

[Query Details](#)[Back to Main Page](#)

1. Bitte prüfen Sie die Kürzung der Zusammenfassung (maximal 1800 Zeichen inklusive Leerzeichen) und berichtigen Sie diese ggf.

Vielen DAnk - ich bin mit den Kürzungen und der aktuellen Version einverstanden

2. Because 'malign' is generally not used in this sense, should 'distinct malign' be changed to 'certain oncologic' or 'oncologic'?

Thank you very much. I suggest to use the term "oncologic" instead of distinct malign.

3. Um die Auffindbarkeit des Beitrags zu verbessern, sind je fünf aussagekräftige Schlüsselwörter/Keywords (Deutsch/Englisch) gewünscht, die nicht bereits im Haupttitel des Beitrags enthalten sind. Bitte bestätigen Sie die Änderungen.

Vielen Dank - hiermit bestätige ich die Änderungen.

4. Bitte prüfen und bestätigen Sie alle eingefügten Eyecatcher (kurze, hervorgehobene Wiederholungen von Aussagen aus dem Fließtext; max. 100 Zeichen inkl. Leerzeichen, im eProofing grau hinterlegt dargestellt). Wenn Sie Änderungen vornehmen, beachten Sie bitte das Zeichenlimit. Überlange Eyecatcher werden gekürzt oder entfernt.

Vielen Dank - siehe Änderungsvorschlag.

5. Abb.1: Bitte prüfen Sie die Kürzung der Legende und die diesbezügliche Änderung des Textes und berichtigen Sie diese ggf. (Abbildungslegenden sollten die Abbildung verständlich machen, aber möglichst kurz und prägnant sein, weitere Erläuterungen sind in den Text zu integrieren, Redundanzen zum Text sind zu vermeiden)

Einverstanden, danke

6. Bitte prüfen und berichtigen Sie ggf. die Überschriftenhierarchie im gesamten Dokument

Die Überschriften-Hierarchie passt so, vielen Dank

7. Nichtstandardsprachliche Abkürzungen werden bei Erstgebrauch in Beitragstitel, Zusammenfassung/Abstract, Fließtext, Abbildungslegenden, Tabellen sowie im Fazit erklärt. Bitte bestätigen Sie die Ergänzungen

Ich bestätige gern die Ergänzungen, vielen Dank.

8. Bitte bestätigen oder ändern Sie die Angaben zum Interessenkonflikt.

Bitte ändern in:

M. Blüher gibt an, in den letzten 5 Jahren Honorare für Vortrags- und/oder Beratertätigkeit von Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Lilly, Novartis, Novo Nordisk und Sanofi erhalten zu haben.

9. Bitte bestätigen oder ändern Sie die Angaben zur Einhaltung ethischer Normen.

das ist korrekt so, danke!

10. Bei dieser Literaturangabe fehlt die Angabe zum Zugriffsdatum. Bitte ergänzen.

Das Zugriffsdatum war der 20. Dezember 2020.

11. Bei dieser Literaturangabe fehlt die Angabe zum Zugriffsdatum. Bitte ergänzen.

Das Zugriffsdatum war der 20. Dezember 2020.

Leitthema

Inflammation: zwischen Adipositas, Diabetes und Sport

Inflammation: between obesity, diabetes and exercise

Prof. Dr. Matthias Blüher, 1✉

Email bluma@medizin.uni-leipzig.de



¹ Helmholtz-Institut für Metabolismus-, Adipositas- und Gefäßforschung (HI-MAG), Helmholtz Zentrum München an der Universität Leipzig und dem Universitätsklinikum Leipzig AöR, Philipp-Rosenthal-Straße 27, 04103 Leipzig, Deutschland

Zusammenfassung

Adipositas gehört zu den größten Herausforderungen im Gesundheitssystem, da ihre Prävalenz weltweit kontinuierlich steigt und sie das Risiko für Typ-2-Diabetes, kardiovaskuläre, metabolische, spezielle maligne, muskuloskelettale, neurodegenerative, pulmonale, psychische und andere Erkrankungen deutlich erhöht.

AQ1

Zu den Mechanismen, über die Adipositas zu diesen Folgekrankheiten beiträgt, zählt eine Aktivierung proinflammatorischer Signalwege. Infolge einer dauerhaft positiven Energiebilanz kommt es zur Überlastung der physiologischen Energiespeicher in subkutanen Fettdepots und vermehrter ektoper und viszeraler Fetteinlagerung. Der dadurch initiierte metabolische Stress im Fettgewebe löst eine lokale Entzündung aus, auch als *Metaflammation* bezeichnet. Eine vermehrte Infiltration des viszeralen Fettgewebes durch Zellen des Immunsystems führt zu veränderten Signalen aus diesem Gewebe (z. B. Zytokine, Adipokine, Metaboliten), die an Zielstrukturen, wie Leber, Muskulatur, Gefäßsystem, Hirn und anderen, zu Organschäden beitragen und eine niedriggradige, systemische Inflammation unterhalten können.

Regelmäßige körperliche Aktivität gehört zur Basistherapie der Adipositas und des Typ-2-Diabetes, weil sie zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität und zur Reduktion der viszeralen Fettmasse beiträgt. Sport und gezielte Steigerung der Bewegung können die inflammatorische Aktivierung sowie den metabolischen Stress des Fettgewebes reduzieren und wirken sich über diesen Mechanismus auch antientzündlich auf den Organismus auf. Daneben beeinflusst körperliche Aktivität die bei Adipositas und Typ-2-Diabetes häufig

aktivierte humorale und zelluläre Immunantwort auch direkt. Die Entstehung von Metaflammation und deren Beeinflussung durch regelmäßigen Sport werden im vorliegenden Beitrag diskutiert.

Abstract

Obesity represents a major challenge for our health care system because of its steadily increasing prevalence. In addition, obesity increases the risk of type 2 diabetes as well as cardiovascular, metabolic, distinct malign, musculoskeletal, neurodegenerative, pulmonary, psychological, and other diseases. Among the mechanisms by which obesity contributes to the development of these comorbid disorders is the activation of pro-inflammatory signaling pathways. As a consequence of a chronic positive energy balance, physiologic energy stores in subcutaneous adipose tissue are overloaded and excessive fat accumulates at ectopic or visceral sites. This leads to metabolic stress in adipose tissue, which subsequently contributes to local inflammation, so-called metaflammation. Immune cell infiltration predominantly into visceral fat depots leads to altered signals from adipose tissue (e.g., cytokines, adipokines, metabolites) that can contribute to chronic low-grade systemic inflammation and may impair the function of target tissues including the liver, skeletal muscle, vasculature, brain and other organs. Regular physical activity is part of basic treatment for patients with obesity and type 2 diabetes because it improves insulin sensitivity and reduces visceral fat mass. Exercise training reduces adipose tissue metabolic stress and inflammatory activation and can thus also exert anti-inflammatory effects at the whole body level. In addition, increased physical activity directly affects the humoral and cellular immune response that is frequently activated in obesity and type 2 diabetes. This review discusses pathomechanisms of metaflammation and how regular exercise may affect these processes.

AQ2

Schlüsselwörter

AQ3

Fettgewebe
Intraabdominales Fettgewebe
Metabolischer Stress
Körperliches Training
Insulinsensitivität

Keywords

Adipose tissue
Intra-abdominal fat
Metabolic stress
Physical activity
Insulin sensitivity

Hintergrund

Nichtübertragbare Krankheiten wie kardiovaskuläre Erkrankungen [29] und Typ-2-Diabetes [30] zählen aufgrund ihrer hohen Morbidität und assoziierten Morbidität zu den wesentlichen Gesundheitsrisiken unserer Zeit. Adipositas wird zunehmend als eigenständige Erkrankung anerkannt und erhöht das Risiko für diese sog. kardiometabolischen, aber auch zahlreiche andere Erkrankungen [1].

Die Mechanismen, über die Adipositas zu einem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes, arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit und andere beiträgt, sind nicht vollständig verstanden. Übergewicht kann über Veränderungen des Glukose- und Lipidstoffwechsels sowohl Insulinresistenz in Geweben wie der Skelettmuskulatur, der Leber, dem Hirn und anderen auslösen als auch über Metaboliten (Glukotoxizität, Lipotoxizität) und Hormone (Adipokine wie Leptin) zur gestörten Insulinsekretion führen [26]. Mit einer längerfristigen positiven Energiebilanz kommt es zur Zunahme der Fettgewebsmasse, die durch Hypertrophie von Adipozyten und Hyperplasie gekennzeichnet ist (Abb. 1).

Solange die Energiespeicherung in sog. *sicheren Fettdepots* wie dem Unterhautfett im Bein- und Hüftbereich erfolgt, sind die kardiometabolischen Folgen der Adipositas nur wenig ausgeprägt [2].

Bei der Mehrzahl der adipösen Patienten ist die Expansionsfähigkeit dieser physiologischen subkutanen Fettspeicherorte allerdings schnell erschöpft, und überschüssige Energie wird in ektopen Fettdepots wie dem viszeralen Fettgewebe, der Skelettmuskulatur oder der Leber gespeichert (Abb. 1).

Adipozytenhypertrophie und ektope Fettspeicherung ~~führen oft zu einer~~ sind Ausdruck einer Fehlfunktion des Fettgewebes

AQ4

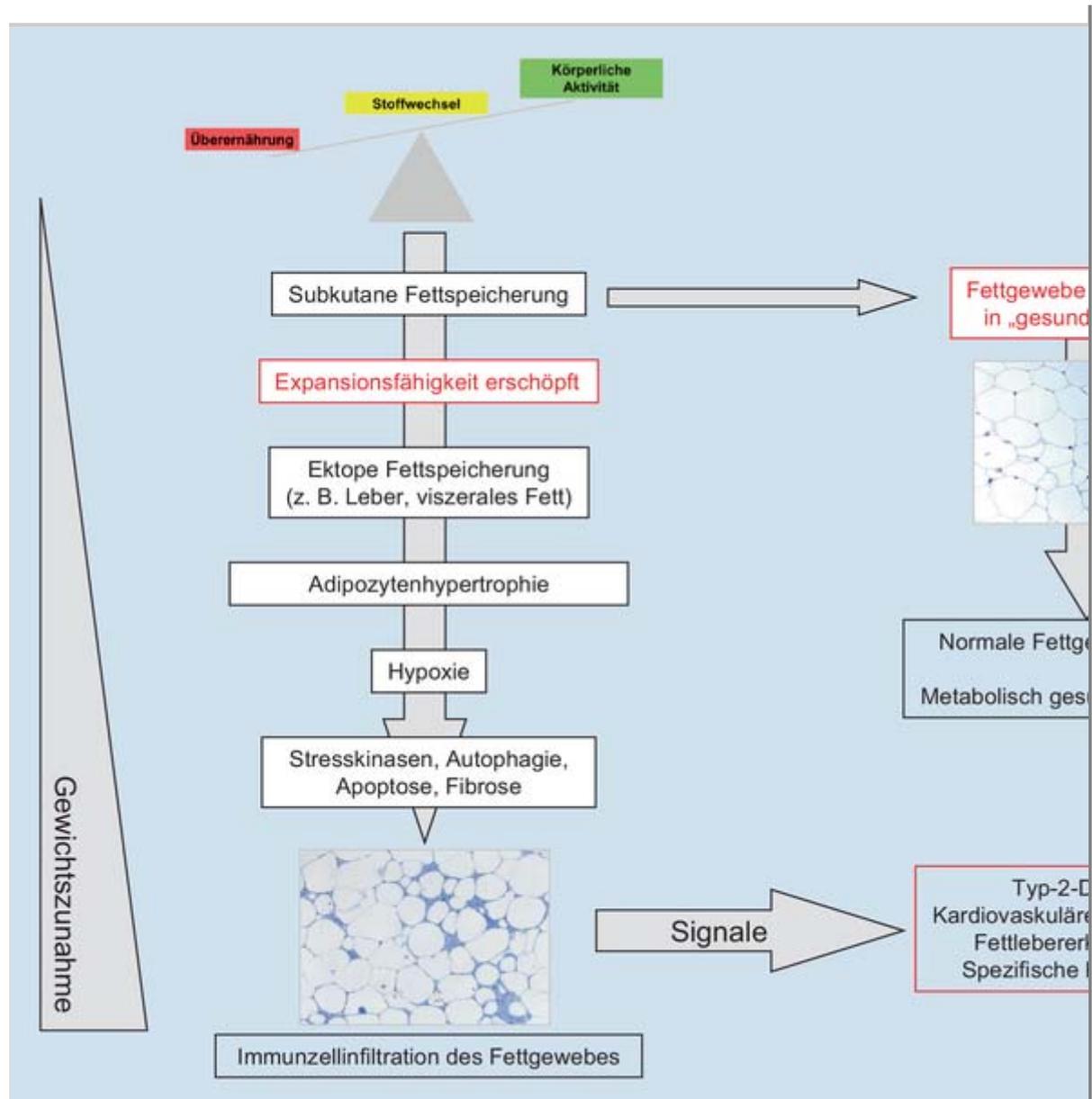
Im Zusammenhang mit der Adipozytenhypertrophie und der ektopen Fettspeicherung kommt es sehr häufig zu einer Fehlfunktion des Fettgewebes. Dabei resultieren Mechanismen im Fettgewebe wie Hypoxie, Aktivierung von Stresskinasen und proinflammatorischen Signalwegen, Autophagie und Apoptose von Adipozyten, Infiltration des Fettgewebes mit Immunzellen bis hin zur Fettgewebsfibrose in einem diabetogenen, proinflammatorischen und atherogenen Adipokinprofil [3, 4].

Adipositas geht zudem häufig mit einer subklinischen chronischen systemischen Inflammation einher, die auch durch die Fehlfunktion des Fettgewebes ausgelöst und unterhalten wird [18]. Im Rahmen dieser Übersichtsarbeit sollen deshalb v. a. der Zusammenhang zwischen Adipositas, Typ-2-Diabetes und Inflammation sowie die Rolle von körperlicher Aktivität in dieser Wechselbeziehung diskutiert werden.

Abb. 1

Modell für die Entstehung der Fettgewebsinflammation, Erläuterungen s. Text. (Mod. nach [4]; mit freundl. Genehmigung von Portland Press, Ltd.)

AQ5



Entzündung und Stoffwechselkrankheiten

Eine hyperkalorische Ernährungsweise könnte ein wesentlicher Auslöser der stoffwechselassoziierten Inflammation oder *Metaflammation* sein. In der Entwicklungsgeschichte der Arten gehören die Fähigkeit eines Organismus, Hungerphasen zu überleben sowie in Zeiten von Nahrungsüberschuss Energie effizient speichern zu können, und die Abwehr gegen Pathogene zu den wichtigsten Überlebensmechanismen [15]. Möglicherweise haben sich deshalb Prozesse der Stoffwechsel- und Immunregulation gemeinsam und in starker Wechselwirkung entwickelt, was sowohl auf der Ebene des gesamten Organismus als auch auf Organebene nachgewiesen werden

konnte [15]. Beispielweise finden sich in der Leber neben Zellen mit primär metabolischer Funktion (Hepatozyten) auch Zellen, die eine Rolle bei der Immunantwort (Kupffer-Zellen) spielen und in enger Wechselbeziehung stehen [3, 15]. Beispielweise werden bei der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* Energiespeicher-, Stoffwechsel- und Immunfunktion durch ein gemeinsames Organ, den Fettkörper, realisiert [3]. Aus diesem entwickelten sich in höheren Organismen wie in Säugetieren die Leber, das Fettgewebe und das hämatopoetische System [15]. Was ein evolutionärer Vorteil dieser funktionellen Einheit in Zeiten von Nahrungsmangel und bei Infektionskrankheiten ist, scheint unter den Bedingungen ständiger Nahrungsverfügbarkeit und besseren Hygienebedingungen dazu beizutragen, dass Stoffwechselerkrankungen, Adipositas, Allergien und inadäquate Immunantworten zunehmend häufiger in unserer Gesellschaft auftreten. In diesem Zusammenhang ist es möglich, dass sich der Organismus gegen den kurzfristigen Nahrungsexzess durch akute und lokal begrenzte Inflammation sowie Insulinresistenz schützen kann. Die ständig über dem Bedarf liegende Nahrungsaufnahme würde in diesem Erklärungsmodell in der Folge zu einer Chronifizierung von Entzündungsprozessen und Insulinresistenz führen.

Tatsächlich findet sich bei Adipositas, Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen als gemeinsames Symptom eine chronische, meist niedriggradige Inflammation, die z. B. an erhöhten CRP-Serumkonzentrationen (CRP: C-reaktives Protein) gemessen werden kann [25].

Zelluläre Mechanismen der metabolischen Inflammation

AQ6

Auf zellulärer Ebene stellt das Überangebot an Metaboliten einen entscheidenden Trigger für die Aktivierung von Stresssignalen und inflammatorischen Kaskaden dar [18]. Zusätzlicher Auslöser des zellulären Stresses könnte die Exposition gegenüber Xenobiotika (z. B. Weichmacher, Insektizide), Nahrungskontaminanten, anderen Umweltstoffen [22], aber auch frei werdenden Bestandteilen (z. B. freie DNA [Desoxyribonukleinsäure], Fettsäuren) apoptotischer Umgebungszellen sein [5, 13].

Diese Faktoren führen zur Aktivierung von intrazellulären Stresskinasen wie IKK β („inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta“), JNK (c-Jun-N-terminale Kinase), NF- κ B („nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells“), PKR (Proteinkinase R), Ask1 (apoptosesignalregulierende Kinase 1), mitogenaktivierten Proteinkinasen und anderen [18]. Die Aktivierung der Stresssignalwege löst die erhöhte Expression proinflammatorischer Moleküle aus, zu denen auch sezernierte Faktoren wie IL-6 (IL: Interleukin), IL-1 β , IL-18, TNF- α (Tumor-Nekrose-Faktor- α), CCL2 (CC-Chemokin-Ligand 2, CC: C-C-Motiv) und CSF-1 (koloniestimulierender Faktor 1) zählen [3, 4, 18].

Chronische hyperkalorische Ernährung geht mit einer Aktivierung der Immunantwort einher

Diese proinflammatorischen Signale rekrutieren Immunzellen in Leber und Fettgewebe, die dann ihrerseits den proinflammatorischen Prozess verstärken oder perpetuieren. Mediatoren der Entzündungsreaktion können zusammen mit verschiedenen Metaboliten wie Cholesterol- oder Mononatriumureatkristallen das NLRP3-Inflammasom (NLRP3: „NOD-like receptor family pyrin domain containing-3“, NOD: „nucleotide-binding oligomerization domain“) und andere Signalwege des angeborenen Immunsystems über TLR (Toll-like-Rezeptoren) oder RAGE (Rezeptoren für „advanced glycation endproducts“ [AGE]) aktivieren [21]. Inflammasome werden durch verschiedene Typen zytosolischer PRR („pattern recognition receptors“) aktiviert, die PAMP (pathogenassoziiertes molekulares Muster) oder sog. DAMP („danger-associated molecular patterns“) detektieren [14].

AQ7

Neben erhöhten Konzentrationen von Metaboliten (nahrungsinduziert), Lipiden (Apoptose), AGE und Zeramiden können auch intrazellulärer Stress durch reaktive Sauerstoffspezies, ER-Stress (ER: endoplasmatisches Retikulum) und andere eine Entzündung aktivieren [21]. Vermehrter intrazellulärer Stress kann zur Ansammlung von Proteinen mit fehlerhafter Faltung („unfolded protein response“ [UPR]) im ER führen. Auch die Aktivierung der UPR geht mit einer Expression proinflammatorischer Zytokine und von Stresskinasen einher [20].

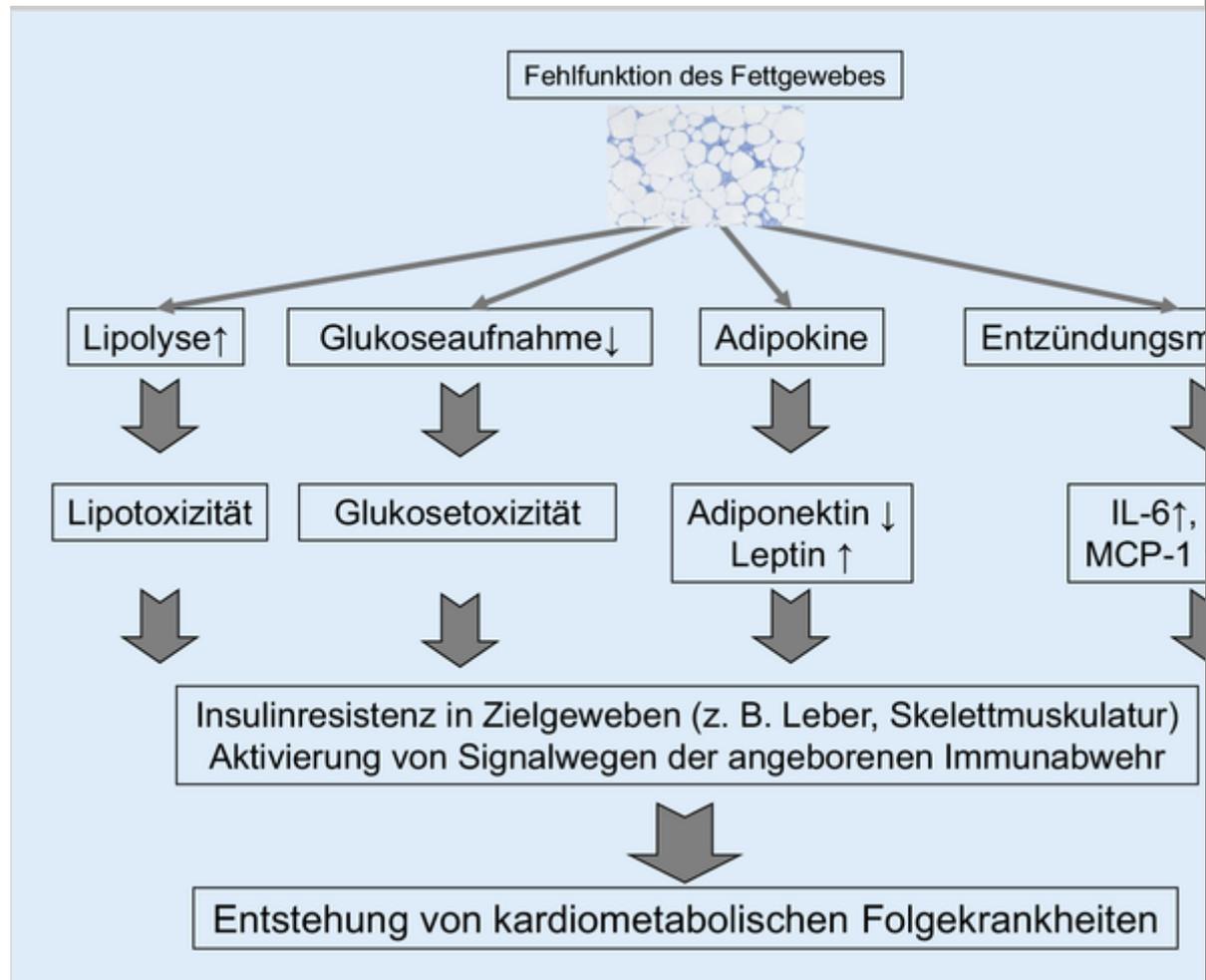
Zusammengefasst führt chronische hyperkalorische Ernährung in Zellen von Leber, Fettgewebe und anderen Geweben zu einer Aktivierung der Immunantwort, die von der zellulären Ebene über eine Inflammation von Organen zur systemischen inflammatorischen Aktivierung führen kann. Ähnliche Mechanismen könnten auch eine Metaflammation in der Skelettmuskulatur im Zusammenhang mit Adipositas und Typ-2-Diabetes erklären [8, 10, 18]. Über diesen Mechanismus könnte die Assoziation zwischen Überernährung, Adipositas und kardiometabolischen Folgeerkrankungen zumindest zu einem Teil erklärt werden.

Fehlfunktion des Fettgewebes

Die Fehlfunktion des Fettgewebes kann als Bindeglied zwischen hyperkalorischer Ernährung, Adipositas, Hyperglykämie, Fettstoffwechselstörung und der Entstehung von kardiometabolischen Krankheiten angesehen werden (Abb. 2). Neben den durch metabolischen Stress vermehrt aus dem (vornehmlich viszeralen) Fettgewebe freigesetzten Entzündungsmediatoren können freie Fettsäuren (durch gesteigerte Lipolyse), verminderte Glukoseaufnahme (wegen insulinresistenter Adipozyten) und die Sekretion eines diabetogenen und atherogenen Adipokinprofils zu chronischer Inflammation und verminderter Insulinsensitivität in Zielorganen und dem gesamten Organismus führen (Abb. 2). Tatsächlich ist der Zusammenhang zwischen Fehlfunktion des Fettgewebes, systemischer Inflammation und Insulinresistenz gut belegt [6, 11, 17]. Allerdings gibt es bisher keine prospektiven klinischen Studien, die einen Kausalzusammenhang von der hyperkalorischen Ernährung über Veränderungen im Fettgewebe bis zur Ausprägung von kardiometabolischen Erkrankungen belegen. Da sich die Funktion des Fettgewebes nach starkem Gewichtsverlust häufig deutlich verbessert oder sogar normalisiert, könnte die erst kürzlich publizierte verbesserte Lebenserwartung von Patienten nach bariatrischer Chirurgie im Rahmen der SOS-Studie (SOS: „Swedish obese subjects“) diese Hypothese stützen [7].

Abb. 2

Fehlfunktion des Fettgewebes in der Pathogenese kardiometabolischer Erkrankungen, *IL-6* Interleukin-6; *MCP-1* „monocyte chemotactic protein-1“; *PAI-1* Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1; *TNF- α* Tumor-Nekrose-Faktor- α , weitere Erläuterungen s. Text. (Mod. nach [4]; mit freundl. Genehmigung von Portland Press, Ltd.)



Mit zunehmender Fettmasse, Adipozytenhypertrophie und den verschiedenen stressauslösenden Faktoren wandern vermehrt Zellen des Immunsystems in das Fettgewebe ein [27]. Eine wesentlich Rolle dabei spielt die Infiltration des viszeralen Fettgewebes durch Makrophagen, die sich häufig in sog. kronenähnlichen Strukturen („crown-like structures“; [9]) um sterbende Adipozyten gruppieren, um Zellbestandteile wie den Lipidtropfen abzubauen [6, 17, 27]. In unabhängigen Studien wurde nachgewiesen, dass die Anzahl und proinflammatorische Prägung der Makrophagen (größerer Anteil an M1-Makrophagen) mit Parametern und der Ausprägung

kardiometabolischer Begleiterkrankungen der Adipositas im Zusammenhang steht [6, 17]. Das vorgeschädigte oder *gestresste* Fettgewebe rekrutiert vornehmlich proinflammatorische M1-Makrophagen aus der Zirkulation und trägt zu einer Änderung des M2-Phänotyps der residenten Makrophagen in den M1-Typ bei [5, 13]. Diese Veränderung des Phänotyps der Fettgewebsmakrophagen wird auch durch Zellen der adaptiven oder spezifischen Immunabwehr reguliert. Eine Fettgewebsinfiltration mit B-Zellen und verschiedenen T-Zell-Subtypen (CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen [CD: „cluster of differentiation“]) geht der Makrophagenrekrutierung wahrscheinlich sogar voraus [13, 21].

Weniger Makrophagen im Fettgewebe werden beispielsweise bei metabolisch gesunden adipösen Menschen gefunden, was zusätzlich für den Zusammenhang zwischen Entzündungsaktivierung im Fettgewebe, Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen spricht [17]. Da die Immunzellinfiltration hauptsächlich die viszerale Fettdepots betrifft, die auch als Barriere zwischen Darm und Leber angesehen werden können, wird postuliert, dass die Metaflammation durch darmassoziierte Faktoren wie das Mikrobiom, Nahrungskontaminanten, Medikamente oder die Ernährungsweise beeinflusst wird [19].

Die Fehlfunktion und Immunzellinfiltration des Fettgewebes scheinen teilweise reversibel zu sein

Die Fehlfunktion und Immunzellinfiltration des Fettgewebes scheinen zumindest z. T. und bei einer Subgruppe von Menschen mit Adipositas reversibel zu sein [6, 24].

Inwieweit das Ausmaß der Gewichtsreduktion oder die Therapiestrategie (Ernährungs- und Bewegungsintervention, Pharmakotherapie, bariatrische Chirurgie) die Verbesserung der Fehlfunktion des Fettgewebes bestimmt, ist bisher nicht vollständig geklärt. Tatsächlich könnten Fettgewebe und Leber eine Art ungünstiges metabolisches Gedächtnis haben, das die Unterschiede im individuellen Ansprechen auf gewichtsreduzierende Therapien im Hinblick auf die Verbesserung oder Remission von kardiometabolischen Erkrankungen mit erklärt [24]. Es soll nicht

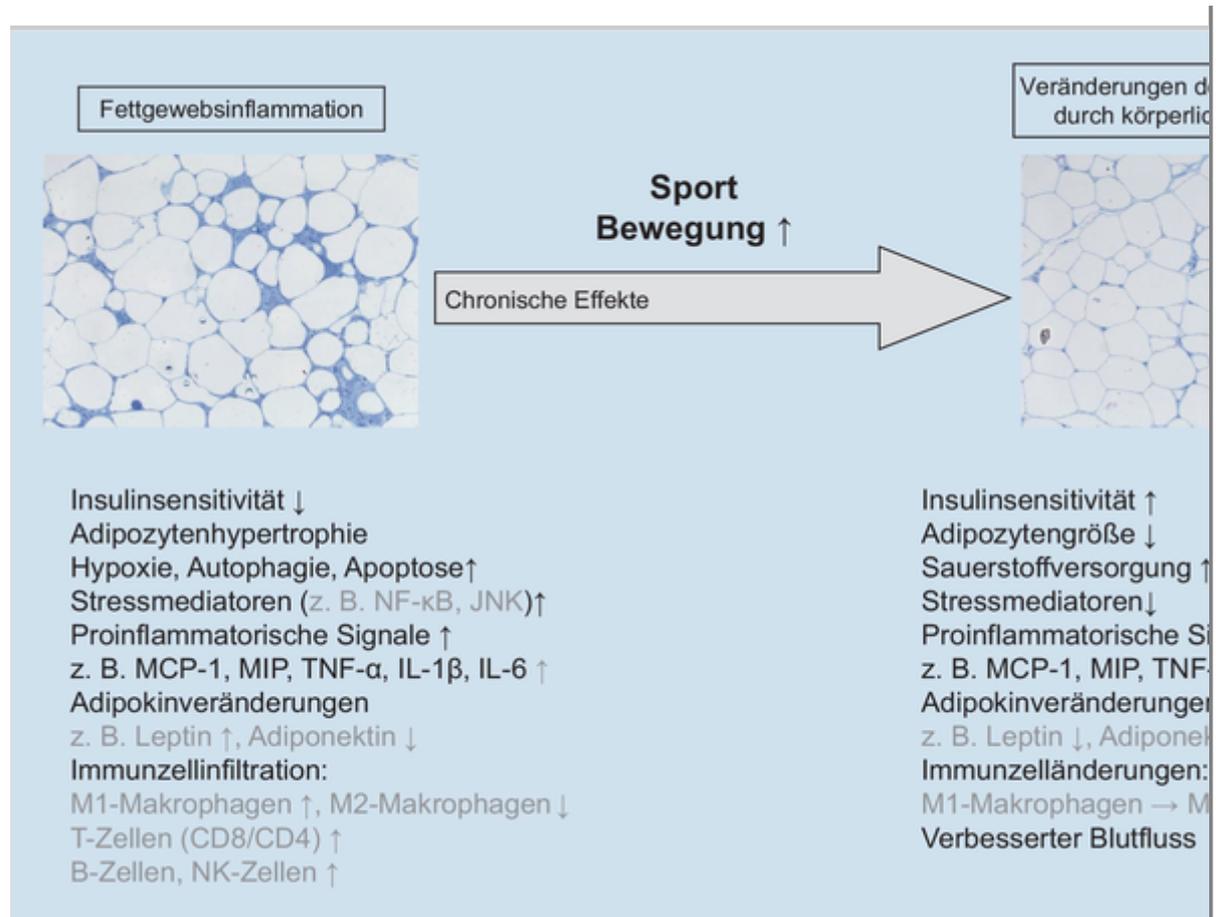
unerwähnt bleiben, dass in Mausmodellen für Adipositas die Immuzellinfiltration des Fettgewebes als Schutzmechanismus mit gesundheitsfördernder Wirkung beschrieben wurde [28]. Die Immuzellen im Fettgewebe könnten demnach als eine Adaptation desselben angesehen werden, die über die Expansion *gesunder Fettspeicher* – wie des subkutanen Fettgewebes – vor den Folgen hyperkalorischer Ernährung schützt. Dafür gibt es bei Patienten mit Adipositas allerdings bisher keine eindeutigen Belege.

Bedeutung von Sport bei metabolischer Entzündung

Regelmäßige körperliche Aktivität und Sport wirken sowohl lokal als auch systemisch antiinflammatorisch [18]. Ein Teil der gesundheitsfördernden Effekte gesteigerter Bewegung wie Verbesserungen der Insulinsensitivität, der Hyperglykämie- und Fettstoffwechselfparameter [10] kann auf die Beeinflussung der chronischen inflammatorischen Aktivierung zurückgeführt werden (Abb. 3).

Abb. 3

Effekte gezielt gesteigerter, regelmäßiger körperlicher Aktivität auf das inflammatorisch aktivierte (viszerale) Fettgewebe, *CD* „cluster of differentiation“; *IL-1 β* Interleukin-1 β ; *IL-6* Interleukin-6; *JNK* C-Jun-N-terminale Kinasen; *MCP-1* „monocyte chemotactic protein-1“; *MIP* „macrophage inflammatory protein“; *NF- κ B* „nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells“; *NK* „natural killer“, *TNF- α* Tumor-Nekrose-Faktor- α . (Mod. nach [4], mit freundl. Genehmigung von Portland Press, Ltd.)



Der durch Sport gesteigerte Energiebedarf wird primär aus viszeralen Fettdepots bereitgestellt, wodurch es zur Fettmassenreduktion an diesen ungünstigen Speicherorten sowie zu einer Reduktion der Adipozytenhypertrophie kommt. Diese Verbesserungen der grundlegenden Pathomechanismen der Fehlfunktion des Fettgewebes sind mit Reduktion des Gewebestresses, verbesserter Durchblutung und Sauerstoffbereitstellung assoziiert [12, 23]. Neben der Wirkung von regelmäßigem Sport auf das Fettgewebe wurde auch gezeigt, dass gezielt erhöhte körperliche Aktivität zur Reduktion intramyozellulärer Lipidspeicher und der chronisch aktivierten inflammatorischen Signalkaskaden in der Skelettmuskulatur führt [23]. Dabei scheint v. a. aerobes Ausdauertraining mit metabolisch günstigen und antiinflammatorischen Effekten assoziiert zu sein [18, 23]. Der Zusammenhang zwischen erhöhter körperlicher Aktivität und reduzierter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität ist sehr gut belegt. Körperliche Fitness ist auch unabhängig vom Gewicht ein Prädiktor für die Gesamtmortalität und kardiometabolische Begleiterkrankungen der Adipositas. In einer aktuellen Arbeit wurde

nun gezeigt, dass v. a. sehr geringe körperliche Aktivität mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität assoziiert ist [16]. Allerdings gibt es offensichtlich keine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung beim *Medikament* Sport. Das Prinzip, je mehr desto besser, gilt wahrscheinlich nicht für diese harten kardiovaskulären Endpunkte. Nach einer aktuellen Erhebung [16] scheint es ein Bewegungsoptimum zu geben, das bei ~180 min/Woche (oder 30 min täglich) zusätzlicher Aktivität zu liegen scheint.

Sport ist wesentlicher Bestandteil der Basistherapie von Adipositas und deren Folgekrankheiten

Im Gegensatz zu den antiinflammatorischen Effekten von langfristig erhöhter Bewegungsaktivität führt Sport akut zu einer erhöhten Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und Immunzellmobilisation, was kurzfristig das Risiko für Verletzungen oder die Anfälligkeit für Infektionskrankheiten erhöht [8]. Bei der Planung der optimalen Bewegungsintervention als unterstützende Therapie kardiometabolischer Erkrankungen sollte deshalb auf das richtige Verhältnis aus Intensität, Dauer und Erholungsphasen geachtet werden. Während extreme und dauernde Belastungen eher zu verstärkter inflammatorischer Aktivierung beitragen können, werden häufige moderate körperliche Trainingseinheiten oder höhere Belastungen mit ausreichenden Erholungsphasen als sehr sichere und effektive Maßnahmen zur Basistherapie von Adipositas, Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen empfohlen [8, 18]. Regelmäßiges Krafttraining wirkt dabei den anabolen Prozessen, die zu Adipositaserkrankungen beitragen, ebenso entgegen wie moderates Ausdauertraining antiinflammatorische Wirkung zeigt [18]. Diese Form der gesteigerten körperlichen Aktivität greift in die Pathomechanismen der Metaflammation ein und reduziert die Expression von Stress- und proinflammatorischen Signalwegen in Fettgewebe, Leber und Muskulatur, vermindert zirkulierende Entzündungsmediatoren wie MCP-1, Adhäsionsmoleküle und Interleukine (z. B. IL-6, IL-1 β , TNF- α), normalisiert die hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Hormonachsen, wirkt sich auf das Mikrobiom aus, verändert das Verhältnis von Immunzellsubpopulationen zu vermehrt

antiinflammatorischen M2-Makrophagen und die Expression von TLR auf Immunzellen [18, 23].

Zusammengefasst kann *richtig dosierter Sport* die adipositasassoziierte systemische und lokale Entzündung, die durch metabolischen Stress ausgelöst wurde, reduzieren. Damit trägt die Bewegungstherapie neben der Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Erhöhung der Lebensqualität auch zu Stoffwechselfverbesserungen und reduzierter Mortalität bei. Sport ist deshalb wesentlicher Bestandteil der Basistherapie von Adipositas und deren Folgekrankheiten.

Fazit für die Praxis

- Adipositas kann durch erhöhten metabolischen Stress zu einer chronischen lokalen und systemischen Entzündung führen.
- Das Fettgewebe reagiert auf chronische Überernährung mit einer Entzündung, die ein wesentlicher Pathomechanismus für den Zusammenhang zwischen Adipositas und kardiometabolischen Folgeerkrankungen ist.
- Regelmäßiger, richtig dosierter Sport führt über verschiedene Mechanismen zu einer Reduktion der Fehlfunktion des Fettgewebes und hat systemisch antiinflammatorische Effekte.
- Ein moderates gemischtes Kraft-Ausdauer-Training für täglich 30 min oder wöchentlich 180 min wird als Basistherapie kardiometabolischer Erkrankungen empfohlen.
- Die besten Effekte gesteigerter körperlicher Aktivität sind bei zusätzlich gesunder und kalorisch ausgewogener Ernährungsweise zu erwarten.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt M. Blüher gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

AQ8

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

AQ9

Literatur

1. Blüher M (2019) Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 15:288–298
2. Blüher M, Laufs U (2019) New concepts for body shape-related cardiovascular risk: role of fat distribution and adipose tissue function. *Eur Heart J* 40:2856–2858
3. Blüher M (2019) Inflammation des Fettgewebes. *Diabetologie* 15:296–304
4. Blüher M (2016) Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance? *Clin Sci (Lond)* 130:1603–1614
5. Braune J, Lindhorst A, Fröba J, Hobusch C, Kovacs P, Blüher M, Eilers J, Bechmann I, Gericke M (2020) Multinucleated giant cells in adipose tissue are specialized in adipocyte degradation. *Diabetes*. <https://doi.org/10.2337/db20-0293>
6. Canello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, Coupaye M, Pelloux V, Hugol D, Bouillot JL, Bouloumié A, Barbatelli G, Cinti S, Svensson PA, Barsh GS, Zucker JD, Basdevant A, Langin D, Clément K (2005) Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 54:2277–2286
7. Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson PA, Taube M, Carlsson B, Peltonen M (2020) Life expectancy after bariatric surgery in the Swedish obese subjects study. *N Engl J Med* 383:1535–1543

8. Cerqueira É, Marinho DA, Neiva HP, Lourenço O (2020) Inflammatory effects of high and moderate intensity exercise—a systematic review. *Front Physiol* 10:1550
9. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS (2005) Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 46:2347–2355
10. Esefeld K, Kress S, Behrens M, Zimmer P, Stumvoll M, Thurm U, Gehr B, Brinkmann C, Halle M (2020) Diabetes, Sport und Bewegung: DDG Praxisempfehlung 2020. *Diabetologie und Stoffwechsel* 15:148–155
11. Goldstein N, Kezerle Y, Gepner Y, Haim Y, Pecht T, Gazit R, Polischuk V, Liberty IF, Kirshtein B, Shaco-Levy R, Blüher M, Rudich A (2020) Higher mast cell accumulation in human adipose tissues defines clinically favorable obesity sub-phenotypes. *Cells* 9:1508
12. Gregor MF, Hotamisligil GS (2011) Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 29:415–445
13. Haase J, Weyer U, Immig K, Klöting N, Blüher M, Eilers J, Bechmann I, Gericke M (2014) Local proliferation of macrophages in adipose tissue during obesity-induced inflammation. *Diabetologia* 57:562–571
14. Heymann F, Tacke F (2016) Immunology in the liver—from homeostasis to disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 13:88–110
15. Hotamisligil GS (2006) Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444:860–867
16. Jeong SW, Kim SH, Kang SH, Kim HJ, Yoon CH, Youn TJ, Chae IH (2019) Mortality reduction with physical activity in patients with and without cardiovascular disease. *Eur Heart J* 40:3547–3555

17. Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, Stumvoll M, Blüher M (2010) Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 299:E506–E515
18. Krüger K (2017) Inflammation during obesity—pathophysiological concepts and effects of physical activity. *Dtsch Z Sportmed* 68:163–169
19. Massier L, Chakaroun R, Tabei S, Crane A, Didt KD, Fallmann J, von Bergen M, Haange SB, Heyne H, Stumvoll M, Gericke M, Dietrich A, Blüher M, Musat N, Kovacs P (2020) Adipose tissue derived bacteria are associated with inflammation in obesity and type 2 diabetes. *Gut* 69:1796–1806
20. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, Tuncman G, Görgün C, Glimcher LH, Hotamisligil GS (2004) Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 306:457–461
21. Reilly SM, Saltiel AR (2017) Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol* 13:633–643
22. Rolle-Kampczyk U, Gebauer S, Haange SB, Schubert K, Kern M, Moulla Y, Dietrich A, Schön MR, Klötting N, von Bergen M, Blüher M (2020) Accumulation of distinct persistent organic pollutants is associated with adipose tissue inflammation. *Sci Total Environ* 748:142458
23. Sabag A, Way KL, Keating SE, Sultana RN, O’Connor HT, Baker MK, Chuter VH, George J, Johnson NA (2017) Exercise and ectopic fat in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 43:195–210
24. Schmitz J, Evers N, Awazawa M, Nicholls HT, Brönneke HS, Dietrich A, Mauer J, Blüher M, Brüning JC (2016) Obesogenic memory can confer long-term increases in adipose tissue but not liver inflammation and insulin resistance after weight loss. *Mol Metab* 5:328–339

25. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB (2006) Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 116:1793–1801
26. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE (2006) Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 444:875–880
27. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Jr. Ferrante AW (2003) Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112:1796–1808
28. Wernstedt Asterholm I, Tao C, Morley TS, Wang QA, Delgado-Lopez F, Wang ZV, Scherer PE (2014) Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling. *Cell Metab* 20:103–118
29. World Health Organization (WHO) (2017) Cardiovascular diseases (CVDs). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
AQ10
30. World Health Organization (WHO) (2020) Diabetes. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
AQ11