

Ursache und Folge

Komorbiditäten der Adipositas

Die Adipositas ist mit einer Reihe von abgrenzbaren Krankheitsbildern assoziiert, die ihrerseits mit weiteren Krankheitsbildern verbunden sind, analog den Wellen, die ein ins Wasser geworfener Stein bewirkt. Im Folgenden werden die kardiovaskulären Komorbiditäten, der Diabetes mellitus Typ 2, Lebensqualität und soziale Ungleichheit besprochen.



Prof. Dr. med. Paolo M. Suter
Zürich

Der initial vorgeschlagene Titel für diesen Artikel lautete «Welche Komorbiditäten der Adipositas sind von Relevanz?». Ein durchaus akzeptabler Titel. In Zusammenhang mit der Adipositas ist jede Komorbidität für den betroffenen Patienten von Relevanz bezüglich seiner täglichen Lebensqualität und meistens auch bezüglich seines Lifetime-Krankheitsrisikos, so dass eine für eine nicht-übergewichtige Person «nicht relevante» Komorbidität medizinisch und auch therapeutisch relevant wird. Gemäss Wikipedia definiert sich der Begriff der Komorbidität als «ein weiteres, diagnostisch abgrenzbares Krankheitsbild oder Syndrom, das zusätzlich zu einer Grunderkrankung (*Indexerkrankung*) vorliegt» (1). Diese Definition beinhaltet eine oft vergessene «hidden message», nämlich der zentralen Bedeutung der Grunderkrankung zur Kontrolle (d.h. Prävention und Therapie) von Komorbiditäten. So sind das Übergewicht und die Adipositas die zentralsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hypertonie (2) oder auch des Diabetes mellitus Typ 2 (3). Zwei Erkrankungen, welche ihrerseits mit spezifischen Komorbiditäten assoziiert sind (z.B. chronische Niereninsuffizienz, Schlaganfall, KHK etc.) (4). Man könnte bei den in der Klammer erwähnten Erkrankungen also im Grund genommen von einer «Komorbidität der Komorbidität» oder «sekundäre Komorbidität» sprechen. In solch einem Setting, das wir aus unserem Praxisalltag bestens kennen, wird es schwierig eine umsetzbare und erfolgversprechende Hierarchie bezüglich Therapie festzulegen. Sicher ist, dass man die primäre Grunderkrankung «eliminieren» sollte. Wir können nicht alle Komorbiditäten behandeln, was die Bedeutung der Prävention und Therapie der *Grunderkrankung* unterstreicht. In diesem Artikel sollen einige ausgewählte häufige Komorbiditäten in praxisrelevanter Art und Weise, im Besonderen auch bezüglich Physiologie und Pathogenese, angesprochen werden, um am Ende die Bedeutung der Indexerkrankung und deren Prävention zu untermauern. Die üblichen Komorbiditäten und Risiken der Adipositas sind in der Tabelle 1 aufgelistet. Das Verständnis des Konzeptes der Komorbidität ist für unsere Patienten wichtig, damit diese durch Erkennen und Verstehen der Zusammenhänge zur Therapie der Grunderkrankung motiviert werden können.

Adipositas und Mortalitätsrisiko

Das pathophysiologische Potential der Adipositas ist beträchtlich. In der vor kurzem publizierten «BMI Mortality Collaboration Study» (5), in welcher Daten von mehr als 10 Millionen Teilnehmern aus Europa, Asien, Australien, Neuseeland und Nord-Amerika aus 239 prospektiven Studien gepoolt analysiert wurden, zeigte sich, dass in allen Weltregionen die Gesamtmortalität mit ansteigendem BMI zunimmt. Die geringste Mortalität zeigte sich im BMI Bereich von 20.0–25.0 kg/m² mit einem signifikanten Anstieg im Übergewichtsbereich (5). So betrug die Hazard Ratio (HR, d.h. das Risiko eines Ereignisses – in diesem Fall Mortalität – während einer definierten Beobachtungszeit) pro 5 kg/m² höher liegenden BMI 1.39 (1.34–1.43) in Europa, 1.29 (1.26–1.32) in Nord Amerika, 1.39 (1.34–1.44) in Asien und 1.31 (1.27–1.35) in Australien/Neuseeland. Die ähnlich ausgeprägte Risikoerhöhung in allen Weltregionen ist interessant und unterstreicht das «universelle» pathophysiologische Potential des erhöhten Körpergewichtes. Wichtig für den Praxisalltag ist die in dieser Studie ebenfalls beobachtete unterschiedliche HR nach dem Alter der Teilnehmer: Die HR für einen 5 kg/m² höheren BMI (für den BMI Bereich >25 kg/m²) war für jüngere Teilnehmer signifikant höher als für ältere Teilnehmer (1.52, 95% CI 1.47–1.56, für 35–49 Jährige vs 1.21, 1.17–1.25, für 70–89 Jährige; p<0.0001) (5). Dies unterstreicht die Bedeutung der frühzeitigen Prävention der Adipositas und gut überlegte und komplexere muskelerhaltende Therapie-Strategien im Alter. Die Beziehung zwischen dem BMI und der Mortalität in diesen prospektiven Daten sind eindrücklich, doch scheinbar lässt sich davon niemand vom «Hocker reissen». Wenn jedoch durch bariatrische Operationen das Mortalitätsrisiko gesenkt werden kann, dann ist dies eine Sensation und wird als durchschlagender Erfolg der Medizin (d.h. der Chirurgie) und als Lösungsvorschlag für die Adipositas-Pandemie medial gefeiert. Das ist bei näherer Betrachtung normale Physiologie. Tatsächlich eine paradoxe Welt, umso mehr als es verschiedene Hinweise gibt, dass sich nach z.B. einer Roux-Y-Magenbypass Operation das Mortalitätsmuster in Richtung «externe Ursachen» (z.B. Unfälle oder Suizid) verschiebt (6,7). Ähnliche «Nebenwirkungen» zeigten sich in der Vergangenheit auch bei Anti-Adipositas Pharmaka (8), was unter Umständen auf eine ähnliche Wirkung der Adipositaschirurgie auf spezifische Neurotransmitter und auf die enge Beziehung zwischen der Energiebilanz und Hirnfunktion (9) hinweist. Die hier kurz angetönten Zusammenhänge und iatrogene Morbiditäts- und Mortalitätsmodulation bei diesen Patienten muss wohl auch als «Komorbidität» der Adipositas betrachtet werden. Nichts desto weniger sind die Verbesserung und oftmals auch «Heilung» des Diabetes durch bariatrische Eingriffe eindrücklich (10) und für viele Patienten im Moment die einzige sinnvolle und erfolgversprechende Therapie, wenn auch möglicherweise verbunden mit verschiedenen z.T. nicht genau bekannten Langzeitrisiken.

Kardiovaskuläre Komorbidität: Hypertonie & Dyslipidämie

Mit zunehmendem Alter kommt es zu einem Blutdruckanstieg. In der Framingham Studie wurde gezeigt, dass ca. 60 bis 70% des mit dem Alter assoziierten Blutdruckanstiegs durch Übergewicht bedingt sind. Im Besonderen ist die abdominale Adipositas mit dem

TAB. 1 Übersicht der wichtigen Adipositas Komorbiditäten

Komorbidität	Kurz- Kommentar
Hypertonie	60–70% des Blutdruckanstiegs im Alter kann durch eine Gewichtszunahme erklärt werden (siehe Text).
Diabetes mellitus Typ 2	> 70% der Typ 2 Diabetiker sind übergewichtig (siehe Text).
Dyslipidämie	Typischerweise findet sich bei Adipositas ein tiefes HDL Cholesterin und erhöhte Plasma-Triglyceride und eine prolongierte postprandiale Lipämie (siehe Text).
Spezifische metabolische Veränderungen	Metabolische Inflexibilität, ektopes Fett (u.a. myokardiale Dysfunktion, perivaskuläres Fett), und erhöhtes, kaum mobilisierbares Muskelfett.
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Infolge der Hypertonie, Dyslipidämie & Diabetes. Zusätzliche Förderung der Atherogenese u. a. durch Low-Grade Inflammation, proatherogene Adipokine.
Gallensteine	Eine altbekannte Assoziation besteht zwischen dem Gewicht und dem Gallensteinrisiko. Die Kombination von Gallensteinen mit einer NASH ist extrem ungünstig, da spezifische Veränderungen der NASH die Bildung von Gallensteinen fördern (43).
Arthrose	Adipositas ist der wichtigste modifizierbare Risikofaktor der Arthrose bezüglich Auftreten und Progression (44). In der Pathogenese spielen die erhöhte Belastung, die Low-Grade Inflammation und eine Cytokindysregulation eine zentrale Rolle.
Krebs	Die Assoziation von Adipositas mit dem Krebsrisiko wurde für bestimmte Tumoren seit langem vermutet. Nebst Effekten der Low-Grade Inflammation, Cytokin Effekten, immunologischen Phänomenen, zeigte sich in den letzten Jahren typische Adipositas-induzierte Veränderung der zellulären Mikroumgebung, welche die Karzinogenese fördern (45,46).
Schlaganfall	Das Risiko für ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall ist erhöht.
Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS)	Schlafapnoe ist häufiger als vermutet: bis 30% der Population hat ein OSAS, bei den meisten nicht diagnostiziert. Das OSAS ist ein potenter Förderer von metabolischen Störungen (unabhängig vom absoluten Körpergewicht) (47).
Infertilität	Infolge der endokrinen Dysfunktion bei Adipositas findet sich oftmals eine Infertilität (bei Männern und Frauen) (48).
Psychoziale Probleme (& Essstörungen)	Generell von unterschätzter Bedeutung. Entsprechend unterevaluiert und untertherapiert, sowie «under-researched». Im Besonderen die Effekte der bariatrischen Chirurgie auf die Hirnfunktion & Verhalten bei «postobesen» Patienten sind noch zu wenig bekannt.
Körperliche Inaktivität und Folgezustände	Das Körpergewicht korreliert invers mit dem Ausmass der körperlichen Aktivität. Bewegung heisst u. a. Energieverbrauch und entsprechend wird Bewegung für das Anstreben einer negativen Energiebilanz empfohlen, was durchaus OK ist, allerdings nicht sehr effizient. Vergessen wird, dass durch regelmässige längerdauernde Bewegung metabolische Fitness erreicht werden kann, die sich unabhängig von einer Gewichtsabnahme günstig auf das kardiovaskuläre Risiko auswirkt. Lieber etwas schwerer und fitter, als leichter und inaktiv.

Risiko eines Blutdruckanstiegs und Hypertonie assoziiert, wobei es sich dabei um eine kausale Beziehung handelt (11, 12). Drei zentrale Mechanismen stehen in der Pathogenese der Adipositas assoziierten Hypertonie im Vordergrund: 1) ganz am Anfang der komplexen Kausalitätsstrecke steht die vermehrte Salzurückresorption mit dem Gewichtsanstieg (13), was 2) in der Folge eine Volumenexpansion bewirkt und als weiterer Faktor zur Blutdrucksteigerung 3) einer Sympathikus-Stimulation (14). Das Fettgewebe stellt ein metabolisch und hormonell hochaktives «endokrines» Gewebe dar mit vielen systemischen Effekten (15). Ob dieser faszinierenden Zusammenhänge wird vergessen, dass gerade auch in der Pathogenese der Hypertonie mit der initialen Filtrationsstörung von Natrium unter anderem rein «mechanische Phänomene» von pathophysiologischer Relevanz sind: so kommt es früh zu einer Funktionsstörung der Nieren infolge einer durch die vermehrte Fettmasse induzierte mechanische Kompression und Fettinfiltration der Niere (14). Daraus resultieren die ersten diskreten Nierenfunktionsstörungen, die dann bei Persistenz und im Besonderen weiterer Zunahme des Körpergewichtes zur Hypertonie führen. Aus dem Praxisalltag wissen wir, dass derartige «mechanistische» Zusammenhänge bessere Motivatoren zur Gewichtsabnahme darstellen (weil besser verständlich und nachvollziehbarer), als komplexere Zusammenhänge.

Die typische mit der Adipositas assoziierte Dyslipidämie sind die Erniedrigung des HDL-Cholesterins und Erhöhung der Triglyceride (16). Zwischen den Plasma Triglyceriden und dem HDL-Cho-

lesterin besteht eine inverse Beziehung: je höher die Triglyceride, desto tiefer das HDL-Cholesterin. Die Triglyceride sind sowohl nüchtern als auch postprandial deutlich erhöht (postprandiale Hyperlipidämie), was unter anderem aufgrund der prolongierten postprandialen Lipämie zu einer erhöhten Plasmakonzentration an kleinen dichten LDL Partikeln führt (16, 17). Die «small dense LDL» Partikel werden viel langsamer geklärt und haben entsprechend ein höheres atherogenes Potential (17). Die Ursache für die erhöhten Triglyceride liegt hauptsächlich in einer Reduktion der Menge und Aktivität der Lipoprotein-Lipase (LPL) auf dem Niveau der Fett- und Muskelzellen, aber auch in einer direkten Konkurrenz der LPL um Substrate infolge der erhöhten und prolongierten postprandialen Lipämie. So steht auch bei einer Hypertriglyceridämie die primäre therapeutische Strategie in einer Reduktion der Zufuhr an Fett und Kohlenhydraten in Kombination mit einer Gewichtsreduktion und einer Erhöhung des Energieverbrauchs durch Bewegung. Eine konsequente Umsetzung dieser Massnahmen resultiert in der Regel in einer schnellen fast vollständigen Normalisierung der Dyslipidämie. Wie oben angedeutet spielt nebst der erhöhten Fettmasse im Besonderen die postprandiale Lipämie eine zentrale Rolle in der Induktion der Adipositas assoziierten Dyslipidämie und Atherogenese (18, 19). In den letzten Jahren bestätigte sich die Hypothese, dass die Atherogenese zu einem grossen Teil durch postprandiale Phänomene bedingt ist. Die akut therapeutischen und langfristige präventiven

diesbezüglichen Massnahmen sind entsprechend gegeben: beibehalten eines normalen Körpergewichtes und Minimalisierung der Dauer der täglichen postprandialen Lipämien. Letzteres beinhaltet eine qualitative und quantitative Anpassung der Nahrungszusammensetzung und auch eine Kontrolle der Essfrequenz und Dauer des freien Intervalls zwischen zwei Mahlzeiten (mindestens 1 x täglich 11+ Stunden ohne Substratzufuhr). Heute sind die meisten Menschen 80% des Tages postprandial, was bezüglich Atherogenese eine Hochrisikosituation darstellt (20). Idealerweise sollten 2–3 Mahlzeiten pro Tag eingenommen werden. Zwischenmahlzeiten sollten vermieden werden, ausser für Berufe mit einem hohen konstanten Energieverbrauch (z. B. Velokurieri). Einmal pro Tag (idealerweise über die Nacht) sollte ein möglichst langes Essfreies Intervall bestehen, damit der Körper u. a. Ketokörper produzieren kann, welche eine wichtige Signaling Funktion haben (21).

Diabetes mellitus Typ 2 und Atherosklerose

Adipositas und Diabetes verhalten sich wie «eineiige Zwillinge». So sind mindestens 90 bis 95% der Typ 2 Diabetiker übergewichtig, adipös und/oder auch körperlich inaktiv und weisen eine erhöhte Fettmasse auf (22). Letzteres gilt besonders bei «dünnere oder fast normalgewichtigen Diabetikern». Diese sind sogenannte «normalgewichtige, sarkopene adipöse», d. h. diese Patienten haben ein normales Körpergewicht bei gleichzeitig verminderter Muskelmasse und deutlich erhöhter Fettmasse (23). Diese Patienten sind «metabolisch unfit», was sich auch indirekt in der verminderten Muskelmasse reflektiert. Die erhöhte Fettmasse (bei der gleichzeitig fehlenden oder ungenügenden Muskelmasse) führt zu diversen metabolischen Dysfunktionen (charakterisiert durch metabolische Inflexibilität) inklusive Diabetes mellitus (24). Dies zeigt, dass wir uns im Alltag nicht nur auf den BMI verlassen dürfen und diesen nicht als «allheilige» Zielgrösse betrachten dürfen.

Das Vorliegen eines Diabetes seinerseits ist einer der stärksten Prädiktoren für das Auftreten der koronaren Herzkrankheit und vorzeitiger Mortalität. Umso mehr erstaunt die weitverbreitete Akzeptanz dieser klinischen Konstellation bei unseren Patienten (25,26). Das pathophysiologische Potential der Adipositas zur Entwicklung eines Diabetes und der Atherosklerose (27) ist vielfältig und beinhaltet u. a. folgende Faktoren: So führt – wie oben erwähnt – die Adipositas zu einer Blutdruckerhöhung, Sekretion verschiedener proatherogener Adipokine, (low grade) Inflammation, endotheliale Dysfunktion, Hyperinsulinämie, Lipo- und Glukotoxizität (d. h. Dyslipidämie und Hyperglykämie), einem erhöhten Sympathikotonus und last but not least andere patientenspezifische Faktoren (Genetik, Familienanamnese, Epigenetik, Muster der körperlichen Aktivität, Schlafmuster, Tagesstruktur etc.) zur Atherosklerose und den bekannten Endpunkten (27).

Diese Auflistung zeigt, dass es wohl keinen anderen Risikofaktor gibt, durch dessen Kontrolle so viele verschiedene prodiabetische und proatherogene pathophysiologische Mechanismen beeinflusst werden können – also ganz im Sinne des Begriffs der Komorbidität. Eine Gewichtsreduktion entspricht also dem Konzept der «globalen Risikomodulation». Im Alltag versuchen wir durch gezielte Pharmakotherapie diese Einzelfaktoren zu verbessern, was uns jedoch nur in ungenügender Art und Weise gelingt (28,29). Nicht-pharmakologische Massnahmen werden oft nur auf dem Papier der Guidelines umgesetzt, im Praxisalltag jedoch vergessen. Das diesbezügliche Potential ist bekannt und wird leider immer noch unter-

schätzt. So wurde in einer kürzlich publizierten Arbeit berichtet, dass 90% des attributierbaren Risikos für einen Schlaganfall kontrollierbar und vermeidbar wäre (29). Bei genauer Analyse dieser Daten wird klar, dass eine derartige Risikoreduktion durch keine Pharmakotherapie erreicht werden kann. Barrieren bezüglich der Optimierung der Risikofaktorkontrolle finden sich beim Arzt und im Besonderen auch bei Patienten. Es ist naheliegend, dass beim Vorliegen irgendwelcher Barrieren gegenüber der Implementierung von nicht-pharmakologischen Massnahmen ein schlechteres Risikoprofil vorliegt. Diese Barrieren können bei näherer Betrachtung auch als Komorbidität betrachtet werden.

Die epidemiologische Assoziation zwischen Adipositas und Diabetes ist seit langem bekannt und stellt wohl eine der wichtigsten Risikokonstellationen in der modernen Gesellschaft dar. Der Stellenwert dieser Assoziation für unsere Gesellschaft und auch die Gesundheitsversorgung zeigt sich darin, dass zunehmend ein grosser Teil der Kinder übergewichtig und adipös sind, welche mit praktisch 100%iger Wahrscheinlichkeit früher oder später einen Diabetes und assoziierte Pathologien entwickeln werden (30). Wesentliche Risiken für die Entwicklung von Adipositas und Diabetes sind sicherlich der moderne krankheitsfördernde westliche Lebensstil mit unserer hoch prozessierten Nahrung, körperlicher Inaktivität, vermindertem Schlafverhalten und generell hektischem Leben und Alltag. Auch wenn nicht oft diskutiert, besteht in der wissenschaftlichen Literatur der Verdacht, dass zwischen verschiedenen Formen von Disstress (vom emotionalen privaten Dauerstress bis hin zum Dauer-Jobstrain) und dem Risiko für psychische Störungen (und in der Folge «Selbsttherapie» durch Nahrungszufuhr) und Diabetes mellitus Typ 2 eine Beziehung besteht (31). Wie Hans Selye schon vor mehr als einem halben Jahrhundert zeigte, resultiert die Cortisol-Dysregulation aufgrund permanenter psychischer Belastungssituationen längerfristig auch in einer Dysregulation im Glukosestoffwechsel (31,32). Die stressbedingte Aktivierung der hypothalamisch-adrenalen Achse mit einer vermehrten Sekretion von Cortisol bewirkt u. a. eine vermehrte abdominale Fettablagerung. Die vermehrte Aktivierung des autonomen Nervensystems führt zu erhöhten Plasma-Katecholaminen und entsprechend Lipolyse mit vermehrter Triglyzerid Freisetzung (und in der Folge vermindertem HDL). Letzteres führt zu einem «pseudo-postprandialen» Zustand mit erhöhten Fettsäuren trotz fehlender Nahrungszufuhr. Der Stress gilt als direkter Induktor von low grade Inflammation mit u. a. endothelialer Dysfunktion und den bekannten, damit assoziierten Zuständen (z. B. Hypertonie) (33).

Adipositas und Lebensqualität

Nebst den mehr organischen Komplikationen und Komorbiditäten der Adipositas dürfen wir die diversen Aspekte um die Lebensqualität nicht vergessen. Übergewicht ist generell mit einer verminderten Lebensqualität verbunden: Das Leben wird im wahrsten Sinne des Wortes «schwerer». Man kann bereits die verschiedenen «activities of daily living» (ADL) nur mit Mühe verrichten und wird früher oder später aufgrund dieser Behinderung und anderer Begleitumstände depressiv, was in einem Circulus vitiosus resultiert (34). Die Lebensqualität von übergewichtigen und adipösen Patienten wird aber auch durch zunehmende Isolation, Partnerschaftsprobleme oder auch direkt Sexualprobleme gefördert. All diese Aspekte sind sehr schwierig zu behandeln und führen in der Regel zu einer wei-

teren Gewichtszunahme. Gerade die verschiedenen Aspekte der Lebensqualität unterstreichen die grosse Bedeutung der Prävention. Grundsätzlich muss jede relevante Gewichtszunahme (die z. B. zum Kauf von neuen Kleidern führt) idealerweise durch den Patienten oder aber Arzt, respektive je nach Situation ein Behandlungsteam präventiv («präventives Coaching» und Beratung) angegangen werden. Warten bis jemand eine morbide Adipositas hat, ist eigentlich unethisch und für unsere moderne Gesellschaft bei näherer Betrachtung inakzeptabel. Meist sind diese Patienten während vielen Jahren oder sogar Dekaden in Isolation gelassen worden und sind entsprechend auch psychiatrisch/psychotherapeutisch nur noch schwer zugänglich. Aufgrund der hier kurz geschilderten Zusammenhänge gehört die Adipositas pathogenetisch wohl zu typischen «mind body disorders» in einer modernen (für viele Menschen dysfunktionellen) Welt.

Soziale Ungleichheit (Inequality): Ursache und Komorbidität der Adipositas

Seit der klassischen Publikation «The Spirit Level: Why More Equal Societies Almost Always Do Better» von Richard Wilkinson und Kate Pickett wissen wir, dass sozioökonomische und soziale Faktoren in der Pathogenese der chronischen Erkrankungen von zentralster direkter und indirekter pathogenetischer Bedeutung sind (35,36). Soziale Ungleichheit ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für praktisch alle Erkrankungen, insbesondere auch den chronischen Erkrankungen der modernen Gesellschaft (37). So ist soziale Ungleichheit mit einem höheren BMI verbunden oder auch Diabetesrisiko (36). Jeder von uns kennt diesen Zusammenhang aus seiner eigenen Praxis und wenn wir die zunehmenden Ungleichheitstrends betrachten, dürfen wir nicht überrascht sein, wenn die chronischen Erkrankungen und Gesundheitskosten weiter zunehmen werden. Die Prävalenz, Inzidenz von Diabetes und Adipositas, aber auch der Schweregrad der Komplikationen folgt einem sozioökonomischen Gradienten mit hohen Raten bei sozioökonomisch schlechter gestellten Individuen oder Populationsgruppen (36,38). Auch in der Schweiz ist die Prävalenz der Adipositas bei sozioökonomisch tieferen Sozialschichten höher und im Verlaufe der Zeit mit einer ausgeprägteren Gewichtszunahme verbunden. Die Ursachen für diesen Sachverhalt sind naheliegend. Energiedichtere (in der Regel mikronährstoffärmere) Nahrungsmittel sind signifikant billiger (38), aber bei chronischem Konsum gezwungenermassen mit einem höheren Adipositasrisiko verbunden. Übergewicht und Adipositas fördern ihrerseits durch direkte und indirekte Mechanismen die Ungleichheit in diversen Lebensbereichen (siehe oben).

Ist die Adipositas per se eine Komorbidität?

Im Rahmen von diesem Themenbereich muss zu guter Letzt die Frage aufgeworfen werden, ob das Übergewicht und die Adipositas per se selber eine Komorbidität darstellen? Die Frage erscheint prima vista als irrelevant oder gar inadäquat, doch bei näherer Betrachtung ist leicht zu erkennen, dass es sich dabei um eine hochrelevante und wohl zentralste Fragestellung handelt, um die Adipositas überhaupt kausal angehen zu können. Die Pathogenese der sekundären Adipositas ist multifaktoriell, komplex und trotz viel Wissen und Forschung alles andere als geklärt. Wir wissen aber, dass der moderne Lebensstil gemeinsam mit der «modernen» Ernährung und den Ernährungsgewohnheiten die Gewichtszunahme fördern. Dem Überkonsum an Energie liegt eine Regulationsstörung zugrunde, welche in einer Ess-

störung resultiert. Was jedoch die Grundlage und Ursache der Regulationsstörung darstellt, lässt sich in Anbetracht der Komplexität der Regulation der Nahrungszufuhr nur erraten (39,40): Die zentrale und periphere Verarbeitung von verschiedensten endogenen und exogenen Signalen scheint (aus verschiedensten Gründen) dysfunktional abzulaufen. Die Regulationsmechanismen zur Aufrechterhaltung und bedarfsgerechten Steuerung der Energiebilanz, d.h. der Nahrungszufuhr und des Energieverbrauchs, haben sich während Jahrtausenden entsprechend der «damaligen» (einfachen aber doch für den Menschen komplexen) Welt entwickelt und das genetische Material, mit dem wir heute ausgerüstet wurden, war ideal für's Überleben damals. Unsere genetische Basis ist aber nicht in Einklang mit dem heutigen Lebensstil, was zu der Pandemie der chronischen Erkrankungen führt. Der moderne Lebensstil, die moderne Welt, unsere Umgebung sind nicht mehr in Einklang mit unserer uralten gut etablierten Genetik (41,42) und gewissermassen «obesogen» geworden. Zudem werden wir last but not least auch noch vom Neuromarketing überrumpelt. Wir wären wohl alle krank, wenn wir mit unserem modernen Lebensstil nicht übergewichtig werden würden. Leider häuft sich zunehmende Evidenz an, dass das Übergewicht und die Adipositas eine Komorbidität der modernen konsumorientierten Gesellschaft darstellen. So überraschen die fehlenden und nur ungenügend wirksamen therapeutischen Ansätze nicht, zumal diese in der Regel nicht kausaler Natur sind. Wohl wäre eine Therapie unserer morbiden Gesellschaft sinnvoller und sicher auch erfolgversprechender – schaden würde es sicher nicht. Aber «the business must go on» – leider auf Kosten der Gesundheit einer zunehmend («ungleichen») Subgruppe der Population und Gesellschaft.

Prof. Dr. med. Paolo M. Suter

UniversitätsSpital
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin (KPIM)
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
paolo.suter@usz.ch

+ **Interessenskonflikt:** Der Autor hat in Zusammenhang mit diesem Beitrag keine Interessenskonflikte deklariert.

+ **Literatur** am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Die ausgeprägte Erhöhung des Mortalitätsrisikos infolge von erhöhtem Körpergewicht in allen Weltregionen unterstreicht dessen «universelles» pathophysiologisches Potential
- ◆ Im komplexen Netzwerk von Grunderkrankung und Komorbiditäten ist die Prävention und Behandlung der Grundkrankheit von primärer und weitreichender Bedeutung, sie führt zu einer «globalen Risikomodulation». Das Potential von nichtpharmakologischen therapeutischen Massnahmen wird oft unterschätzt. Beim Schlaganfall sind z.B. 90% des attributierbaren Risikos kontrollier- und vermeidbar
- ◆ Mindestens 90 bis 95% der Typ 2 Diabetiker weisen eine erhöhte Fettmasse auf. Dies gilt auch für «normalgewichtige, sarkopene adipöse» Patienten
- ◆ Die postprandiale Lipämie spielt in der Induktion der Adipositas-assoziierten Dyslipidämie und Atherogenese eine zentrale Rolle. Sie lässt sich durch Ernährungsmodifikationen wirksam verkürzen
- ◆ Zwischen Adipositas und Lebensqualität einerseits und sozialer Ungleichheit andererseits besteht eine gegenseitige Ursache – Wirkungsbeziehung mit der Gefahr der Entwicklung eines Teufelskreises.

Literatur:

1. Wikipedia Zugriff 15. Mai 2017.
2. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-Induced Hypertension. Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms 2015;116:991-1006.
3. Chan M. Obesity and Diabetes: The Slow-Motion Disaster. The Milbank Quarterly 2017;95:11-
4. Whaley-Connell A, Sowers JR. Obesity and kidney disease: from population to basic science and the search for new therapeutic targets. *Kidney International*.
5. The Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet* 2016;388:776-86.
6. Gribsholt SB, Thomsen RW, Svensson E, Richelsen B. Overall and cause-specific mortality after Roux-en-Y gastric bypass surgery: A nationwide cohort study. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2017;13:581-7.
7. Dixon JB. Self-harm and suicide after bariatric surgery: time for action. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*;4:199-200.
8. Sam AH, Salem V, Ghatei MA. Rimonabant: From RIO to Ban. *Journal of Obesity* 2011;2011.
9. Liu C, Lee S, Elmquist Joel K. Circuits Controlling Energy Balance and Mood: Inherently Intertwined or Just Complicated Intersections? *Cell Metabolism* 2014;19:902-9.
10. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 5-Year Outcomes. *New England Journal of Medicine* 2017;376:641-51.
11. Niskanen L, Laaksonen DE, Nyssönen K, et al. Inflammation, Abdominal Obesity, and Smoking as Predictors of Hypertension. *Hypertension* 2004;44:859-65.
12. Krzesinski P, Stanczyk A, Piotrowicz K, Gielerak G, Uzieblo-Zyczkowska B, Skrobowski A. Abdominal obesity and hypertension: a double burden to the heart. *Hypertens Res* 2016;39:349-55.
13. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 2002;324:127-37.
14. do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, et al. Obesity-Induced Hypertension: Brain Signaling Pathways. *Current hypertension reports* 2016;18:58-.
15. Kajimura S. Adipose tissue in 2016: Advances in the understanding of adipose tissue biology. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:69-70.
16. Klop B, Elte JWF, Castro Cabezas M. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. *Nutrients* 2013;5:1218-40.
17. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism* 2014;63:1469-79.
18. Kats D, Sharrett AR, Ginsberg HN, et al. Postprandial lipemia and the risk of coronary heart disease and stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *BMJ Open Diabetes Research & Care* 2017;5.
19. Olivecrona G. Role of lipoprotein lipase in lipid metabolism. *Current Opinion in Lipidology* 2016;27:233-41.
20. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology* 2016;118:547-63.
21. Carneiro L, Geller S, Fioramonti X, et al. Evidence for hypothalamic ketone body sensing: impact on food intake and peripheral metabolic responses in mice. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism* 2016;310:E103-E15.
22. Scherer PE, Hill JA. Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *A Compendium* 2016;118:1703-5.
23. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The Concept of Normal Weight Obesity. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2014;56:426-33.
24. Muoio DM. Metabolic Inflexibility: When Mitochondrial Indecision Leads to Metabolic Gridlock. *Cell* 2014;159:1253-62.
25. Zauszniewski JA, McDonald PE, Krafcik K, Chung C, Dobratz MC, Downe-Wamboldt B. Acceptance, Cognitions, and Resourcefulness in Women with Diabetes. *Western Journal of Nursing Research* 2002;24:728-50.
26. Peel E, Parry O, Douglas M, Lawton J. Diagnosis of type 2 diabetes: a qualitative analysis of patients' emotional reactions and views about information provision. *Patient Education and Counseling* 2004;53:269-75.
27. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-77.
28. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, et al. Cardiovascular Risk and Events in 17 Low-, Middle-, and High-Income Countries. *New England Journal of Medicine* 2014;371:818-27.
29. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet*;388:761-75.
30. Joshi SM, Katre PA, Kumaran K, et al. Tracking of cardiovascular risk factors from childhood to young adulthood — the Pune Children's Study. *International Journal of Cardiology* 2014;175:176-8.
31. Virtanen M, Ferrie JE, Tabak AG, et al. Psychological Distress and Incidence of Type 2 Diabetes in High-Risk and Low-Risk Populations: The Whitehall II Cohort Study. *Diabetes Care* 2014;37:2091-7.
32. Devarajoo C, Chinna K. Depression, distress and self-efficacy: The impact on diabetes self-care practices. *PLOS ONE* 2017;12:e0175096.
33. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia* 2010;53:10-20.
34. Vásquez E, Batsis JA, Germain CM, Shaw BA. Impact of Obesity and Physical Activity on Functional Outcomes in the Elderly. *Journal of Aging and Health* 2014;26:1032-46.
35. Marmot M. Social determinants of health inequalities. *The Lancet* 2005;365:1099-104.
36. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, et al. Socioeconomic status and the 25 x 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. *The Lancet*;389:1229-37.
37. Stringhini S, Forrester TE, Plange-Rhule J, et al. The social patterning of risk factors for noncommunicable diseases in five countries: evidence from the modeling the epidemiologic transition study (METS). *BMC Public Health* 2016;16:956.
38. Drewnowski A. Obesity, diets, and social inequalities. *Nutrition Reviews* 2009;67:S36-S9.
39. Xu Y, O'Malley BW, Elmquist JK. Brain nuclear receptors and body weight regulation. *The Journal of Clinical Investigation* 2017;127:1172-80.
40. Melvin A, le Roux CW, Docherty NG. The Gut as an Endocrine Organ: Role in the Regulation of Food Intake and Body Weight. *Current Atherosclerosis Reports* 2016;18:49.
41. Albuquerque D, Stice E, Rodríguez-López R, Manco L, Nóbrega C. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. *Molecular Genetics and Genomics* 2015;290:1191-221.
42. Genné-Bacon EA. Thinking Evolutionarily About Obesity. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 2014;87:99-112.
43. Alvaro D. Gallstones: Bad Company for the Steatotic Liver. *Gastroenterology* 2017;152:1284-6.
44. King LK, March L, Anandacoomarasamy A. Obesity & osteoarthritis. *The Indian Journal of Medical Research* 2013;138:185-93.
45. Donohoe CL, O'Farrell NJ, Doyle SL, Reynolds JV. The role of obesity in gastrointestinal cancer: evidence and opinion. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2014;7:38-50.
46. Donohoe CL, Lysaght J, O'Sullivan J, Reynolds JV. Emerging Concepts Linking Obesity with the Hallmarks of Cancer. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2017;28:46-62.
47. Gileles-Hillel A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Biological plausibility linking sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:290-8.
48. Craig JR, Jenkins TG, Carrell DT, Hotaling JM. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertility and Sterility* 2017;107:848-59.