Insulinstoffwechselstörung

Adipositas selbst beeinflusst Genexpression im Fettgewebe

Fragestellungen: Welche Faktoren beeinflussen die Genexpression im Fettgewebe? Und was hat es mit der Idee einer „gesunden Adipositas“ auf sich?

Hintergrund: Stoffwechselgesunde übergewichtige Probanden haben meistens eine gute Insulinsensitivität und ein vorteilhaftes Genexpressionsmuster im weißen Fettgewebe. Allerdings stammen diese Beobachtungen meist aus Studien mit Probanden unter Nahrungskarenz, also mit niedrigen Insulinspiegeln.

Originalie

Rydén M, Hrydzusko O, Mileti E et al. The Adipose Transcriptional Response to Insulin Is Determined by Obesity, Not Insulin Sensitivity. *Cell Rep.* 2016 Aug 30;16(9):2317–26.

Probanden und Methoden:

Es wurden Biopsien vom subkutanen weißen Fettgewebe vor und nach hyperinsulinä-mischen-euglykämischen Clamps gewonnen. Das Genexpressionsmuster des Fettgewebes wurde mittels 50Cap-mRNA-Sequenzie-

rung bei 17 gesunden, relativ schlanken (NO), 21 insulin sensitiven übergewichtigen (ISO) und 30 insulinresistenten übergewichtigen (IRO) Probanden vor und 2 Stunden nach einem hyperinsulinemischen-euglykämischen Clamp bestimmt.

Ergebnisse: ISO- und IRO-Probanden zeigten ein klares, aber ähnliches Transkriptionsmuster als Antwort auf Insulin, das sich aber deutlich von den minimalen Effekten bei NO-Probanden unterschied. Bei den übergewichtigen Probanden änderten sich 231 Gene; 71 waren in ISO-Probanden angereichert (z.B. Phosphorylierungsprozesse), und 52 in der IRO-Gruppe (z. B. zelluläre Stimuli). Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und das Geschlecht beeinflussten die Ergebnisse nicht.

Schlussfolgerungen: Unterschiede in der akuten Transkription als Reaktion auf Insulin werden in erster Linie durch die Adipositas selbst getrieben und nicht durch Insulinresistenz, was die Idee vom „gesunden Fettgewebe“ hinterfragt, zumindest bei starker Adipositas.

– Kommentar von Dr. Marie-Christine Simon

Ist die „metabolisch gesunde Adipositas“ doch ein Mythos?

Der Begriff „gesunde Adipositas“ (englisch: „healthy obese“), der sich auf metabolisch gesunde, aber übergewichtige Personen bezieht, hat in den letzten 15 Jahren an Bedeutung gewonnen. Wissenschaftler stellen die Existenz des Phänomens nun in Frage. Diese Studie zeigte, dass das weiße Fettgewebe von adipösen Personen, ob metabolisch gesund oder ungesund, auf Insulin mit fast identischen abnormen Veränderungen in der Genexpression reagiert und dass sich die Genexpression beider adipösen Gruppen deutlich von der der schlanken Kontrollen unterschieden. Die Autoren schlussfolgern, dass eine umfassende Anamnese von adipösen Patienten nötig ist, auch wenn diese als metabolisch gesund gelten, denn die Folgen von Adipositas sind gut belegt. Adipositas hat weltweit epidemische Ausmaße erreicht und erhöht deutlich das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs und Typ-2-Diabetes. Seit den 1940er Jahren wird der Zusammenhang zwischen Adipositas und metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen untersucht. In den 1980er Jahren begannen Experten, das Ausmaß der Risikosteigerung durch Adipositas in Frage zu stellen. Folgende Studien deuteten darauf hin, dass es Übergewichtige mit einem relativ gesunden Stoffwechsel und Herz-Kreislauf-Profil gibt.

Jüngere Arbeiten deuten nun an, dass bis zu 30% der Übergewichtigen metabolisch gesund sind und weniger therapeutische Bemühungen benötigen, um Adipositaskomplikationen zu verhindern. Ein Merkmal einer metabolisch gesunden Adipositas ist die Insulinsensitivität. Allerdings gibt es noch keine

akzeptierten Kriterien zur Definition einer metabolisch gesunden Adipositas. Und ob sie wirklich existiert, wird weiter diskutiert. Die aktuelle Studie deutet darauf hin, dass Adipositas als genereller Risikofaktor für veränderte Genexpression angesehen werden kann, und zwar unabhängig vom metabolischen Status. Die Vorstellung von metabolisch gesunder Adipositas ist wohl komplizierter als bisher angenommen.

Limitationen der Studie sind aber, dass nur Expressionsprofile des subkutanen weißen Fettgewebes untersucht wurden und keine weiteren Fettgewebe oder Organe. Auch wurden die Probanden vor einer geplanten bariatrischen Operation rekrutiert, was das Kollektiv auf stark Adipöse beschränkt. Auf jeden Fall sollte die Adipositasprävention noch mehr Aufmerksamkeit erhalten, da sie wohl die treibende Kraft der fatalen Entwicklung ist und nicht die Insulinresistenz.

Marie-Christine Simon, PhD MSc RD

Bäckhed Lab, Wallenberg Laboratory
University of Gothenburg
Bruna Stråket 16, 413 45 Göteborg – Sweden
Marie-Christine.Simon@wlab.gu.se