

Der Schmerbauch – sogar er hat etwas Positives!

Reto Krapf

Sicher betreuen auch Sie schwer übergewichtige Patienten, die trotz ihrer ansehnlichen Fettzellmasse weder die anderen Zeichen eines metabolischen Syndroms noch einen Diabetes mellitus Typ 2 aufweisen. Auf der anderen Seite haben Sie sich auch schon gewundert, warum sich Elemente des metabolischen Syndroms und der Diabetes Typ 2 bei sonst Normalgewichtigen manifestieren können. Ganz eindrücklich ist dabei die Beobachtung, dass bei der generalisierten Lipodystrophie (charakterisiert durch ein Fehlen der Adipozyten) das metabolische Syndrom zu einem deutlich früheren Lebenszeitpunkt auftritt und auch klinisch schwerer ausgeprägt ist als das metabolische Syndrom des adipösen Patienten. Wäre es also möglich, dass durch die Fettablagerung in Adipozyten eine protektive Wirkung entfaltet wird? Eine effiziente Fettspeicherung in Adipozyten könnte dazu führen, dass Fettablagerungen in dafür nicht vorgesehenen Zellen, also ektop, z.B. in Kardiomyozyten, Betazellen des Pankreas oder gar Hepatozyten verhindert werden. Solche ektope Fettablagerungen können nämlich über den als Lipo-Apoptose bezeichneten Prozess zur Zerstörung dieser Zellen führen.

Die Hypothese ist also, dass die individuelle Intensität der Adipogenese im Gefolge einer übermässigen Kalorienzufuhr determiniert, wie und wann ein metabolisches Syndrom und ein Diabetes auftreten. Solche Beobachtungen gibt es bereits: Für den Menschen ist beschrieben, dass «normalgewichtige, aber metabolisch gesehen adipöse» Menschen jünger als Übergewichtige sind [1]; auch für kongenital adipöse Mäuse trifft dies zu, deren metabolisches Profil sich mit weiterer Ausdehnung der Fettzellmasse verbessert [2]. Der sogenannte Leptin-Rezeptor wird im Normalzustand bei gesteigerter Kalorienzufuhr von der Oberfläche der Adipozyten entfernt (internalisiert), wodurch Leptin seine antiadipogene Wirkung nicht mehr entfalten kann und – durch Wegfall der Leptin-Hemmung – eine Fettspeicherung in Adipozyten entsteht. In einem Mausstamm

(db/db) hat man durch dauerhafte Überexpression des Leptinrezeptors erreicht, dass bei Überfütterung das Leptin seine antiadipogene Wirkung permanent entfalten kann, dass die Fettzellen also normal angelegt sind, aber nicht als Fettspeicher rekrutiert werden können. Die Erwartung war, dass diese Mäuse vermehrt ektope Fettspeicherung zeigen und negative Folgen (durch Lipoapoptose) in Form eines Typ-2-Diabetes und eines metabolischen Syndroms aufweisen werden. Den theoretischen Voraussagen entsprechend entwickelten diese Tiere keine Adipositas, dafür Fetteinlagerungen im Herzen, im Pankreas und in der Leber. Sie wiesen ebenfalls eine massive Hyperinsulinämie als Folge einer Insulinresistenz auf. Echokardiographisch wiesen die Mäuse im Vergleich zu adipösen Kontrollmäusen viel früher eine systolische Herzdysfunktion und histologisch ausgedehnte Myokardfibrosen und im Pankreas Betazellverluste auf [3].

Diese interessanten Resultate sprechen also dafür, dass es bei Überernährung darauf ankommt, inwiefern Fett in das dafür vorgesehene Fettgewebe eingelagert (sog. adipogene Kapazität) und damit von den parenchymatösen Organen (Pankreas, Herz, Leber) ferngehalten werden kann. Das Expressionsmuster von verschiedenen Genen dürfte diese adipogene Kapazität individuell determinieren und somit einen erheblichen Einfluss auf den Zeitpunkt des Auftretens und den Schweregrad eines Diabetes mellitus Typ 2 und seiner Komorbiditäten haben. Ein solches Genprodukt, gleichzeitig offensichtliche Zielscheibe für eine Medikamentenentwicklung, ist bereits identifiziert: Es ist der sogenannte Präadipozytenfaktor 1 (Pref-1), welcher die Adipogenese hemmt und die Insulinresistenz fördert.

Entgegen der landläufigen Meinung könnte Adipositas also zumindest temporär vor der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 und dem Auftreten eines metabolischen Syndroms und der assoziierten Kardiomyopathie schützen, und zwar durch eine Abpufferung der Effekte der Überernährung auf die ektope Fettakkumulation.

Literatur

- 1 Ruderman N, Chisholm DP, Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*. 1998;47:699–713.
- 2 Kim JY et al. Obesity associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest*. 2007;117:2621–37.

- 3 Wang MY, Grayburn P, Chen S, Ravazzola M, Orci L, Unger RH. Adipogenic capacity and the susceptibility to type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Proc. Nat Acad Sci. (USA)*. 2008;105:6139–44.