

Die Rolle der Nikotinursäure bei metabolischer Entzündung und Typ 2 Diabetes

M.Sc. Juliane Brandes; 1.Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Laudes

Kiel, 2022

Adipositas wird durch eine übermäßige Kalorienaufnahme mit massiver Ansammlung von Fettgewebe im Körper charakterisiert was zu Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes (T2D) führen kann. Durch diese chronisch niederschwellige Entzündung kann es zu einem Ungleichgewicht im Stoffwechsel der essentiellen Aminosäure Tryptophan (TRP) und des Vitamins Nikotinsäure (NA) kommen. NA ist bekannt für seine lipidsenkenden und anti-entzündlichen Wirkungen, vermittelt über den GPR109A Rezeptor. Nikotinursäure (NUA) ist das Hauptabbauprodukt von NA. Jedoch ist seine Funktion im menschlichen Körper wenig erforscht.

Eine Metabolom-Untersuchung mit Probanden der Food Chain Plus (FoCus) Subkohorte zeigte, dass adipöse und diabetische Probanden, im Vergleich zu Gesunden, höhere NUA-Serumspiegel aufwiesen. Bei Probanden der gesamten FoCus-Kohorte wurde zudem eine positive Korrelation zwischen NUA-Serumspiegeln und klinischen Markern, wie dem C-reaktiven Protein, jedoch kein Zusammenhang mit anderen Krankheiten, Nahrungsaufnahme und dem Darmmikrobiom festgestellt. Untersuchungen mit humanen Primärzellen ergaben einen intrazellulären Ca^{2+} Fluss in Neutrophilen ausgelöst durch NUA. Die Synthese von zyklischem Adenosinmonophosphat in Neutrophilen und Monozyten wurde durch NUA reduziert. NUA führte zu einer verminderten Expression des NF- κ B p65-Proteins und einer geringeren Aktivierung von mitogenaktivierten Proteinkinasen und anderen Proteinkinasen in Monozyten. Darüber hinaus wurde in Mausversuchen beobachtet, dass NUA den intrazellulären Ca^{2+} Fluss in Neutrophilen über GPR109A vermittelt. Jedoch wurde eine Verringerung des cAMP-Spiegels durch NUA in Neutrophilen und Makrophagen von GPR109A^{+/+} und GPR109A^{-/-} Mäusen beobachtet.

Diese Arbeit zeigt zum ersten Mal einen Zusammenhang zwischen NUA-Serumspiegeln und Stoffwechselkrankheiten wie Adipositas und T2D. Es lässt vermuten, dass NUA mehr als nur ein Abbauprodukt im TRP-NA Stoffwechsel darstellt, in dem es die Entwicklung der metabolischen Entzündung beeinflussen könnte.