und RANTES. Die relative Genexpression von MCP-1 zeigte sich jedoch signifikant reduziert.

Weitere Studien sind notwendig, um den Einfluss von CTRP3 auf das Fettgewebe und den Gesamtorganismus zu verstehen. Mithilfe des hier unter Basalbedingungen eingeführten murinen Modells kann nun der Einfluss des adipozytenspezifischen CTRP3 Knockouts unter metabolischen und immunologischen Stimuli, wie einer fettreichen Diät, untersucht werden.

E.1.a Schlussfolgerungen

Die CTRP3-Konzentration unterliegt sowohl Gender-spezifischen Effekten als auch Krankheits-spezifischen Effekten, mit höheren Konzentrationen bei Frauen und einer

E.II Summary

positiven Korrelation mit HDL sowie niedrigeren Konzentrationen bei Männern und Patienten mit T2DM und Hypertonie.

Darüber hinaus bestehen Lokalisations-spezifische Effekte der CTRP3-Genexpression mit einer höheren relativen Genexpression im subkutanen Fettgewebe und einer niedrigeren relativen Genexpression im viszeralen Fettgewebe.

Die Hauptquelle des murinen zirkulierenden CTRP3s sind nicht die Adipozyten.

E.II Summary

Adipose tissue is an active endocrine organ. The adipose tissue hormones are called adipokines. The increasing accumulation of fat is accompanied by the inflammation of adipose tissue ("adipoflammation") and associated with an altered adipokine profile and insulin resistance. The altered adipokine profile is involved in the development of the so-called "metaflammation" and of obesity-specific diseases. These are summarized under the term metabolic syndrome.

Due to the high prevalence of type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension and atherosclerosis, an understanding of the pathophysiological relationships is of central scientific interest. The peptide hormone CTRP3 has anti-inflammatory properties and is associated with a metabolically healthy phenotype.

Weight loss, whether achieved through diet or bariatric surgery, results in a change in the adipokine profile and an improvement in obesity-related diseases.

In this study, the relative gene expressions in visceral and subcutaneous adipose tissue and serum CTRP3 levels of obese patients were measured prior to intervention. In addition, serum levels of CTRP3 were measured during the process of weight reduction achieved either by diet or bariatric surgery and the results were correlated with anthropometric data. Patients with both type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension had lower serum CTRP3 levels. Men also had lower serum CTRP3 levels compared to women. The relative CTRP3 gene expression was higher in subcutaneous adipose tissue compared to visceral adipose tissue. The serum concentration of CTRP3 was positively correlated with both, the relative CTRP3 gene expression in visceral and

E.II.a Final conclusions

subcutaneous adipose tissue and the serum concentration of the adipokines leptin and adiponectin. HDL was also positively correlated with the CTRP3 serum concentration.

Within 3 days after bariatric surgery, there was a mean decrease in CTRP3 serum concentrations of ~10 %. After 6 and 12 months, mean serum CTRP3 levels were only ~65 % of baseline levels. Patients participating in the diet also showed a ~38 % decrease in serum CTRP3 levels after 3 months. This reduction persisted until the investigation period after 12 months.

In addition to the human study group, a murine model with adipocyte-specific CTRP3 knockout was also examined in this study. Under standard conditions, the animals showed a reduction in total body weight and a reduced mass of intra-abdominal, subcutaneous, perirenal, and brown adipose tissue as well as lower serum leptin levels.

The adipocyte-specific CTRP3 knockout had no significant effect on the systemic CTRP3 serum concentration. Based on the results, the classification of CTRP3 as an adipokine should be reconsidered, for at least adipocytes appear not to represent the main source of circulating CTRP3.

Furthermore, the adipocyte-specific CTRP3 knockout had no significant effect on the serum concentration of adiponectin, resistin, and progranulin. At the gene expression level, there was also no significant effect on the relative gene expression of adiponectin, leptin, resistin, progranulin, PPAR γ , TNF α , IL-6, and RANTES. However, the relative gene expression of MCP-1 was significantly reduced.

Further studies are needed to understand the impact of adipocyte-derived CTRP3 on adipose tissue and the whole organism. Using the murine model introduced here under basal conditions, the influence of adipocyte-specific CTRP3 knockout under conditions of metabolic and immunological stimulation, such as a high-fat diet, can be investigated.

E.II.a Final conclusions

CTRP3 levels are affected by both, gender-specific effects and disease-specific effects, with higher levels in women and a positive correlation with HDL and lower levels in men and patients with T2DM and hypertension.

E.II.a Final conclusions

In addition, there are localization-specific effects of CTRP3 gene expression with higher relative gene expression in subcutaneous adipose tissue and lower relative gene expression in visceral adipose tissue.

The main source of murine circulating CTRP3 is apparently not represented by adipocytes.

F. Abkürzungsverzeichnis

AgRP	Agouti-verwandtes Protein
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
apM1	<i>adipose most abundant gene transcript 1</i>
AT	Fettgewebe
ATGL	Adipozyten-Triglyzerid-Lipase
ATM	Makrophagen des Fettgewebes
ATP	Adenosintriphosphat
BAT	Braunes Fettgewebe
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
C1q	Komplementfaktor 1q
CA	<i>Capture Antikörper</i>
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CAP-1	Adenylatzyklase-assoziierte Protein 1
CART	<i>Cocaine and amphetamine-regulated transcript</i>
cDNA	komplementär DNA
CpG-ODN	CpG-Oligonukleotid
CRP	C-reaktive Protein
CTRP	<i>C1qTNF-related protein</i>
CTRP3	<i>C1qTNF-related protein 3</i>
DA	<i>Detection Antikörper</i>
ELISA	<i>Enzym-linked Immunosorbent Assay</i>
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
ER	Endoplasmatisches Retikulum
FAHFAs	Fettsäureester von Hydroxyfettsäuren
Fc	<i>fragment crystallisable</i>
G6Pase	Glukose-6-Phosphatase
GLUT1	Glukosetransporter 1
GLUT4	Glukosetransporter 4
Gly	Glycin
GRN	Granulin
HbA1c	Glykiertes adultes Hämoglobin
HDL	<i>high density lipoprotein</i>

HFD	fettreiche Diät
HMW	<i>high-molecular-weight</i>
HRP	Meerrettichperoxidase
HSL	Hormonsensitive Lipase
HUVEC	<i>human umbilical vein endothelial cells</i>
ICAM-1	<i>Intercellular adhesion molecule 1</i>
IF	Intermittierendes Fasten
IGF	<i>insulin-like growth factor</i>
IGF	<i>insulin-like growth factor</i>
IL-1 β	Interleukin 1 β
IL-4	Interleukin 4
IL-6	Interleukin 6
IL-12	Interleukin 12
IL-13	Interleukin 13
IRS-1	Insulinrezeptor Substrat 1
I κ B α	<i>nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAMP1	Lysosomen-assoziiertes Membranprotein 1
LAMP2	Lysosomen-assoziiertes Membranprotein 2
LCD	Kalorienarme Diät
LFD	Fettarme Diät
LIMP2	lysosomale integrale Membranprotein 2
LMW	<i>low-molecular-weight</i>
Low-CHO	Kohlenhydratarme Diät
LPS	Lipopolysaccharide
M1	Typ 1 Makrophage
M2	Typ 2 Makrophage
MCFAs	mittelkettige Fettsäuren
MCP-1	<i>Makrophagen-Chemoattraktorprotein-1</i>
MetS	metabolisches Syndrom
MGL	Monoacylglycerin-Lipase
MHO	metabolisch gesunde Übergewichtige
MMW	<i>middle-molecular-weight</i>

MUFA	einfach ungesättigten Fettsäuren
MyEnd	<i>myocardial endothelial cells</i>
n-3 PUFA	Omega-3-Fettsäuren
NA	Noradrenalin
NFκB	<i>nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells</i>
NLD	NOD-like-Rezeptor
NOD1	<i>nucleotide-binding oligomerization domain</i>
NPY	Neuropeptid Y
NRT	Negativkontrolle
PAHSA	Ester der Palmitinsäure und Hydroxystearinsäure
Paleo	Paläolithische Diät
PAMPs	<i>pathogen-associated molecular patterns</i>
PBMCs	peripheren mononuklearen Blut Zellen
PEPCK	Phospho-Enolpyruvat-Carboxykinase
PGRN	Progranulin
PKA	Protein Kinase A
PKB	Proteinkinase B
POMC	Proopiomelanocortin
PRRs	<i>pattern recognition receptors</i>
PUFA	mehrfach ungesättigten Fettsäuren
ROBS	<i>Research & Registry in Obesity and Bariatric Surgery</i>
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
RT-PCR	<i>Real time quantitative PCR</i>
RYGB	Roux-en-Y-Magenbypass
sc	subkutan
scAT	subkutane Fettgewebe
SCFAs	kurzkettige Fettsäuren
siRNA	<i>Small interfering RNA</i>
SIRS	<i>Systemic inflammatory response syndrome</i> / Systemisches Inflammatorisches Reaktionssyndrom
SREBP-1	<i>Sterol regulatory element binding protein 1</i>
T2DM	Typ II Diabetes mellitus
TAG	Triglyzerid

Th	T-Helfer
TLR-4	Toll-like-Rezeptor 4
TLR-9	Toll-like-Rezeptor 9
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFR	Tumornekrosefaktor-Rezeptor
Treg	regulatorische T-Zellen
UCP1	<i>uncoupling protein 1</i>
UPR	<i>unfolded protein response</i>
V0	Startzeitpunkt der Studie
V1	Verlaufskontrolle nach 3 Tagen
V3	Verlaufskontrolle nach 3 Monaten
V6	Verlaufskontrolle nach 6 Monaten
V12	Verlaufskontrolle nach 12 Monaten
VCAM-1	<i>vascular cell adhesion molecule 1</i>
vis	viszeral
visAT	viszerales Fettgewebe
VLCD	Sehr kalorienarme Diät
WAT	weißes Fettgewebe

G. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Hypertrophie der Adipozyten geht mit einer metabolischen Dysregulation einher.⁴⁵ Unverändert entnommen aus: „Liu F, He J, Wang H, et al. Adipose Morphology: a Critical Factor in Regulation of Human Metabolic Diseases and Adipose Tissue Dysfunction. *Obes Surg.* 2020;30(12):5086-5100. doi:10.1007/s11695-020-04983-6“ 13

Abbildung 2: CTRP3 Ausgangskonzentrationen in den Patientenkohorten der bariatrischen Chirurgie (BS). Die CTRP3-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA gemessen. Die CTRP3-Serumspiegel sind bei BS-Patienten mit diagnostiziertem Typ-2-Diabetes erniedrigt.¹²⁷ 58

Abbildung 3: CTRP3 Ausgangskonzentrationen in den Patientenkohorten der kalorienarmen Formula-Diät. Die CTRP3-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA gemessen. Die CTRP3-Serumspiegel sind bei weiblichen Patienten höher als bei männlichen Patienten in der LCD-Kohorte.¹²⁷ 59

Abbildung 4: CTRP3-Ausgangskonzentrationen in den Patientenkohorten der kalorienarmen Formula-Diät. Die CTRP3-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA gemessen. Die CTRP3-Serumspiegel sind bei LCD-Patienten mit Bluthochdruck niedriger.¹²⁷ 60

Abbildung 5: Relative Genexpressionswerte von C1q/TNF-related Protein-3 (CTRP3) in subkutanem und viszeralem Fettgewebe von BS-Patienten zum Zeitpunkt der bariatrischen chirurgischen Intervention. AT, Fettgewebe; BS, bariatrische Chirurgie; GAPDH, Glyceraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase; LCD, kalorienarme Diät; sc, subkutan; vis, viszeral. Die CTRP3-Expression ist im subkutanen Fettgewebe signifikant höher als im viszeralen Fettgewebe von BS-Patienten.¹²⁷ 61

Abbildung 6: Positive Korrelation basaler CTRP3- und Adiponektin-Serumkonzentrationen bei bariatrischen Patienten. Die Adiponektin- und CTRP3-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA gemessen.¹²⁷ 63

Abbildung 7: Positive Korrelation der basalen Werte der CTRP3-Genexpression im subkutanen und viszeralen Fettgewebe bei bariatrischen Patienten. Die Genexpressionswerte im Fettgewebe wurden mittels RT-PCR analysiert. AT,

Fettgewebe; GAPDH, Glyceraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase; sc, subkutan; vis, viszeral.¹²⁷ 64

Abbildung 8: Positive Korrelation der Ausgangswerte der CTRP3- und Adiponektin-Serumkonzentrationen bei Patienten des LCD-Programms. Die Adiponektin- und die CTRP3-Serumkonzentration wurde mittels ELISA gemessen.¹²⁷ 66

Abbildung 9: Korrelation der Ausgangswerte des CTRP3-Serumspiegels mit biochemischen Parametern Patienten des LCD-Programms. Die CTRP3-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA gemessen. Es besteht eine positive Korrelation zwischen der CTRP3-Serumkonzentration und dem HDL-Spiegel in der LCD-Kohorte.¹²⁷ 67

Abbildung 10: Der Friedman-Test wurde angewandt, um signifikante Veränderungen der CTRP3-Serumkonzentration im Verlauf der Interventionen zu zeigen. Nach der bariatrisch chirurgischen Intervention konnte ein rascher und anhaltender Rückgang der CTRP3-Serumkonzentration verzeichnet werden. Die CTRP3-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA gemessen. Studienpunkte: V0, Beginn der Intervention; V1, 3 Tage nach der Operation; V3, V6, V12 = 3, 6, 12 Monate nach Beginn der Intervention. Ausreißer; * Extremwerte; # $p < 0,001$ im Vergleich zu V0; $p = 0,024$ zwischen V1 und V3.¹²⁷ 68

Abbildung 11: Der Friedman-Test wurde angewandt, um signifikante Veränderungen der CTRP3-Serumkonzentration im Verlauf der Interventionen zu zeigen. Die CTRP3-Serumkonzentration sank nachhaltig während einer Gewichtsabnahme, die durch eine kalorienarme Diät herbeigeführt wurde. Die CTRP3-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA gemessen. Studienpunkte: V0, Beginn der Intervention; V3, V6, V12 = 3, 6, 12 Monate nach Beginn des Eingriffs. *, Ausreißer; # $p < 0,001$ im Vergleich zu V0.¹²⁷ 69

H. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gemeinsame Definition für das metabolische Syndrom²⁶**Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 2: Überblick WAT vs. BAT 15

Tabelle 3: Geräte 34

Tabelle 4: Verbrauchsmaterialien 37

Tabelle 5: Chemikalien..... 38

Tabelle 6: RNA Aufreinigung..... 38

Tabelle 7: Reverse Transkription 38

Tabelle 8: ELISA-Kits 39

Tabelle 9: Puffer und Lösungen..... 40

Tabelle 10: Enzyme 40

Tabelle 11: Oligonukleotide, Primer 42

Tabelle 12: Programme..... 42

Tabelle 13: Mastermix reverse Transkription 46

Tabelle 14: Zusammensetzung Primermix..... 48

Tabelle 15: Mastermix qPCR 48

Tabelle 16: Verdünnungen für die Genexpressionsanalyse humaner Gene 48

Tabelle 17: Verdünnungen für die Genexpressionsanalyse muriner Gene 49

Tabelle 18: Sequenzen der Primer für die humanen Adipokine, Hersteller: Metabion.
Zusätzlich ist die Schmelztemperatur der PCR-Amplikons angegeben. 50

Tabelle 19: Sequenzen der Primer für die murinen Adipokine, Hersteller: Metabion. Zusätzlich ist die Schmelztemperatur der PCR-Amplikons angegeben.	52
Tabelle 20: qPCR-Programm für die humanen Adipokine	52
Tabelle 21: qPCR-Programm für die murinen Adipokine	53
Tabelle 22: Korrelationsanalyse (Spearman-Rho-Test) zu den CTRP3-Konzentrationen im Serum. (A) Signifikante Korrelationen der CTRP3-Basalwerte im Serum mit der Genexpression im viszeralen und subkutanen Fettgewebe und den Adipokinen bei stark adipösen Patienten zum Zeitpunkt der bariatrisch chirurgischen Intervention vor der Gewichtsabnahme (Asservierung von subkutanem (scAT) und viszeralem (visAT) Fettgewebe) (n = 179). ¹²⁷	62
Tabelle 23: Korrelationsanalyse (Spearman-Rho-Test) zu den C1q/TNF-related Protein-3 (CTRP3) -Konzentrationen im Serum. Signifikante Korrelationen der basalen CTRP3-Serumspiegel mit Adipokinen bei Patienten, die eine kalorienarme Diät (LCD; keine Asservierung von Fettgewebe) begannen (n = 131). ¹²⁷	65
Tabelle 24: Gewicht der Gewebe bei Kontroll- und CTRP3-Knockout-Mäusen. ¹²⁸ CTRP3, C1q/TNF-related Protein-3. * = statistische Signifikanz. Die Mittelwerte ± SD sind für die quantitativen biometrischen Daten angegeben.	71
Tabelle 25: Die Serumkonzentrationen der Adipoline bei Kontroll- und CTRP3-Knockout-Mäusen. ¹²⁸ Die Serumkonzentrationen der Adipokine wurden mittels ELISA quantifiziert. CTRP3, C1q/TNF-related protein-3; ELISA, Enzyme-linked immunosorbent assay; KO, Knockout; * bedeutet statistische Signifikanz. Die Mittelwerte ± SD sind für die Adipokinwerte angegeben.	72
Tabelle 26: Genexpressionsprofile des viszeralen Fettgewebes bei Kontroll- und CTRP3-Knockout-Mäusen. ¹²⁸ Die Genexpressionswerte wurden mittels Real-Time-PCR bestimmt und auf die GAPDH-mRNA-Werte normiert und die relativen Veränderungen zwischen Kontroll- und KO-Mäusen wurden auf statistische Signifikanz geprüft. CTRP3, C1q/TNF-related Protein-3; IL-6, Interleukin-6; KO, Knockout; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; PPARY, Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor gamma; RANTES, CC-Motiv-Chemokin-Ligand-5; TNFα, Tumor-Nekrose-Faktor alpha. * bedeutet statistische Signifikanz.	74

I. Literaturverzeichnis

1. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell*. 2014;156(1-2):20-44. doi:10.1016/j.cell.2013.12.012
2. Hauner H, Moss A, Berg A, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. *Adipositas - Ursachen, Folgeerkrankungen, Ther.* 2014;08(04):179-221. doi:10.1055/s-0037-1618857
3. Seidell JC. Health economics and nutrition: over- and undernutrition. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 Suppl 2:5. doi:10.1159/000381072
4. Pace LA, Crowe SE. Complex Relationships Between Food, Diet, and the Microbiome. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(2):253-265. doi:10.1016/j.gtc.2016.02.004
5. Collaborators G 2015 O. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13. doi:10.1056/NEJMOA1614362
6. Schienkiewitz A, Mensink G, Kuhnert R, et al. Übergewicht und adipositas bei erwachsenen in Deutschland. Published online 2017. doi:10.17886/RKI-GBE-2017-025
7. Grover SA, Kaouache M, Rempel P, et al. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: A modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):114-122. doi:10.1016/S2213-8587(14)70229-3
8. Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:1-20. doi:10.1186/1471-2458-9-88
9. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist*. 2010;15(6):556-

- 565.
10. Aghili SMM, Ebrahimpur M, Arjmand B, et al. Obesity in COVID-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: a review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(5):998-1016. doi:10.1038/s41366-021-00776-8
 11. P P. Metabolic Determinants of Weight Gain in Humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(5):691-699. doi:10.1002/OBY.22456
 12. KM G, CK M, HR B, et al. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(1):69-84. doi:10.1016/J.JACC.2017.11.011
 13. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev*. 2017;18(7):715-723. doi:10.1111/obr.12551
 14. Piernas C, Popkin BM. Food portion patterns and trends among U.S. children and the relationship to total eating occasion size, 1977-2006. *J Nutr*. 2011;141(6):1159-1164. doi:10.3945/jn.111.138727
 15. Pandit R, Mercer JG, Overduin J, et al. Dietary factors affect food reward and motivation to eat. *Obes Facts*. 2012;5(2):221-242. doi:10.1159/000338073
 16. Paoli A, Tinsley G, Bianco A, et al. The influence of meal frequency and timing on health in humans: The role of fasting. *Nutrients*. 2019;11(4). doi:10.3390/nu11040719
 17. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The Effects of Diet on Inflammation. Emphasis on the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):677-685. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.052
 18. Cheng L, Wang J, Dai H, et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte*. 2021;10(1):48-65. doi:10.1080/21623945.2020.1870060
 19. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. Published online 2018.

20. Ren Y, Zhao H, Yin C, et al. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(July):1-26. doi:10.3389/fendo.2022.873699
21. Barry M. Popkin, PhD1,*; Simon Barquera, PhD2,*; Camila Corvalan, PhD3,*; Karen J Hofman, MD4,*; Carlos Monteiro, MD5,*; Shu Wen Ng, PhD1; Elizabeth C. Swart, PhD6,*; Lindsey Smith Taillie P. Toward unified and impactful policies for reducing ultraprocessed food consumption and promoting healthier eating globally. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;486(7):30-31. doi:10.1016/S2213-8587(21)00078-4.Toward
22. Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocr Rev*. 2020;41(3):405-420. doi:10.1210/endrev/bnaa004
23. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(17):1857-1865. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.055
24. Enzi G, Busetto L, Inelmen EM, et al. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's "De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagata." *Int J Obes*. 2003;27:534-535. doi:10.1038/sj.ijo.0802268
25. Reaven GM. Banting Lecture 1988 Role of Insulin Resistance in Human. Accessed January 7, 2022. <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/37/12/1595/355679/37-12-1595.pdf>
26. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International A. Published online 2009. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
27. Dianna J Magliano (Co-chair), Edward J Boyko (Co-chair), Beverley Balkau, Noel Barengo, Elizabeth Barr, Abdul Basit, Dominika Bhata, Christian Bommer, Gillian Booth, Bertrand Cariou, Juliana Chan, Hongzhi Chen, Lei Chen, Tawanda Chivese, Dana Dabalea, Hem ZZ. *IDF Diabetes Atlas 10th Edition.*; 2021.

www.diabetesatlas.org

28. Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, et al. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord.* 2018;23(2):149-157. doi:10.1007/S40519-018-0481-6
29. Schäffler A, Buechler C. CTRP family: Linking immunity to metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(4):194-204. doi:10.1016/j.tem.2011.12.003
30. Hotamisligil GS. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. *Immunity.* 2017;47(3):406-420. doi:10.1016/j.immuni.2017.08.009
31. Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis Model Mech.* 2012;5(5):588-594. doi:10.1242/DMM.009662
32. Blüher M. Adipose tissue inflammation. *Diabetologe.* 2019;15(4):296-304. doi:10.1007/s11428-019-0450-3
33. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(7):461-470. doi:10.1016/j.tips.2015.04.014
34. Renate Lüllmann-Rauch EA. *Taschenbuch Histologie / Renate Lüllmann-Rauch.* Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2015.
35. Schäffler A, Müller-Ladner U, Schölmerich J, et al. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev.* 2006;27(5):449-467. doi:10.1210/er.2005-0022
36. Kolnes KJ, Petersen MH, Lien-Iversen T, et al. Effect of Exercise Training on Fat Loss—Energetic Perspectives and the Role of Improved Adipose Tissue Function and Body Fat Distribution. *Front Physiol.* 2021;12(September):1-14. doi:10.3389/fphys.2021.737709
37. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14 Suppl 5:242S-249S. doi:10.1038/oby.2006.317
38. Stephens JM. The Fat Controller: Adipocyte Development. *PLoS Biol.* 2012;10(11):11-13. doi:10.1371/journal.pbio.1001436

39. O'rouke RW. Adipose tissue and the physiologic underpinnings of metabolic disease. doi:10.1016/j.soard
40. Gruden G, Landi A, Bruno G. Natriuretic peptides, heart, and adipose tissue: New findings and future developments for diabetes research. *Diabetes Care*. 2014;37(11):2899-2908. doi:10.2337/dc14-0669
41. Duncan RE, Ahmadian M, Jaworski K, et al. Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annu Rev Nutr*. 2007;27:79-101. doi:10.1146/annurev.nutr.27.061406.093734
42. Caron A, Lee S, Elmquist JK GL. Leptin and brain–adipose crosstalks. *Physiol Behav*. 2016;176(1):139-148. doi:10.1038/nrn.2018.7.Leptin
43. Althaher AR. An Overview of Hormone-Sensitive Lipase (HSL). *ScientificWorldJournal*. 2022;2022:1964684. doi:10.1155/2022/1964684
44. Yilmaz M, Claiborn KC, Hotamisligil GS. De Novo Lipogenesis Products and Endogenous Lipokines. *Diabetes*. 2016;65(7):1800-1807. doi:10.2337/DB16-0251
45. Liu F, He J, Wang H, et al. Adipose Morphology: a Critical Factor in Regulation of Human Metabolic Diseases and Adipose Tissue Dysfunction. *Obes Surg*. 2020;30(12):5086-5100. doi:10.1007/s11695-020-04983-6
46. Louise Thomas E, Saeed N, Hajnal J V, et al. *Magnetic Resonance Imaging of Total Body Fat*. Vol 85.; 1998. <http://www.jap.org>
47. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory linking obesity and metabolic disease and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):1-4. doi:10.1172/JCI92035
48. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006;116(6):1494-1505. doi:10.1172/JCI26498
49. Ruggiero AD, Key CCC, Kavanagh K. Adipose Tissue Macrophage Polarization in Healthy and Unhealthy Obesity. *Front Nutr*. 2021;8(February):1-14. doi:10.3389/fnut.2021.625331
50. Lumeng CN, Delproposto JB, Westcott DJ, et al. Phenotypic switching of adipose

- tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. *Diabetes*. 2008;57(12):3239-3246. doi:10.2337/db08-0872
51. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005;46(11):2347-2355. doi:10.1194/jlr.M500294-JLR200
52. Coats BR, Schoenfeld KQ, Barbosa-Lorenzi VC, et al. Metabolically Activated Adipose Tissue Macrophages Perform Detrimental and Beneficial Functions during Diet-Induced Obesity. *Cell Rep*. 2017;20(13):3149-3161. doi:10.1016/j.celrep.2017.08.096
53. Kosteli A, Sugar E, Haemmerle G, et al. Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue. *J Clin Invest*. 2010;120(10):3466-3479. doi:10.1172/JCI42845
54. Tong X, Wei L, Wang T, et al. Remodeling of Macrophages in White Adipose Tissue under the Conditions of Obesity as well as Lipolysis. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021. doi:10.1155/2021/9980877
55. Schäffler A, Schölmerich J, Salzberger B. Adipose tissue as an immunological organ: Toll-like receptors, C1q/TNFs and CTRPs. *Trends Immunol*. 2007;28(9):393-399. doi:10.1016/j.it.2007.07.003
56. Shrago E, Glennon JA, Gordon ES. Comparative aspects of lipogenesis in mammalian tissues. *Metabolism*. 1971;20(1):54-62. doi:10.1016/0026-0495(71)90059-x
57. Czech MP. Cellular basis of insulin insensitivity in large rat adipocytes. *J Clin Invest*. 1976;57(6):1523-1532. doi:10.1172/JCI108422
58. Bruss MD, Khambatta CF, Ruby MA, et al. Calorie restriction increases fatty acid synthesis and whole body fat oxidation rates. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(1):E108-16. doi:10.1152/ajpendo.00524.2009
59. Cao H, Gerhold K, Mayers JR, et al. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell*. 2008;134(6):933-944.

doi:10.1016/j.cell.2008.07.048

60. Yore MM, Syed I, Moraes-Vieira PM, et al. Discovery of a class of endogenous mammalian lipids with anti-diabetic and anti-inflammatory effects. *Cell*. 2014;159(2):318-332. doi:10.1016/j.cell.2014.09.035
61. Kong M, Ye J, Jiang L, et al. Dysregulated Mitochondrial Dynamics and Metabolism in Obesity, Diabetes, and Cancer. *Dysregulated Mitochondrial Dyn Metab Obes*. 2019;10:570. doi:10.3389/fendo.2019.00570
62. Sarparanta J, García-Macia M, Singh R. Autophagy and Mitochondria in Obesity and Type 2 Diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2017;13(4):352-369. doi:10.2174/1573399812666160217122530
63. Anderson EJ, Lustig ME, Boyle KE, et al. Mitochondrial H₂O₂ emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. *J Clin Invest*. 2009;119(3):573-581. doi:10.1172/JCI37048
64. Urszula Radzikowska AOR, Sözüner ZÇ, Karaguzel D, et al. *The Influence of Dietary Fatty Acids on Immune Responses*. Vol 11.; 2019.
65. Wong GW, Wang J, Hug C, et al. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(28):10302-10307. doi:10.1073/pnas.0403760101
66. Kishore U, Gaboriaud C, Waters P, et al. C1q and tumor necrosis factor superfamily: Modularity and versatility. *Trends Immunol*. 2004;25(10):551-561. doi:10.1016/j.it.2004.08.006
67. Seldin MM, Tan SY, Wong GW. Metabolic function of the CTRP family of hormones. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014;15(2):111-123. doi:10.1007/s11154-013-9255-7
68. Maeda K. Reprint of "cDNA Cloning and Expression of a Novel Adipose Specific Collagen-like Factor, apM1 (diseost Abundant Gene Transcript 1)." *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;425(3):556-559. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.08.023>

69. Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4). doi:10.3390/ijms21041219
70. López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;18(1):37-45. doi:10.1515/hmbci-2013-0053
71. Kim JY, Van De Wall E, Laplante M, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest.* 2007;117(9):2621-2637. doi:10.1172/JCI31021
72. Maeda T, Abe M, Kurisu K, et al. Molecular Cloning and Characterization of a Novel Gene, CORS26, Encoding a Putative Secretory Protein and Its Possible Involvement in Skeletal Development*. *J Biol Chem.* 2001;276(5):3628-3634. doi:https://doi.org/10.1074/jbc.M007898200
73. Maeda T, Jikko A, Abe M, et al. Cartducin, a paralog of Acrp30/adiponectin, is induced during chondrogenic differentiation and promotes proliferation of chondrogenic precursors and chondrocytes. *J Cell Physiol.* 2006;206(2):537-544. doi:https://doi.org/10.1002/jcp.20493
74. Schäßler A, Weigert J, Neumeier M, et al. Regulation and function of collagenous repeat containing sequence of 26-kDa protein gene product "cartonectin." *Obesity.* 2007;15(2):303-313. doi:10.1038/oby.2007.566
75. Wong GW, Wang J, Hug C, et al. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(28):10302-10307. doi:10.1073/pnas.0403760101
76. Peterson JM, Wei Z, Wong GW. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3), a novel adipokine that regulates hepatic glucose output. *J Biol Chem.* 2010;285(51):39691-39701. doi:10.1074/jbc.M110.180695
77. Li Y, Ozment T, Wright GL, et al. Identification of putative receptors for the novel adipokine CTRP3 using ligand-receptor capture technology. *PLoS One.* 2016;11(10):1-18. doi:10.1371/journal.pone.0164593
78. Kopp A, Bala M, Buechler C, et al. C1q/TNF-Related Protein-3 Represents a

- Novel and Endogenous Lipopolysaccharide Antagonist of the Adipose Tissue.
Published online 2010. doi:10.1210/en.2010-0571
79. Schmid A, Schäffler A, Karrasch T. CTRP-3 Regulates NOD1-mediated Inflammation and NOD1 Expression in Adipocytes and Adipose Tissue. *Inflammation*. 2021;44(6):2260-2269. doi:10.1007/s10753-021-01497-w
80. Schmid A, Kopp A, Hanses F, et al. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced systemic inflammation and adipose tissue Erk-1/2 phosphorylation in mice in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;452(1):8-13. doi:10.1016/J.BBRC.2014.06.054
81. Li Y, Wright GL, Peterson JM. C1q/TNF-related protein 3 (CTRP3) function and regulation. *Compr Physiol*. 2017;7(3):863-878. doi:10.1002/cphy.c160044
82. Wolf RM, Steele KE, Peterson LA, et al. Lower circulating C1q/TNF-Related Protein-3 (CTRP3) Levels are associated with obesity: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2015;10(7):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0133955
83. Wei H, Qu H, Wang H, et al. Plasma C1q/TNF-Related Protein-3 (CTRP-3) and High-Mobility Group Box-1 (HMGB-1) Concentrations in Subjects with Prediabetes and Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;2016:9438760. doi:10.1155/2016/9438760
84. Chen T, Wang F, Chu Z, et al. Serum CTRP3 Levels In Obese Children: A Potential Protective Adipokine Of Obesity, Insulin Sensitivity And Pancreatic β Cell Function. Published online 2019. doi:10.2147/DMSO.S222066
85. Choi HY, Park JW, Lee N, et al. Effects of a combined aerobic and resistance exercise program on C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) and CTRP-5 levels. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3321-3327. doi:10.2337/dc13-0178
86. Yan Z, Cao X, Wang C, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-3 improves microvascular endothelial function in diabetes through the AMPK/eNOS/NO $\cdot$ signaling pathway. *Biochem Pharmacol*. 2022;195:114745. doi:10.1016/j.bcp.2021.114745
87. Yan Z, Zhao J, Gan L, et al. CTRP3 is a novel biomarker for diabetic retinopathy

- and inhibits HGHL-induced VCAM-1 expression in an AMPK-dependent manner. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178253. doi:10.1371/journal.pone.0178253
88. Mohamed Ahmed O, Scudiero O, Yuan LQ, et al. New Insights Into Implications of CTRP3 in Obesity, Metabolic Dysfunction, and Cardiovascular Diseases: Potential of Therapeutic Interventions. *Front Physiol*. 2020;11:570270. doi:10.3389/fphys.2020.570270
89. Picó C, Palou M, Pomar CA, et al. Leptin as a key regulator of the adipose organ. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(1):13-30. doi:10.1007/s11154-021-09687-5
90. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*. 2015;64(1):13. doi:10.1016/J.METABOL.2014.09.010
91. Considine R V, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. *N Engl J Med*. 1996;334(5):292-295. doi:10.1056/NEJM199602013340503
92. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*. 1996;348(9021):159-161. doi:10.1016/S0140-6736(96)03173-X
93. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, et al. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? *Nutrients*. 2019;11(11):1-11. doi:10.3390/nu11112704
94. Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Vilariño-García T, et al. Role of leptin in inflammation and vice versa. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):1-24. doi:10.3390/ijms21165887
95. Baver SB, Hope K, Guyot S, et al. Leptin modulates the intrinsic excitability of AgRP/NPY neurons in the arcuate nucleus of the hypothalamus. *J Neurosci*. 2014;34(16):5486-5496. doi:10.1523/JNEUROSCI.4861-12.2014
96. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307-312. doi:10.1038/35053000
97. Huang X, Yang Z. Resistin's, obesity and insulin resistance: the continuing

- disconnect between rodents and humans. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(6):607-615. doi:10.1007/s40618-015-0408-2
98. Acquarone E, Monacelli F, Borghi R, et al. Resistin: A reappraisal. *Mech Ageing Dev.* 2019;178(January):46-63. doi:10.1016/j.mad.2019.01.004
99. Tripathi D, Kant S, Pandey S, et al. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *FEBS J.* 2020;287(15):3141-3149. doi:10.1111/febs.15322
100. Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, et al. Disulfide-Dependent Multimeric Assembly of Resistin Family Hormones. *Science (80-).* 2004;304(5674):1154-1158. doi:10.1126/science.1093466
101. Qatanani M, Szwegold NR, Greaves DR, et al. Macrophage-derived human resistin exacerbates adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *J Clin Invest.* 2009;119(3):531-539. doi:10.1172/JCI37273
102. Lee S, Lee HC, Kwon YW, et al. Adenylyl cyclase-associated protein 1 is a receptor for human resistin and mediates inflammatory actions of human monocytes. *Cell Metab.* 2014;19(3):484-497. doi:10.1016/j.cmet.2014.01.013
103. Lan YJ, Sam NB, Cheng MH, et al. Progranulin as a potential therapeutic target in immune-mediated diseases. *J Inflamm Res.* 2021;14(September):6543-6556. doi:10.2147/JIR.S339254
104. Matsubara T, Mita A, Minami K, et al. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue. *Cell Metab.* 2012;15(1):38-50. doi:10.1016/j.cmet.2011.12.002
105. Qingyun Tian Yunpeng Zhao JJMEGGJSMZUCL. Three TNFR-binding domains of PGRN act independently in inhibition of TNF-alpha binding and activity. *FBL.* 2014;19(7):1176-1185. doi:10.2741/4274
106. Freire R. Scientific evidence of diets for weight loss: Different macronutrient composition, intermittent fasting, and popular diets. *Nutrition.* 2020;69:110549. doi:https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.07.001
107. Kim JY. Optimal diet strategies for weight loss and weight loss maintenance. *J*

- Obes Metab Syndr.* 2021;30(1):20-31. doi:10.7570/JOMES20065
108. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):344-355. doi:10.1016/S2213-8587(19)30068-3
109. Ard JD, Lewis KH, Rothberg A, et al. Effectiveness of a Total Meal Replacement Program (OPTIFAST Program) on Weight Loss: Results from the OPTIWIN Study. *Obesity.* 2019;27(1):22-29. doi:10.1002/oby.22303
110. Rogero MM, Calder PC. Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients.* 2018;10(4):1-19. doi:10.3390/nu10040432
111. O'Mahoney LL, Matu J, Price OJ, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids favourably modulate cardiometabolic biomarkers in type 2 diabetes: A meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):1-13. doi:10.1186/s12933-018-0740-x
112. Redondo-Useros N, Nova E, González-Zancada N, et al. Microbiota and lifestyle: A special focus on diet. *Nutrients.* 2020;12(6):1-54. doi:10.3390/nu12061776
113. Paoli A, Rubini A, Volek JS, et al. Beyond weight loss: A review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(8):789-796. doi:10.1038/ejcn.2013.116
114. Shabkhizan R, Haiaty S, Moslehian MS, et al. The Beneficial and Adverse Effects of Autophagic Response to Caloric Restriction and Fasting. *Adv Nutr.* 2023;14(5):1211-1225. doi:10.1016/j.advnut.2023.07.006
115. Langleite TM, Jensen J, Norheim F, et al. Insulin sensitivity, body composition and adipose depots following 12 w combined endurance and strength training in dysglycemic and normoglycemic sedentary men. *Arch Physiol Biochem.* 2016;122(4):167-179. doi:10.1080/13813455.2016.1202985
116. Dulloo AG, Montani JP. Pathways from dieting to weight regain, to obesity and to the metabolic syndrome: An overview. *Obes Rev.* 2015;16(S1):1-6. doi:10.1111/OBR.12250

-
117. Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, et al. Current treatments for obesity. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2019;19(3):205-212. doi:10.7861/clinmedicine.19-3-205
118. Dietrich A, Aberle J, Wirth A, et al. Clinical practice guideline: Obesity surgery and the treatment of metabolic diseases. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(42):705-711. doi:10.3238/arztebl.2018.0705
119. Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of obesity. *Circ Res*. 2016;118(11):1844-1855. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.307591
120. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376(7):641-651. doi:10.1056/nejmoa1600869
121. Khalaf KI, Taegtmeier H. Clues from bariatric surgery: reversing insulin resistance to heal the heart. *Curr Diab Rep*. 2013;13(2):245-251. doi:10.1007/s11892-013-0364-1
122. Teixeira J, McGinty J, Tran H, et al. Effect of Weight Loss by Gastric Bypass Surgery Versus Hypocaloric Diet on Glucose and Incretin Levels in Patients with Type 2 Diabetes. 2008;93(July):2479-2485. doi:10.1210/jc.2007-2851
123. Ahmad NN, Pfalzer A, Kaplan LM. Roux-en-Y gastric bypass normalizes the blunted postprandial bile acid excursion associated with obesity. *Int J Obes*. 2013;37(12):1553-1559. doi:10.1038/ijo.2013.38
124. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-1772. doi:10.2337/db06-1491
125. Trøseid M, Nestvold TK, Rudi K, et al. Plasma lipopolysaccharide is closely associated with glycemic control and abdominal obesity: evidence from bariatric surgery. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3627-3632. doi:10.2337/dc13-0451
126. Wagner RM, Sivagnanam K, Clark WA, et al. Divergent relationship of circulating CTRP3 levels between obesity and gender: A cross-sectional study. *PeerJ*. 2016;2016(10):1-12. doi:10.7717/peerj.2573

-
127. Deng W, Li C, Zhang Y, et al. Serum C1q / TNF-related protein-3 (CTRP3) levels are decreased in obesity and hypertension and are negatively correlated with parameters of insulin resistance. 2015;3:1-8. doi:10.1186/s13098-015-0029-0
128. Li X, Jiang L, Yang M, et al. CTRP3 improves the insulin sensitivity of 3T3-L1 adipocytes by inhibiting inflammation and ameliorating insulin signalling transduction. *Endokrynol Pol.* 2014;65(4):252-258. doi:10.5603/EP.2014.0034
129. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev an Off J Int Assoc Study Obes.* 2010;11(1):11-18. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x
130. Jüstel T, Schwung S. L BT - Leuchtstoffe, Lichtquellen, Laser, Lumineszenz. In: Jüstel T, Schwung S, eds. Springer Berlin Heidelberg; 2019:101-117. doi:10.1007/978-3-662-55950-5_12
131. Schmid A, Gehl J, Thomalla M, et al. Downregulation of ctrp-3 by weight loss in vivo and by bile acids and incretins in adipocytes in vitro. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):1-18. doi:10.3390/ijms21218168
132. Schmid A, Roderfeld M, Gehl J, et al. C1q/tnf-related protein 3 (Ctrp-3) deficiency of adipocytes affects white adipose tissue mass but not systemic ctrp-3 concentrations. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1-17. doi:10.3390/IJMS22041670
133. Jain NB, Yadav A, Shankar N, et al. Correlation of C1q/TNF-related protein-3 with cardiac autonomic tone and metabolic parameters in obesity. *Int J Endocrinol Metab.* 2019;17(2):1-8. doi:10.5812/ijem.74250
134. Buchwald H. The evolution of metabolic/bariatric surgery. *Obes Surg.* 2014;24(8):1126-1135. doi:10.1007/s11695-014-1354-3
135. Li X, Jiang L, Yang M, et al. GLP-1 receptor agonist increases the expression of CTRP3, a novel adipokine, in 3T3-L1 adipocytes through PKA signal pathway. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(1):73-79. doi:10.1007/s40618-014-0156-8
136. Li X, Jiang L, Yang M, et al. Expression of CTRP3, a novel adipokine, in rats at different pathogenic stages of type 2 diabetes mellitus and the impacts of GLP-1 receptor agonist on it. *J Diabetes Res.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/398518

137. Chun KH. Mouse model of the adipose organ: the heterogeneous anatomical characteristics. *Arch Pharm Res.* 2021;44:857-875. doi:10.1007/s12272-021-01350-6
138. Tan BK, Chen J, Hu J, et al. Metformin increases the novel adipokine cartonectin/ctnp3 in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):1891-1900. doi:10.1210/jc.2013-2227
139. Micallef P, Vujčić M, Wu Y, et al. C1QTNF3 is Upregulated During Subcutaneous Adipose Tissue Remodeling and Stimulates Macrophage Chemotaxis and M1-Like Polarization. *Front Immunol.* 2022;13(June):1-16. doi:10.3389/fimmu.2022.914956
140. Moradi N, Najafi M, Sharma T, et al. Circulating levels of CTRP3 in patients with type 2 diabetes mellitus compared to controls: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;169. doi:10.1016/J.DIABRES.2020.108453
141. Palmer BF. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;31(3):477-479. doi:10.1016/j.immuni.2010.12.017.Two-stage
142. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, et al. Roles of Inflammation , Oxidative Stress , and Vascular Dysfunction in Hypertension. 2014;2014. doi:10.1155/2014/406960
143. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000;102(18):2165-2168. doi:10.1161/01.cir.102.18.2165
144. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine.* 1992;4(5):361-368. doi:10.1016/1043-4666(92)90079-7
145. Yan G, You B, Chen SP, et al. Tumor necrosis factor-alpha downregulates endothelial nitric oxide synthase mRNA stability via translation elongation factor 1-alpha 1. *Circ Res.* 2008;103(6):591-597. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.173963

-
146. Grylls A, Seidler K, Neil J. Biomedicine & Pharmacotherapy Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS / TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111334. doi:10.1016/j.biopha.2021.111334
147. Schmid A, Vlacil A kathrin, Schuett J, et al. Anti-Inflammatory Effects of C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein 3 (CTRP3) in Endothelial Cells. 2021;3.
148. Mohamadinarab M, Ahmadi R, Gholamrezayi A, et al. Serum levels of C1q/TNF-related protein-3 in inflammatory bowel disease patients and its inverse association with inflammatory cytokines and insulin resistance. *IUBMB Life*. 2020;72(8):1698-1704. doi:10.1002/iub.2293
149. Swarbrick MM, Stanhope KL, Loan MD Van, et al. Circulating concentrations of high-molecular-weight adiponectin are increased following Roux-en-Y gastric bypass surgery. Published online 2006:2552-2558. doi:10.1007/s00125-006-0452-8
150. Li X, Jiang L, Yang M, et al. CTRP3 modulates the expression and secretion of adipokines in 3T3-L1 adipocytes. 2014;61(12):1153-1162.
151. Masoodian SM, Toolabi K, Omidifar A, et al. Increased mRNA Expression of CTRP3 and CTRP9 in Adipose Tissue from Obese Women: Is it Linked to Obesity-Related Parameters and mRNA Expression of Inflammatory Cytokines? 2020;9(1).
152. Stadler JT, Marsche G. Obesity-related changes in high-density lipoprotein metabolism and function. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):1-28. doi:10.3390/ijms21238985
153. Alamian A, Marrs JA, Clark WA, et al. CTRP3 and serum triglycerides in children aged 7-10 years. *PLoS One*. 2020;15(12 December):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0241813
154. Kon M, Tanimura Y. Responses of complement C1q/tumor necrosis factor-related proteins to acute aerobic exercise. *Cytokine*. 2023;161:156083.

doi:<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.156083>

155. Kopp A, Bala M, Buechler C, et al. C1q/TNF-related protein-3 represents a novel and endogenous lipopolysaccharide antagonist of the adipose tissue. *Endocrinology*. 2010;151(11):5267-5278. doi:10.1210/en.2010-0571
156. Karrasch T, Höpfinger A, Schäffler A, et al. The adipokine C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) inhibits Toll-like receptor (TLR)-induced expression of Cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) in adipocytes. *Cytokine*. 2021;148:155663. doi:10.1016/j.cyto.2021.155663
157. Gumbs AA, Modlin IM, Ballantyne GH. Changes in insulin resistance following bariatric surgery: role of caloric restriction and weight loss. *Obes Surg*. 2005;15(4):462-473. doi:10.1381/0960892053723367
158. Li Y, Ozment T, Wright GL, et al. Identification of putative receptors for the novel adipokine CTRP3 using ligand-receptor capture technology. *PLoS One*. 2016;11(10):1-18. doi:10.1371/journal.pone.0164593
159. Eskelinen EL. Roles of LAMP-1 and LAMP-2 in lysosome biogenesis and autophagy. *Mol Aspects Med*. 2006;27(5-6):495-502. doi:10.1016/j.mam.2006.08.005
160. Xu H, Ren D. Lysosomal physiology. *Annu Rev Physiol*. 2015;77:57-80. doi:10.1146/annurev-physiol-021014-071649
161. Chaudhry N, Sica M, Surabhi S, et al. Lamp1 mediates lipid transport, but is dispensable for autophagy in Drosophila. *Autophagy*. 2022;18(10):2443-2458. doi:10.1080/15548627.2022.2038999
162. Song Y, Zhang Y, Wan Z, et al. CTRP3 alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury via LAMP1/JIP2/JNK signaling pathway. *Aging (Albany NY)*. 2022;14(3):1321-1335. doi:10.18632/aging.203876
163. Yu H, Zhang Z, Li G, et al. Adipokine C1q/Tumor Necrosis Factor- Related Protein 3 (CTRP3) Attenuates Intestinal Inflammation Via Sirtuin 1/NF- κ B Signaling. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2023;(January):1-16. doi:10.1016/j.jcmgh.2022.12.013

-
164. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2014;13(2):397-406. doi:10.1074/mcp.M113.035600
165. Hube F, Lietz U, Igel M, et al. Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans. *Horm Metab Res = Horm und Stoffwechselforsch = Horm Metab*. 1996;28(12):690-693. doi:10.1055/s-2007-979879
166. Trayhurn P, Thomas ME, Duncan JS, et al. Effects of fasting and refeeding on ob gene expression in white adipose tissue of lean and obese (ob/ob) mice. *FEBS Lett*. 1995;368(3):488-490. doi:10.1016/0014-5793(95)00719-p
167. Slouha E, Elkersh EM, Shay A, et al. Significance of Hormone Alteration Following Bariatric Surgery. 2023;15(11). doi:10.7759/cureus.49053
168. Yu H, Zhang Z, Li G, et al. Adipokine C1q/Tumor Necrosis Factor- Related Protein 3 (CTRP3) Attenuates Intestinal Inflammation Via Sirtuin 1/NF- κ B Signaling. *Cmgh*. 2023;15(4):1000-1015. doi:10.1016/j.jcmgh.2022.12.013
169. Wernstedt Asterholm I, Tao C, Morley TS, et al. Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling. *Cell Metab*. 2014;20(1):103-118. doi:10.1016/j.cmet.2014.05.005
170. Lin J, Liu Q, Zhang H, et al. C1q/Tumor necrosis factor-related protein-3 protects macrophages against LPS-induced lipid accumulation, inflammation and phenotype transition via PPAR γ and TLR4-mediated pathways. *Oncotarget*. 2017;8(47):82541-82557. doi:10.18632/oncotarget.19657

J. Persönliches Publikationsverzeichnis

1.) Role of progranulin in adipose tissue innate immunity.

Schmid A, Hochberg A, Kreiß AF, **Gehl J**, Patz M, Thomalla M, Hanses F, Karrasch T, Schäffler A. Cytokine. 2020 Jan;125:154796. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154796. Epub 2019 Aug 24. PMID: 31454754

2.) Downregulation of CTRP-3 by Weight Loss In Vivo and by Bile Acids and Incretins in Adipocytes In Vitro.

Schmid A, **Gehl J**, Thomalla M, Hochberg A, Kreiß A, Patz M, Karrasch T, Schäffler A. Int J Mol Sci. 2020 Oct 31;21(21):8168. doi: 10.3390/ijms21218168. PMID: 33142914

3.) C1q/TNF-Related Protein 3 (CTRP-3) Deficiency of Adipocytes Affects White Adipose Tissue Mass but Not Systemic CTRP-3 Concentrations.

Schmid A, Roderfeld M, **Gehl J**, Roeb E, Nist A, Chung HR, Stiewe T, Karrasch T, Schäffler A. Int J Mol Sci. 2021 Feb 7;22(4):1670. doi: 10.3390/ijms22041670. PMID: 33562308

K. Eidesstaatliche Erklärung

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus- Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

L. Danksagung

Ein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Andreas Schäffler, der mit der Überlassung des Themas und der Finanzierung das Erstellen dieser Arbeit erst möglich gemacht hat.

Ich möchte diese Gelegenheit nutzen, um Dr. rer. nat. Andreas Schmid meinen aufrichtigen Dank für seine wertvolle Unterstützung und Betreuung während dieser Arbeit auszudrücken. Danke, dass du mir mit Rat und Tat zur Seite standest und dass du mir mit der Vermittlung deines Wissens das gewissenhafte und korrekte Arbeiten im Labor ermöglicht hast.

Bei apl.-Prof. Dr. med. Thomas Karrasch möchte ich mich für die Betreuung im sowohl im Labor, aber auch während meines praktischen Jahres bedanken.

Vielen Dank Miriam Thomalla für das Anleiten der experimentellen Arbeiten und für die Unterstützung bei den ersten Schritten des wissenschaftlichen Arbeitens.

Lisa Phillipus vielen Dank für deine wertvolle Hilfe.

Lisa, Miriam und Andi ich habe die Zeit im und außerhalb des Labors mit euch genossen.

An dieser Stelle möchte ich auch herzlichst meiner Schwester Doreen danken, die dem Korrekturlesen nicht müde wurde.

Ich danke meinen Eltern Birgit und Joachim, meinen Freunden Lukas, Simi, Tim und Marco, Christoph, Julian, Simon und Yannic für alles.