

Pathophysiologie der Adipositas: Moleküle, Mechanismen, Modelle

K. G. Hofbauer

Adipositas als medizinisches Problem

Zur Definition und Einteilung der Fettleibigkeit verwendet man den Körpermassenindex, auch bekannt unter seiner englischen Bezeichnung Body Mass Index (BMI), der einen für die Körpergrösse korrigierten Gewichtsparameter darstellt und sich aus Körpermasse in kg dividiert durch Körpergrösse in m zum Quadrat (kg/m^2) errechnet. Ein BMI bis 25 gilt als normal, zwischen 25 und 30 spricht man von Übergewicht, über 30 von Fettsucht oder Adipositas. Nach diesen Kriterien liegt die Prävalenz von Adipositas in den meisten Industrieländern zwischen 10 und 20% [1].

Während Adipositas früher hauptsächlich als ein kosmetisches Problem angesehen wurde, hat man in den letzten Jahren weitgehend akzeptiert, dass es sich dabei auch um ein medizinisches Problem handelt. Diese Ansicht basiert vor allem auf epidemiologischen Studien an grossen Kollektiven, bei denen sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und dem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ergab. Dementsprechend sind vermehrte Anstrengungen bei Prävention und Therapie der Fettleibigkeit erforderlich, um die Entstehung von Folgeerkrankungen zu verhindern [2]. Neue Erkenntnisse zur Physiologie und Pathophysiologie des Energiehaushalts haben dazu zahlreiche Ansatzpunkte geliefert, von denen die wichtigsten in dieser Übersichtsarbeit vorgestellt werden sollen.

Pathophysiologie der Adipositas: Genetik und Umwelt

Die Grösse der Fettspeicher des Organismus wird durch das Gleichgewicht von Energiezufuhr und Energieverbrauch bestimmt. Auch kleine Unterschiede zwischen diesen beiden Parametern führen über längere Zeit zu deutlichen Veränderungen im Körpergewicht. Wahrscheinlich sind sowohl eine erhöhte Energiezufuhr durch die hohe Verfügbarkeit kalorienreicher Nahrungsmittel als auch ein verminderter Energieverbrauch durch mangelnde körperliche Aktivität für die ausgeprägte Zunahme von Übergewicht und Fettleibigkeit in

den Industrieländern verantwortlich. Während man früher davon ausging, dass Über- und Fehlernährung die wichtigsten Komponenten bei der Entstehung von Adipositas darstellen, wird heute dem Bewegungsmangel mehr Bedeutung zugemessen [3].

Besonders bedenklich ist die ungebrochen steigende Tendenz der Prävalenz von Adipositas, vor allem auch bei Kindern und Jugendlichen. Schon diese Tatsache zeigt, dass Umweltfaktoren für diese Entwicklung verantwortlich sein müssen, da sich die genetische Basis in einem so kurzen Zeitraum nicht wesentlich geändert haben kann.

Es ist allerdings davon auszugehen, dass ein Teil der Bevölkerung eine durch verschiedene Gene, also multigen, bedingte Prädisposition aufweist, die unter den entsprechenden Umweltbedingungen eine besondere Anfälligkeit für die Entwicklung einer Adipositas verursacht (Abb. 1). Die Gene, die dieser Veranlagung zugrunde liegen, sind noch nicht identifiziert worden. Hingegen sind mehrere klinische Beobachtungen von Patienten bekannt, deren Adipositas auf einer Einzelgenmutation beruht. Auch wenn diese seltenen monogenen Formen von klinischer Adipositas nicht die Pathogenese der Fettsucht bei der Mehrzahl adipöser Patienten widerspiegeln, tragen sie zusammen mit experimentellen Studien an genetisch gleichartig veränderten Tieren wesentlich zu einem besseren Verständnis der an der Regulation des Energiehaushalts beteiligten molekularen Mechanismen bei [4].

Regulation der Nahrungsaufnahme: pathogenetische Ansatzpunkte

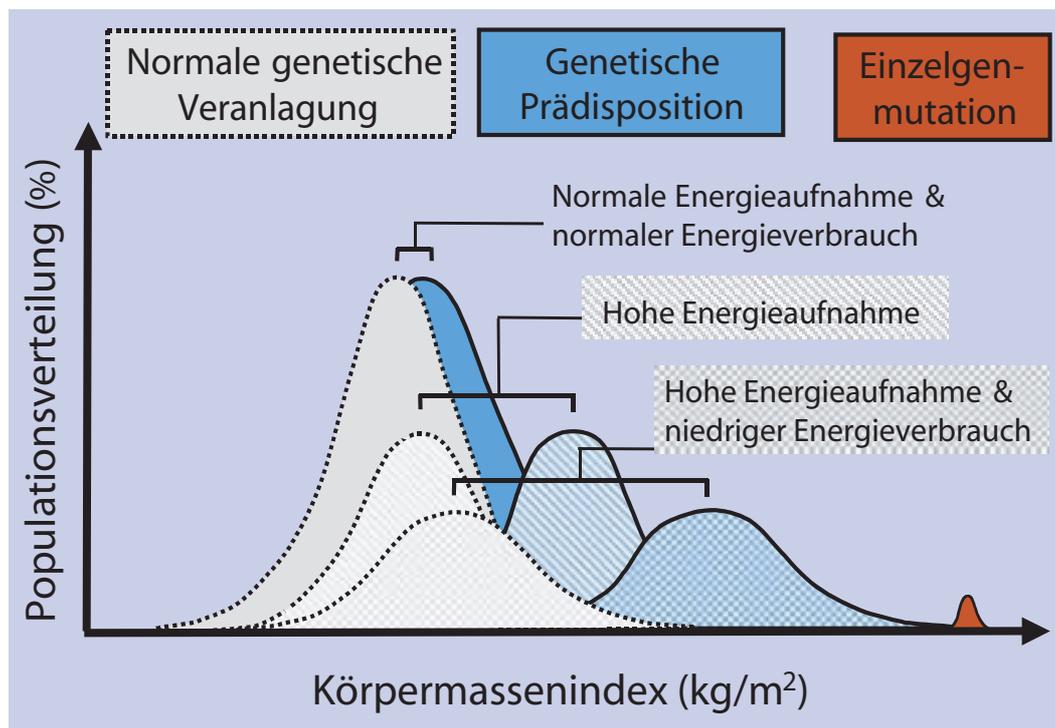
Seit langem kennt man verschiedene Mechanismen, die während und nach der Einnahme einer Mahlzeit ein Sättigungsgefühl erzeugen. Dabei handelt es sich um neural vermittelte Signale wie Magendehnung oder um humoral vermittelte Signale durch lokal in der Wand des Magen-Darm-Trakts gebildete Hormone wie Cholezystokinin oder Enterostatin. Diese Substanzen beeinflussen über periphere oder zentrale Rezeptoren Neurone im Hirnstamm

Lehrstuhl für Angewandte
Pharmakologie, Biozentrum/
Pharmazentrum, Universität Basel

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Karl G. Hofbauer
Biozentrum/Pharmazentrum
Klingelbergstrasse 50–70
CH-4056 Basel

karl.hofbauer@unibas.ch

Abbildung 1. Populationsverteilung des Körpermassenindex in Abhängigkeit von genetischer Veranlagung und Umwelteinflüssen. Sind Energieaufnahme und -verbrauch im Normbereich, wirkt sich eine genetische Prädisposition zu Adipositas kaum auf das Körpergewicht aus. Ist die Energieaufnahme aber hoch, zeigt sich bei genetisch prädisponierten Personen eine deutlichere Gewichtszunahme als bei solchen mit einer normalen genetischen Veranlagung. Diese Unterschiede werden bei zusätzlich erniedrigtem Energieverbrauch noch deutlicher. Bei den seltenen Fällen monogenetischer Störungen entwickelt sich weitgehend unabhängig von Umweltfaktoren eine massive Erhöhung der Körpermasse.



und führen damit zur Beendigung der Nahrungsaufnahme. Diese Kurzzeitregulation des Appetits steuert Grösse und Dauer einer Mahlzeit, und bewirkt damit eine Begrenzung der Kalorienzufuhr. Für die Langzeitregulation ist es aber wichtig, das Essverhalten auf die Energiereserven des Organismus abzustimmen, was eine Information der entsprechenden Zentren im Gehirn über den Bestand an Fettgewebe erfordert. Dass es solche Signale aus der Peripherie an das Zentralnervensystem tatsächlich gibt, wurde schon vor längerer Zeit in Parabiose-Versuchen an genetisch adipösen Mäusen, den sogenannten *ob/ob*-Mäusen, gezeigt. Wenn der Kreislauf solcher adipöser Mäuse mit dem gesunder Kontrolltiere verbunden wurde, kam es zu einer Gewichtsabnahme der adipösen Tiere, woraus die Existenz eines zirkulierenden Schlankheitsfaktors postuliert wurde [5].

Leptinmangel und Tiermodelle der Adipositas

Die Identität des hypothetischen Schlankheitsfaktors wurde erst vor wenigen Jahren aufgeklärt, als gezeigt werden konnte, dass die Expression des sogenannten *ob*-Gens (*ob* von englisch *obesity* für Adipositas) im Fettgewebe zur Synthese eines Proteins mit 133 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 16000 führt. Dieses Protein, das wegen seiner schlankmachenden Wirkung Leptin (altgriechisch *leptos* für schlank) genannt wurde, fehlt nun bei den oben erwähnten *ob/ob*-Mäusen,

weil sie wegen einer Spontanmutation des *ob*-Gens kein aktives Leptin synthetisieren können. Das gestörte Fressverhalten dieser Mäuse und die daraus resultierende Fettsucht kann durch Substitution mit exogenem Leptin normalisiert werden [3, 5].

Schon bald nach der Entdeckung von Leptin wurde offensichtlich, dass dieses Hormon nicht nur den Appetit senkt, sondern auch andere Wirkungen hat, zu denen insbesondere die Beeinflussung endokriner Systeme, die Steuerung der sexuellen Reifung und der Reproduktionsfähigkeit sowie die Regulation des Energieverbrauchs gehören. Leptin scheint somit neben dem Fressverhalten auch noch andere wichtige Körperfunktionen den jeweils vorhandenen Energiereserven anzupassen. Bei hohem Bestand an Körperfett steigt die Leptinkonzentration im Plasma an, führt zu einer Hemmung des Appetits und verhindert damit eine weitere Energiezufuhr. Bei geringem Bestand an Körperfett signalisieren niedrige Leptinkonzentrationen einen Energiemangel, der nicht nur zu einem gesteigerten Appetit, sondern auch zu einer reversiblen Aufhebung der Reproduktionsfähigkeit führt, um damit den Energieverbrauch für nicht lebensnotwendige Funktionen zu vermeiden. Auch die Funktionsfähigkeit des Immunsystems könnte über Leptin an die Grösse der Fettspeicher gebunden sein, was die verminderte Immunabwehr bei chronischem Nahrungsmangel erklären könnte. Es ist daher denkbar, dass die Rolle von Leptin im Laufe der Evolution eher die eines Hungerhormons als die eines Sättigungshormons war [3, 5].

Leptinresistenz bei klinischer Adipositas

Schon bald nach der ersten Beschreibung eines genetisch bedingten Leptinmangels als Ursache der Adipositas von *ob/ob*-Mäusen wurden entsprechende Mutationen am Menschen beschrieben. Bei diesen seltenen Fällen von erblichem Leptinmangel handelt es sich um Patienten, die schon im Kindesalter an unstillbarem Hunger und ausgeprägter Adipositas leiden. Wie an leptindefizienten Mäusen können auch bei diesen Patienten die Symptome durch die Zufuhr von exogenem Leptin gebessert werden. Dementsprechend hoch waren die Erwartungen, die sich an Leptingabe als Therapie der üblichen, nicht genetisch bedingten Adipositas knüpften. Die Ergebnisse der ersten klinischen Studie mit rekombinantem humanen Leptin waren aber enttäuschend. Nennenswerte Wirkungen auf das Körpergewicht zeigten sich erst nach hohen Dosen, und selbst dann waren die Effekte von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Die Situation bei der nicht genetisch bedingten Adipositas ist allerdings insofern nicht mit der bei erblichem Leptin-

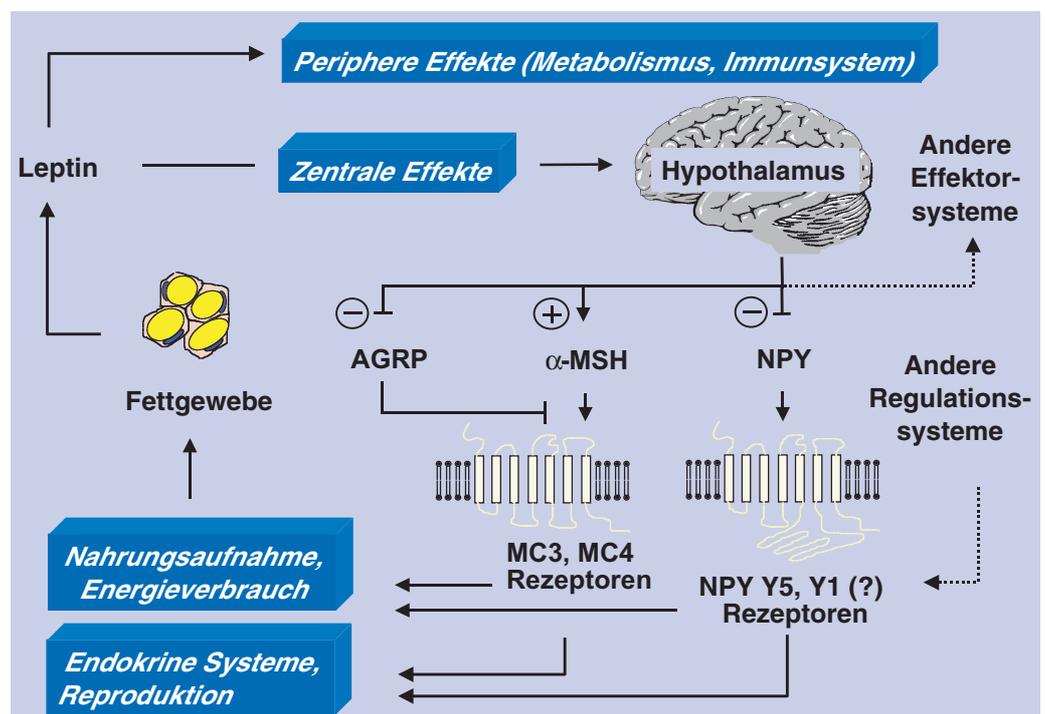
mangel zu vergleichen, als hierbei die hohen Bestände an Körperfett mit erhöhten Leptinkonzentrationen im Plasma einhergehen. Es stellt sich daher eher die Frage, warum bei diesen Patienten die Nahrungsaufnahme vor Therapiebeginn trotz der hohen Ausgangswerte von Leptin nicht normal war. Das könnte darauf hindeuten, dass sich bei diesen Patienten als Folge chronisch erhöhter Leptinproduktion eine Leptinresistenz entwickelt hat, die auch durch Gabe hoher Dosen exogenen Leptins nicht zu überwinden war [3, 5].

Neuropeptide als pathogenetische Faktoren der Adipositas

Leptin wirkt an spezifischen Rezeptoren im Hypothalamus, deren Aktivierung andere zentrale Mediatoren beeinflusst, die für die Nahrungsaufnahme wichtig sind. Dabei führt Leptin einerseits zu einer Hemmung der Bildung von appetitstimulierenden Substanzen wie Neuropeptid Y (NPY), andererseits zu einer Stimula-

Abbildung 2.

Langzeitregulation des Bestands an Fettgewebe durch verschiedene hormonale Mechanismen. Leptin wird im Fettgewebe abhängig von Adipozytenzahl und -grösse synthetisiert und ins Blut freigesetzt. Zirkulierendes Leptin erreicht verschiedene periphere Organe und tritt über die Blut-Hirnschranke ins Zentralnervensystem ein. Dort bewirkt es über die Stimulation spezifischer Rezeptoren im Hypothalamus eine verminderte Bildung appetitsteigernder Peptide wie Neuropeptid-Y (NPY) und Agouti-Related-Protein (AGRP) sowie eine erhöhte Bildung appetithemmender Peptide wie des α -Melanozyten-stimulierenden Hormons (α -MSH). Diese Peptide beeinflussen über ihre Wirkung an verschiedenen Rezeptorsubtypen Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch sowie verschiedene endokrine Funktionen, wozu auch die Reproduktionsfähigkeit zählt. Genauso wie Leptin auch über andere Effektorsysteme wirken kann, werden NPY und α -MSH auch von anderen Regulationssystemen gesteuert, was zu einer komplexen Vernetzung dieser Mediatoren führt.



tion der Bildung von appetithemmenden Substanzen wie α -Melanozyten-stimulierendem Hormon (α -MSH) (Abb. 2).

Neuropeptid Y

NPY ist einer der stärksten bekannten appetit-auslösenden Faktoren. Akute Applikation von NPY in die Hirnventrikel oder direkt in den Hypothalamus erhöht die Futtermittelaufnahme von Ratten oder Mäusen um ein Vielfaches. Chronische zentrale Applikation über mehrere Tage führt zu erhöhtem Körpergewicht sowie gesteigerten Plasmakonzentrationen von Insulin, Kortikosteron und Triglyzeriden, also einem Zustand, der dem klinischen Adipositas-Syndrom entspricht [6]. Um so überraschender war die Beobachtung, dass Mäuse, an denen durch einen genetischen Eingriff die NPY-Synthese blockiert war (sogenannte NPY-Knockout-Mäuse), keinen auffälligen Phänotyp zeigten. Nur wenn dieser genetische Eingriff an Leptin-defizienten *ob/ob*-Mäusen vorgenommen wurde, stieg deren Körpergewicht weniger stark an. Dieser Befund zeigt, dass in *ob/ob*-

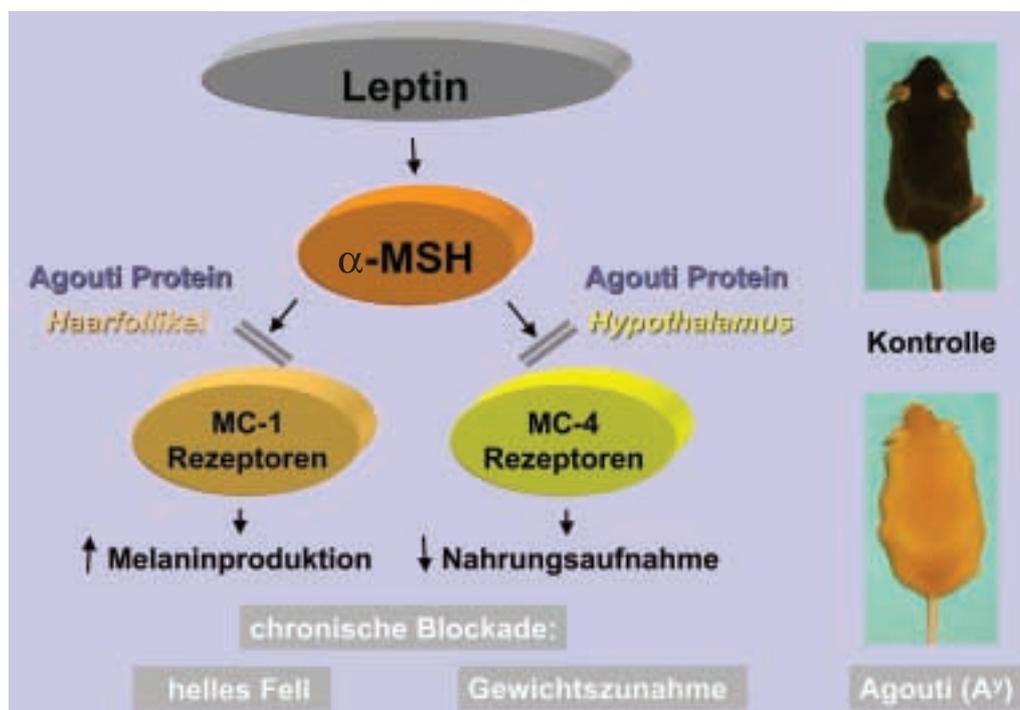
Mäusen eine erhöhte NPY-Aktivität zum Teil für die gesteigerte Nahrungsaufnahme mitverantwortlich ist. Da aber ausser in diesem extremen Adipositasmodell in keinem anderen experimentellen Fall ein solcher Einfluss von NPY-Knockout gezeigt werden konnte, liegt die Annahme nahe, dass endogenes NPY nur unter bestimmten Umständen die Nahrungsaufnahme beeinflusst. Es ist allerdings nicht auszuschliessen, dass das Fehlen von NPY in Knockout-Mäusen durch andere Mechanismen kompensiert werden kann, so dass sein Fehlen sich nicht auswirkt, obwohl es unter normalen Verhältnissen eine wichtige Rolle spielt. Akute und chronische Experimente mit Antagonisten von NPY in verschiedenen Tiermodellen könnten im Prinzip über diese Frage Aufschluss geben, aber erbrachten bisher keine schlüssigen Resultate [6].

Melanocortin

Im Gegensatz zu NPY scheint ein anderes, Leptin nachgeschaltetes Hormon immer grössere Bedeutung zu gewinnen. Dabei handelt es sich

Abbildung 3.

Molekulare Mechanismen bei der Pathogenese der Adipositas an Agouti(A^y)-Mäusen. Leptin erhöht die Produktion von α -Melanozyten-stimulierendem Hormon (α -MSH), das an verschiedenen Rezeptorsubtypen wirkt. In der Haut stimuliert α -MSH Melanocortin(MC)-1-Rezeptoren, die eine erhöhte Melaninproduktion vermitteln, was über längere Zeit zu einer dunklen Fellfarbe führt. Im Hypothalamus stimuliert α -MSH MC-4-Rezeptoren, die eine Senkung der Futtermittelaufnahme vermitteln, was langfristig zu einer Körpergewichtsabnahme führt. Ein unter physiologischen Bedingungen – also nomotop – nur in der Haut gebildeter endogener Hemmstoff, das sogenannte Agouti-Protein, blockiert die Wirkung von α -MSH an MC-1-Rezeptoren und führt damit langfristig zu heller Fellfarbe. Wird das Agouti-Gen aufgrund einer Mutation auch im Hypothalamus – also ektop – exprimiert, bewirkt es dort ebenfalls eine Blockade von α -MSH, was langfristig zu einer Gewichtszunahme führt. Dem Bild der Adipositas bei Agouti(A^y)-Mäusen liegt also eine nomotope und ektope Überexpression des Agouti-Gens zugrunde. In der Abbildung zeigen die schwarzen Pfeile die normalen Abläufe, die grauen Doppelstriche deuten die Blockade durch Agouti-Protein und die grauen Textboxen die daraus resultierenden Veränderungen an.



um das aus der Vorstufe Pro-Opiomelanocortin (POMC) stammende α -MSH. Dieses Peptid senkt über eine Wirkung an spezifischen Rezeptoren vom Melanocortin-4-Subtyp den Appetit und damit langfristig das Körpergewicht (Abb. 2). Auch hier ist eine spontane Mutation an adipösen Mäusen, bei der ein endogener Inhibitor, das sogenannte Agouti-Protein, überexprimiert wird, bekannt. Dieses Agouti-Protein wird normalerweise – also nomotop – nur in der Haut produziert, wo es durch Blockade der Wirkung von α -MSH an Melanocortin-1-Rezeptoren die Melaninbildung verhindert und zu einer hellen Fellfarbe führt (Abb. 3). Wenn dieses Protein aufgrund einer Mutation auch im Hypothalamus – also ektop – produziert wird, führt es dort ebenfalls zu einer Hemmung der α -MSH-Wirkung und damit zu einer Blockade dessen appetithemmender Wirkung. Das erklärt das gleichzeitige Auftreten von heller Fellfarbe und Adipositas an den sogenannten Agouti(A^y)-Mäusen, die seit mehr als einem Jahrhundert in der Literatur bekannt sind, deren Pathophysiologie aber erst vor wenigen Jahren aufgeklärt wurde (Abb. 3) [7].

Die ursprünglichen Beobachtungen an Agouti (A^y)-Mäusen wurden von weiteren Untersuchungen an transgenen und Knockout-Mäusen gefolgt, die übereinstimmende Resultate zeigten. Fehlt entweder die Vorstufe von α -MSH, das POMC, oder α -MSH selbst, wird wegen Wegfalls der appetithemmenden Wirkung dieses Peptids eine Adipositas ausgelöst. Dasselbe gilt, wenn die Rezeptoren, die die Wirkung von α -MSH vermitteln, fehlen. Auch ein endogener Inhibitor an zentralen Rezeptoren, das sogenannte Agouti-Related-Protein (AGRP) reguliert unter physiologischen Bedingungen die Aktivität dieses Systems. Die erhöhte Expression dieses Inhibitors bewirkt dementsprechend über eine Blockade der Wirkung von α -MSH eine Körpergewichtszunahme (Abb. 2) [7].

Auch in diesem Regulationssystem wurden in den letzten Jahren genetische Varianten am Menschen beschrieben, die sich direkt mit den spontanen oder künstlichen genetischen Störungen an Mäusen vergleichen lassen. So gibt es am Menschen eine Mutation von POMC, die mit schwerer frühkindlicher Adipositas, Nebennierenrindeninsuffizienz und roter Haarfarbe, also mangelnder Melaninproduktion, einhergeht. Häufiger lassen sich klinisch Mutationen am Melanocortinrezeptoren feststellen, die wie im Tiermodell auch am Menschen zu Adipositas führen. Dabei handelt es sich mit einer Prävalenz von 2 bis 4% aller Fälle morbider Adipositas um die häufigsten bisher bekannten Einzelgenmutationen bei Adipositas am Menschen [4].

Andere Mediatoren

NPY und α -MSH beeinflussen weitere Substanzen im Zentralnervensystem, die ihrerseits wiederum den Appetit und andere zentralnervöse Funktionen steuern. Dazu gehören appetitsteigernde Faktoren wie die sogenannten Orexine und Melanin-konzentrierendes Hormon, die damit auch in die Regulation durch Leptin eingebunden sind. Andere Mediatoren hingegen scheinen ganz oder teilweise unabhängig von Leptin, NPY oder α -MSH zu sein. Dazu gehört zum Beispiel Serotonin, dessen Einfluss auf die Nahrungsaufnahme wahrscheinlich über den 5-HT_{2c}-Rezeptorsubtyp vermittelt wird. Aber auch NPY und α -MSH werden nicht nur von Leptin, sondern auch von anderen Faktoren beeinflusst. So wirkt Ghrelin, ein Wachstumshormon freisetzendes Peptid, zumindest teilweise über eine Aktivierung von NPY appetitstimulierend. Auch zu allen diesen Mediatoren liegen Untersuchungen an verschiedenen Tiermodellen vor, und es gibt erste Hinweise für ihre mögliche klinische Bedeutung [3].

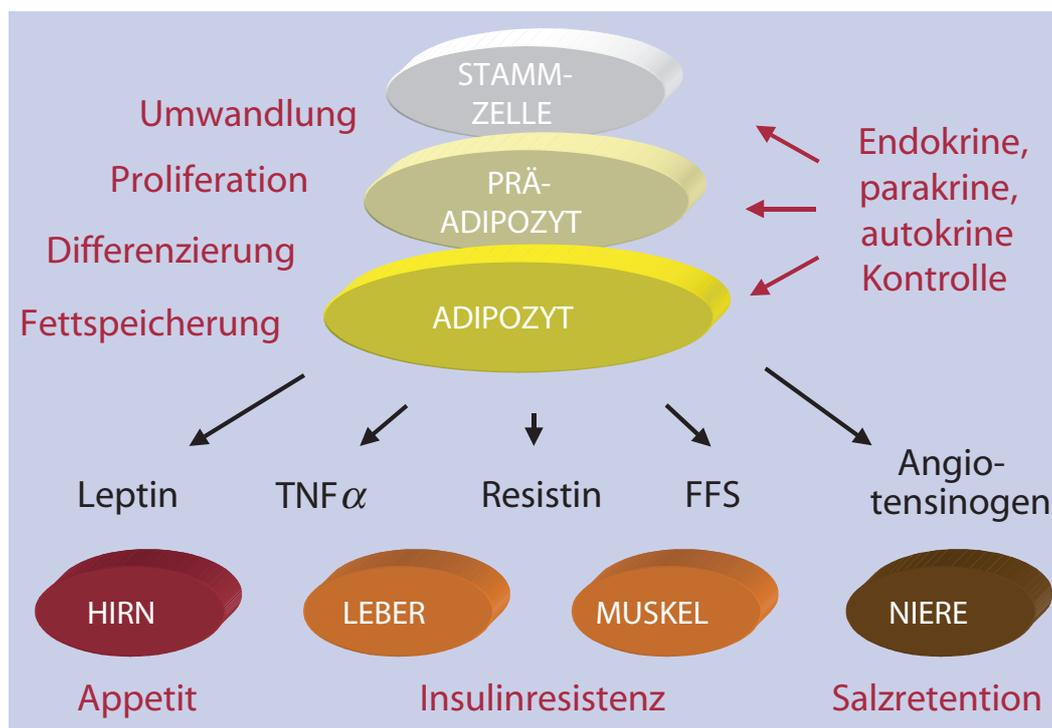
Regulation der Fettspeicherung: Fettgewebe als endokrines Organ

Wegen ihrer hohen Energiedichte sind die im Fettgewebe gelagerten Triglyzeride sehr effiziente Energiespeicher. Die Möglichkeit, viele Kalorien bei einem geringen Gewichtsaufwand mitzuführen, war im Laufe der Evolution wahrscheinlich ein klarer Überlebensvorteil. Heute stellt sich jedoch die hohe Energiedichte von Körperfett eher als therapeutisches Problem dar, insofern als bei einer geplanten Gewichtsabnahme viele Kalorien eingespart werden müssen, um einen nennenswerten Gewichtsverlust zu erzielen.

Die Umwandlung von mesenchymalen Stammzellen in Präadipozyten und deren nachfolgende Proliferation und Differenzierung wird durch verschiedene endokrine, parakrine und autokrine Faktoren reguliert (Abb. 4). Durch selektive genetische Manipulation der beteiligten molekularen Mechanismen kann an Mäusen das Fettgewebe nahezu vollständig eliminiert werden. So entstehen durch Ausschaltung von High-Mobility-Group-IC-Protein fettarme Mäuse, die vor dem Auftreten einer Diät-induzierten ebenso wie vor genetisch bedingter Adipositas geschützt sind. Ein anderer, auch am Menschen wichtiger Mechanismus bei der Entstehung von Fettgewebe läuft über die Aktivierung des sogenannten Peroxisomen-Proliferationsaktivator-Rezeptors γ (PPAR γ). Da die antidiabetische Wirkung der Thiazolidindione

Abbildung 4.

Bildung und Funktion von Fettgewebe. Aus der Umwandlung von mesenchymalen Stammzellen entstehen Präadipozyten, die sich nach einer Phase der Proliferation zu Adipozyten differenzieren. Diese einzelnen Schritte stehen unter Kontrolle verschiedener endokriner, parakriner und autokriner Faktoren. Die Aufgabe reifer Adipozyten besteht nicht nur in der Fettspeicherung sondern auch in der Bildung und Freisetzung verschiedener Mediatoren. Neben Leptin gehören dazu auch Tumornekrose-Faktor- α (TNF α), Resistin, freie Fettsäuren (FFS) und Angiotensinogen. Damit kann das Fettgewebe die Funktion anderer Organe unter physiologischen und pathologischen Bedingungen beeinflussen.



(Glitazone) über die Aktivierung dieses Rezeptors erfolgt, gehört eine Zunahme von Fettgewebe und Körpergewicht zu ihren häufigsten Nebenwirkungen.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass Fettgewebe nicht nur für die Speicherung von Triglyzeriden wichtig ist, sondern verschiedene endokrine, parakrine und autokrine Funktionen hat (Abb. 4). Neben der bereits geschilderten Bildung von Leptin gehören dazu die von Tumornekrose-Faktor- α (TNF α) und die eines erst vor kurzem erstmals beschriebenen Faktors, Resistin, der ebenso wie TNF α an der Entstehung von Insulinresistenz beteiligt sein soll. Diese Befunde bedürfen allerdings der Bestätigung, und Speziesunterschiede zwischen Maus und Mensch könnten die klinische Bedeutung dieser Faktoren relativieren.

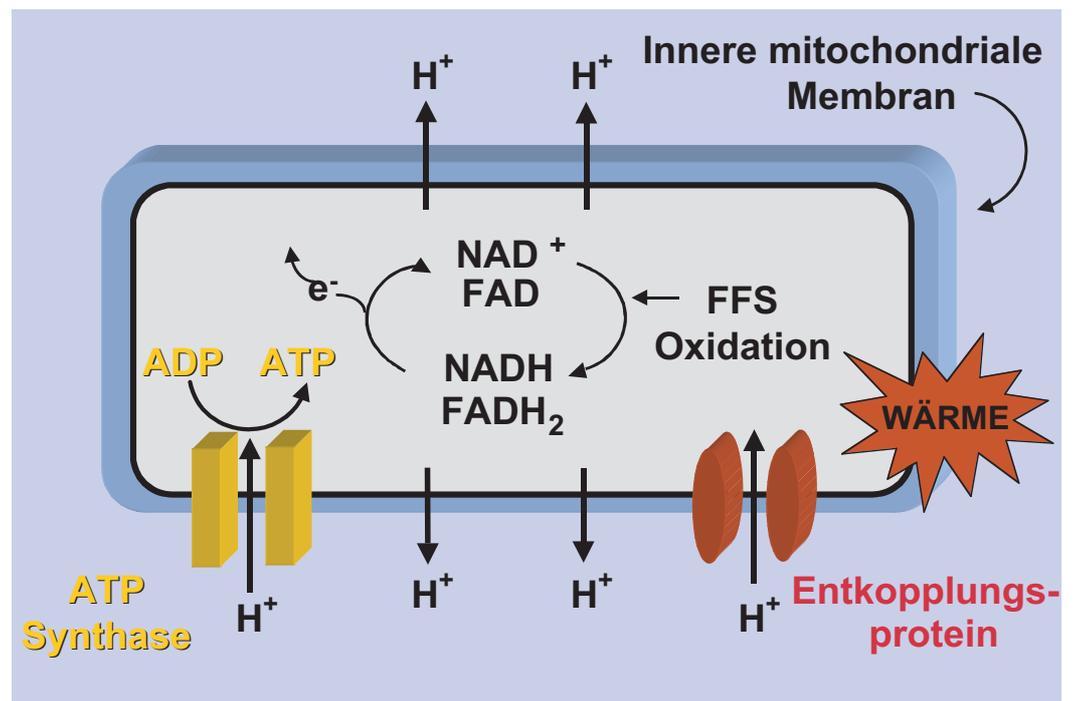
Fettgewebe ist nach der Leber auch ein wichtiger Ort der Produktion von Angiotensinogen, der Vorstufe von Angiotensin II. Eine vermehrte Produktion dieses Proteins könnte sowohl die Blutdruckregulation als auch die Nierenfunktion beeinflussen, aber ein schlüssiger Nachweis einer solchen Rolle bei Adipositas konnte bis jetzt nicht erbracht werden. Eine wichtige metabolische Rolle spielen hingegen sicherlich die aus dem Fettgewebe stammenden freien Fettsäuren. Diese Beispiele zeigen, wie ein erhöhter Bestand von Körperfettgewebe über die Dysregulation kardiovaskulärer, metabolischer und endokriner Systeme zu einer gesteigerten Morbidität und Mortalität beitragen könnte [8].

Regulation des Energieverbrauchs: neue Entkopplungsproteine

Der Energieverbrauch des Organismus setzt sich aus drei Komponenten zusammen: dem basalen Energieverbrauch, der für die Aufrechterhaltung von Zell- und Organfunktionen notwendig ist, und von Alter, Geschlecht sowie genetischen Faktoren beeinflusst wird; dem Energieverbrauch für körperliche Aktivität, der in sehr weiten Bereichen schwanken kann; und schliesslich dem Energieverbrauch für Wärmeproduktion, bei dem die thermischen Effekte der Nahrung wie die Erfordernisse der Temperaturregulation zu berücksichtigen sind.

In den letzten Jahren wurden bemerkenswerte Fortschritte bei der Analyse der Thermogenese erzielt. Labortiere wie Ratten und Mäuse haben neben dem weissen auch noch braunes Fettgewebe, das reich an Mitochondrien ist und zur Temperaturregulation beiträgt. Diese Aktivität wird durch das sogenannte Entkopplungsprotein 1 (uncoupling protein 1, UCP 1) ermöglicht und vom sympathischen Nervensystem über β -3-Rezeptoren gesteuert (Abb. 5). Beim Menschen ist diese Art von Fettgewebe normalerweise nur im Fetalstadium vorhanden. Sein Wiederauftreten an Erwachsenen unter pathologischen Bedingungen wie beim Phäochromozytom zeigt aber, dass auch am Menschen bei chronischer Stimulation des sympathischen Nervensystems eine Bildung von braunen Fettzellen stattfinden kann.

Abbildung 5.
Thermogenetische Funktion von Mitochondrien. Die Oxidation von Substraten wie freien Fettsäuren (FFS) in Mitochondrien führt zur Entstehung eines Protonen- oder Wasserstoffionen- (H^+)-Gradienten über die innere Mitochondrialmembran. Dieser Gradient kann einerseits zur ATP-Produktion durch die ATP-Synthase, andererseits zur Wärme-Produktion durch Entkopplungsproteine verwendet werden. Wird mehr Wärme produziert, entsteht weniger ATP, wodurch Entkopplungsproteine indirekt auch ATP-abhängige Prozesse beeinflussen können.



Während normalerweise Entkopplungsprotein 1 wegen des Fehlens von braunem Fettgewebe klinisch nicht von Bedeutung ist, wurden vor kurzem zwei neue Entkopplungsproteine beschrieben, die auch am erwachsenen Menschen in verschiedenen Geweben vorkommen. UCP 2 ist im gesamten Organismus verbreitet, während UCP 3 hauptsächlich, wenn nicht ausschliesslich in der Skelettmuskulatur anzutreffen ist. Die molekularen Eigenschaften dieser Proteine und ihre Lokalisation sind aber allein kein sicherer Hinweis auf eine physiologische Rolle bei der Thermogenese. So scheint UCP 2 über eine Verminderung der intrazellulären ATP-Konzentration in den β -Zellen des endokrinen Pankreas die Insulinsekretion zu senken. Ob UCP 3 aufgrund seiner Lokalisation im Muskel eine Rolle bei der Thermoregulation am Menschen spielt, ist offen. Allerdings wurde gezeigt, dass dieses Protein bei Hunger vermehrt exprimiert wird, was den Erwartungen an ein thermogenetisches Prinzip nicht entspricht, da unter diesen Umständen der Energieverbrauch eher reduziert sein sollte [9].

Pathophysiologische Mechanismen als therapeutische Ansatzpunkte

Die in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnisse haben die Vorstellungen über die Regulation des Energiehaushalts wesentlich verändert. Mit der Beschreibung von Leptin wurde es möglich, die Langzeitregulation der

Körperfett-speicher und die Abstimmung der Nahrungsaufnahme auf die Energiereserven besser zu verstehen. Es ist wahrscheinlich, dass die Regulation des Appetits nur Teil eines grösseren Regulationskreises ist, der auch die Anpassung anderer Körperfunktionen an die verfügbare Energie beinhaltet. Dabei ist einerseits die Fortpflanzungsfähigkeit, andererseits anscheinend auch die Funktion des Immunsystems an die Menge des Körperfetts gekoppelt.

Aus dem Tierexperiment gibt es zahlreiche Hinweise auf eine enge Beziehung zwischen der Regulation von Energiezufuhr und -verbrauch. Mehrere zentrale Mediatoren beeinflussen gleichzeitig beide Grössen gegenläufig, was zu einer effizienten Einlagerung oder Mobilisierung von Energiereserven führt. Wie sehr das auch auf den Menschen zutrifft, ist derzeit noch nicht klar. Es ist wahrscheinlich, dass der Mensch aufgrund seiner Körpergrösse und seines Stoffwechsels weniger stark auf eine präzise Kontrolle der Energiereserven angewiesen ist als kleine Labortiere wie Maus und Ratte. Trotzdem ist es bemerkenswert, wieviele der im Tiermodell beschriebenen Regulationssysteme des Energiehaushalts sich auch am Menschen als wichtig herausstellten. Damit besteht eine gute Grundlage für praxisrelevante Ergebnisse aus der experimentellen Forschung, die für ein besseres Verständnis der Pathophysiologie, vor allem aber auch für die Entwicklung neuer wirksamer und verträglicher Medikamente wesentlich sind [10].

Quintessenz

- Für die zunehmende Prävalenz von Übergewicht und Adipositas (Körpermassenindex oder BMI $>30 \text{ kg/m}^2$) in den Industrieländern scheinen vor allem Umwelteinflüsse wie das Überangebot an kalorienreicher Nahrung und der Mangel an körperlicher Aktivität verantwortlich zu sein. Eine genetische Prädisposition spielt aber ebenfalls eine wichtige Rolle, weil sie die pathogenetische Auswirkung dieser exogenen Faktoren verstärkt.
- Die seltenen monogenen Formen von klinischer Adipositas sind nicht repräsentativ für die Pathogenese der Fettsucht bei der Mehrheit adipöser Individuen, aber illustrieren eindrücklich die Bedeutung bestimmter molekularer Mechanismen in der Regulation des Energiehaushalts. An Labor-tieren mit Spontanmutationen oder gezielten genetischen Eingriffen (z.B. sogenannten transgenen oder Gen-knockout-Mäusen) können diese Krankheitsbilder reproduziert und die zugrundeliegenden Mechanismen experimentell analysiert werden.
- In den letzten Jahren wurden in klinischen und experimentellen Studien mehrere Faktoren gefunden, die eine wesentliche Rolle in der Physiologie und Pathophysiologie des Energiehaushalts spielen. Dazu gehört Leptin, ein im Fettgewebe gebildetes Protein, das die Information über den Bestand der Energiereserven an das Zentralnervensystem weiterleitet. Leptin und seine nachgeschalteten Mechanismen, wie α -Melanozyten-stimulieren-des Hormon oder Neuropeptid Y, scheinen Teil eines Langzeitregulations-systems zu sein, das nicht nur die Nahrungsaufnahme, sondern auch andere Körperfunktionen, darunter verschiedene hormonale Systeme und die Reproduktionsfähigkeit, den bestehenden Energiereserven anpasst.
- Zusätzlich zu diesen zentralen Mechanismen der Regulation des Energiehaushalts wurden auch neue periphere Mechanismen entdeckt. Dazu gehören Entkopplungsproteine, die die Thermogenese, aber auch ATP-abhängige Mechanismen, wie die Insulinsekretion, beeinflussen könnten.
- Andere kürzlich erhobene Befunde zeigen, dass das Fettgewebe nicht nur die Aufgabe eines Energiespeichers hat, sondern auch als endokrines Organ angesehen werden muss. So kann sich eine chronisch erhöhte Fettmasse über die Dysregulation von metabolischen, endokrinen und kardiovaskulären Funktionen langfristig als Risikofaktor für erhöhte Morbidität und Mortalität auswirken.
- Die erwähnten Faktoren könnten Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Medikamente darstellen, die über eine Hemmung der Nahrungsaufnahme, eine Verminderung der Fettspeicherung oder über eine Stimulation des Energieverbrauchs das Körpergewicht vermindern.

Literatur

- 1 Suter PM, Kather H. Rund um das Übergewicht. *Therap Umschau* 2000;57:471–541.
- 2 Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404:635–43.
- 3 Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001;23:531–43.
- 4 Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000;404:644–51.
- 5 Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Ann Rev Physiol* 2001;62:413–37.
- 6 Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrinol Rev* 1999;20:68–100.
- 7 Marks DL, Cone RD. Central melanocortins and the regulation of weight during acute and chronic disease. *Rec Prog Horm Res* 2001;56:359–75.
- 8 Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:473–81.
- 9 Boss O, Hagen T, Lowell BB. Uncoupling proteins 2 and 3: potential regulators of mitochondrial energy metabolism. *Diabetes* 2000;49:143–56.
- 10 Chiesi M, Huppertz C, Hofbauer KG. Pharmacotherapy of obesity – Targets and perspectives. *Trends Pharm Sci* 2001;22:247–54.