

Journal für

# Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

## Adipositas und die Entzündung des Fettgewebes

Stulnig TM

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009; 2 (3), 17-21*



Homepage:

[www.kup.at/klinendokrinologie](http://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

# Adipositas und die Entzündung des Fettgewebes

T. Stulnig

**Kurzfassung:** Adipositas geht mit einer systemischen Entzündungsreaktion einher. Eine Reihe von epidemiologischen Studien hat nachgewiesen, dass erhöhte zirkulierende Entzündungsmarker wie das hoch-sensitiv gemessene C-reaktive Protein (hsCRP) wesentlich zur Insulinresistenz sowie zur Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen beitragen. Die systemische Entzündungsreaktion bei Adipositas nimmt ihren Ausgang in erster Linie vom Fettgewebe. Dort kommt es zur Infiltration mit Entzündungszellen, wobei Makrophagen im Vordergrund stehen, aber auch T-Lymphozyten nachgewiesen wurden. Entzündungszellen werden durch Chemokine in das Fettgewebe gelockt. Als Auslöser der Fettgewebsentzündung werden derzeit veränderte Nährstoffflüsse im endoplasmatischen Retikulum der Adipozyten, die zu einer Stressreaktion führen, oxidativer Stress und Hypoxie diskutiert. Eine

enge Interaktion von Entzündungszellen und Adipozyten ist für die verminderte Insulinwirkung im Fettgewebe von großer Bedeutung. Durch die Freisetzung inflammatorischer Zytokine wird die Fettgewebsentzündung auch systemisch wirksam. Neue Therapiestrategien, die sich spezifisch gegen die Entzündungsreaktion bei Adipositas richten, könnten wesentlich zur Verringerung der Morbidität adipöser Patienten beitragen.

**Abstract: Obesity and the Inflammatory Response of the Adipose Tissue.** Obesity is associated with a systemic inflammatory response. Several epidemiological studies have revealed that elevated circulating inflammatory markers such as high-sensitivity C-reactive protein considerably contribute to insulin resistance and the development of diabetes mellitus type 2 as well as cardiovascular disease. The

systemic inflammatory response in obesity originates in the adipose tissue itself. Infiltration with inflammatory cells, predominantly macrophages, is a hallmark of adipose tissue inflammation, but T-lymphocytes have been found as well. Inflammatory cells are attracted into adipose tissue by chemokines. Altered nutrient fluxes leading to endoplasmatic reticulum stress, oxidative stress, and hypoxia are currently discussed as potential triggering mechanisms. The intimate interaction of inflammatory cells with adipocytes is important for reduced insulin action in adipose tissue. Secretion of inflammatory cytokines mediates systemic effects of adipose tissue inflammation. Novel therapeutic strategies that specifically target the inflammatory reaction in obesity could considerably contribute to the reduction of morbidity in patients. **J Klin Endokrinol Stoffw 2009; 2 (3): 17–21.**

## ■ Einleitung

Die Adipositas breitet sich epidemisch in allen industrialisierten Staaten aus; weltweit rechnet man darüber hinaus mit insgesamt 1 Milliarde Personen, die an Übergewicht leiden [1]. Auch Österreich ist von der Welle der Adipositas nicht verschont. Medizinisch sind dabei in erster Linie die Folgeerkrankungen der Adipositas von Bedeutung. Hoch mit Adipositas assoziiert sind Diabetes mellitus Typ 2, Cholelithiasis und das Schlafapnoesyndrom, welche ein mehr als 3-fach erhöhtes Risiko gegenüber der Normalbevölkerung aufweisen. Darüber hinaus gibt es ein beträchtliches Risiko (2–3-fach erhöht) z. B. für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen. Insgesamt wurde anhand internationaler Daten geschätzt, dass im Jahr 2004 228 Millionen bis 1,1 Milliarden Euro an Gesundheitskosten durch die Folgeerkrankungen der Adipositas in Österreich entstanden [1]. Demnach ist es von außerordentlicher Bedeutung, die Ursachen der Adipositas-assoziierten Folgeerkrankungen zu erkennen, um präventiv eingreifen zu können.

In den vergangenen Jahren wurde die Bedeutung entzündlicher Veränderungen für die Entwicklung der Adipositas-assoziierten Folgeerkrankungen, allen voran der Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskuläre Erkrankungen, erkannt. In dieser Übersichtsarbeit wird zunächst die klinische Bedeutung entzündlicher Veränderungen bei Adipositas aufgezeigt und anschließend die aktuelle Sicht der Pathogenese der Fettgewebsentzündung bei Adipositas dargestellt.

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

**Korrespondenzadresse:** ao. Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Stulnig, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: thomas.stulnig@meduniwien.ac.at

## ■ Klinische Bedeutung der Entzündung bei Adipositas

Schon vor 10 Jahren wurde erkannt, dass in Personen ohne Diabetes die Serumspiegel systemischer Entzündungsmarker mit der Insulinresistenz (HOMA-IR) korrelieren [2]. Typische Entzündungsmarker bei Adipositas sind das hoch-sensitiv gemessene C-reaktive Protein (hsCRP) und Interleukin-(IL-) 6, aber auch Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Ebenso fand man Korrelationen mit anderen kardiovaskulären Risikomarkern wie Hypertonie und HDL-Cholesterin. Eine ähnlich starke Assoziation von CRP mit dem BMI und dem Taillenumfang fand man bei einer weiblichen Population [3]. Auch in der „Insulin Resistance and Atherosclerosis Study“ (IRAS) fand man eine unabhängige Korrelation von CRP mit der Insulinsensitivität, welche mittels eines häufig gemessenen intravenösen Glukosetoleranztests ermittelt wurde [4]. CRP war dabei unabhängig voneinander mit BMI, Insulinsensitivität und Blutdruck assoziiert, was auf seine Bedeutung für die Entwicklung des metabolischen Syndroms hinweist.

Epidemiologische Studien haben nicht nur die Assoziation erhöhter systemischer Entzündungszeichen und Insulinresistenz mit der Adipositas, sondern auch ihr beträchtliches Risiko für die Entwicklung des Diabetes mellitus Typ 2 aufgezeigt. In der „Women’s Health Study“ korrelierten die Serumkonzentrationen von CRP und IL-6 sehr stark mit dem BMI ( $\rho = 0,57$  bzw.  $0,45$ ) [5]. Das Risiko, innerhalb von 4 Jahren an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, war für die Patientinnen mit einem CRP im höchsten Viertel der Population im Vergleich zu solchen mit CRP im niedrigsten Viertel sogar mehr als 15-fach erhöht. Das entsprechende Risiko lag für IL-6-Serumspiegel bei 7,5-Fach. Diese Unterschiede im Risiko blieben signifikant bei 4,2- (CRP) und 2,3-fach (IL-6), selbst wenn die Daten für den Body-Mass-Index (BMI),

Familienanamnese für Diabetes, Rauchen, körperliche Aktivität u. a. kontrolliert wurden. Diese Daten unterstreichen eindrucksvoll die klinische Bedeutung der systemischen Entzündungsreaktion für die Diabetes-Entwicklung.

Neben dem metabolischen Risiko gibt es zahlreiche Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bedingt durch die Adipositas-assoziierte Inflammation. Auch hier hat sich das hoch-sensitiv gemessene CRP als geeigneter Marker erwiesen [6]. CRP wird in Abhängigkeit von IL-6 großteils in der Leber produziert. In verschiedenen prospektiven Studien korrelierte das CRP mit der kardiovaskulären Mortalität sogar in sonst gesunden Personen [7–9], auch in Frauen [10]. Die pathophysiologische Bedeutung von erhöhtem CRP für die kardiovaskuläre Mortalität wurde kürzlich durch die JUPITER-Studie unterstrichen. In sonst gesunden übergewichtig bis adipösen Personen mit einem gering erhöhten hsCRP (> 0,2 mg/dl) und einem LDL-Cholesterin < 130 mg/dl, die nach geltenden Richtlinien nicht für eine Statintherapie in Frage kämen, führte eine Therapie mit Rosuvastatin 20 mg täglich nicht nur zur erwarteten Verminderung des CRP um 43 %, sondern auch zu einer signifikanten Reduktion des primären Endpunkts (kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt) um 44 % [11]. Demnach sind erhöhte Entzündungszeichen nicht nur Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Offensichtlich trägt die systemische Entzündungsreaktion kausal zur Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen bei. Experimentelle Befunde sprechen dafür, dass die Fettgewebsentzündung selbst zur Atherosklerose führen kann [12].

### ■ Fettgewebsentzündung als Quelle inflammatorischer Zytokine

Bei adipösen Patienten wird eine Reihe von Entzündungsmarkern vom Fettgewebe sezerniert [13]. Die meisten Zytokine aus dem Fettgewebe, so genannte Adipokine, haben eine entzündungsfördernde Wirkung und werden von eingewanderten Entzündungszellen produziert (Abb. 1). Beispielhaft seien neben Interleukin- (IL-) 6 das Monozyten-chemoattrahierende Protein- (MCP-) 1, Tumornekrosefaktor- (TNF-)  $\alpha$  und Plasminogen-Aktivator Inhibitor-1 erwähnt. Als wichtigster Gegenspieler ist Adiponektin zu nennen, das aus den Adipozyten selbst stammt, die Insulinsensitivität fördert und entzündungshemmende Wirkung besitzt [14]. Auch wenn CRP selbst nicht im Fettgewebe, sondern in der Leber produ-

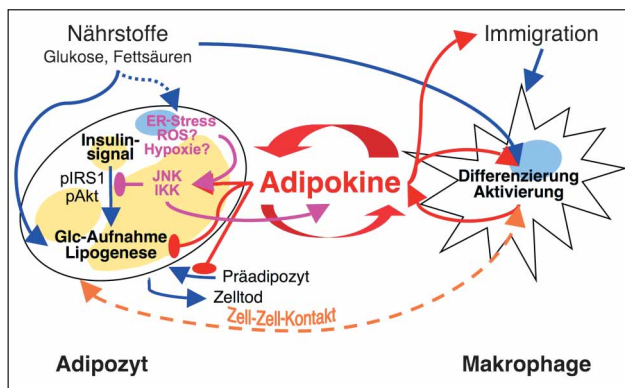


Abbildung 1: Hauptspieler und -mechanismen der Fettgewebsentzündung. Erklärungen siehe Text. „Adipokine“ steht für entzündliche Mediatoren im Fettgewebe.

ziert wird, so wird seine Produktion dennoch durch ein Adipokin, das IL-6, reguliert.

Durch In-vivo-Untersuchungen am Menschen konnte gezeigt werden, dass subkutanes Fettgewebe IL-6 sezerniert, während eine TNF- $\alpha$ -Produktion in diesem Gewebe nicht nachgewiesen werden konnte [15]. Die Sekretion von IL-6 korreliert mit dem BMI und der Fettmasse. Bei adipösen Patienten kommt ca. 25–30 % des zirkulierenden IL-6 aus dem subkutanen Fettgewebe. IL-6-Sekretion hat einen zirkadianen Rhythmus mit einem Anstieg am Abend [15], weshalb die Korrelationen in klinischen Studien möglicherweise geringer sind als mit „High-sensitivity“-CRP, das als Serummarker zu bevorzugen ist.

In Tierexperimenten konnte der Einfluss entzündlicher Veränderungen auf die Insulinsensitivität eindeutig nachgewiesen werden. Genetisch veränderte Mäuse mit fehlendem Gen für TNF oder TNF-Rezeptor-1 sind vor der Entwicklung einer Insulinresistenz durch Diät-induzierte und genetisch bedingte Adipositas geschützt [16]. Darüber hinaus verbessert die Neutralisation von TNF- $\alpha$  mit Antikörpern die Insulinsensitivität in adipösen Ratten [17]. TNF und andere inflammatorische Zytokine aktivieren Signalwege, die direkt mit der Insulin-signaltransduktion interferieren. Z. B. aktiviert TNF den NF- $\kappa$ B-Signalweg und die Expression von „Suppressor of Cytokine Signaling“- (SOCS-) 3, die beide zu Insulinresistenz führen [18]. Aktivierung der „c-jun N-terminalen Kinase“ (JNK) und Serin-Phosphorylierung oder Degradation von Insulin-Rezeptor-Substrat-1 (IRS-1) spielt eine wesentliche Rolle für die Entwicklung einer Insulinresistenz durch inflammatorische Adipokine, wie TNF, IL-1 und IL-6 [19].

### ■ Ursachen der Fettgewebsentzündung bei Adipositas

Der Ursprung der Fettgewebsentzündung bei Adipositas ist gegenwärtig Gegenstand der Forschung (Abb. 1). Die entzündlichen Veränderungen scheinen von den Adipozyten selbst ihren Ausgang zu nehmen [20]. Ein derzeit diskutierter Mechanismus ist die Auslösung entzündlicher Veränderungen durch Stress im endoplasmatischen Retikulum (ER) [21–23]. Überernährung und Adipositas bewirken große Veränderungen im Fettgewebe, wie Veränderungen in der Gewebearchitektur mit deutlicher Größenzunahme der Adipozyten [24], vermehrte Protein- und Lipidsynthese und veränderte intrazelluläre Nährstoffflüsse. ER-Stress aktiviert sowohl den JNK- als auch den NF- $\kappa$ B-Signalweg und könnte der gleichzeitigen Aktivierung beider Signalwege zugrunde liegen, die beide zur Insulinresistenz führen [21].

Ein weiterer möglicher Mechanismus, der für den Beginn der Fettgewebsentzündung eine Rolle spielen könnte, ist oxidativer Stress [25]. Besonders bei Hyperglykämie fördert die erhöhte Aufnahme von Glukose ins Endothel die Produktion von „reactive oxidative substances“ (ROS) in dessen Mitochondrien, was zur Aktivierung entzündlicher Signalwege führt.

Seit Kurzem wird Hypoxie im Fettgewebe als neuer Mechanismus für die Auslösung von Insulinresistenz und Entzün-

derung diskutiert [26]. Der Sauerstoffpartialdruck im Fettgewebe ist bei Adipositas deutlich erniedrigt und die Laktatkonzentration entsprechend erhöht [27, 28]. Passend dazu kommt es zu einer Überexpression von Hypoxie-regulierten Genen, wie „hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ “ (HIF-1 $\alpha$ ) und „Hämoxxygenase 1“ (HO-1). HIF-1 $\alpha$  reguliert die Genexpression, indem es mit HIF-1 $\beta$  als Dimer an die DNA bindet. Zahlreiche inflammatorische Gene werden durch Hypoxie induziert, darunter die für TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-1, IL-6, iNOS und der „macrophage migration inhibition factor“ (MIF). Die proinflammatorische Genregulation erfolgt dabei nicht nur über HIF-1 $\alpha$ , sondern auch über NF- $\kappa$ B, der ebenfalls durch Hypoxie aktiviert wird [27]. MIF wird von verschiedenen Entzündungszellen, aber auch von Adipozyten produziert [29, 30] und könnte bei der Makrophagenakkumulation durch Hypoxie, z. B. um tote Adipozyten, eine wesentliche Rolle spielen. Darüber hinaus hemmt Hypoxie die Adiponektin-Expression im Fettgewebe entweder direkt oder über die Expression von TNF- $\alpha$  [27, 28]. Darüber hinaus könnte Fettgewebshypoxie durch ihre hemmende Wirkung auf die Insulinwirkung in Adipozyten und die Aktivierung der AMP-Kinase die Lipolyse fördern und zur erhöhten Konzentration freier Fettsäuren bei Adipositas beitragen [26].

Ein verminderter Blutfluss und eine reduzierte Kapillardichte könnten wesentlich für das Zustandekommen der Fettgewebshypoxie sein [26]. Verminderungen im Blutfluss sind mit Insulinresistenz assoziiert [31]. Grundlage für die verminderte Kapillardichte könnte eine fehlende Aufregulation von VEGF-Expression bei Adipositas darstellen [27]. Dazu kommt eine erhöhte Aktivität des Vasokonstriktors Angiotensin II im adipösen Fettgewebe, was ebenfalls zur Hypoxie beitragen könnte. Schließlich darf man nicht außer Acht lassen, dass der Durchmesser von Adipozyten bei Adipositas die Diffusionsstrecke von O<sub>2</sub> im Gewebe (ca. 120 nm) übersteigen und allein dadurch eine lokale Hypoxie auslösen kann. Zumindest zum Teil werden Makrophagen durch zugrundeliegende Adipozyten angezogen und formieren sich als so genannte „crown-like structures“ um diese herum [32].

## ■ Entzündungszellen im Fettgewebe

Wenn auch für einzelne Chemokine wie MCP-1 direkte Effekte auf die Insulinsensitivität beschrieben sind, scheint ihre wichtigste Rolle in der Fettgewebsentzündung darin zu liegen, Entzündungszellen in das Gewebe zu locken. Bei entsprechender Infiltration des Fettgewebes mit Makrophagen werden diese zu den Hauptproduzenten entzündlicher Zytokine. Einige der Zytokine, die in der Fettgewebsentzündung vorhanden sind, wie TNF- $\alpha$ , sind selbst hoch potente Aktivator von Makrophagen. Eigene Arbeiten wie auch die anderer Gruppen haben gezeigt, dass Osteopontin in der Fettgewebsentzündung enorm hochreguliert ist, wie in einem Artikel über dieses Zytokin in der letzten Ausgabe dargelegt wurde [33]. Osteopontin induziert eine Reihe von Zytokinen und Chemokinen in Entzündungszellen und könnte dadurch die Infiltration mit Makrophagen und deren Aktivierung fördern. Daher sind Makrophagen im Fettgewebe nicht nur die Produzenten inflammatorischer Mediatoren, sondern auch deren Ziel. Dadurch entsteht ein Teufelskreis, der durchbrochen werden muss, wenn man die Adipositas-assoziierte Fettge-

websentzündung reduzieren will. Die Bedeutung der inflammatorischen Signalübertragung für Fettgewebsentzündung und die systemische Insulinresistenz wurde anhand von Mäusen, in denen selektiv in Makrophagen die IKK $\beta$  und damit die Aktivierung des NF- $\kappa$ B-Signalwegs ausgeschaltet wurde, gezeigt [34]. Im Gegensatz dazu haben Mäuse mit selektiver Ausschaltung der IKK $\beta$  in der Leber lediglich eine hepatische Insulinresistenz. Allerdings unterscheiden sich Fettgewebsmakrophagen vom Menschen z. T. beträchtlich von denen der üblichen Mausmodelle. Humane Fettgewebsmakrophagen stellen einen speziellen Zelltyp dar, der von seinen Oberflächenmarkern her so genannten alternativ aktivierten oder M2-Makrophagen entspricht, die an sich kaum inflammatorisch sind [35]. Im Gegensatz dazu exprimieren Fettgewebsmakrophagen der Maus nach fettreicher Diät Aktivierungsmarker wie das CD11c [36]. Die beträchtliche Produktion von Entzündungsmediatoren wie TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-1 $\beta$  trifft aber auch für humane Fettgewebsmakrophagen zu [35].

Makrophagen sind nicht die einzigen Entzündungszellen, die im Fettgewebe bei Adipositas gefunden werden. Kürzlich wurden auch T-Lymphozyten im Fettgewebe adipöser Patienten und in Mausmodellen der Adipositas entdeckt [37, 38]. T-Lymphozyten werden ebenfalls über Chemokine angezogen. So haben wir und andere eine erhöhte Expression der „T-Cell Chemokins CCL5“ (RANTES) im Fettgewebe bei adipösen Patienten gefunden [39]. T-Lymphozyten im Fettgewebe sind CD4-positiv und könnten durch das Zytokin-Interferon- $\gamma$  zur Aktivierung von Makrophagen beitragen [37]. Unsere Studien haben andererseits keine T-Zell-stimulierenden Moleküle auf Makrophagen gezeigt [35]. Im Gegensatz zur Datenlage bei Makrophagen ist derzeit unklar, ob T-Lymphozyten tatsächlich eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie der Adipositas-assoziierten Fettgewebsentzündung einnehmen, da entsprechende Studien in T-Zell-defizienten Mausmodellen fehlen und ein Antigen bislang nicht identifiziert wurde.

## ■ Adipozyten-Makrophagen-Interaktion

Im adipösen Fettgewebe liegen Adipozyten und Entzündungszellen dicht nebeneinander und beeinflussen sich gegenseitig (Abb. 1). Insulin bewirkt in Adipozyten die Aufnahme von Nährstoffen und fördert die Lipogenese. Die Produktion von Entzündungsmediatoren wie TNF- $\alpha$  und IL-6 durch Makrophagen hemmt durch Aktivierung inflammatorischer Signalwege (JNK, NF- $\kappa$ B) die Insulinwirkung in Adipozyten über IRS1 und Akt wie oben beschrieben. Die veränderte Stoffwechselregulation selbst könnte die Stressreaktion in Adipozyten verstärken und durch Freisetzung von Zytokinen wie MCP-1 zur Anlockung weiterer Entzündungszellen beitragen [25]. Durch Zytokine aus Makrophagen wird auch die Proliferation von Präadipozyten und Differenzierung neuer Adipozyten behindert [40, 41]. Andererseits beeinflussen Adipozyten die Morphologie und möglicherweise, z. B. durch Sekretion von IL-10, die Differenzierung von Makrophagen [42]. Direkter Zell-Zell-Kontakt scheint für die Beeinträchtigung der Adipozytenfunktion durch Makrophagen von geringerer Bedeutung zu sein, könnte aber die Produktion von TNF- $\alpha$  und MCP-1 verstärken [42]. Nicht außer Acht lassen sollte man die Tatsache, dass Nährstoffe selbst die Immigrati-

on von Makrophagen und deren Differenzierung beeinflussen. Unsere eigenen Arbeiten haben in einem Mausmodell der Adipositas einen potenten Einfluss von langkettigen Omega-3-Fettsäuren, wie sie in Fischölen gefunden werden, auf die Infiltration des Fettgewebes mit Makrophagen und den Gewebsumbau gezeigt [43, 44]. Inwiefern diese Wirkung auch beim Menschen von Bedeutung ist, wird derzeit in einer klinischen Studie untersucht.

## Zusammenfassung

Die Fettgewebsentzündung bei Adipositas liefert einen wesentlichen Beitrag zur Entwicklung der Insulinresistenz und des Diabetes mellitus Typ 2, aber auch kardiovaskulärer Erkrankungen, wobei zur Entwicklung des Diabetes mellitus Typ 2 auch entzündliche Vorgänge im Pankreas selbst beitragen [45]. Neue anti-inflammatorische Therapieoptionen könnten daher, sofern sie entsprechend zielgerichtet sind, einen wesentlichen Fortschritt in der Prävention des Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulärer Erkrankungen bei Adipositas bringen. Aufgrund der drastisch steigenden Prävalenz der Adipositas wären anti-inflammatorische Strategien von enormer medizinischer und gesundheitspolitischer Bedeutung, um die enorme Morbidität und Mortalität der Adipositas zu reduzieren. Die Identifizierung neuer Zielmoleküle für die Entwicklung entsprechender Medikamente ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung.

## Relevanz für die Praxis

- Adipositas geht mit einer systemischen Entzündungsreaktion einher, die vom Fettgewebe ihren Ausgang nimmt.
- Die systemische Entzündungsreaktion ist hinsichtlich des kardiometabolischen Risikos adipöser Patienten prognostisch relevant.
- Neue Therapiestrategien, die die Entzündungsreaktion bei Adipositas unterdrücken, könnten zur Prävention des Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulärer Erkrankungen beitragen.

Die Arbeit wurde unterstützt durch den Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (P18776-B11) und das 7. Rahmenprogramm der Europäischen Kommission (Nr. 201608; alle an T. M. Stulnig).

## Literatur:

1. Kiefer I, Rieder A, Rathmanner T, Meidlinger B, Baritsch C, Lawrence K, Dorner T, Kunze M. Erster Österreichischer Adipositasbericht 2006. Institut für Sozialmedizin, Zentrum für Public Health, Medizinische Universität Wien; Österreichische Adipositasgesellschaft, Wien, 2006.
2. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972–8.
3. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC,

Hofman A, Witteman JC. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1986–91.

4. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–7.
5. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327–34.
6. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for

screening and primary prevention. *Am J Cardiol* 2003; 92: 17K–22K.

7. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–9.
8. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237–42.
9. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836–43.
10. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, Meilahn EN, Kuller LH. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121–7.
11. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
12. Ohman MK, Shen Y, Obimba CI, Wright AP, Warnock M, Lawrence DA, Eitzman DT. Visceral adipose tissue inflammation accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008; 117: 798–805.
13. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96: 939–49.
14. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772–83.
15. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- $\alpha$ , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196–200.
16. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- $\alpha$  function. *Nature* 1997; 389: 610–4.
17. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–91.
18. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- $\alpha$ - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665–8.
19. White MF. Insulin signaling in health and disease. *Science* 2003; 302: 1710–1.
20. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111–9.
21. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, Tuncman G, Gorgun C, Glimcher LH, Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004; 306: 457–61.
22. Nakatani Y, Kaneto H, Kawamori D, Yoshiuchi K, Hatazaki M, Matsuo TA, Ozawa K, Ogawa S, Hori M, Yamasaki Y,

Matsuhisa M. Involvement of endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes. *J Biol Chem* 2005; 280: 847–51.

23. Ozawa K, Miyazaki M, Matsuhisa M, Takano K, Nakatani Y, Hatazaki M, Tamatani T, Yamagata K, Miyagawa J, Kitao Y, Hori O, Yamasaki Y, Ogawa S. The endoplasmic reticulum chaperone improves insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 657–63.
24. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796–808.
25. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860–7.
26. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 54–66.
27. Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E1118–E1128.
28. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, Furukawa S, Tochino Y, Komuro R, Matsuda M, Shimomura I. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 2007; 56: 901–11.
29. Cramer T, Yamashita Y, Clausen BE, Forster I, Pawlinski R, Mackman N, Haase VH, Jaenisch R, Corr M, Nizet V, Firestein GS, Gerber HP, Ferrara N, Johnson RS. HIF-1 $\alpha$  is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell* 2003; 112: 645–57.
30. Skurk T, Herder C, Kraft I, Muller-Scholze S, Hauner H, Kolb H. Production and release of macrophage migration inhibitory factor from human adipocytes. *Endocrinology* 2005; 146: 1006–11.
31. Karpe F, Fielding BA, Ilic V, Macdonald IA, Summers LK, Frayn KN. Impaired postprandial adipose tissue blood flow response is related to aspects of insulin sensitivity. *Diabetes* 2002; 51: 2467–73.
32. Cinti S. The adipose organ: morphological perspectives of adipose tissues. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 319–28.
33. Kiefer FW, Stuling TM. Ein Hormon stellt sich vor: Osteopontin. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2009; 2: 26–7.
34. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li ZW, Long JM, Wynshaw-Boris A, Poli G, Olefsky J, Karin M. IKK- $\beta$  links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 2005; 11: 191–8.
35. Zeyda M, Farmer D, Aszmann O, Speiser M, Zlabinger GJ, Stulnig TM. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1420–8.
36. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007; 117: 175–84.
37. Kintscher U, Hartge M, Hess K, Forst-Ludwig A, Clemenz M, Wabitsch M, Fischer-Posovszky P, Barth TF, Dragun D, Skurk T, Hauner H, Blüher M, Unger T, Wolf AM, Knippschild U, Hombach V, Marx N. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1304–10.
38. Wu H, Ghosh S, Perrard XD, Feng L, Garcia GE, Perrard JL, Sweeney JF, Peterson LE, Chan L, Smith CW, Ballantyne CM. T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation* 2007; 115: 102–38.

39. Huber J, Kiefer FW, Zeyda M, Ludvik B, Silberhumer GR, Prager G, Zlabinger GJ, Stulnig TM. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3215–21.
40. Bourlier V, Zakaroff-Girard A, Miranville A, De Barros S, Maumus M, Sengenès C, Galitzky J, Lafontan M, Karpe F, Frayn KN, Bouloumie A. Remodeling phenotype of human subcutaneous adipose tissue macrophages. *Circulation* 2008; 117: 806–15.
41. Maumus M, Sengenès C, Decaunes P, Zakaroff-Girard A, Bourlier V, Lafontan M, Galitzky J, Bouloumie A. Evidence of in situ proliferation of adult adipose tissue-derived progenitor cells: influence of fat mass microenvironment and growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4098–106.
42. Lumeng CN, Deyoung SM, Saltiel AR. Macrophages block insulin action in adipocytes by altering expression of signaling and glucose transport proteins. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E166–E174.
43. Todoric J, Löffler M, Huber J, Bilban M, Reimers M, Kadl A, Zeyda M, Waldhäusl W, Stulnig TM. Adipose tissue inflammation induced by high-fat diet in obese diabetic mice is prevented by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Diabetologia* 2006; 49: 2109–19.
44. Huber J, Löffler M, Bilban M, Reimers M, Kadl A, Todoric J, Zeyda M, Geyeregger R, Schreiner M, Weichhart T, Leitinger N, Waldhäusl W, Stulnig TM. Prevention of high-fat diet-induced adipose tissue remodeling in obese diabetic mice by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1004–13.
45. Donath MY, Schumann DM, Faulenbach M, Ellingsgaard H, Perren A, Ehses JA. Islet inflammation in type 2 diabetes: from metabolic stress to therapy. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 2): S161–S164.

### **Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Stulnig**

*Medizinstudium in Innsbruck. Ausbildung zum Facharzt in Innerer Medizin und Zusatzfacharzt in Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen an der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien; Habilitation in Innerer Medizin. Auslandsaufenthalt am Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden. Koordinator des EU-Projektes TOBI – Targeting OBesity-driven Inflammation – im 7. Rahmenprogramm (Nr. 201608).*



# 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](#)