

415e

Jeffrey S. Flier, Eleftheria Maratos-Flier

Adipositas

Für die deutsche Ausgabe Ulf Elbelt

Unter den Bedingungen eines zumeist sporadischen Nahrungsangebotes ist ein Überleben nur garantiert, wenn die über den unmittelbaren Bedarf hinausgehende Energie gespeichert werden kann. In den Fettzellen der über den Körper verteilten Fettdepots wird die überschüssige Energie in Form von Triglyzeriden gespeichert. Diese werden im Bedarfsfall mobilisiert, um die gespeicherte Energie in Form freier Fettsäuren dem Körper zur Verfügung zu stellen. Dieser physiologische Mechanismus, der durch endokrine und neuronale Signalwege reguliert wird, sichert das Überleben auch im Falle monatelanger Hungerperioden. Übermäßige Nahrungszufuhr und ein bewegungsarmer Lebensstil führen jedoch, insbesondere durch eine entsprechende genetische Disposition begünstigt, schon frühzeitig zur übermäßigen Speicherung von Triglyzeriden in dem gleichzeitig auch zellulär zunehmenden Fettgewebe und führen zu einer Reihe schwerwiegender Folgeerkrankungen.

DEFINITION UND KENNGRÖßEN

Als *Adipositas* wird der Zustand einer extrem vermehrten Fettgewebsmasse bezeichnet. Oft wird Adipositas mit einem erhöhten Körpergewicht gleichgesetzt, was jedoch insbesondere bei hageren, aber sehr muskulösen Menschen nicht der Fall sein muss. Da sich das Körpergewicht innerhalb verschiedener Populationen unterschiedlich verteilt, wird für die Definition der Adipositas die assoziierte Morbidität und Mortalität berücksichtigt.

Obwohl es sich nicht um ein direktes Maß der Adipositas handelt, wird üblicherweise der *Body-Mass-Index* (BMI) als Kenngröße für das Ausmaß des Übergewichtes herangezogen. Bei der Berechnung des BMI werden Körpergewicht und -größe nach der Formel Körpergewicht [kg]/Körpergröße [m]² = [kg/m²] in Beziehung gesetzt (Abb. 415e-1). Andere Ansätze, das Ausmaß des Übergewichtes durch Bestimmung des Fettgehaltes des Körpers zu ermitteln, nutzen die Anthropometrie (Messung der Hautfaltendicke), die Dichte-

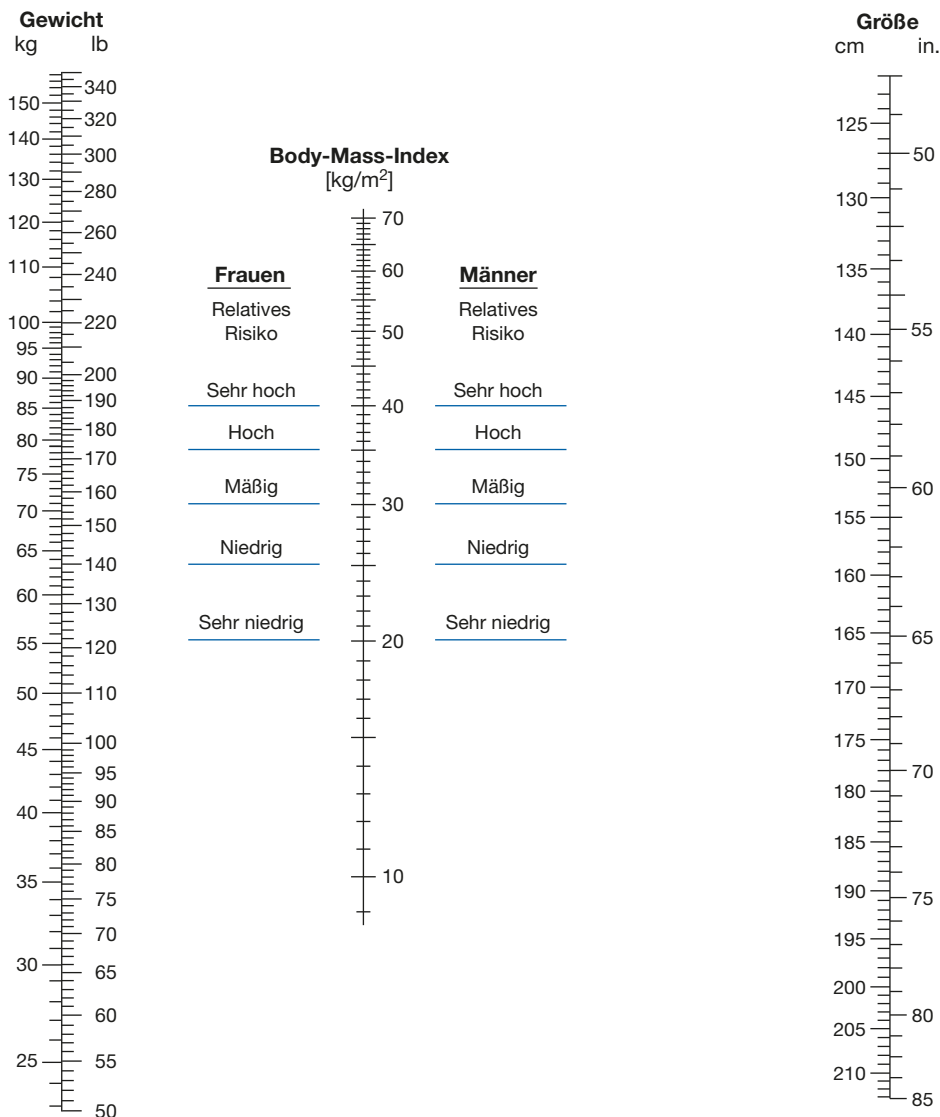


Abbildung 415e-1 Nomogramm zur Bestimmung des Body-Mass-Index (BMI). Mit dem Lineal wird eine Linie zwischen der Körpergewichtsskala (ermittelt ohne Bekleidung) und der Körpergrößenskala (ermittelt ohne Schuhe) gezogen und der Body-Mass-Index auf der mittleren Skala abgelesen. Eine semiquantitative Skalierung erlaubt die geschlechtsspezifische Risikobeurteilung hinsichtlich Adipositas-assoziiierter Folgeerkrankungen. (Copyright 1979, mit Erlaubnis von George A Bray, MD.)

bestimmung (z. B. durch Wiegen im Wasser), bildgebende Verfahren wie Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) oder die Widerstandsmessung bei der Bioimpedanzanalyse. Referenzdaten, wie die der Metropolitan-Life-Untersuchung, zeigen für den BMI geschlechtsunabhängig einen Normalbereich zwischen 19 und 26 kg/m². Frauen haben bei gleichem BMI einen höheren Körperfettanteil. Aufgrund der erheblichen Morbidität wird allgemein ein BMI von 30 kg/m² als Schwellenwert für Adipositas sowohl für Männer als auch für Frauen verwendet. Fast alle groß angelegten epidemiologischen Studien lassen jedoch vermuten, dass die metabolische, kanzeröse und kardiovaskuläre sowie die allgemeine Morbidität bereits schon bei einem BMI ≥ 25 kg/m² (wenn auch nur langsam) ansteigt. Die Adipositas wird in drei Schweregrade eingeteilt: Adipositas I° (BMI 30–34,9 kg/m²), Adipositas II° (BMI 35–39,9 kg/m²) und Adipositas III° (BMI ≥ 40 kg/m²). Liegt der BMI zwischen 25 und 29,9 kg/m², wird definitionsgemäß von Übergewicht gesprochen. Ein BMI zwischen 25 und 30 kg/m² gilt bei Vorliegen von Adipositas-assoziierten Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie und gestörter Glukosetoleranz als klinisch relevant und behandlungsbedürftig.

Neben der Fettmasse spielt auch die Verteilung des Fettgewebes eine bedeutende Rolle für das Ausmaß der Adipositas-assoziierten Morbidität. Insbesondere das viszerale oder abdominale Fettverteilungsmuster, einschließlich subkutaner Fettablagerungen im Bauchbereich, prädisponiert im Vergleich zu den subkutanen Fettablagerungen im Gluteal- und Oberschenkelbereich (gynoides Fettverteilungsmuster) stärker zur Entwicklung adipositasbedingter Folgeerkrankungen wie Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie und Hyperandrogenismus bei Frauen (Kap. 422). Als Parameter der Fettgewebsverteilung wird das Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang (waist-to-hip ratio) verwendet. Ab einem Verhältnis über 0,9 (Frauen) bzw. über 1,0 (Männer) spricht man vom viszeralen oder abdominalen Fettverteilungstyp. Die Ursachen des unterschiedlichen Morbiditätsrisikos der verschiedenen Fettverteilungstypen sind unbekannt. Vermutet wird eine gesteigerte lipolytische Aktivität des intraabdominalen Fettgewebes. Die Abgabe freier Fettsäuren in den Pfortaderkreislauf führt zu insbesondere hepatisch ungünstigen metabolischen Veränderungen. Vermutlich spielen bei den systemischen Komplikationen der Adipositas Adipokine und Zytokine eine Rolle, deren Sekretionsmuster in Abhängigkeit des Fettverteilungstyps (viszeral versus subkutan) differieren.

PRÄVALENZ

Daten der US-amerikanischen National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) belegen einen Anstieg des Anteils der erwachsenen amerikanischen Bevölkerung mit Adipositas (BMI > 30 kg/m²) von 14,5 % (zwischen 1976 und 1980) auf 35,7 % (zwischen 2009 und 2010). Bis zu 68 % der erwachsenen US-amerikanischen Bevölkerung ≥ 20 Jahre waren zwischen 2007 und 2008 übergewichtig (BMI > 25 kg/m²). Auch die Adipositas III° (BMI ≥ 40 kg/m²) hat zugenommen und betrifft 5,7 % der US-amerikanischen Bevölkerung. Die zunehmende Prävalenz der medizinisch relevanten Adipositas ist sehr besorgniserregend. Insgesamt ist die Prävalenz der Adipositas bei Männern und Frauen vergleichbar. Bei Frauen erhöht sich die Prävalenz durch soziale Benachteiligung/Armut. In den USA ist Adipositas häufiger bei Schwarzen und Lateinamerikanern. Die Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen steigt mit besorgniserregender Geschwindigkeit und erreichte 2009/2010 15,9 %, hat jedoch vermutlich nun ein Plateau erreicht.

Gemäß der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) des Robert Koch-Instituts (2008 bis 2011) sind in Deutschland 67 % der Männer und 53 % der Frauen übergewichtig oder adipös. 23 % der Männer in Deutschland haben einen BMI über 30 kg/m² und sind somit adipös. 1998 waren es vergleichsweise 19 %. Für Frauen wird eine Prävalenz in Deutschland von 24 % angegeben. Vergleichbare Daten ergeben sich in der Gesundheitsbefragung (GEDA) des Robert Koch-Instituts aus dem Jahr 2012. Demnach sind 17 % der Männer und 16 % der Frauen adipös. Besonders die Situation für Kinder und Jugendliche hat sich in Deutschland in den letzten Jahren deutlich verschärft. Gemäß der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS, 2003–2009) ebenfalls vom Robert Koch-Institut sind 15 % der Kinder und Jugendlichen übergewichtig oder adipös, das entspricht ca. 800.000 adipösen Kindern und Jugendlichen.

PHYSIOLOGISCHE REGULATION DER ENERGIEBILANZ

Die Bilanz aus Energieaufnahme und -verbrauch bestimmt den Anteil des Körperfetts und unterliegt sowohl einer endokrinen als auch neuronalen Regulation. Bereits eine geringe Imbalance zwischen Energieaufnahme und -verbrauch führt über einen längeren Zeitraum zu einer beachtlichen Gewichtsverschiebung. Eine 0,3%ige Abweichung zugunsten der Energieaufnahme führt beispielsweise über einen Zeitraum von 30 Jahren zu einer Gewichtszunahme von etwa 9 kg. Diese feinjustierte Energiebilanz lässt sich nur schwer durch Begrenzen der Kalorienaufnahme und Anpassen der körperlichen Aktivität im Gleichgewicht halten. Vielmehr hängt die Gewichtsregulation zusätzlich von einem komplexen Zusammenspiel endokriner und neuronaler Faktoren ab. Zum Erhalt der Gewichtskonstanz führen Änderungen des Nahrungsangebots (Überfüttern oder Nahrungsrestriktion) zu physiologischen Anpassungsvorgängen, die diesen Störungen entgegenwirken: Bei Gewichtsverlust kommt es zur Steigerung des Appetits und zur Reduktion des Energieumsatzes; bei Gewichtszunahme kommt es zur Verringerung des Appetits und zur Steigerung des Energieumsatzes. Diese Kompensationsmechanismen können jedoch versagen, sodass Nahrungsüberschuss und fehlende Notwendigkeit gesteigerter körperlicher Aktivität häufig zur Entwicklung einer Adipositas führen. Eine Schlüsselrolle innerhalb dieser Regelkreise nimmt das in Adipozyten gebildete Hormon Leptin ein, das insbesondere durch Wirkung am Hypothalamus Appetit und Energieverbrauch sowie eine Reihe weiterer neuroendokriner Mechanismen steuert (siehe unten).

Das System der *Appetitregulation* ist jedoch weitaus komplexer und neben Leptin beeinflussen zahlreiche weitere, insbesondere im Hypothalamus wirkende Faktoren den Appetit. **Abbildung 415e-2** zeigt die Komplexität dieser Regulationsvorgänge. Die hypothalamischen Strukturen des „Appetitentrums“ werden durch afferente Nervenbahnen, Hormone und Metaboliten erreicht. So liefern vagale Afferenzen Informationen aus dem Verdauungstrakt, beispielsweise über den Füllungs- und Dehnungszustand von Magen und Darm. Steuernde Hormone sind Leptin, Insulin und Cortisol sowie intestinale Peptide. Zu Letzteren gehören das im Magen gebildete Ghrelin, das den Appetit anregt, sowie Peptid YY (PYY) und Cholezystokin, welche im Dünndarm gebildet werden und direkt hypothalamisch und/oder über den N. vagus wirken. Auch Metaboliten können das Appetitzentrum beeinflussen. So führt das Absinken des Blutzuckerspiegels zur direkten hypothalamisch induzierten Appetitsteigerung, wengleich der Effekt der Glukose bei der Appetitregulation eine nur untergeordnete Rolle spielt. Diese endokrinen, metabolischen und neuronalen Signale führen im Hypothalamus zur Expression und Freisetzung weiterer Regulatoren, wie Neuropeptid Y (NPY), Agouti Related Peptide (AgRP), α-Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH) und Melanin-konzentrierendes Hormon (MCH), die wiederum serotoninerge, katecholaminerger, endocannabinoide und opioide Signalwege beeinflussen (siehe unten). Psychosoziale und kulturelle Faktoren beeinflussen darüber hinaus das Verlangen zur Aufnahme von Nahrung und den Umgang mit diesem Verlangen. Neben seltenen spezifischen

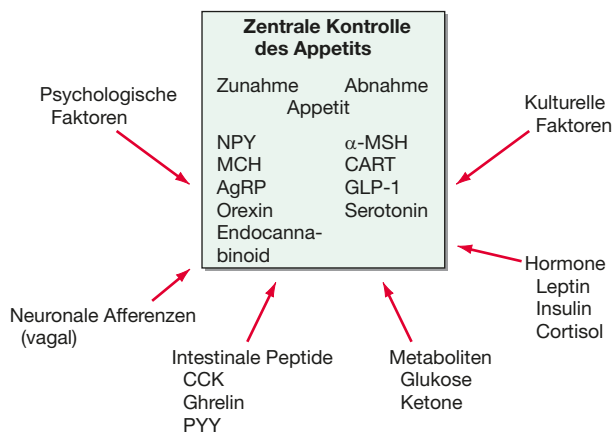


Abbildung 415e-2 Appetitregulation durch verschiedene zentralnervöse Faktoren und periphere Einflussgrößen, die stimulierende oder hemmende Wirkungen am Appetitzentrum entfalten können. AgRP = Agouti Related Peptide; CART = Cocain- and Amphetamin-related Transcript; CCK = Cholezystokin; GLP-1 = Glucagon-like-peptide 1; MCH = Melanin-konzentrierendes Hormon; MSH = Melanozyten-stimulierendes Hormon; NPY = Neuropeptid Y.

Störungen dieser neuronal-endokrinen Appetitregulation in Form einiger genetisch bedingter Syndrome, die die Leptinexpression, den Leptinrezeptor sowie das Melanocortinsystem betreffen, sind weitere Störungen, die das endemische Ausmaß des Übergewichtes erklären könnten, bisher unzureichend untersucht.

Der *Energieverbrauch* setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen: (1) Grundumsatz; (2) Energie, die für Aufnahme, Metabolisierung und Speicherung der Nahrung aufgewendet werden muss, (3) thermische Energie, die im Rahmen körperlicher Aktivität verbraucht wird und (4) ein dem braunen Fettgewebe zugeschriebener Energieverbrauch, der der Wärmeregulation dient und als adaptive Thermogenese bezeichnet wird. Etwa 70 % des Energieverbrauches sind dem Grundumsatz zuzurechnen und stellen trotz der intraindividuellen Variabilität des Grundumsatzes eine relativ konstante Größe dar. Lediglich 5–10 % des Energieverbrauches sind durch körperliche Aktivität bedingt.

Genetische Mausmodelle legen nahe, dass Mutationen in bestimmten Genen (z. B. gezielte Deletion des Insulinrezeptors in Fettgewebe) offensichtlich durch Erhöhung des Energieverbrauchs vor Adipositas schützen. Die adaptive Thermogenese des *braunen Fettgewebes* spielt bei zahlreichen Säugern eine wichtige Rolle im Energiestoffwechsel. Im Gegensatz zum weißen Fettgewebe, das zur Energiespeicherung in Form von Lipiden dient, wird in braunem Fettgewebe gespeicherte Energie in Wärme umgewandelt. Durch das mitochondriale Uncoupling Protein (UCP-1) läuft im braunen Fettgewebe die oxidative Atmungskette nicht vollständig ab und es entsteht Wärme. Die Stoffwechselaktivität des braunen Fettgewebes wird durch Leptin zentral gesteuert. Der Steuerungsreiz wird über das sympathische Nervengewebe auf das braune Fettgewebe übertragen. Nagetiere, die einen Mangel an braunem Fettgewebe haben, entwickeln Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2; andererseits kann tierexperimentell eine β_3 -adrenerge Stimulation des braunen Fettgewebes vor diesen metabolischen Folgen schützen. Braunes Fettgewebe kommt auch beim Menschen vor (insbesondere bei Neugeborenen). Und obwohl seine physiologische Bedeutung noch nicht gesichert ist, hat der Nachweis von funktionellem braunem Fettgewebe beim Erwachsenen mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) das Interesse an der Bedeutung dieser Gewebeform für Pathogenese und Therapie der Adipositas geweckt. Die vor kurzem beschriebenen beige Fettzellen ähneln den Zellen des braunen Fettgewebes und exprimieren UCP-1. Sie liegen verstreut im weißen Fettgewebe. Inwieweit sie zur adaptiven Thermogenese beitragen, ist noch unzureichend untersucht.

ADIPOZYT UND FETTGEBE

Das Fettgewebe setzt sich aus den fettspeichernden Zellen (Adipozyten) und dem sie umgebenden Bindegewebe zusammen. Das interstitielle Bindegewebe ist gefäßreich und beherbergt darüber hinaus die Vorläuferzellen der Adipozyten (Präadipozyten) und Makrophagen. Bei entsprechender Energieaufnahme nimmt die Masse des Fettgewebes sowohl durch verstärkte Fetteinlagerung in präexistente Adipozyten (Zellvergrößerung) als auch durch Nachreifung von Adipozyten (Zellvermehrung) zu. Bei Adipositas findet man zusätzlich eine vermehrte Anzahl von infiltrierenden Makrophagen. Die Differenzierung von Präadipozyten zu reifen Adipozyten wird durch eine Kaskade voneinander abhängiger Transkriptionsfaktoren reguliert. Ein wesentlicher Faktor ist der *Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ* (PPAR- γ), ein nukleärer Rezeptor, der auch in der Therapie des Diabetes mellitus Bedeutung erlangt hat, da er Angriffspunkt der Thiazolidindione ist, die als Insulinsensitizer angewendet werden können (Kap. 418).

Neben seiner Eigenschaft als Lipidspeicher ist das Fettgewebe in den vergangenen Jahren vor allem als endokrines Regulationsorgan erkannt worden (Abb. 415e-3). So exprimieren Adipozyten zahlreiche spezifische Mediatoren, die unter anderem die Energiebilanz regulieren (Leptin, Resistin, Adiponektin), sowie mehrere Entzündungsmediatoren wie Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α) und Interleukin 6 (IL-6), Komplementfaktoren wie Faktor D (auch als *Adipsin* bekannt), prothrombotische Gerinnungsfaktoren wie Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) und vasoaktive Substanzen wie Angiotensinogen. Klinisch spiegelt sich die Adipositas-assoziierte Überexpression dieser Faktoren in einer entzündlichen Infiltration des Fettgewebes mit einer messbaren Akute-Phase-Reaktion (z. B. CRP-Erhöhung), in einer Hyperkoagulabilität mit Thromboseneigung und auch in einer arteriellen Hypertonie wider.

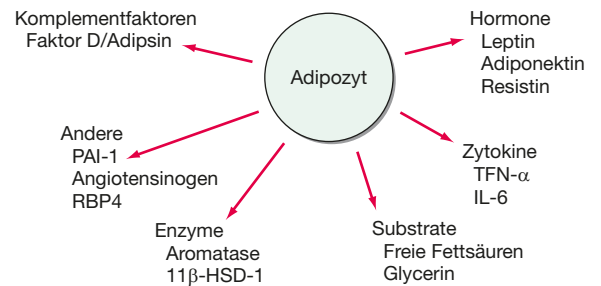


Abbildung 415e-3 Vom Adipozyten abgegebene Faktoren, welche die peripheren Gewebe beeinflussen können. PAI = Plasminogen-Aktivator-Inhibitor; RBP4 = Retinolbindendes Protein 4; TNF- α = Tumor-Nekrose-Faktor α .

Adiponektin, ein reichlich vom Fettgewebe abgegebenes Protein, dessen Spiegel bei Adipositas reduziert sind, erhöht die Insulinsensitivität und steigert die Lipidoxidation und hat gefäßschützende Eigenschaften, während Resistin und RBP4, deren Spiegel bei Adipositas erhöht sind, eine Insulinresistenz induzieren. Entsprechend ist die abdominale Adipositas charakterisiert durch verminderte Adiponektin- und erhöhte Resistinspiegel. Diese Faktoren spielen gemeinsam mit anderen, noch unbekanntem Faktoren eine Rolle in der Physiologie der Lipidhomöostase, Insulinsensitivität, Blutdruckkontrolle, Gerinnung und Gefäßfunktion und tragen vermutlich zu den Folgeerkrankungen der Adipositas bei.

ÄTIOLOGIE DER ADIPOSITAS

Obwohl die molekulare Regulation des Energiestoffwechsels zunehmend verstanden wird, bleiben die Ursachen der Adipositas weitgehend unklar. Dies spiegelt zum Teil die Tatsache wider, dass mit dem Begriff Adipositas eine heterogene Gruppe von Erkrankungen zusammengefasst wird. So scheint die Pathogenese der Adipositas einfach zu sein: eine chronische übermäßige Zufuhr von Nährstoffen im Verhältnis zum Energieverbrauch. Aufgrund der komplexen neuroendokrinen und metabolischen Steuerung von Energieaufnahme, -speicherung und -verbrauch lassen sich die relevanten Faktoren im zeitlichen Verlauf beim Menschen jedoch nur schwer quantitativ gegeneinander abwägen (z. B. Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch).

GENETISCHE FAKTOREN UND UMWELTEINFLÜSSE

Ebenso wie bei der Ausprägung der Körpergröße ist auch beim Körpergewicht eine familiäre Häufung zu beobachten, die keinem strengen Erbgang im Sinne der Mendel-Regeln folgt. Vielmehr handelt es sich um eine polygen vererbte Disposition zur Adipositas, und zahlreiche Umweltfaktoren sind an der phänotypischen Expression des Krankheitsbildes beteiligt. In fremder Umgebung aufwachsende Adoptivkinder ähneln beispielsweise konstitutionell, insbesondere hinsichtlich des Körpergewichtes, mehr den leiblichen Eltern als den Adoptiveltern, was eine starke hereditäre Komponente der Gewichtsentwicklung unterstreicht. Darüber hinaus korreliert der BMI ein-eiiger Zwillinge deutlich stärker miteinander als der zweieiiger Zwillinge, auch wenn die Geschwister getrennt und unter verschiedenen Umweltbedingungen aufwachsen. Dabei unterliegen beide Kenngrößen der Energiebilanz, die Energieaufnahme und der -verbrauch, einem signifikanten hereditären Einfluss. Die bislang bekannten sowohl häufigen als auch seltenen genetischen Varianten tragen insgesamt zu weniger als 5 % der Varianz des Körpergewichtes bei.

Neben der zweifellos genetischen Disposition zur Adipositas kommt den Umweltfaktoren eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung der Adipositas zu. In Zeiten des Hungerns verhindert die Nahrungsrestriktion auch bei ausgeprägter genetischer Disposition die Entwicklung einer Adipositas. Die massive Zunahme der Adipositas in der zivilisierten Welt in nur kurzer Zeit kann nicht als Folge genetischer Veränderungen interpretiert werden. Zweifelsohne beeinflusst die genetische Disposition die Suszeptibilität, unter bestimmter Nahrungszusammensetzung und uneingeschränktem Nahrungsangebot eine Adipositas zu entwickeln, jedoch sind soziokulturelle Normen ebenfalls von großer Bedeutung, beispielsweise durch Vorgabe der Nahrungszusammensetzung oder der Einstellung zu körperlicher Aktivität. So ist die Adipositas in industrialisierten Ländern insbesondere bei ärmeren Frauen häufiger, während sie in Entwicklungsländern eher bei begüterten Frauen auftritt. Bei Kindern korreliert die Adipo-

TABELLE 415e-1 Ausgewählte Adipositasgene bei Mensch und Maus

Gen	Genprodukt	Mechanismus der Adipositas	Mensch	Nagetier
Lep (ob)	Leptin, ein Hormon aus dem Fettgewebe	Mutation hindert Leptin daran, ein Sättigungssignal zu liefern; das Gehirn nimmt Hunger wahr	Ja	Ja
LepR (db)	Leptinrezeptor	Wie oben	Ja	Ja
POMC	Proopiomelanocortin, Vorgänger zahlreicher Hormone und Neuropeptide	Mutation verhindert die Synthese vom Melanozyten-stimulierenden Hormon (MSH), einem Sättigungssignal	Ja	Ja
MC4R	Typ-4-Rezeptor für MSH	Mutation verhindert den Empfang von Sättigungssignalen durch Bindung von MSH	Ja	Ja
AgRP	Agouti-related Peptide, ein im Hypothalamus exprimiertes Neuropeptid	Überexpression hemmt das Signal am MC4R	Nein	Ja
PC-1	Prohormon-Convertase 1, ein Prozessierungsenzym	Mutation verhindert die Prozessierung von Neuropeptiden, vermutlich MSH	Ja	Nein
Fat	Carboxypeptidase E, ein Prozessierungsenzym	Wie oben	Nein	Ja
Tub	Hypothalamisches Protein mit unbekannter Funktion	Hypothalamische Funktionsstörungen	Nein	Ja
TrkB	TrkB, ein neurotropher Rezeptor	Hyperphagie aufgrund eines unbekanntes hypothalamischen Defektes	Ja	Ja

sitas mit der Zeit, die fernsehend verbracht wird. Auch wenn die Rolle der Nahrungszusammensetzung bei der Entstehung der Adipositas weiterhin umstritten ist, scheint es so, dass eine fettreiche Ernährung weiterhin umstritten ist, scheint es so, dass eine fettreiche Ernährung Adipositas begünstigt, insbesondere, wenn die Ernährung zusätzlich einen hohen Gehalt an einfachen, rasch resorbierbaren Kohlenhydraten aufweist. Vermutlich beeinflussen spezifische Gene das Ansprechen auf bestimmte Diäten; diese Gene sind jedoch bislang weitgehend unbekannt.

Auch andere Umweltfaktoren können zur erhöhten Prävalenz der Adipositas beitragen. Sowohl epidemiologische Korrelationen als auch experimentell erhobene Daten weisen darauf hin, dass Schlafmangel zum vermehrten Auftreten von Adipositas führt. Tierexperimentelle Studien weisen auf den Zusammenhang mit Veränderungen der Darmflora (und einer damit verbundenen Modifizierung der Energiebilanz) hin. Weiterhin wird auch die Rolle adipogener viraler Infektionen diskutiert.

HEREDITÄRE ADIPOSITASSYNDROME

Bei Nagetieren konnten zahlreiche Punktmutationen identifiziert werden, die mit der Entwicklung von Adipositas einhergehen. Diese Genmutationen bedingen zumeist sowohl eine Hyperphagie als auch einen verringerten Energieverbrauch, sodass eine Beziehung in der genetischen Steuerung zwischen Energieaufnahme und -verbrauch geschlussfolgert wurde. Wegweisend war die Identifikation einer Mutation im ob-Gen bei der so genannten ob/ob-Maus, die durch ausgeprägte Adipositas, Insulinresistenz und Hyperphagie charakterisiert ist. Die Tiere entwickeln eine Gewichtszunahme, während genetisch gesunde Mäuse bei gleicher Energiezufuhr normgewichtig bleiben. Das Genprodukt des ob-Gens ist Leptin (von griech. *leptos*, dünn). Leptin wird von Adipozyten sezerniert und wirkt hauptsächlich auf das hypothalamische Appetitzentrum. Der Leptinspiegel korreliert eng mit der Fettmasse (Abb. 415e-4). Hohe Leptinspiegel führen zu einer verminderten Nahrungsaufnahme und zu einem ansteigenden Energieverbrauch. Ein weiteres Tiermodell ist die leptinresistente db/db-Maus (Mutation im Leptinrezeptorgen), bei der es ähnlich wie bei der leptindefizienten Maus zu einer starken Gewichtszunahme kommt. Das ob-Gen kommt ebenfalls beim Menschen vor und wird im Fettgewebe exprimiert. Es sind mehrere Familien mit klinisch manifester, in der frühesten Kindheit beginnender Adipositas durch inaktivierende Mutationen im Leptin- oder Leptinrezeptorgen beschrieben. Diese Beobachtung unterstreicht die biologische Bedeutung des Leptinsignalwegs für den Menschen. Bei den Betroffenen entwickelt sich die Adipositas unmittelbar nach der Geburt, nimmt oft ein schweres Ausmaß an und ist mit anderen neuroendokrinen Störungen assoziiert. So entsteht infolge des absoluten oder relativen Leptinmangels ein hypogonadotroper Hypogonadismus, der durch Leptinsubstitution reversibel ist. Bei der Maus, jedoch weniger eindrücklich beim Menschen, geht der Leptinmangel auch mit einer zentralen Hypothyreose sowie einer Wachstumsverzögerung einher. Mutationen im Leptin- oder Leptinrezeptorgen spielen für die gewöhnliche Form der Adipositas keine Rolle.

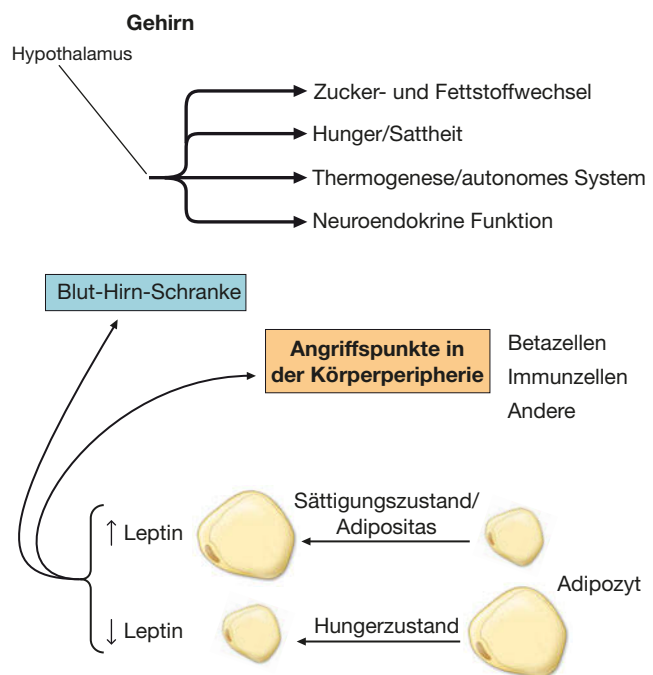


Abbildung 415e-4 Die Leptinregulation. Ansteigende oder abfallende Leptinspiegel regulieren einerseits zentral hypothalamisch die Nahrungsaufnahme, den Energieverbrauch und neuroendokrine Funktionen und andererseits peripher u. a. das Immunsystem.

Neben genetischen Defekten der Leptinexpression und -rezeption sind andere seltene Syndrome bekannt, bei denen Gendefekte anderer, dem Leptin nachgeschalteter neuroendokriner Faktoren, die an der Appetitregulation beteiligt sind, zu schwerer Adipositas führen (Tab. 415e-1). Mutationen des für Proopiomelanocortin (POMC) kodierenden Gens führen durch die mangelhafte Synthese von α -Melanozyten-stimulierendem Hormon (α -MSH), einem Schlüsselneuropeptid zur Appetitunterdrückung im Hypothalamus, zu einer schweren Adipositas. Bei Fehlen von POMC entstehen durch die ausbleibende Synthese des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) eine sekundäre Nebennierenrindensuffizienz sowie durch fehlendes α -MSH Blässe und Rothaarigkeit. Mutationen der Proenzym Convertase-1 (PC-1) führen vermutlich durch die ausbleibende Prozessierung von α -MSH aus seinem Vorläuferpeptid POMC zu Adipositas. α -MSH bindet an den Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R), einen hypothalamischen Schlüsselrezeptor zur Appetitunterdrückung. Heterozygote Loss-of-function-Mutationen dieses Rezeptors tragen in nahezu 5 % der Fälle zur Entwicklung der schweren Adipositas bei. Vereinzelt wurde bei schwerer Adipositas eine Loss-of-function-Mutation von MRAP2, einem für die regelrechte MC4R-Funktion erforderlichen Protein, beschrieben. Diese sechs genetischen Defekte stören den sogenannten Leptin-Melanocortin-Signalweg, über den Leptin (durch Stimulation

TABELLE 415e-2 Merkmale hereditärer Adipositas syndrome, die mit einem Hypogonadismus und mentaler Retardierung assoziiert sind

Merkmal	Syndrom				
	Prader-Willi	Laurence-Moon-Biedl	Ahlstrom	Cohen	Carpenter
Erblichkeit	Sporadisch; zwei Drittel haben Defekte	Autosomal rezessiv	Autosomal rezessiv	Wahrscheinlich autosomal rezessiv	Autosomal rezessiv
Statur	Klein	Normal; gelegentlich klein	Normal; gelegentlich klein	Klein oder groß	Normal
Adipositas	Generalisiert, moderat bis hochgradig, Beginn: 1–3 Jahre	Generalisiert, frühzeitiger Beginn: 1–2 Jahre	Stamm, frühzeitiger Beginn: 2–5 Jahre	Stamm, Beginn: mittlere Kindheit, im Alter von 5 Jahren	Stamm, Gesäß
Gesichtsschädel	Enger bifrontaler Durchmesser, mandelförmige Augen, Strabismus, V-geformter Mund, hohes Gaumengewölbe	Nicht charakteristisch	Nicht charakteristisch	Hohe Nasenrücken, gewölbter Gaumen, offener Mund, kurzes Philtrum	Acrocephalus, flacher Nasenrücken, hohes Gaumengewölbe
Glieder	Kleine Hände und Füße, Hypotonie	Polydaktylie	Keine Abnormitäten	Hypotonie, schmale Hände und Füße	Polydaktylie, Syndaktylie, Genu valgum
Reproduktives System	Hypogonadismus Grad 1	Hypogonadismus Grad 1	Hypogonadismus bei Männern, aber nicht bei Frauen	Normale gonadale Funktion oder hypogonadotroper Hypogonadismus	Hypogonadismus Grad 2
Andere Merkmale	Zahnschmelzhypoplasie, Hyperphagie, zorniges Temperament, nasale Sprache			Dysplasie der Ohren, verzögerte Pubertät	
Geistige Retardierung	Gering bis mäßig		Normale Intelligenz	Gering	Geringfügig

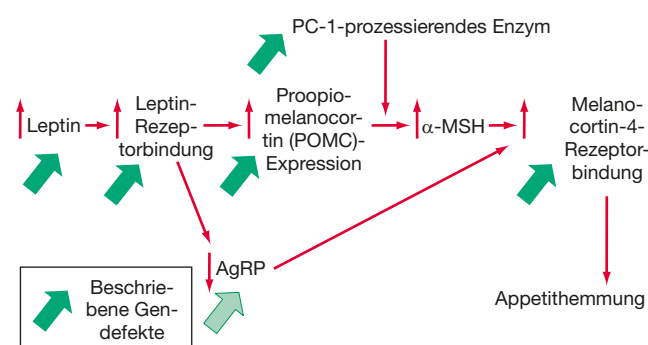


Abbildung 415e-5 Zentrale Steuerung von Appetit und Körpergewicht durch Leptin. Die Bindung von Leptin an seinen Rezeptor führt zur Expression von Proopiomelanocortin (POMC), das mittels des Proenzym Convertase 1 (PC-1) weiter zum α -Melanocyten-stimulierenden Hormon (α -MSH) prozessiert wird. α -MSH ist ein Agonist am Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R), dessen Stimulation zur Appetithemmung führt. Das Neuropeptid AgRP (Agouti-related peptide) hat am MC4R hingegen einen antagonistischen Effekt und bewirkt eine Appetitsteigerung. Die grünen Pfeile zeigen die Lokalisation bekannter humaner Gendefekte, die zur Adipositas führen.

von POMC und vermehrte Freisetzung von α -MSH) die Nahrungsaufnahme einschränkt und die Gewichtszunahme begrenzt (**Abb. 415e-5**).

Die Ergebnisse von das gesamte Genom untersuchenden Assoziationsstudien zur Identifikation der für die Adipositas verantwortlichen Genloci in der Population waren bislang enttäuschend. Es wurden mehr als 40 reproduzierbare Loci identifiziert, die zwar mit der Adipositas zusammenhängen, aber gemeinsam zu weniger als 3 % der interindividuellen BMI-Schwankungen beitragen. Das FTO-Gen wird am häufigsten beschrieben, dessen Funktion unbekannt ist, das aber wie viele der kürzlich beschriebenen Kandidatengene im Gehirn exprimiert wird. Da die Erblichkeit der Adipositas auf 40–70 % geschätzt wird, sind vermutlich viele Loci noch unentdeckt. Möglicherweise erklären epistatische Interaktionen zwischen den auslösenden Gen-Loci oder unbekannte Interaktionen zwischen den Genen und der Umwelt die bisherigen Misserfolge bei der Identifikation der kausalen Loci.

Untersuchungen an Nagetieren haben darüber hinaus zur Identifikation weiterer Gene und Genprodukte geführt, welche regulierend in die hypothalamische Appetitregulation eingreifen. So führt eine Mutation des *tub*-Gens zu einer im höheren Lebensalter der Tiere eintretenden Adipositas. Die physiologische Funktion des hypothalamisch

nachweisbaren *tub*-Genproduktes ist jedoch nicht bekannt. Das *fat*-Gen kodiert für das Peptide prozessierende Enzym Carboxypeptidase E. Ein Defekt dieses Gens soll zur fehlerhaften Prozessierung mehrerer Neuropeptide führen, die an der Appetitregulation beteiligt sind und dadurch zur Adipositas führen. AgRP, ein im Nucleus arcuatus mit NPY co-exprimiertes Peptid, ist physiologischer Antagonist von α -MSH am MC4-Rezeptor. Eine Überexpression führt durch Verdrängung von α -MSH am Rezeptor zur Adipositas. Im Gegensatz dazu sind Mäuse mit einem Mangel an MCH, dessen Gabe zur Nahrungsaufnahme führt, schlank.

Beim Menschen sind mehrere hereditäre Syndrome mit Adipositas assoziiert (**Tab. 415e-2**). Somit kann durch Aufklärung der zumeist nicht bekannten Gendefekte dieser Syndrome auch ein besseres Verständnis der molekularen Grundlagen der gewöhnlichen Adipositas erwartet werden. Beispielhaft genannt sei das Prader-Willi-Syndrom, eine multigene Erkrankung der neurologischen Entwicklung, bei der die Adipositas mit Kleinwuchs einhergeht. Außerdem treten geistige Retardierung, hypogonadotroper Hypogonadismus, Hypotonie, kleine Hände und Füße, ein fischartig geformter Mund und eine Hyperphagie auf. Die meisten Patienten weisen eine reduzierte Expression von paternal geprägten Genen in der 15q11-13-Chromosomenregion auf. Die reduzierte hypothalamische Transkription von *Snord116*, einer kleinen nukleären RNS (small nuclear RNA), könnte für die mangelhafte Entwicklung des hypothalamisch-neuronalen Systems bei dieser Erkrankung bedeutsam sein. Beim Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) ist die Adipositas mit geistiger Retardierung, Retinitis pigmentosa, Diabetes, renalen und kardialen Fehlbildungen, Polydaktylie sowie ebenfalls mit einem hypogonadotropen Hypogonadismus vergesellschaftet. Es wurden mindestens 12 Genloci identifiziert, und die meisten der kodierten Proteine bilden zwei Multiproteinkomplexe, die an der ziliären Funktion und dem intrazellulären Transport durch Mikrotubuli beteiligt sind. Hinweise lassen vermuten, dass Mutationen den Transport des Leptinrezeptors in hypothalamischen Schlüsselneuronen stören und zur Leptinresistenz führen.

■ ANDERE MIT ADIPOSITAS ASSOZIIERTE ERKRANKUNGEN Cushing-Syndrom

Obwohl adipöse Patienten oft eine stammbetonte Fettverteilung, eine arterielle Hypertonie und eine gestörte Glukosetoleranz aufweisen, fehlen ihnen die typischen weiteren klinischen Zeichen des Cushing-Syndroms (**Kap. 406**). Gelegentlich treten jedoch differenzialdiagnostische Schwierigkeiten auf. Auch bei der gewöhnlichen Adipositas können die Cortisolproduktion sowie die Urinausscheidung von Steroidmetaboliten (17-OH-Steroide) erhöht sein. Im Gegensatz zum

Cushing-Syndrom zeigt der Dexamethason-Hemmtest (Screeningtest, einmalig 1 mg) jedoch in 90 % der Fälle ein regelrechtes Ergebnis. Alternativ bietet sich zum Ausschluss eines Hypercortisolismus die Bestimmung des Speichelcortisols im Tagesverlauf und um Mitternacht oder die Quantifizierung der Ausscheidung von freiem Cortisol im 24-h-Sammelurin an. Adipositas kann mit einer exzessiven lokalen Reaktivierung von Cortisol im Fettgewebe durch die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 1, die inaktives Cortison zu Cortisol umwandelt, einhergehen.

Hypothyreose

Auch die schwere Schilddrüsenunterfunktion kann zur Entwicklung einer Adipositas führen. Die Hypothyreose ist jedoch selten die Ursache einer Adipositas. Ihre Bedeutung für die Entwicklung einer Adipositas wird zumeist überschätzt. Durch Messung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) lässt sich der Funktionszustand des Organs zumeist sicher beurteilen und eine Hypothyreose ausschließen. Eine leichte Gewichtszunahme im Rahmen einer Hypothyreose resultiert hauptsächlich aus dem entstehenden Myxödem (Kap. 405).

Insulinom

Die Gewichtszunahme bei Patienten mit einem Insulinom resultiert aus der häufigen Nahrungszufuhr, die nicht appetitbedingt, sondern zur Vermeidung hypoglykämischer Episoden erfolgt (Kap. 420). Zusammen mit der autonomen und erhöhten Insulinausschüttung resultiert eine gesteigerte Fettablagerung, die bei einigen Patienten ein beträchtliches Ausmaß annehmen kann, meistens jedoch nur gering ausgeprägt ist.

Kraniopharyngeom und andere Erkrankungen des Hypothalamus

Tumoren, Traumata und Entzündungen des Hypothalamus können Funktionsstörungen hervorrufen, die auch die Regulation von Appetit und Sättigung sowie des Energieumsatzes betreffen und zu einer Adipositas unterschiedlichen Ausmaßes führen können (Kap. 402). Leichte hypothalamische Funktionsstörungen werden selten diagnostiziert. Jedoch wird vermutet, dass sie häufiger Ursache einer Adipositas sind und auch dann vorliegen können, wenn durch Verfahren der modernen Bildgebung keine morphologischen Veränderungen im Hypothalamus fassbar sind. Auch die Spiegel des lipolytisch wirksamen Wachstumshormons (GH) sind gewichtsabhängig reguliert. So lassen sich bei Übergewicht verminderte Serumspiegel des Hormons nachweisen, die während einer Gewichtsabnahme ansteigen. Da bei Adipösen regelrechte Konzentrationen des Insulin-like Growth Factor (IGF-I, Somatomedin) gefunden werden, könnte die Suppression des GH als Reaktion auf eine erhöhte Nahrungszufuhr gedeutet werden.

■ PATHOGENESE DER GEWÖHNLICHEN ADIPOSITAS

Energieaufnahme und -verbrauch befinden sich in einem dynamischen Gleichgewicht. Ist dieses zugunsten einer erhöhten Energieaufnahme oder eines verringerten Verbrauchs oder einer Kombination aus beidem verschoben, resultiert Übergewicht. Daher sollten zur Klärung der Pathogenese der Adipositas beide Parameter bestimmt werden. Die genaue Erfassung der Energieaufnahme unter ambulanten Bedingungen ist äußerst schwierig. Adipöse neigen dazu, die aufgenommene Energiemenge als geringer anzugeben als es der Realität entspricht. Energieumsatzmessungen sind technisch schwierig und aufwendig, beispielsweise durch Verwendung von radioaktiv markiertem Wasser und Raumkalorimetrie. Bei konstantem Gewicht liegt eine ausgeglichene Bilanz zwischen Energieaufnahme und -verbrauch vor. In dieser Situation ist die Energieaufnahme durch die Messung des Verbrauchs gut zu dokumentieren. Der Energieverbrauch unterliegt allerdings Schwankungen und ist im Zustand der Adipositas anders als in der Phase der Gewichtszunahme oder -abnahme bzw. vor und nach einer Gewichtsveränderung.

Darüber hinaus besteht ein Zusammenhang zwischen Fettzellmasse, hypothalamischer Regulation von Hunger, Sättigung und Energieverbrauch. Zur Erklärung der physiologischen Mechanismen dieses Zusammenhangs wird die „set point“-Theorie herangezogen, die ein regulatives Gleichgewicht zwischen Fettzellmasse, Appetitregulation und Energieverbrauch postuliert. Dabei wird eine Information über die als Fett gespeicherte Energiemenge in Form eines nicht bekannten Signals an das hypothalamische Appetitzentrum („Adipostat“) geleitet, welches dann Hunger- und Sättigungsgefühl steuert. Sind bei-

spielsweise die Fettdepots erschöpft, ist das Signal an den Hypothalamus schwach, was zu einer Stimulation des Appetits und Reduktion des Energieverbrauchs führt. Andererseits bewirkt eine übermäßige Energiespeicherung in Form von Fett ein starkes peripher generiertes Signal, was zur Drosselung des Appetits und zur Steigerung des Energieverbrauchs führt. Das ob-Gen mit dem assoziierten Genprodukt Leptin und das db-Gen, das den Leptinrezeptor generiert, liefern wichtige molekulare Grundlagen in diesem Regulationsprozess (siehe oben).

■ NAHRUNGS-AUFNAHME BEI ADIPOSITAS (ESSEN ÜBERGEWICHTIGE MEHR ALS SCHLANKE?)

Die Nahrungsaufnahme adipöser Patienten ist aufgrund methodischer Probleme schwierig zu erfassen, sodass hierüber nur wenige Informationen vorliegen. Glaubt man den Aussagen zahlreicher Adipöser und den Ergebnissen entsprechender Fragebögen, dann ist die Nahrungszufuhr im Vergleich zu Gesunden nicht erhöht oder sogar geringer. Andererseits zeigen Untersuchungen, dass der Energieumsatz mit zunehmendem Körpergewicht steigt, da auch die stoffwechselaktive Magermasse zunimmt. Daher muss der Übergewichtige eine höhere Energiezufuhr realisieren, um das übermäßige Gewicht erhalten zu können. Denkbar hingegen ist, dass bei einer Untergruppe Adipöser mit Prädisposition zur Adipositas bereits eine durchschnittliche Energiezufuhr die Entwicklung des Übergewichtes auslöst.

■ ENERGIEVERBRAUCH BEI ADIPOSITAS

Bei konstantem Gewicht ist der durchschnittliche tägliche Energieverbrauch bei Adipösen höher als bei Normalgewichtigen. In einer Phase der Gewichtsreduktion nimmt der Energieverbrauch jedoch ab, was durch eine reduzierte Magermasse (z. B. Muskulatur) sowie eine verringerte sympathoadrenerge Aktivität bedingt ist. Auch wenn nach einer Gewichtsreduktion ein normales Körpergewicht erreicht ist und dieses über einen längeren Zeitraum konstant gehalten wird, zeigt sich bei einigen vormals Adipösen noch immer ein verringerter Energieverbrauch. Bei Patienten, die bereits als Säugling oder Kind übergewichtig wurden, kann im Vergleich zu Normalgewichtigen ein geringerer Grundumsatz nachgewiesen werden. Die physiologische Grundlage für den bei gleichem Gewicht und gleicher Nahrungszufuhr unterschiedlichen Energieverbrauch ist völlig unbekannt.

Die *Nonexercise Activity Thermogenesis* (NEAT) ist eine weitere Komponente der Thermogenese, die insbesondere die unwillkürliche oder spontane körperliche Aktivität abbildet und mit der Gewichtsregulation in Verbindung gebracht wird. Dieser Bestandteil der Aktivitätsthermogenese ist nicht durch sportliche Aktivität, sondern durch unwillkürliche Alltagsaktivitäten bedingt, z. B. durch „Zappeln“, spontane Muskelkontraktionen oder den Grad des für die Körperhaltung notwendigen Muskeltonus. NEAT macht in experimentellen Studien etwa zwei Drittel der Steigerung des täglichen Energieumsatzes aus, um in Phasen der Überernährung einer Gewichtszunahme entgegenzuwirken. Die Ausprägung der individuellen Gewichtszunahme korreliert invers mit dem Ausmaß an NEAT. Die molekularen Grundlagen von NEAT sowie der entsprechenden Regulation sind bisher nicht bekannt.

■ LEPTIN BEI GEWÖHNLICHER ADIPOSITAS

Die überwiegende Zahl der Adipösen weist einen erhöhten Leptinspiegel auf, der nicht durch eine gestörte Expression des Leptins beziehungsweise des Leptinrezeptors im Rahmen mutationsbedingter Genomveränderungen erklärt werden kann. Vielmehr wird diese Hyperleptinämie als funktionelle „Leptinresistenz“ diskutiert. In dieses Konzept lassen sich jedoch andere Beobachtungen schwer integrieren, nach denen es Adipöse gibt, die, bezogen auf die Gesamtfettmasse, weniger Leptin exprimieren und einen relativen Leptinmangel haben. Der Mechanismus der Leptinresistenz ist nicht aufgeklärt. Auch die Frage, ob sich die Resistenz durch eine Steigerung des Leptinspiegels oder bei bestimmten Menschen durch die Gabe von Leptin in Kombination mit anderen Substanzen durchbrechen lässt, ist nicht geklärt. Es gibt Hinweise, dass Leptin bei ansteigender Serumkonzentration die Blut-Hirn-Schranke nicht effektiv überwinden kann. Einen weiteren tierexperimentell untermauerten Mechanismus der Leptinresistenz könnte die Expression von Inhibitoren wie SOCS3 und PTP1b darstellen, die in den Signalweg und die Expression des Leptins eingreifen.

FOLGEERKRANKUNGEN DER ADIPOSITAS

(Siehe auch Kap. 416) Die Adipositas ist mit zahlreichen Folgeerkrankungen assoziiert. Adipositas geht mit einer erhöhten Mortalität einher, mit einem um 50–100 % erhöhten Sterberisiko bezogen auf alle Todesursachen im Vergleich zu Normalgewichtigen, zumeist aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen bis hin zu einer erhöhten Malignomrate. Übergewicht und Adipositas zusammen sind in den USA mit einer Zahl von 300.000 Toten pro Jahr der zweithäufigste Grund für vermeidbare Todesfälle. Insbesondere die viszerale Adipositas (siehe oben) ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität belastet. Die Lebenserwartung kann schon bei moderater Adipositas um 2–5 Jahre verkürzt sein, ein 20–30 Jahre alter Mann mit einem BMI von mehr als 45 kg/m² kann um die 13 Lebensjahre verlieren. Es ist anzunehmen, dass das Ausmaß der Schädigung für spezifische Organsysteme durch Suszeptibilitätsgene modifiziert wird, die in der Bevölkerung in wechselnder Ausprägung vorliegen.

■ INSULINRESISTENZ UND DIABETES MELLITUS TYP 2

Hyperinsulinämie und Insulinresistenz liegen bei Adipositas häufig vor und nehmen in ihrem Ausmaß mit steigendem Gewicht zu bzw. mit sinkendem Gewicht wieder ab (Kap. 422). Insbesondere das viszerale Fettverteilungsmuster geht mit einer ausgeprägten Insulinresistenz einher. Die molekularen Mechanismen der adipositasinduzierten Insulinresistenz in Fettgewebe, Muskulatur und Leber sind nicht vollständig aufgeklärt, jedoch werden folgende Faktoren diskutiert: (1) hohe Insulinkonzentrationen im Plasma verursachen eine verringerte Expression des Insulinrezeptors, (2) hohe Plasmakonzentration freier Fettsäuren, die zu einer verminderten Insulinwirkung führen, (3) hohe intrazelluläre Lipidakkumulation mit einem vergleichbaren negativen Effekt auf die Insulinsensitivität und (4) die Expression adipozytärer Zytokine, die die Insulinsensitivität beeinflussen können, wie TNF- α , Interleukin 6, RBP4 sowie die „Adipokine“ Adiponektin und Resistin, die in lipidreichen Adipozyten verändert exprimiert werden und die Insulinwirkung modifizieren. Weitere Mechanismen sind die adipogene Entzündung mit Makrophageninfiltraten in Geweben, wie dem Fettgewebe, und die Induktion einer Stressreaktion des endoplasmatischen Retikulums, die eine zelluläre Insulinresistenz auslösen können. Trotz der immer nachweisbaren Insulinresistenz entwickeln die meisten Adipösen keinen Diabetes mellitus, sodass weitere prädisponierende Faktoren, wie eine gestörte Insulinsekretion, zur Ausbildung des manifesten Diabetes hinzutreten müssen (Kap. 417). Andererseits ist die Adipositas selbst ein schwerwiegender Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus: 80 % der Menschen mit Typ-2-Diabetes sind übergewichtig, und die klinische Erfahrung zeigt, dass selbst eine geringe Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität die Insulinsensitivität und damit den Glukosestoffwechsel signifikant bessern.

■ STÖRUNGEN VON REPRODUKTION UND SEXUALITÄT

Störungen der Sexualität sowie von Funktionen der Reproduktion werden bei adipösen Patienten beiden Geschlechts beobachtet. Beim Mann ist ein adipositasbedingter Hypogonadismus vor allem mit einem gynoiden Fettverteilungsmuster assoziiert. Signifikante Verminderungen des Testosteronspiegels und der SHBG-Konzentration (Sexualhormon-bindendes Globulin) sowie eine steigende Plasmakonzentration von Östrogen, das im Fettgewebe aus Androgenen der Nebenniere gebildet wird (Kap. 411), finden sich bereits bei einer Gewichtszunahme auf über 160 % des Idealgewichtes. Eine Gynäkomastie kann auftreten, während die sekundären Geschlechtsmerkmale des Mannes, Libido, erektile Funktion und Spermatogenese, zumeist auch bei starkem Übergewicht erhalten bleiben.

Bei der Frau geht die Adipositas oft mit Zyklusstörungen einher (Kap. 412), insbesondere, wenn eine androide Fettverteilung vorliegt. Typische hormonelle Befunde sind eine Hyperandrogenämie, ebenfalls eine verringerte SHBG-Konzentration sowie eine veränderte periphere Umwandlung von Androgenen und Östrogenen. Adipöse Frauen mit Oligomenorrhö leiden zumeist am sogenannten Syndrom der polyzystischen Ovarien mit anovulatorischen Zyklen und Hyperandrogenismus. 40 % der Frauen, bei denen ein polyzystisches Ovariesyndrom diagnostiziert wird, sind übergewichtig. Eine Gewichtsreduktion oder eine Behandlung der zumeist gleichzeitig vorliegenden peripheren Insulinresistenz führt oft auch zur Normalisierung des Zyklus. Nicht adipöse Frauen mit einem polyzystischen Ovariesyndrom

weisen ebenfalls sehr oft auch eine periphere Insulinresistenz auf, was auf einen zusätzlichen gewichtsunabhängigen pathogenetischen Zusammenhang zwischen der ovariellen Erkrankung und einem gestörten Glukosestoffwechsel hinweist. Zunehmend weisen Forschungsergebnisse darauf hin, dass beim polyzystischen Ovariesyndrom Adipokine für die Verbindung von Adipositas mit reproduktiver Fehlfunktion eine entscheidende Rolle zukommt. Zu erwähnen ist darüber hinaus das karzinogene Potenzial der Adipositas. Die verstärkte Umwandlung von Androstendion in Östrogen, die besonders bei adipösen, postmenopausalen Frauen mit gynoidem Fettverteilungsmuster auftritt, könnte zur erhöhten Inzidenz von Uteruskarzinomen beitragen.

■ KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN

Aus den Daten der Framingham-Studie ist die Adipositas als unabhängiger Risikofaktor zahlreicher kardiovaskulärer Folgeerkrankungen bekannt. Geschlechtsunabhängig liegt bei Übergewichtigen eine signifikant höhere Inzidenz der koronaren Herzkrankheit, des Schlaganfalls und der Herzinsuffizienz vor. Das viszerale Fettverteilungsmuster ist dabei mit dem höchsten Risiko assoziiert, sodass die Waist-to-hip-Ratio als wesentlicher Prädiktor für das Auftreten kardiovaskulärer Folgen gilt. Von einem weiteren kardiovaskulären Risikoanstieg ist auszugehen, wenn neben der Adipositas zusätzliche, ebenfalls gewichtsunabhängige Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, gestörte Glukosetoleranz beziehungsweise Diabetes mellitus vorliegen. Diese ungünstigen Effekte bezüglich der kardiovaskulären Mortalität können bei Frauen bereits ab einem BMI über 25 beobachtet werden. Insbesondere die viszerale Adipositas führt außerdem zu einem atherogenen Lipidmuster, das durch eine Erhöhung der Low-density-Lipoproteine, der Very-low-density-Lipoproteine und der Triglyzeride bei gleichzeitig niedrigen High-density-Lipoproteinen und erniedrigtem Adiponektinspiegel (ein gefäßprotektives Adipokin) gekennzeichnet ist (Kap. 421). Durch den erhöhten Sympathikotonus kommt es bei der Adipositas zu einer besonderen Form der arteriellen Hypertonie, die durch einen erhöhten peripheren Widerstand, ein gesteigertes Herzzeitvolumen, eine gesteigerte Salzsensitivität und Salzretention charakterisiert ist und auf moderate Gewichtsreduktion blutdrucksenkend anspricht. Auf die Verwendung einer ausreichend großen Manschette zur Blutdruckmessung sei bei Patienten mit Adipositas besonders hingewiesen, da die üblichen Manschettengrößen bei Adipösen oft zu fehlerhaft hohen Messergebnissen führen.

■ PULMONALE ERKRANKUNGEN

Die Adipositas kann zu einer Reihe funktioneller Ventilationsstörungen führen. Dazu gehören insbesondere eine reduzierte Compliance der Thoraxwand mit gesteigerter Atemarbeit, ein erhöhtes Atemminutenvolumen aufgrund einer gesteigerten Stoffwechselrate sowie eine Reduktion der totalen Lungenkapazität und der funktionellen Residualkapazität. Ein ausgeprägtes Übergewicht verursacht zusätzlich oft ein Schlafapnoesyndrom und eine Adipositas-assoziierte Hypoventilation (Adipositas-Hypoventilationssyndrom). Die Schlafapnoe ist zumeist obstruktiv, kann aber auch als zentrale Schlafapnoe oder als Mischform aus beiden imponieren und ist von einer arteriellen Hypertonie begleitet. Die pulmonalen Funktionsparameter, insbesondere das Ausmaß eines Schlafapnoesyndroms lassen sich durch Gewichtsreduktion (10–20 kg), auch in Folge bariatrischer Operationen, oft positiv beeinflussen. Zur Behandlung der Schlafapnoe wird heute zumeist die nächtliche kontinuierliche Überdruckbeatmung eingesetzt.

■ HEPATOBILIÄRE ERKRANKUNG

Adipositas geht regelhaft mit der nicht alkoholischen Leberverfettung einher (NASH), sodass in den Industrieländern Adipositas eine der häufigsten Ursachen von Lebererkrankungen darstellt. Diese fettige Infiltration der Leber kann in einem Teil der Fälle in eine entzündliche nicht alkoholische Steatohepatitis übergehen sowie seltener in eine Zirrhose oder ein hepatozelluläres Karzinom. Üblicherweise bessert sich die Steatose nach Gewichtsverlust infolge konservativer Bemühungen oder nach bariatrischen Operationen. Die Grundlagen für diesen Zusammenhang sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Durch eine gesteigerte biliäre Cholesterinsekretion neigen adipöse Menschen zur Cholezystolithiasis. Dementsprechend ist vor allen die Inzidenz von Cholesteinsteinen deutlich höher (Kap. 369). Liegt das Körpergewicht um 50 % über dem Idealgewicht, ist das Risiko für die Bil-

dung symptomatischer Gallensteine bereits sechsfach erhöht. Allerdings muss bedacht werden, dass eine extreme Gewichtsreduktion das Risiko der Gallensteinbildung weiter erhöht, was auf eine verringerte Bildung löslichkeitsfördernder Phospholipidkomponenten zurückzuführen ist. So ist die durch Fasten ausgelöste Cholezystitis eine Komplikation von radikalen Diäten.

■ KREBSERKRANKUNGEN

Adipositas erhöht das Risiko für bestimmte Krebserkrankungen und kann zudem das Therapieansprechen verringern und zu erhöhter Krebsmortalität führen. Bei adipösen Männern ist die krebserkrankungsbedingte Sterblichkeit erhöht, insbesondere durch Malignome des Ösophagus, Kolon, Rektum, Pankreas, der Leber und Prostata. Adipöse Frauen hingegen weisen eine höhere Sterblichkeit durch Karzinome von Gallenblase und Gallenwegen, Mamma, Endometrium, Zervix und Ovarien auf. Die erhöhte Inzidenz von Malignomen an den weiblichen Reproduktionsorganen wird im Zusammenhang mit der im Fettgewebe verstärkt stattfindenden Umwandlung von Androstendion in Östrogen diskutiert. Als weitere mögliche Ursachen werden Hormone, Wachstumsfaktoren und Zytokine diskutiert, deren Spiegel vom Ernährungsstatus abhängen, namentlich Insulin, Leptin, Adiponectin und IGF-1 sowie die Aktivierung von Signalwegen, die sowohl für Adipositas- und Krebsentstehung Bedeutung haben. Es wird geschätzt, dass in der US-amerikanischen Bevölkerung 14 % der Krebstodesfälle bei Männern und 20 % derer bei Frauen auf Adipositas zurückzuführen sind.

■ KNOCHEN-, GELENK- UND HAUTKRANKHEITEN

Adipositas geht mit einem erhöhten Risiko für Osteoarthritis einher, die zweifellos zum Teil von der zusätzlichen Gewichtsbelastung vermittelt wird, vermutlich aber auch mit der Aktivierung entzündlicher Signalwege zusammenhängt, die eine synoviale Pathologie begünstigen können. Die Prävalenz der Gicht kann ebenfalls erhöht sein (Kap. 395). Eine mit Adipositas zusammenhängende Hauterkrankung ist die Acanthosis nigricans, die sich durch eine Verdunkelung und Verdickung der Hautfalten des Halses, der Ellenbogen und über den dorsalen Interphalangealgelenken manifestiert. Die Akanthosis spiegelt die Schwere der zugrunde liegenden Insulinresistenz wider und schwächt sich mit einem Gewichtsverlust ab. Die Verletzlichkeit der Haut kann insbesondere in Hautfalten erhöht sein, und das Risiko für Pilz- und Hefeinfektionen ist somit erhöht. Auch die venöse Stase ist bei Adipositas erhöht.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

ALBERTI KG, ZIMMET P, SHAW J: The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 366:1059–62, 2005

HASLAM DW, JAMES WPT: Obesity. *Lancet* 366:1197–1209, 2005

NG M, FLEMING T, ROBINSON M et al: Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 384:766–81, 2014

ROBERT KOCH-INSTITUT (RKI): Übergewicht und Adipositas. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“. 2014