

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Braunes Fettgewebe: Die neue Waffe gegen Adipositas?

Fenzl A, Kiefer FW

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2014; 7 (1), 13-18*



Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Braunes Fettgewebe: Die neue Waffe gegen Adipositas?

A. Fenzl, F. W. Kiefer

Kurzfassung: Adipositas entsteht, wenn die Energieaufnahme den Energieverbrauch übersteigt. Braunes Fett – im Gegensatz zu weißem Fett – ist darauf ausgerichtet, Energie in Form von Wärmeproduktion (Thermogenese) zu verbrauchen. Bei diesem Vorgang wird die Atmungskette von der ATP-Synthese entkoppelt, was durch das Molekül „Uncoupling Protein-1“ (UCP-1) vermittelt wird, welches praktisch nur in braunem Fettgewebe vorkommt. Aufgrund seiner hohen Stoffwechselaktivität und der rezenten Entdeckung, dass aktives braunes Fett auch in Erwachsenen vorkommt, hat dieses Gewebe in den vergangenen Jahren einen hohen Stellenwert in der Adipositasforschung erlangt. In zahlreichen Tiermodellen führt die Aktivierung von braunem Fett oder die Transformation von weißem in braunes Fett (*browning*) zu einer Erhöhung des Energieumsatzes sowie zum Schutz vor Adipositas und metabolischen Komplikationen. Zusätzlich zu klassisch braunem und weißem Fett wurde kürzlich eine neue Fettart beschrieben, die sowohl weiße als auch braune Eigenschaften aufweist – das so genannte „beige“ Fett. Beige Fettzellen kommen zwar primär im weißen Fettgewebe vor, können aber, ähnlich wie braune Adipozyten, thermogenetisch hoch aktiv sein. Es werden laufend neue Faktoren entdeckt, die die Entwicklung und/oder Funktion von beigem bzw. braunem Fett kontrol-

lieren. Die Bemühungen, molekulare Mechanismen und Stoffwechselforgänge in braunem Fett besser zu verstehen, haben sich noch intensiviert, als man kürzlich mittels FDG-PET-Untersuchungen entdeckte, dass aktives braunes Fettgewebe nicht nur in Erwachsenen vorkommt, sondern auch den Energieverbrauch steigert. Derzeit existieren allerdings noch keine pharmakologischen Ansätze, um die metabolischen Eigenschaften von braunem Fett therapeutisch nutzen zu können, doch das Rennen ist längst im Gange.

Schlüsselwörter: Braunes Fettgewebe, Adipositas, Thermogenese, UCP-1

Abstract: Brown Adipose Tissue – The New Weapon to Fight Obesity? Obesity develops when energy intake exceeds energy expenditure. Brown adipose tissue, in contrast to white adipose tissue, dissipates large amounts of chemical energy through a process called uncoupled respiration, which is mediated by uncoupling protein-1 (UCP-1). This mitochondrial process results in increased fatty acid oxidation and the generation of heat (thermogenesis). Given these functions, brown adipose tissue has recently emerged as an appealing target for enhanced energy expenditure to favor body weight loss and glucose metabolism. In fact, animal studies have demon-

strated that the activation of brown adipose tissue or the acquisition of brown-fat characteristics within white adipose depots (“browning of white fat”) can completely protect against obesity and related metabolic complications. In addition to classic white and brown adipose tissues, an intermediate type of fat has recently been described – “beige” or “brite” adipose tissue. UCP-1 expressing beige adipocytes can emerge within white-fat stores upon cold exposure, adrenergic stimulation, or distinct genetic alterations. Once activated, they possess similar thermogenic activity as brown adipocytes. The number of genetic and hormonal factors contributing to such a “browning” phenotype is constantly growing. Understanding the biology of beige/brown adipose tissue development and function has gained additional significance with the recent discovery that active brown fat is present in adult humans and can be detected by FDG-PET scan. However, to date, no pharmacological approaches exist to harness its energy-dissipating function in humans. Hence, the race is on for developing novel anti-obesity therapeutics targeting brown fat. **J Klin Endokrinol Stoffw 2014; 7 (1): 13–8.**

Key words: Brown adipose tissue, obesity, thermogenesis, UCP-1

■ Einleitung

Laut Schätzungen der WHO ist mehr als eine Milliarde Menschen weltweit übergewichtig, zirka 500 Millionen davon leiden an Adipositas. Dabei stellt Adipositas einen zentralen Risikofaktor für die Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskulärer Erkrankungen und des Metabolischen Syndroms dar. Die zugrunde liegende Ursache der Adipositas ist eine Verschiebung des Energiegleichgewichts. Ist die Energieaufnahme mit der Nahrung höher als der Energieverbrauch, wird die überschüssige Nahrungsenergie zum Großteil in Adipozyten im weißen Fettgewebe in Form von Lipiden gespeichert. Weißes Fett, welches den überwiegenden Anteil des Körperfetts ausmacht, dient allerdings nicht nur als passives Speicherdepot, sondern auch als endokrines Organ, das Hormone und Zytokine sezerniert, welche Stoffwechsel und Insulinsensitivität modulieren [1, 2]. Im Gegensatz zum weißen Fett wird im braunen Fettgewebe Energie in Form von Wärmeproduktion (Thermogenese) umgesetzt. Diese energiever-

brauchende Eigenschaft war aus Tierstudien schon länger bekannt, wo die Aktivierung oder Zunahme von braunem Fettgewebe vor Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 schützt [3, 4]. Aber auch beim Menschen spielt die Thermogenese des braunen Fetts eine wichtige Rolle. Sie stellt bei Kleinkindern sicher, dass die Körpertemperatur trotz großer Körperoberfläche und geringer Muskelmasse aufrechterhalten werden kann. Im Laufe der Adoleszenz entwickeln sich die braunen Fettgewebepots langsam zurück, weshalb bis vor Kurzem angenommen wurde, dass braunes Fett bei Erwachsenen nicht mehr vorhanden ist. Diese Sicht veränderte sich 2009 schlagartig, als 3 Gruppen unabhängig voneinander publizierten, dass aktives braunes Fett bei Erwachsenen vorkommt, durch Kälteexposition aktivierbar ist und mittels 18-Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie in Kombination mit Computertomographie (FDG-PET/CT) dargestellt werden kann [5–7]. Auch zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem Vorhandensein von stoffwechselaktivem braunem Fett und Übergewicht. Seither ist ein Wettlauf um die Entwicklung pharmakologischer Strategien entbrannt, um die metabolischen Eigenschaften von braunem Fettgewebe im Kampf gegen Adipositas und ihre Folgeerkrankungen therapeutisch nutzbar zu machen.

■ Drei Arten von Fett: weiß, beige, braun

Grundsätzlich lassen sich 3 Arten von Fettgewebiszellen mit zum Teil heterogenem Ursprung unterscheiden (Tab. 1). Am

Eingelangt am 31. Juli 2013; angenommen am 30. Oktober 2013; Pre-Publishing Online am 10. Dezember 2013

Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Florian Kiefer, PhD, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: florian.kiefer@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Zusammenfassung der wichtigsten Eigenschaften von weißem, beigeem und braunem Fettgewebe in Nagetieren und Menschen.

	Weißes Fettgewebe	Beiges Fettgewebe	Braunes Fettgewebe
Typische Lokalisation			
Nagetiere	Subkutan, intra-abdominal	Vorwiegend subkutan (inguinal, axillär)	Interskapulär, perivaskulär
Menschen	Subkutan, intra-abdominal	Zervikal, parasternal supra- und prävertebräler, para- und prävertebräler	Zervikal, parasternal, supra- und prävertebräler, para- und prävertebräler
Lipide in Adipozyten	Unilokulär	Uni- bzw. multilokulär	Multilokulär
Anzahl der Mitochondrien	Gering	Gering bis hoch	Hoch
UCP-1 Expression	Gering	Basal: gering Stimuliert: hoch	Hoch
Adaptive Thermogenese	Negativ	Basal: gering Stimuliert: hoch	Hoch
Markergene	Leptin, Tcf21	CD137 (TNFRSF9), TMEM26, TBX1	LHX8, ZIC1
Energiestoffwechsel	Fettspeicherung	Stimuliert: Fettverbrennung	Fettverbrennung
Adipositas und Diabetes	Positive Korrelation	Negative Korrelation (im Tiermodell)	Negative Korrelation

wohl besten studiert sind die klassischen weißen Adipozyten, die den überwiegenden Anteil des weißen Fettgewebes ausmachen. Nach voller Ausreifung besitzen sie einen unilokulären Lipidtropfen, der fast die gesamte Zelle ausfüllt, und einen an den Rand gedrängten Kern. Neben der Speicherung von Triglyzeriden übernehmen weiße Adipozyten eine Reihe para- und endokriner Funktionen und beeinflussen dadurch maßgeblich den Körperenergiestoffwechsel. Bei chronischem Kalorienüberschuss kommt es zu einer massiven Größenzunahme der weißen Adipozyten und letztendlich zu einer Ausschüttung von entzündlichen Botenstoffen (Chemokinen, Zytokinen etc.), die eine systemische Entzündungsreaktion auslösen, welche wiederum eine kausale Rolle bei der Entstehung von Insulinresistenz, Atherosklerose und anderen metabolischen Entgleisungen spielt. Je nach Lokalisation des Fettgewebes kann sich die Funktion und pathogenetische Bedeutung der weißen Adipozyten unterscheiden. In diesem Zusammenhang sei insbesondere das metabolisch ungünstige viszerale oder Bauchfett erwähnt [8].

Im Folgenden widmen wir uns aber primär den thermogenetisch aktiven braunen sowie beigeen Fettzellen. Die klassischen braunen Adipozyten unterscheiden sich in Morphologie, Funktion und Lokalisation wesentlich von weißen Adipozyten. Sie wurden initial in der Maus studiert, wo sie sich typischerweise in braunen Fettdepots in der Regio interscapularis, also zwischen den Schulterblättern, befinden. Braune Adipozyten besitzen multilokuläre Lipidtropfen mit insgesamt deutlich weniger Triglyzeridspeicherung als weiße Fettzellen und weisen außerdem eine überaus hohe Dichte an Mitochondrien im Zytoplasma auf. Die Vielzahl an Mitochondrien schafft die Grundlage für die hohe Stoffwechselaktivität dieser Zellen. Im Rahmen der Atmungskette entsteht durch oxidative Phosphorylierung ein elektrochemischer Gradient, welcher den Antrieb für die Synthese des universellen Energieträgers Adenosintriphosphat (ATP) darstellt. Im Gegensatz zu anderen mitochondrienreichen Geweben, wie beispielsweise der Skelettmuskulatur, produzieren braune Fettzellen ein Protein, das die Atmungskette von der ATP-Synthese fast vollständig entkoppelt, das so genannte Uncoupling Protein-1 (UCP-1). Dieses Protein ist das Schlüsselmolekül für den hohen Energieverbrauch und die Thermogenese im braunen Fett, es wird daher auch Thermogenin genannt. UCP-1 wirkt als mitochon-

driales Transmembranprotein und erlaubt den Wiedereintritt von Protonen, welche zuvor im Rahmen der Atmungskette aus den Mitochondrien ausgeschleust wurden. Somit zerstört UCP-1 den für die ATP-Synthese notwendigen elektrochemischen Gradienten, wobei Energie in Form von Wärme frei wird. Da die Mitochondrien im braunen Fettgewebe aber weiter versuchen, ATP zu produzieren, läuft die oxidative Phosphorylierung im Rahmen der Atmungskette auf Hochtouren, wodurch energiereiche Substrate, allen voran Fettsäuren, verbrannt werden. Auf diesem Wege wandelt der braune Adipozyt mit der Nahrung aufgenommene überschüssige Energie in Wärme um, anstatt sie wie der weiße Adipozyt zu speichern [9–11] (Abb. 1).

Neben den klassischen weißen und braunen Adipozyten wurde kürzlich eine weitere Form von Fettzellen entdeckt, welche sowohl weiße als auch braune Eigenschaften besitzen können, man hat sie daher *beige* oder *brite* (eine Wortkreuzung aus *brown* und *white*) genannt. Beige Adipozyten wurden initial im weißen Fettgewebe von Mäusen beschrieben, wo sie sich durch thermogene Reize (Kälteexposition, Sympathomimetikagabe) oder durch Manipulation bestimmter Gene entwickeln können. Das Auftreten von braunen oder beigeen Adipozyten im weißen Fettgewebe wird als *browning* oder *beiging* bezeichnet, ein Phänomen, das mit erhöhtem Energieverbrauch assoziiert ist und, zumindest im Mausmodell, vor Adipositas schützt. Bis dato ist noch nicht schlüssig geklärt, ob beige Adipozyten von den gleichen Vorläuferzellen wie weiße Adipozyten oder anderen Vorläuferzellen abstammen [13] oder vielleicht sogar durch Transformation aus weißen Adipozyten hervorgehen können [14]. Während beige Adipozyten im Basalzustand eher den weißen Adipozyten ähneln, können sie nach thermogener Stimulation Eigenschaften von braunen Fettzellen annehmen (z. B. hohe UCP-1-Expression). Auch wenn eine eindeutige Unterscheidung derzeit noch schwierig ist, wird die Induzierbarkeit eines thermogenen Phänotyps als ein Charakteristikum der beigeen Adipozyten gesehen, wohingegen die klassischen braunen Adipozyten auch im unstimulierten Zustand eine hohe Expression der braunen Fettmarker aufweisen. Um eine eindeutige Zuordnung leichter möglich zu machen, wird derzeit versucht, in den unterschiedlichen Mausfettdepots Markergene zu identifizieren, die selektiv in der jeweiligen Adipozytenpopulati-

Siehe Printversion

Abbildung 1: Physiologie des braunen Fetts. Durch Kältereiz wird das sympathische Nervensystem aktiviert. Das freigesetzte Norepinephrin bindet an β -adrenerge Rezeptoren (β -AR), was in beige und braunen Adipozyten zu einer erhöhten Transkription des zentralen Thermogenesefaktors Uncoupling Protein-1 (UCP-1) führt. UCP-1 gelangt in die Mitochondrien, wo es die Atmungskette von der ATP-Synthese entkoppelt, wodurch Energie in Form von Wärme freigesetzt wird (Thermogenese). Neben der kälteinduzierten sympathischen Aktivierung des braunen Fetts spielt eine Reihe endogener Faktoren (z. B. PGC1 α , PRDM16, BMP7 oder Irisin) eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Aktivierung eines thermogenen Phänotyps. Hingegen kommt es im weißen Fett durch β -adrenerge Stimulation primär zur Lipolyse. Mod. nach [12].
TG: Triglyzeride

on exprimiert sind. So wurden beispielsweise die Gene *Lep*tin und *Tcf21* als typisch für weiße [15], *CD137* (*TNFRSF9*), *TMEM26* und *TBX1* für beige [13] sowie *LHX8* und *ZIC1* für braune Adipozyten [16] beschrieben. Dass diese Zuordnung nur eingeschränkt gilt, zeigen Arbeiten, die widersprüchliche Ergebnisse liefern. Noch komplizierter wird die Situation bei humanem Fettgewebe, wo die Literatur zu diesen „Marker-Genen“ sehr divergent ist.

■ Entwicklung von Adipozyten

Weißer, brauner und beiger Adipozyten entwickeln sich aus mesenchymalen Stammzellen. Während weiße und beige Adipozyten aus *Myf5*-negativen (*Myf5*⁻) Zellen des lateralen Mesoderms hervorgehen, stammen braune Adipozyten sowie auch Muskelzellen von *Myf5*-positiven (*Myf5*⁺) Zellen des paraxialen Mesoderms ab [13]. Die Skelettmuskulatur und braunes Fett haben somit den gleichen genetischen Ursprung. Die Entscheidung, ob sich aus einer *Myf5*⁺-Vorläuferzelle ein brauner Adipozyt oder ein Myozyt entwickelt, wird durch das Vorhandensein des transkriptionellen Koregulators „PR Domain-Containing Protein 16“ (*PRDM16*) bestimmt. Ist *PRDM16* in den Vorläuferzellen exprimiert, entwickeln sich daraus braune Adipozyten; fehlt *PRDM16*, so entstehen Muskelzellen. Allen Fettzellen gemeinsam ist, dass sich im Zuge ihrer Reifung (*Adipogenese*) aus den mesenchymalen Vorläuferzellen zunächst Präadipozyten entwickeln, welche weiter zu reifen Adipozyten differenzieren [17]. Die *Adipogenese* wird durch die Interaktion zahlreicher Transkriptionsfaktoren wie „Peroxisome-Proliferator-Activating Rezeptor- γ “ (*PPAR γ*), *CCAAT* / „Enhancer-Binding Protein“ (*C/EBP*) und „Steroid Response Element-Binding Protein 1c“ (*SREBP1c*) kontrolliert [18]. *PPAR γ* ist für die Ausreifung aller Fettzellarten von essenzieller Bedeutung [19]. Außerdem reguliert *PPAR γ* gemeinsam mit anderen Transkriptionsfakto-

ren und Koregulatoren wie *PPAR γ -Coactivator-1 α* (*PGC-1 α*) ein Vielzahl von Genen, welche an Fettstoffwechsel, Glukosehomöostase und Insulinsensitivität beteiligt sind. *PGC-1 α* spielt allerdings auch in der Biogenese von Mitochondrien und somit in der Thermogenese eine große Rolle. Es dient einigen Transkriptionsfaktoren, welche ein braunes Fettprogramm induzieren, als Kofaktor und unterstützt die Produktion von Mitochondrien [20].

Anders als bei klassischen braunen Adipozyten gibt es zur Abstammung von beige Adipozyten unterschiedliche Theorien. Wie bereits erwähnt ist noch nicht geklärt, ob es zu einer direkten Umwandlung von weißen in beige Adipozyten kommen kann (*Transformationstheorie*) oder ob eine *De-novo*-Rekrutierung aus Vorläuferzellen stattfindet (*Progenitortheorie*). Zuletzt haben sich die Berichte gehäuft, die die Progenitortheorie favorisieren. Mittels modernster „Lineage-Tracing“-Studien wurde beispielsweise das Molekül „Platelet-derived growth factor receptor alpha“ (*PDGFR α*) als ein Marker für bestimmte Vorläuferzellen identifiziert, die je nach Stimulus in weiße oder auch in beige Adipozyten differenzieren können [21]. Die meisten Quellen sind sich allerdings darin einig, dass sowohl endogene (genetische, hormonelle) als auch exogene Faktoren (Kälte, Sympathomimetika etc.) die Entstehung von beige Adipozyten in weißen Fettdepots hervorrufen können.

■ Aktivierung und Funktion von braunem Fett: Bedeutung für den Stoffwechsel

Im Gegensatz zu weißem Fettgewebe, welches Energie in Form von Triglyzeriden speichern und diese bei Bedarf durch Lipolyse in Form von freien Fettsäuren wieder bereitstellen kann, werden freie Fettsäuren im braunen und stimulierten beige Fettgewebe als Substrat für die Thermogenese genutzt.



Abbildung 2: Aktives braunes Fettgewebe im FDG-PET/CT, gekennzeichnet durch Pfeile. Quelle: Klinische Abteilung für Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien.

Für diesen Prozess ist die enge räumliche Beziehung zwischen Mitochondrien und den multilokulären Lipidtropfen entscheidend. Physiologisch spielt die Aktivierung durch das sympathische Nervensystem die größte Rolle. Ausgelöst durch einen Kältereiz kommt es zur Freisetzung von Norepinephrin an den sympathischen Nervenendigungen im braunen Fettgewebe. Beige/braune Adipozyten weisen eine hohe Dichte an β -adrenergen Rezeptoren in ihrer Zellmembran auf. Durch die Stimulation dieser Rezeptoren wird die Adenylzyklase aktiviert, welche die Umwandlung von ATP zu zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) katalysiert. cAMP stimuliert als sekundärer Botenstoff im Fettgewebe einerseits die Lipolyse, andererseits führt es über die Aktivierung der Proteinkinase A und des Transkriptionsfaktors „cAMP response element-binding protein“ (CREB) zu einer Erhöhung der UCP-1-Expression. Diese Mechanismen führen gemeinsam zu einer gesteigerten Aktivität der Atmungskette, erhöhter Fettsäureoxidation sowie Energieverbrauch und Thermogenese [9, 22] (Abb. 1). Aufgrund dieser Eigenschaften ergibt sich eine negative Energiebilanz, weshalb die Aktivierung von beigem/

braunem Fett in zahlreichen Tierstudien vor Adipositas und anderen metabolischen Komplikationen schützt [3]. In diesem Zusammenhang wurde mittlerweile eine Vielzahl an genetischen Faktoren identifiziert, die entweder die Entwicklung bzw. Aktivität des braunen Fettgewebes beeinflussen oder zur Induktion von beigen/braunen Adipozyten in weißem Fettgewebe führen (*browning, beiging*). Allen Modellen gemeinsam ist eine vermehrte Expression von UCP-1, eine Erhöhung des Energieverbrauchs, eine gesteigerte Kältetoleranz sowie ein metabolisch gesunder Phänotyp. Im Folgenden sind einige wichtige Faktoren aufgelistet, die ein beiges/braunes Fettprogramm kontrollieren:

- PRDM16 ist ein transkriptioneller Koregulator, welcher den Switch zwischen Muskel- und brauner Fettzellentwicklung kontrolliert. Die Überexpression von PRDM16 in weißem Fett begünstigt das Auftreten von beigen/braunen Adipozyten in diesem Gewebe, was in einem erhöhten Energieumsatz, reduzierter Gewichtszunahme sowie einer verbesserten Glukosetoleranz resultiert [17].
- „Bone morphogenetic protein 7“ (BMP7) ist nicht nur ein wichtiger Faktor bei der Knochenreife, sondern induziert auch ein Genprogramm der braunen Adipogenese in mesenchymalen Stammzellen. Werden BMP7-behandelte Stammzellen in das weiße Fettgewebe von Mäusen implantiert, so kommt es zur Bräunung und gesteigerten Thermogenese in diesem Fettdepot. Das Fehlen von BMP7 führt außerdem zu einer gestörten Entwicklung des klassischen braunen Fettgewebes [23].
- Vitamin-A-Derivate/Retinoide spielen eine bedeutende Rolle in vielen Stoffwechselprozessen wie hepatische Glukoseproduktion, Triglyzeridsynthese und Fettsäureoxidation. Außerdem erhöhen bestimmte Retinoide die UCP-1-Expression in braunen und weißen Adipozyten [24]. Kürzlich zeigten wir, dass das Schlüsselenzym im Vitamin-A-Metabolismus, die so genannte Retinaldehyd-Dehydrogenase 1 (Raldh1), ein thermogenetisches Programm im weißen Fett kontrolliert. Raldh1 ist vor allem im ungünstigen viszeralen Fett von übergewichtigen Menschen und Mäusen exprimiert. Schaltet man dieses Enzym aus, kommt es zu einer Bräunung des viszeralen Fettdepots, was zu einer verminderten Gewichtszunahme und Verbesserung der Insulinsensitivität führt [25].
- „Fibroblast growth factor 21“ (FGF21) wird hauptsächlich in der Leber, aber auch im Fettgewebe gebildet und ist als ein Regulator von Glukose- und Lipidhomöostase bekannt. FGF21 wird im weißen Fett durch Kälteexposition und adrenerge Stimulation induziert und begünstigt in Zusammenarbeit mit PGC-1 α die Neuformation von braunen Adipozyten. Die systemische Applikation von FGF21 erhöht den Energieumsatz in adipösen Mäusen, führt zu Gewichtsabnahme und verbessert den Glukosestoffwechsel [26].
- Irisin ist ein Peptidhormon, das bei Ausdauertraining aus dem Muskel freigesetzt wird. Irisin ist ein Spaltprodukt von „fibronectin type-III domain-containing protein 5“ (FNDC5) und seine Produktion wird vorwiegend durch PGC-1 α reguliert. Die Erhöhung der Irisinspiegel führt zu einer Transformation von weißem in braunes Fett mit positiven Auswirkungen auf den Stoffwechsel. Es gibt bereits intensive Bemühungen, Irisin therapeutisch nutzbar zu machen [27].

■ Braunes Fett im Menschen

Die Relevanz von braunem Fettgewebe in erwachsenen Menschen wurde lange angezweifelt, jedoch haben kürzlich FDG-PET/CT-Studien gezeigt, dass Erwachsene funktionsfähiges braunes Fett besitzen (Abb. 2), welches durch Kälte aktivierbar ist. Bereits wenige Stunden moderater Kälteexposition (14–16 °C) reichen aus, um die Glukoseaufnahme in das braune Fettgewebe sowie den Körperenergieverbrauch zu erhöhen, was beweisend für eine gesteigerte Stoffwechselaktivität dieses Gewebes ist [5–7]. Auch gibt es Fallberichte von Patienten mit sehr spät diagnostizierten Phäochromozytomen, die in PET-Untersuchungen eine ausgeprägte FDG-Aufnahme im weißen Fettgewebe aufwiesen. Bei histologischen Untersuchungen stellte sich heraus, dass es sich hierbei um ein *browning* des weißen Fettgewebes handelte, offensichtlich eine Folge der chronisch erhöhten Katecholaminspiegel. Wenige Monate nach Entfernung des Tumors war das Fettgewebe wieder „weiß“ und der FDG-PET-Scan negativ hinsichtlich vermehrter Speicherung [28]. Während es sich bei den genannten Phäochromozytompatienten eindeutig um neu formiertes braunes/beiges Fett handelt, entsprechen jene braunen Fettdepots, welche sich innerhalb von wenigen Stunden mittels Kälte aktivieren lassen, präexistierendem Gewebe. Diese bestehenden Depots sind bei Erwachsenen vorwiegend in den tieferen Schichten des Hals- und Thoraxbereichs (zervikal, supraklavikulär, parasternal, para- und prävertebral) zu finden [5–7, 16]. Besonders vielversprechend sind Beobachtungen über eine negative Assoziation zwischen stoffwechselaktivem braunem Fett und dem Auftreten von Adipositas. Jedoch wurde dieser Zusammenhang bisher nicht in Interventionsstudien überprüft, somit muss eine tatsächliche Kausalität noch geklärt werden. Bisherige Versuche, braunes Fett pharmakologisch zu aktivieren, zeigten mäßigen Erfolg und waren vor allem therapeutisch wenig brauchbar. Beispielsweise konnte durch intramuskuläre Gabe des Sympathomimetikums Ephedrin (1 mg/kg) keine Steigerung der FDG-Aufnahme in der PET beobachtet werden, während in den gleichen Patienten ein moderater Kältereiz zu einer deutlichen Zunahme der braunen Fettgewebsaktivität führte [29]. Zwar konnte in einer anderen Studie mit einer höheren Dosis Ephedrin (2,5 mg/kg *per os*) durchaus eine signifikante Aktivierung des braunen Fettgewebes erzielt werden [30], allerdings ist der therapeutische Wert der systemischen Sympathomimetikagabe im Allgemeinen aufgrund der offensichtlichen Nebenwirkungen insbesondere auf das Herz-Kreislauf-System irrelevant. Nicht zuletzt deshalb gibt es enorme Bestrebungen, vor allem vonseiten der pharmazeutischen Industrie, neue Substanzen zu entwickeln, die eine selektive Aktivierung des braunen Fettgewebes oder ein *browning* des weißen Fettgewebes bewirken.

Wie bereits erwähnt, ist die Unterscheidung zwischen beigem und klassisch braunem Fettgewebe beim Menschen noch komplexer als in der Maus. Die wenigen Studien, die bisher an humanen Biopsaten durchgeführt wurden, lieferten teils widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Einteilung in beiges versus braunes Fett. Die in der Maus identifizierten Markergene zur Charakterisierung der unterschiedlichen Fettarten sind zwar auch im menschlichen Fettgewebe exprimiert, allerdings variiert das Ausmaß der Expression zum Teil erheb-

lich von Studie zu Studie. So wurde zunächst berichtet, dass das braune Fettgewebe des Menschen ähnliche molekulare Eigenschaften wie das beige Mausfett aufweist [31]; kurz darauf zeigten 2 andere Arbeiten, dass das genetische Profil des humanen braunen Fetts eher dem des klassischen braunen Fettgewebes in der Maus entspricht [16, 32]. Faktoren wie Alter, Geschlecht, Ernährungszustand und hormoneller/endokriner Status sowie die genaue Lokalisation und der Aktivierungszustand des Fettgewebes könnten wichtige Einflussgrößen sein, die eine eindeutige Charakterisierung schwierig machen. Hinzu kommt, dass solche Gewebeproben aufgrund der anatomischen Lage oft nur im Rahmen von bestimmten, medizinisch begründeten Operationen gewonnen werden können. Unabhängig von der exakten Zuordnung zu einem bestimmten Fetttyp sind sich die Autoren jedoch einig, dass humanes braunes Fett das Potenzial für hohe metabolische Aktivität besitzt und einen wesentlichen Beitrag zum Körperenergieumsatz leisten kann. Die Bemühungen, pharmakologische Wege zu finden, braunes Fett als neue Waffe gegen Adipositas therapeutisch nutzbar zu machen, sind in vollem Gange.

■ Relevanz für die Praxis

- Braunes Fett verbraucht überschüssige Energie durch Wärmeproduktion (Thermogenese) und hat somit anti-adipöse Effekte.
- UCP-1 ist der zentrale Regulator thermogenetischer Prozesse im braunen Fett.
- Beiges Fett ist eine kürzlich erstmals beschriebene Fettart, die sowohl weiße als auch braune Eigenschaften besitzt.
- In Tiermodellen können unter bestimmten Voraussetzungen (Kältestimulation, genetische Veränderungen etc.) braune bzw. beige Fettzellen innerhalb des weißen Fettgewebes auftreten, was für eine hohe Plastizität des Gewebes und das Potenzial zur therapeutischen Manipulation spricht.
- Aktives braunes Fett kommt in Erwachsenen vor, kann mittels FDG-PET dargestellt werden und ist negativ mit Adipositas assoziiert.
- Bisher gibt es keine therapeutisch relevanten Pharmaka zur Aktivierung von braunem Fett im Menschen, allerdings sind einige Substanzen in Entwicklung.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev* 2012; 70: 3–21.
2. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006; 444: 847–53.
3. Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes Dev* 2013; 27: 234–50.
4. Langin D. Recruitment of brown fat and conversion of white into brown adipocytes: strategies to fight the metabolic complications of obesity? *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 372–6.
5. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009; 360: 1518–25.
6. Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 1509–17.
7. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009; 360: 1500–8.

8. Trayhurn P. Adipocyte biology. *Obes Rev* 2007; 8 (Suppl 1): 41–4.
9. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84: 277–359.
10. Klingenberg M. Uncoupling protein – a useful energy dissipator. *J Bioenerg Biomembr* 1999; 31: 419–30.
11. Zafrir B. Brown adipose tissue: research milestones of a potential player in human energy balance and obesity. *Horm Metab Res* 2013; 45: 774–85.
12. Saito M. Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. *Diabetes Metab J* 2013; 37: 22–9.
13. Wu J, Boström P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 2012; 150: 366–76.
14. Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: E977–E986.
15. Waldén TB, Hansen IR, Timmons JA, et al. Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown, “brite,” and white adipose tissues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302: E19–E31.
16. Cypess AM, White AP, Vernochet C, et al. Anatomical localization, gene expression profiling and functional characterization of adult human neck brown fat. *Nat Med* 2013; 19: 635–9.
17. Seale P, Bjork B, Yang W, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature* 2008; 454: 961–7.
18. Hassan M, Latif N, Yacoub M. Adipose tissue: friend or foe? *Nat Rev Cardiol* 2012; 9: 689–702.
19. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, et al. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell* 1999; 4: 611–7.
20. Puigserver P. Tissue-specific regulation of metabolic pathways through the transcriptional coactivator PGC1-alpha. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29 (Suppl 1): S5–S9.
21. Lee YH, Petkova AP, Mottillo EP, et al. In vivo identification of bipotential adipocyte progenitors recruited by beta3-adrenoceptor activation and high-fat feeding. *Cell Metab* 2012; 15: 480–91.
22. Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology* 2013; 154: 2992–3000.
23. Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, et al. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature* 2008; 454: 1000–4.
24. Mercader J, Ribot J, Murano I, et al. Remodeling of white adipose tissue after retinoic acid administration in mice. *Endocrinology* 2006; 147: 5325–32.
25. Kiefer FW, Vernochet C, O'Brien P, et al. Retinaldehyde dehydrogenase 1 regulates a thermogenic program in white adipose tissue. *Nat Med* 2012; 18: 918–25.
26. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology* 2008; 149: 6018–27.
27. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463–8.
28. Wang Q, Zhang M, Ning G, et al. Brown adipose tissue in humans is activated by elevated plasma catecholamines levels and is inversely related to central obesity. *PLoS ONE* 2011; 6: e21006.
29. Cypess AM, Chen YC, Sze C, et al. Cold but not sympathomimetics activates human brown adipose tissue in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 10001–5.
30. Carey AL, Formosa MF, Van Every B, et al. Ephedrine activates brown adipose tissue in lean but not obese humans. *Diabetologia* 2013; 56: 147–55.
31. Jespersen NZ, Larsen TJ, Peijs L, et al. A classical brown adipose tissue mRNA signature partly overlaps with brite in the supraclavicular region of adult humans. *Cell Metab* 2013; 17: 798–805.
32. Lidell ME, Betz MJ, Dahlqvist Leinhard O, et al. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nat Med* 2013; 19: 631–4.

DDr. Florian Kiefer

Assistenzarzt und Forschungsgruppenleiter an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien.



Anna Fenzi, MSc.

PhD-Studentin an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)