

Fatale Verwandte: Adipositas und Diabetes

Martin Wabitsch war der erste deutsche Kinderarzt, der Adipositas erforschte und deshalb belächelt wurde. Das ist lange her. Die Lage hat sich gerade in Deutschland ins Gegenteil verkehrt. Immer mehr Bundesbürger leiden an Fettleibigkeit, sind zuckerkrank und von schwerwiegenden Folgeerkrankungen bedroht. Besorgniserregend ist auch die Lage bei Kindern und Jugendlichen, denen in frühen Jahren schon Diabetes mellitus Typ 2 droht.

Hier tickt eine gesundheitsökonomische Zeitbombe, die der Ulmer Forscher mit seiner wachsenden Kollegenschar entschärfen will. Wer stark übergewichtig ist, läuft Gefahr, bereits in jungen Jahren am „Alterszucker“ oder seinen Vorstufen zu erkranken. Das zeigte eine Untersuchung von Wabitsch an über 500 übergewichtigen Kindern und Jugendlichen.

Fettleibigkeit stört früh den Zuckerstoffwechsel

Bei ihnen wurde ein Zuckertoleranztest (OGTT) durchgeführt, der die Funktion der insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse überprüft. Wabitschs Fazit: „Der hohe Fettanteil ist eine der Hauptursachen für die Störungen im Glucosestoffwechsel“, vor allem die Fettmasse im Bauchraum. Knapp vier Prozent der untersuchten Kinder wiesen einen erhöhten Nüchtern-Blutzuckerspiegel auf; bei zwei Prozent war der Blutzucker nach Zuckerzufuhr zu hoch und 1,5 Prozent zeigten Kriterien des Diabetes Typ 2. Die Ergebnisse zeigen, dass massives Übergewicht bereits früh im Leben zu einer Störung im Zuckerstoffwechsel führen kann.

Martin Wabitsch, Sektionsleiter für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie der Ulmer Kinderuniklinik, hat die Adipositasforschung in der deutschen Kinder- und Jugendmedizin aufgebaut, Definitionen vereinheitlicht und Leitlinien für die Prävention entwickelt in der von ihm gegründeten Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kinder- und Jugendalter (AGA). Im Forschungslabor untersuchen Wabitsch und sein Team die Biologie der Fettzelle.

Betroffene können selbst nicht viel gegen Krankheit tun



Prof. Dr. Martin Wabitsch, hier mit Ökotrophologin Maleika Fuchs, leitete ein Abnehmprogramm für Kinder, Obeldicks genannt.
© Uniklinikum Ulm

Noch vor 20 Jahren galten Fettleibige nicht als Kranke, sie wurden stigmatisiert, moralisch verurteilt („selbst schuld“). Die Stigmatisierung dauert an, zu Unrecht, wie Forscher herausgefunden haben: Adipositas ist eine chronische Krankheit, die biologisch reguliert wird. Das heißt: „Der Einzelne kann nur begrenzt dazu beitragen, sein Körpergewicht zu reduzieren.“ Ungleich größeren Anteil an Adipositas haben Gene und Prägung, weiß der 46-jährige Pädiater.

Gene, Prägung und Verhalten

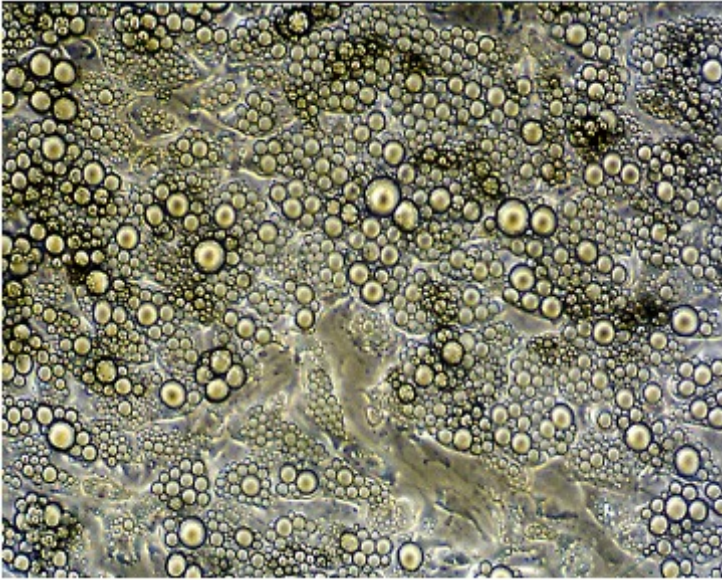
Lange gestillte Kinder haben ein deutlich geringeres Adipositas-Risiko als Kinder, die sehr früh proteinreiche und zuckerreiche Industrie-Nahrung erhalten. Forscher haben den hohen Eiweißgehalt der Industrienahrung als Ursache für das erhöhte Adipositas-Risiko ausgemacht.

Bewiesen ist auch die Prägung im Mutterleib: Rauchende Schwangere verändern die Blutversorgung des Fötus, erzeugen eine Mangelversorgung, die den Stoffwechsel prägt, der bei Fülle viel abspeichert und relativ rasch einen Diabetes oder ein metabolisches Syndrom entwickelt.

Ist der Stoffwechsel einer zuckerkranken Mutter schlecht eingestellt, prägt auch das den Stoffwechsel des Ungeborenen: Er versucht hohe Zuckerspiegel selbst zu regulieren, fährt damit die

Insulinproduktion hoch. Diese Kinder sind bei der Geburt entsprechend beleibt. Während die Betazellen des Kindes in der Bauchspeicheldrüse auf Leistung getrimmt werden, sind diese Kinder gleichzeitig auch mangelversorgt, besitzen zwar einen hohen Zuckerspiegel, haben aber auch gewissen Nährstoffmangel – Diabetes wird über Prägung weitergegeben.

Vom bloßen Speicher zum Organ befördert



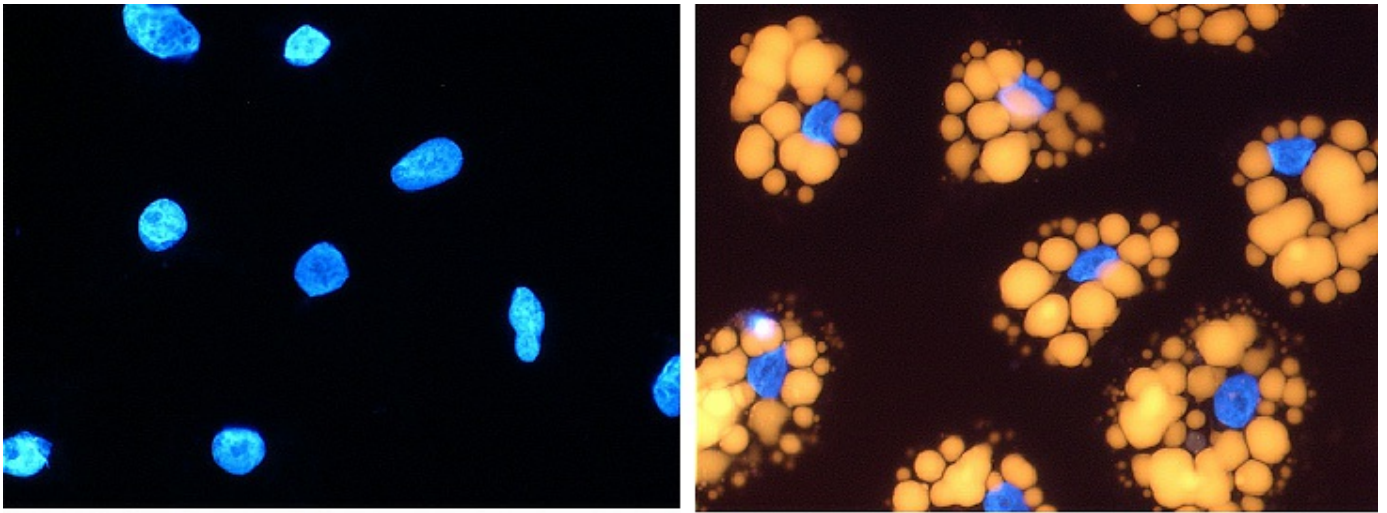
Wabitschs Arbeitsgruppe hat die einzige humane Vorläufer- und Fettzelllinie (SGBS) entwickelt. Unser Bild zeigt ungefärbte ausdifferenzierte Fettzellen nach 20 Tagen in Zellkultur.

© Prof. Wabitsch, Unikinderklinik Ulm

Das Fettgewebe hat in der jüngsten Vergangenheit massiv an Bedeutung gewonnen, avancierte vom bloßen Fettproduzenten und -speicher zum endokrinen Organ, das eine große Rolle bei der Regulierung des Energiegleichgewichts spielt. Zu den rund 100 bekannten Sekretionsprodukten der Fettzellen gehören komplexe Proteine, Fettsäuren, Prostaglandine und Steroidhormone, die dort neu gebildet oder verstoffwechselt werden und in die Zirkulation abgegeben werden und als Mitverantwortliche für die Entstehung adipositasassoziierter Erkrankungen wie Diabetes gelten.

Über die ersten Differenzierungsschritte der Fettzelle wissen die Forscher immer noch wenig. Gut verstanden hingegen ist der Weg der Vorläuferfettzelle zur reifen Fettzelle. Nur reife Fettzellen sind zur Sekretion fähig.

Nur reife Zellen können Hormone ausschütten



Vorläuferfettzellen (Präadipozyten) mit gefärbtem Zellkern (DAPI), im Bild links, und Fettzellen mit gefärbtem Zellkern (DAPI) sowie mit Nilrot gefärbte Lipide.
 © Prof. Martin Wabitsch, Unikinderklinik Ulm

Fettgewebe produziert und speichert Lipide und setzt Fettsäuren bei negativer Energiebilanz frei (Lipolyse), was durch ein komplexes hormonelles Wechselspiel beeinflusst wird. Beide Vorgänge können gleichzeitig ablaufen. Das für die Speicherung wichtigste Hormon ist das anabol wirkende Insulin. Es stimuliert den zellulären Glucosetransport, die Aufnahme weiterer Metabolite und die Synthese von Triglyzeriden und es hemmt die Freisetzung der Fettsäuren ins Blut.

Viele aktuelle Studien versuchen herauszufinden, ob das Organ Fettgewebe selbst durch seine Sekretionsprodukte an der Entstehung von mit Adipositas assoziierten Erkrankungen wie dem Diabetes beteiligt ist. Dahinter steht die Annahme, dass das Fettgewebe über seine Sekretionsprodukte einen regen „Dialog“ mit anderen Organen unterhält.

Insulin ist der Schrittmacher

Schrittmacher der Adipositas ist das Insulin. Ernähren sich Kinder fett- und kohlenhydratreich und zugleich ballaststoffarm (Fast food, zuckerhaltige Getränke), treibt das den Stoffwechsel an, die Betazellen fahren die Insulinproduktion hoch. Da Insulin ein anaboles Hormon ist, wird die zugeführte Energie hocheffizient ausgenutzt und schnellstmöglich vor allem im Fettgewebe abgespeichert. Hinzu kommt, dass Insulin die Fettbildung in den Adipozyten antreibt. In der Kulturschale, erläutert Wabitsch, reicht es diese Zellen mit Zucker zu füttern, denn Fettzellen halten die dafür nötige Synthesemaschinerie vor.

Wer zur Unzeit spart, den bestrafen die Hormone

Fettleibigkeit kann auch durch ein ausgelassenes Frühstück verursacht werden. Der endgültige Beweis steht noch aus, aber die Hinweise verdichten sich. Eine Rolle spielen hungerregulierende Hormone im Magen-Darm-Trakt, die morgens stark ausgeschüttet werden. Fällt das Frühstück aus, überfällt Kinder ein Heißhunger, sie nehmen größere Energiemengen zu sich, was die Appetitsteuerung stört. Die paradoxe Folge: der Abnehmwillige, der diese frühe Mahlzeit auslöst, nimmt über den Tag wahrscheinlich mehr Energie zu sich als mit Frühstück.

Welche der Sekretionsprodukte der Fettzelle stehen unter Diabetes-Verdacht? Den Auslöser haben die Forscher noch nicht entdeckt, wohl aber einzelne Schritte in der Pathophysiologie. Gewiss ist,

dass das Fettgewebe diabetes-fördernde Stoffe ausstößt. Wabitsch hält ein Zusammenspiel mehrerer Zellen im Fettgewebe für wahrscheinlich.

Mit Leptin fing alles an

Das Tor zu diesen Fragen stieß das 1994 entdeckte Leptin auf. Dieses von den Fettzellen ausgeschüttete Hormon reguliert das Energiegleichgewicht und meldet dem ZNS die aktuelle Energiemenge. Es reguliert die Insulinsensitivität und ist nach Wabitschs Einschätzung auch an der Entstehung des Diabetes beteiligt.

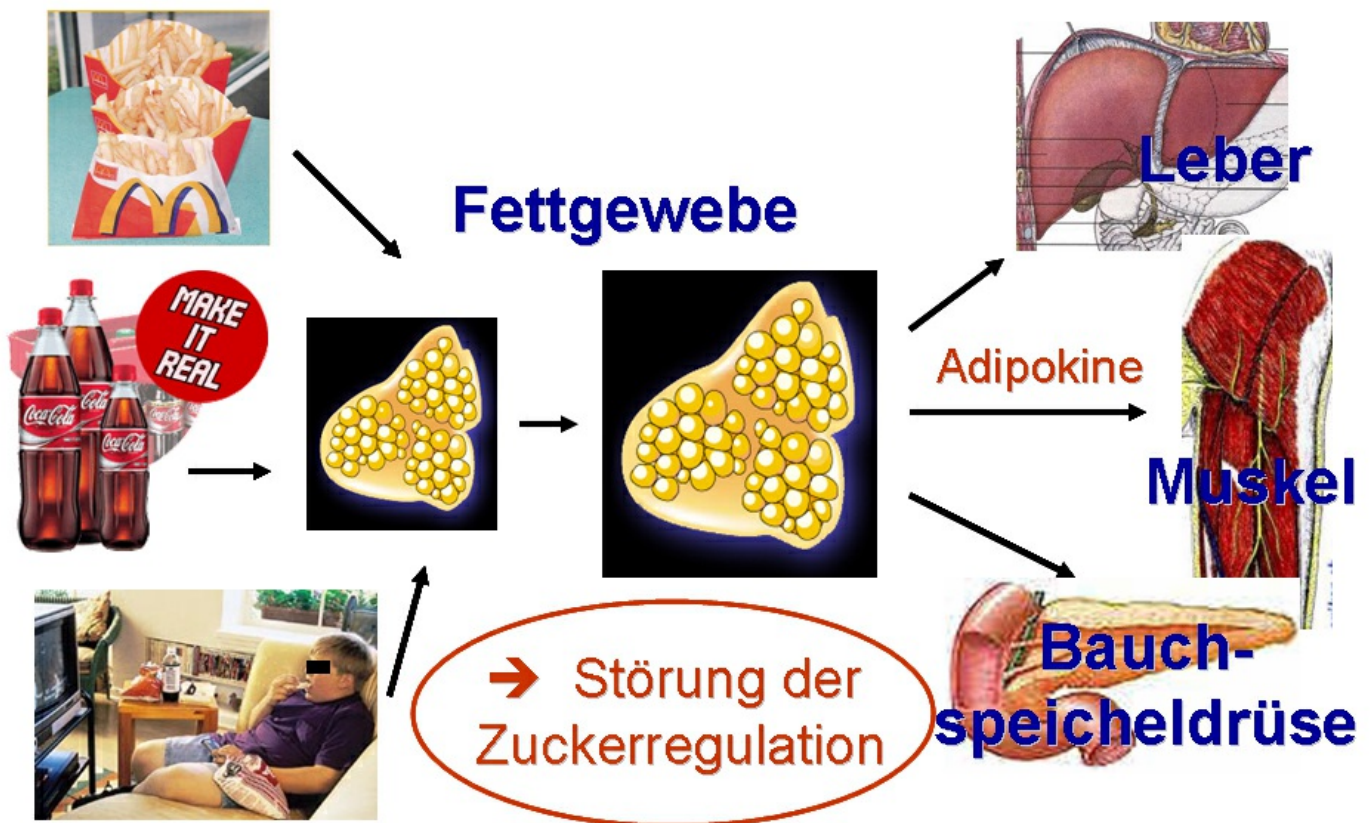
Patienten mit primärem Leptinmangel (weltweit gibt es davon zwölf) weisen eine Insulinresistenz auf, nach Leptingaben kann diese revidiert werden. Patienten mit Lipoatrophie oder Lipodystrophie weisen einen Leptinmangel auf, was nach Wabitschs Worten zeigt, dass Leptin relevant ist für den Schutz vor Diabetes.

Die Schlechten sind in der Überzahl

Gleiches gilt für Adiponectine, die endokrin wirken, eine Schutzfunktion haben und die Insulinsensitivität verbessern. Die „guten“ Sekrete sind allerdings in der Minderheit, es überwiegen „schlechte“ wie Zytokine, Interleukin 6 und TNF alpha. Man nimmt an, dass nicht Adipozyten, sondern eingewanderte Entzündungszellen diese Stoffe produzieren oder die Adipozyten zur Produktion veranlassen. Auch Vorläuferfettzellen (Präadipozyten) entwickeln sich womöglich zu Immunzellen (Makrophagen).

Klar ist, dass die vom Fettgewebe ausgesandten Stoffe (Adipokine) auf andere Organe einwirken: In der Leber beeinflussen sie die Gluconeogenese, die Glucogenolyse, den Insulinabbau und die Insulinsensitivität. Im Muskel beeinflussen sie die Insulinempfindlichkeit. In der Bauchspeicheldrüse wirken Adipokine auf die Betazellen. Leptin und Adiponectin hemmen deren Apoptose, während ein Abfallprodukt von Adiponectin, freie Fettsäuren, Interleukin-6 sowie TNF-alpha die Apoptose von Betazellen stimulieren.

Altersdiabetes und Übergewicht - Stand der Forschung -



Einzelne pathophysiologische Schritte sind bereits verstanden. Gewiss ist, dass einige Sekretionsprodukte der Fettzelle Diabetes fördern.

© Prof. Martin Wabitsch, Kinderuniklinik Ulm

Der Dreh an der Regenerationsschraube

Alle acht Jahre Fettzellen erneuert sich jede zweite Fettzelle. Da junge, kleine Adipozyten ein „gutes“ Sekretionsprofil, alte und große aber ein „schlechtes Profil aufweisen, war es nahe liegend, an dieser Regenerationsschraube zu drehen. Hier half der Zufall: Man fand heraus, dass ein Diabetes-Medikament aus der Klasse der Thiazolidindione (ein Vertreter ist das Rosiglitazon) nicht nur die Insulinsensitivität beeinflusst, sondern auch für die Differenzierung der Fettzellen verantwortlich ist. Rosiglitazon-behandelte Patienten wiesen eine größere Fettmasse bei verbessertem Diabetes auf. Sie besaßen viele junge Fettzellen, die alten großen waren - vermutet Wabitsch - durch Apoptose verschwunden. Das Fettgewebe als solches sei nicht schlecht, schlussfolgert Wabitsch, wichtig sei vielmehr, dass es gesund ist.

Präparate sollen Sekretionsprofil verbessern

Da eine Adipositas-Prävention nur begrenzt erfolgreich sein kann, braucht es nach Wabitschs Überzeugung Medikamente, die das Fettgewebe gesünder machen. Alle großen Pharmakonzerne forschen an Präparaten, die das Sekretionsprofil der Adipozyten verbessern.

Dem Fett zuleibe rücken lässt sich über eine Erkenntnis, zu der Wabitsch in seiner Doktorarbeit gelangt ist und damit ein Dogma gestürzt hat, wonach Zahl und Volumen der Fettzellen in der

Kindheit festgelegt werden. Der Ulmer Fettforscher zeigte, dass Kinder und auch Erwachsene über einen großen Pool an Fettgewebsvorläuferzellen verfügen. Inzwischen nimmt man an, dass sich die Zahl der Fettzellen vermindern lässt, entweder durch Dedifferenzierung, bei der der Fettzelle Fett entzogen wird, oder durch Apoptose.

Quellen und Literatur:

Wabitsch, M./Hauner, H. et al.: Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany, *International Journal of Obesity* (2004), 28, 307-313

Moß, A./Wabitsch, M. et al.: Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei deutschen Einschulkindern, in *Bundesgesundheitsblatt- Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2007, 50: 1424-1431 (doi: 10.1007/s00103-007-0370-z)

Wabitsch, M./Fischer-Posovszky: Grundlagen der Fettgewebeforschung und Adipozytokine, in: *Gynäkologische Endokrinologie* 2008, 6, S. 6-13.

Fischer-Posovszky, P./Newell, F./Wabitsch, M.: human SGBS Cells – a Unique Tool for Studies of Human Fat Cell Biology, *Obesity Facts* 2008; 1: 184-189 (DOI: 10.1159/000145784)

Reinehr, T./Holl, RW/ Wabitsch, M.: The German Working Group of Obesity in Childhood and Adolescence (AGA): Improving the Quality of Care for Overweight and Obese Children in Germany, *Obesity Facts* 2008, 1; Art. 11003

Wabitsch, M./Hauner, H.: Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen, *projugend* 3/2005, 10-15.

Fachbeitrag

12.05.2009

wp

BioRegionUlm

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

- ▶ [Homepage der Arbeitsgruppe von Prof. Martin Wabitsch](#)
- ▶ [Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kinder- und Jugendalter \(AGA\)](#)

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Diabetes, die immer noch unterschätzte Gefahr