

Diabetologie 2024 · 20:312–319  
<https://doi.org/10.1007/s11428-024-01161-5>  
 Angenommen: 7. Februar 2024  
 Online publiziert: 1. März 2024  
 © The Author(s), under exclusive licence to  
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2024



# Pathophysiologie der Adipositas

Matthias Blüher

Helmholtz-Institut für Metabolismus-, Adipositas- und Gefäßforschung (HI-MAG), Helmholtz Zentrum München an der Universität Leipzig und dem Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

## In diesem Beitrag

- Aktuelle Adipositasprävalenz
- Folgen der globalen Ausbreitung von Adipositas
- Pathogenese der Adipositas  
Genetik der Adipositas • Lokales Umfeld und Adipositasentstehung • Adipositas und Verhalten • Adipositas begünstigende gesellschaftliche Faktoren
- Ätiologiebasierte Therapie der Adipositas?
- Kann die Adipositaspandemie gestoppt werden?

## Zusammenfassung

Adipositas ist eine chronisch fortschreitende, nicht heilbare Erkrankung, die bei kurzfristigen Therapieansätzen häufig durch Rückfälle charakterisiert ist. Sie kann durch eine über das normale Maß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts zu einer Vielzahl schwerwiegender Krankheiten führen. Die grundlegende Ursache von Adipositas ist eine über einen längeren Zeitraum bestehende positive Energiebilanz, die durch zu hohe Energieaufnahme mit der Nahrung und zu niedrigen Energieverbrauch durch geringe körperliche Aktivität und einen niedrigen Grundumsatz bedingt ist. Die pathophysiologischen Ursachen der Adipositas sind komplex und umfassen biologische, gesellschaftliche, Verhaltens-, Umwelt-, ökonomische und andere Faktoren, die in Wechselwirkung stehen. Zu den biologischen Pathomechanismen der Adipositasentstehung gehören vererbliche Parameter, die u. a. modulieren, wie das Gehirn über komplexe und feinregulierte Regelkreise im Hypothalamus Appetit und Sättigung steuert und wie diese Regulationsmechanismen von Signalen aus dem Fettgewebe, dem Darm und anderen Geweben beeinflusst werden.

Als wesentliche gesellschaftliche Ursachen des weltweiten Anstiegs der Adipositasprävalenz werden Änderungen der globalen Nahrungsmittelmärkte, ständige Verfügbarkeit energiedichter, zucker- und fettreicher Lebensmittel zusammen mit Bewegungsmangel im Alltag und in den Arbeitswelten angesehen.

### Schlüsselwörter

Körpergewicht · Energiestoffwechsel · Überernährung · Bewegungsmangel · Fettgewebe

Adipositas ist eine chronische und fortschreitende Erkrankung, die die Lebenserwartung und -qualität einschränken kann. In den letzten Jahrzehnten nahm ihre Prävalenz weltweit deutlich zu, sodass sie als *Pandemie in Zeitlupe* angesehen werden kann. Sie kann durch eine über längere Zeit bestehende positive Energiebilanz ausgelöst werden. In der Evolution war die Fähigkeit zur Speicherung von Energie im Fettgewebe ein für das Überleben entscheidender Selektionsvorteil. In der heutigen Zeit eines Nahrungsüberangebots trägt dieser Überlebensvorteil zur Ausprägung von Zivilisationskrankheiten bei.

## Aktuelle Adipositasprävalenz

Weltweit lebten im Jahr 2016 rund 1,9 Mrd. Erwachsene mit Übergewicht, davon 650 Mio. Menschen mit Adipositas [1]. Die Prävalenz der Adipositas hat sich seit 1975 global fast verdreifacht und stellt für Gesellschaften, Gesundheitssysteme und nicht zuletzt die Betroffenen eine bedeutende gesundheitliche Herausforderung dar [1–3]. Im Jahr 2020 hatten nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO [World Health Organization]) bereits 39 Mio. Kinder im Alter unter 5 Jahren und im Jahr 2016 ungefähr 340 Mio. im Alter von 5–19 Jahren Übergewicht oder Adipositas [1]. Bei Kindern und Jugendlichen war ein Anstieg der Adipositasprävalenz zwischen 1975 und 2016 von 0,7% auf



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

5,6% bei Jungen und von 0,9% auf 7,8% bei Mädchen zu verzeichnen [4]. In einer intraindividuellen Analyse kontinuierlicher BMI-Verläufe (BMI: Body-Mass-Index) in einer bevölkerungsbasierten Kohorte von 51.505 Kindern, für die im Kindes- und Jugendalter longitudinale anthropometrische Daten verfügbar waren, wurde die schnellste Gewichtszunahme zwischen dem 2. und 6. Lebensjahr festgestellt [5]. Von den Kindern, die im Alter von 3 Jahren Adipositas hatten, litten 90% auch im Jugend- oder Erwachsenenalter an Übergewicht oder Adipositas [5].

### » Übergewicht bei Kindern persistiert in 90% der Fälle bis ins Jugend- oder Erwachsenenalter

Die Adipositasprävalenz stieg in einigen Regionen, wie z. B. einigen Inselstaaten im Pazifik, 4-mal so schnell wie im Rest der Welt [4]. Diese Länder haben mit ~80% die weltweit höchste Adipositasprävalenz [3, 4]. Mögliche Ursache sind besonders schneller Wechsel traditioneller zu westlicher Lebensweise, genetische Prädisposition, ein übergewichtiges Schönheitsideal, geografische Isolation und starke Abhängigkeit von den globalen Nahrungsmittelmärkten und preiswerten Fertigprodukten [6]. Die WHO definierte im *Global action plan for the prevention and control of NCDs* deshalb Strategien, wie die Adipositaspandemie gestoppt werden könnte [7]. Bisher gelang es allerdings keinem Land, wirksame Maßnahmen langfristig zu implementieren. Die WHO empfiehlt zur Adipositasprävention neben der Verhältnisprävention auch Maßnahmen, die dazu führen sollen, dass Menschen sich einfacher für eine gesunde Lebensweise entscheiden können, weil sie die preiswertere und am leichtesten zugängliche Alternative darstellt [7].

### Folgen der globalen Ausbreitung von Adipositas

Am Beispiel der Ausbreitung sog. Zivilisationskrankheiten werden die Auswirkungen des Überschreitens planetarer Grenzen durch den Menschen besonders deutlich [8]. Auch wenn der Begriff Zivilisationskrankheit keine Erkrankung im medizinischen Sinne definiert, so veran-

schaulich er doch den Zusammenhang zwischen den sich weltweit ausbreitenden Wohlstandslebensstilen, Verhaltensweisen und Umweltfaktoren und der Zunahme an Krankheiten wie Adipositas, Typ-2-Diabetes, Bluthochdruck, Herz- und Gefäßerkrankungen, Allergien, Depression, Essstörungen, Karies bis hin zu bestimmten Krebserkrankungen [3, 6, 9]. Die Entstehung dieser nichtübertragbaren Erkrankungen ist nicht auf einzelne auslösende Faktoren zurückzuführen, sondern hat ihren Ursprung in der Wechselwirkung zwischen biologischen, genetischen, Verhaltens- und Umweltfaktoren [3]. Dabei gelten hoher Zuckerkonsum, Fehl- und Überernährung, Bewegungsmangel, Suchtmittel- und Drogenkonsum, Umweltgifte, Lärmbelastung, soziale Faktoren und Normen, übermäßige Hygiene, mediale Reizüberflutung u. a. als Risikofaktoren für die Entstehung von Krankheiten, die im engen Zusammenhang mit Überflussgesellschaften stehen. Mehr als 70% der frühzeitigen Todesfälle und die Mehrheit der körperlichen Einschränkungen stehen im Zusammenhang mit nichtübertragbaren Krankheiten, v. a. Herz- und Gefäßkrankheiten, Krebs und Diabetes [9]. Auch deshalb ist es wichtig, die komplexen Ursachen der Adipositasentstehung so zu verstehen, dass geeignete Strategien zur Prävention und Therapie der Erkrankung definiert und in die Praxis umgesetzt werden können.

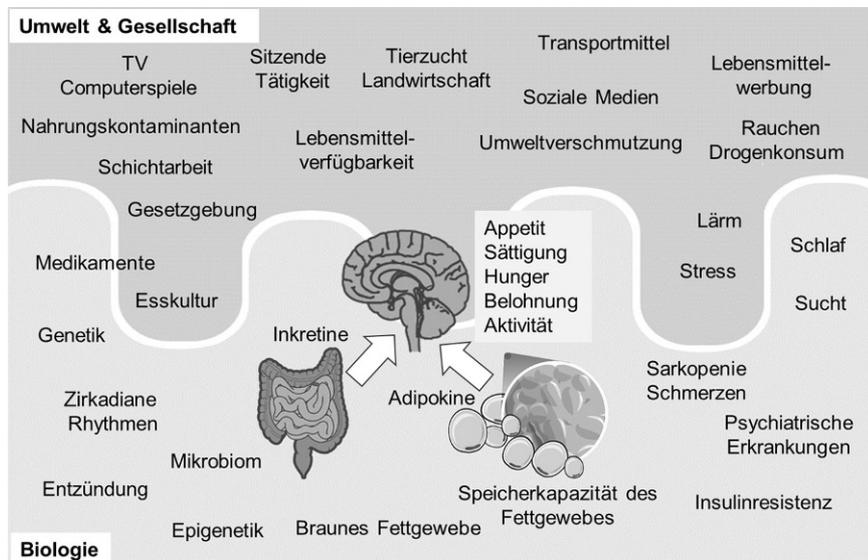
### Pathogenese der Adipositas

Die grundlegende Ursache von Adipositas ist eine chronisch positive Energiebilanz, die durch zu hohe Energieaufnahme über die Nahrung, zu niedrigen Energieverbrauch durch geringe körperliche Aktivität und/oder einen niedrigen Grundumsatz bedingt ist [3, 10, 11]. Evolutionär betrachtet war die Fähigkeit des Menschen, in Zeiten von Nahrungsüberschuss Energie im Fettgewebe für Zeiten von Nahrungsmangel zu speichern, ein Überlebensvorteil. Die biologischen Mechanismen, die Energiesparen, Überernährung und effiziente Energieaufnahme und -speicherung fördern, wirken aber auch heute in Zeiten von Nahrungsüberfluss und geringem Bedarf für alltägliche oder berufliche körperliche Aktivität und tragen zu Adipositas

und ihren Folgeerkrankungen bei [10, 11]. Im Laufe der Entwicklungsgeschichte des Menschen setzten sich Genotypen und Verhaltensmuster durch, die in Zeiten von Hungerperioden einen Selektionsvorteil darstellten, aber seit den 1960er-Jahren, in denen Überernährung zum global größeren Problem als Unterernährung wurde, zu gesundheitlichen Nachteilen beitragen [3, 6, 10]. Auf der Basis der Erkenntnisse aus der evolutionsbiologischen Forschung könnte man schlussfolgern, dass Adipositas die physiologische Reaktion eines Organismus auf eine adipositasbegünstigende Umwelt ist, die durch ständige Verfügbarkeit energiedichterer, zucker- und fettreicher Nahrung, geringem Bedarf an körperlicher Aktivität in den modernen Arbeitswelten und geringem Energieverbrauch aufgrund geheizter oder klimatisierter Lebensräume, Urbanisierung und motorisierten Transportformen gekennzeichnet ist [6]. In diesem Zusammenhang kann Adipositas nicht nur als Symptom der chronisch positiven Energiebilanz, sondern auch als individuelle Ausprägung des gesellschaftlichen Phänomens der Überschreitung planetarer Grenzen angesehen werden [8].

### » Bei Adipositas sind homöostatische Mechanismen der Regulation des Energiestoffwechsels verändert

Ist demnach Adipositas keine Erkrankung? Ein wesentlicher Grund für die Definition von Adipositas als chronische Krankheit ist, dass bei den Betroffenen homöostatische Mechanismen der Regulation des Energiestoffwechsels in einem Maße verändert sind, das zur ungewollten und häufig kaum zu kontrollierenden Gewichtszunahme führt und einen zielgerichteten Gewichtsverlust erschwert [3]. Veränderte, aktiv nur wenig beeinflussbare biologische Mechanismen bei Menschen mit Adipositas erklären, warum kurzfristige Verhaltensmaßnahmen oder medizinische Eingriffe häufig nicht ausreichen, um eine langfristige Gewichtsabnahme im Rahmen von Therapiestrategien zu erzielen. Obwohl Versuche zur Förderung einer gesunden Ernährung und mehr körperlicher Aktivität für die Adipositasprävention auf gesellschaftlicher Ebene wichtig sein könnten, reichen diese Empfehlungen meist



**Abb. 1** ▲ Komplexe Faktoren in der Pathogenese der Adipositas, Gehirn als zentrales Organ der Energiehomöostase integriert zahlreiche Signale aus Organen wie dem Magen-Darm-Trakt, dem Fettgewebe, der Leber u. a. (biologische Faktoren), aber auch aus Gesellschaft und Umwelt. (Mod. nach [3, 8])

nicht aus, um den BMI bei Personen zu senken, die bereits ein hohes Körpergewicht haben.

Auch aus diesen Erfahrungen leitet sich ab, dass die Ursachen der Adipositas komplex sind. Die Pathogenese der Adipositas umfasst biologische, soziale, Verhaltens-, Umwelt-, ökonomische und andere Faktoren, die in Wechselwirkung stehen (■ Abb. 1).

Die Komplexität der kausalen Faktoren und ihrer Wechselbeziehungen in der Ätiologie der Adipositas wurde in der vom „UK foresight programme“ zusammengestellten „obesity system map“ visualisiert [12] und umfasst die Kategorien:

- Biologische Faktoren (z. B. Genetik)
- Nahrungsaufnahme
- Körperliche Aktivität
- Lebensmittelproduktion und Nahrungsmittelmärkte
- Gesellschaftliche Einflüsse
- Individuelle psychologische Faktoren
- Lokales Umfeld

Zusammengefasst wird Adipositas nicht durch persönliche Entscheidungen oder durch die Gesellschaft verursacht, sondern durch die Beziehung zwischen einer Person und ihrer Umwelt.

### Genetik der Adipositas

Auch wenn Änderungen in der Populationsgenetik den Anstieg der Adipositasprävalenz der letzten Jahrzehnte sehr wahrscheinlich nicht erklären, spielen vererbliche Faktoren bei ihrer Entwicklung eine wichtige Rolle. Möglicherweise sind auch epigenetische Mechanismen in der Ätiologie der Adipositas von Bedeutung, und die Prädisposition hierfür ist mit intrauteriner [13] und frühkindlicher [5] Prägung assoziiert. Daten aus Untersuchungen zu Körpergewichtstrajektorien von eineiigen und zweieiigen Zwillingspaaren und Adoptionsstudien ergaben, dass Adipositas zu 40–70 % auf vererbte Faktoren zurückzuführen sein kann [14, 15]. Allerdings sind die genauen Genotypen oder genetischen Varianten, die zur Fettleibigkeit beitragen, bisher nur im Rahmen von monogenen Adipositasursachen aufgeklärt und spielen in der Praxis mit weniger als 1 % der Betroffenen keine große Rolle [16]. Deshalb wird heute davon ausgegangen, dass ein komplexes Zusammenspiel genetischer, epigenetischer, sozialer und Umweltfaktoren zur Ausprägung von Adipositas führt. Allerdings wurde im Rahmen genomweiter Assoziationsstudien festgestellt, dass nur ~2 % der BMI-Variabilität über häufige genetische Varianten, wie Einzelnukleo-

tidpolymorphismen („single nucleotide polymorphisms“), zu erklären sind [17, 18].

### » Adipositas beruht auf einem Zusammenspiel genetischer, epigenetischer, sozialer und Umweltfaktoren

Mit der Entdeckung, dass Mäuse, denen das Sättigungshormon Leptin aus dem Fettgewebe fehlt, ungebremst essen und extreme Adipositas entwickeln [19], wurde klar, dass unser Gehirn über komplexe und feinregulierte Regelkreise im Hypothalamus Appetit und Sättigung steuert und dass diese Regulationsmechanismen von Signalen aus dem Fettgewebe, dem Darm und anderen Geweben beeinflusst werden [20, 21]. Das Hirn integriert dabei homöostatische und andere Signale, die Abweichungen in der Energieversorgung vorhersagen [20]. Erst in den letzten Jahren wurden die Regulationsprozesse und die zugrunde liegenden neuronalen Verschaltungen im Hypothalamus als übergeordnetem Zentrum der Nahrungsaufnahme, des Energieverbrauchs und des Glukosestoffwechsels entdeckt [20]. Die Erkenntnisse aus der biomedizinischen Forschung haben unsere Sicht auf die gehirnabhängige Kontrolle der Stoffwechselphysiologie verändert. Es ist belegt, dass Veränderungen in Signalwegen der Stoffwechselregulation zur Entwicklung von Adipositas beitragen. Dass dieses Wissen zu neuen Ansatzpunkten für deren Behandlung führen kann, ist anhand der Therapie von Leptinmangel mit rekombinantem Leptin [22] oder der POMC-Defizienz (POMC: Proopiomelanokortin) mit Setmelanotid [23] beim Menschen gut belegt.

### Lokales Umfeld und Adipositasentstehung

Das Wohn- und das Arbeitsumfeld bestimmen das individuelle Risiko für die Entwicklung von Adipositas mit [6]. Die kommunale Infrastruktur, wie u. a. die städtebauliche Struktur, die Dichte von Supermärkten oder Fast-Food-Restaurants, Fuß- und Radwege, Sport- und Spielplätze und der Anschluss an öffentliche Verkehrsnetze sind relevante Faktoren, die das Risiko für

Hier steht eine Anzeige.



Adipositas und individuelle Verläufe der Erkrankung mitbestimmen [6, 8].

In einem großen sozialen Experiment aus den 1990er-Jahren in den USA wurde der Zusammenhang zwischen dem lokalen Wohnumfeld und Adipositas systematisch in einer randomisierten Studie untersucht [24]. Die Möglichkeit, von einem Stadtteil mit einem hohen Armutsgrad in einen mit einem geringeren Armutsgrad zu ziehen, war bei den Studienteilnehmern mit einer geringeren Prävalenz von ausgeprägter Adipositas assoziiert [24]. Obwohl die genauen Mechanismen für den Zusammenhang zwischen Adipositasprävalenz und lokalem Umfeld unklar bleiben, haben diese Erkenntnisse das Potenzial, die Gestaltung von Interventionen auf kommunaler Ebene zur Prävention von Adipositas zu beeinflussen. Die Studie legte auch nahe, dass soziale Ungleichheit zu einem erhöhten Adipositasrisiko beitragen kann [6]. Länder mit höherer sozialer Gerechtigkeit wie Staaten in Skandinavien oder Japan haben weniger Krankheitslast durch Adipositas als Länder mit größeren Unterschieden zwischen Arm und Reich (z. B. Saudi-Arabien, Portugal, [3]). Die regionalen Unterschiede bei den geschlechts- und altersstandardisierten Adipositasprävalenzraten hängen wahrscheinlich auch mit sozioökonomischen Faktoren zusammen [3, 6, 8]. In einigen Ländern mit besonders starkem Anstieg der Adipositasprävalenz vollzog sich insbesondere in Bevölkerungsgruppen mit niedrigem und mittlerem Einkommen der Übergang von einer traditionellen zu einer industrialisierten Ernährung abrupt und ist mit einem erheblichen Anstieg ernährungsbedingter Krankheiten wie Typ-2-Diabetes assoziiert [6]. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass regionale Unterschiede der Adipositasprävalenz teilweise auch mit einer bevölkerungsspezifischen genetischen Prädisposition für die Entwicklung beider Erkrankungen in Verbindung stehen [25].

### Adipositas und Verhalten

Zu den wichtigsten Änderungen des Verhaltens und der Ernährungssysteme, die parallel zu einem hohen BMI und zur Entstehung von Typ-2-Diabetes beitragen können, gehören eine größere Verfüg-

barkeit haltbarer und kalorienreicher Nahrungsmittel, ein begrenzter Zugang zu gesunden Nahrungsmitteln, erhöhter Konsum von hochverarbeiteten Lebensmitteln sowie Fett, Zucker und tierischen Produkten und eine Verringerung der körperlichen Aktivität im Zusammenhang mit globalen Arbeits- und Transporttrends [3, 6, 8].

### » Das Körpergewicht der einzelnen Personen variiert innerhalb einer bestimmten Umgebung erheblich

Angesichts der weltweiten Verbreitung der westlichen Ernährung mit hohem Zucker- und Fettgehalt, hoher Energiedichte und geringem Ballaststoffgehalt könnte man erwarten, dass unter diesen Bedingungen jeder Mensch Adipositas entwickeln sollte. Allerdings variiert das Körpergewicht innerhalb einer bestimmten Umgebung, die von einem Land über eine Stadt bis hin zur Familie reichen kann, erheblich [3, 4, 26]. Der Anstieg der Adipositasprävalenz vollzog sich in einigen Inselstaaten im Pazifik wie Nauru und den Cook-Inseln 4-mal so schnell wie im Rest der Welt [4]. Diese Länder haben mit über 80% die höchste Adipositasrate. Dies wird als indirekter Beleg für die Wechselwirkung von sozialen, ökonomischen und biologischen Faktoren in der Adipositasentwicklung angesehen. Zu diesen zählen ein besonders schneller Übergang von einer traditionellen zur westlichen Lebensweise, genetische Prädisposition, ein übergewichtiges Schönheitsideal, geografische Isolation und starke Abhängigkeit von den globalen Nahrungsmittelmärkten und preiswerten Fertigprodukten [6, 27, 28]. Auch sind kleinere, stärker verbundene Gemeinschaften anfälliger gegenüber sozialen Veränderungen, dem Lebensmittelmarketing und den Märkten der Nahrungsmittelindustrie [28].

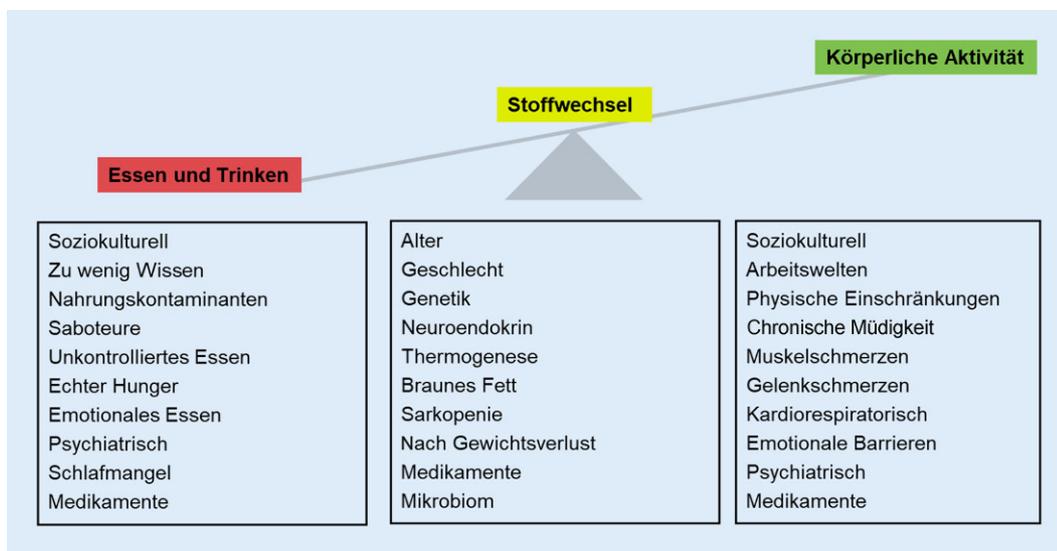
Die klinische Beobachtung, dass es Menschen gibt, die „essen können, was sie wollen und nicht zunehmen“ scheint durch Ernährungsstudien beim Menschen, aber auch in Tiermodellen belegbar zu sein [29–31]. Genetische, epigenetische sowie Verhaltensfaktoren werden als wesentliche Modulatoren der Energiebilanz angesehen. Beispielsweise ist ein bestimmter Substamm des C57BL/6-Mausstamms resistent gegen Fettleibigkeit, die durch

eine fettreiche Ernährung hervorgerufen wird [31]. Die Variabilität des Körpergewichts trotz gleicher Umgebungsfaktoren kann beim Menschen auch durch erlerntes oder übernommenes Verhalten einschließlich Mahlzeitenrhythmen, Snackverhalten, Essgewohnheiten (z. B. Belohnung mit Süßigkeiten), Bevorzugung von Bewegung oder Computerspielen und andere Faktoren erklärt werden.

Zusätzlich zu solchen Verhaltensunterschieden können biologische Faktoren wie mangelnder oder schlechter Schlaf, psychologische Faktoren, Gewichtsstigmatisierung und Diskriminierung einen wichtigen Einfluss auf die Gewichtszunahme haben (■ Abb. 2). Soziokulturelle Faktoren könnten auch zu epigenetischen Veränderungen beitragen. Dazu zählen ein höheres Alter der Frauen zum Zeitpunkt der ersten Geburt, eine längere Exposition von Frauen und Männern im gebärfähigen Alter gegenüber der adipogenen Umgebung und soziale Stressfaktoren, die eine höhere Anfälligkeit des Nachwuchses für Adipositas bedingen können [32].

### Adipositas begünstigende gesellschaftliche Faktoren

Die wesentlichen Ursachen der Adipositaspandemie der letzten Jahrzehnte müssten diejenigen sein, die sich vor oder zeitgleich mit dem gleichzeitigen Anstieg der Adipositasprävalenz in allen Ländern erheblich veränderten [6]. Die meisten Menschen leben in einer zunehmend adipositasfördernden Umgebung, die das Verhalten und Lebensstilentscheidungen beeinflusst. Änderungen der globalen Nahrungsmittelmärkte, ständige Verfügbarkeit energiedichter, zucker- und fettreicher Lebensmittel zusammen mit Bewegungsmangel im Alltag und in den Arbeitswelten werden als wesentliche Ursachen des weltweiten Anstiegs von Adipositas und deren Begleiterkrankungen angesehen. Deshalb könnte eine Verhältnisänderung entscheidend zu deren Prävention beitragen [33]. Für einen verhältnispräventiven Ansatz zur Reduktion der Adipositasprävalenz sprechen die komplexen Wechselwirkungen zwischen Biologie und Umwelt sowie die auslösenden gesellschaftlichen Faktoren, die durch personalisierte Interventionen nur schlecht zu beeinflussen sind [6, 33].



**Abb. 2** ◀ Faktoren (ohne Anspruch auf Vollständigkeit), die einer chronisch positiven Energiebilanz zugrunde liegen können; Gewichtszunahme aufgrund einer Kombination aus erhöhter Energieaufnahme, geringer körperlicher Aktivität und verringertem Energieverbrauch, weitere Erläuterungen s. Text. (Mod. nach [3, 36])

Eine Änderung der adipogenen Umwelt würde auch der These besser gerecht, dass sich kaum ein Mensch aktiv für Adipositas entscheidet und deshalb im Falle eines hohen genetischen Risikos nur mit sehr hohem Aufwand gegen die Gewichtszunahme wehren kann [8]. Es ist unbestritten, dass die Therapie der Adipositas in Einzelfällen auch langfristig erfolgreich sein kann, aber eine freiwillige und langfristige Verhaltensänderung gelingt nicht oft.

### » Unsere Lebenswelten und unser Verhalten werden durch die adipositasfördernde Umgebung beeinflusst

Unsere Lebenswelten und unser Verhalten werden sowohl im privaten Alltag als auch im Berufsleben zunehmend durch die adipositasfördernde Umgebung beeinflusst [3, 6]. Seit Mitte des letzten Jahrhunderts werden Mahlzeiten seltener selbst gekocht, der Verzehr von Fertigprodukten nahm zu, Fast Food entwickelte sich zu einem Lebensstil, Familien treffen sich weniger am Esstisch, gegessen wird im Vorbeigehen oder auf der Fahrt ins Büro. Zusätzlich nahm die Verbreitung von motorisierten Transportmitteln, Klimaanlage, sitzender Tätigkeit sowie passiver Freizeitbeschäftigung (Fernsehen, Computerspiele, Zeit in sozialen Medien) stark zu [6, 8].

Die globalen Nahrungsmittelmärkte und das Marketing für Lebensmittel profitieren davon, dass menschliche Be-

dürfnisse in Zeiten optimaler Nahrungsverfügbarkeit besser befriedigt werden. Eine Zunahme der mittleren Portionsgrößen, ständige Verfügbarkeit von süßen, leicht verdaulichen, wohlschmeckenden Snacks, Softdrinks, zielgerichtete Werbung für (ungesunde) Nahrungsmittel fördern die Aufnahme ungesunder, energiedichter Lebensmittel und das Snacks konsumierende Verhalten [34]. Dieser sog. westliche Lebensstil wird häufig als Gegensatz zu traditionellen Lebensweisen angesehen. Gesellschaften, wie Inselstaaten im Südpazifik oder Angehörige des Pima-Stamms in den USA, die diesen Lebensstil (zu) schnell übernommen haben, sind besonders stark vom sprunghaften Anstieg der Adipositas betroffen [27, 28].

### Ätiologiebasierte Therapie der Adipositas?

Die großen Unterschiede im Körpergewicht zwischen Menschen, die unter ähnlichen Bedingungen leben, legen nahe, dass individuelle Faktoren die entscheidende Rolle in der Gewichtsregulation spielen. Interessanterweise sind aber individuelle Verhaltensinterventionen langfristig selten erfolgreich. Möglicherweise setzen individuelle Therapiestrategien nicht an den Kausalfaktoren an oder adressieren nur einen Teil der Adipositasmechanismen. Für einen komplexeren Ansatz in der Adipositas therapie spricht, dass die derzeit effektivste Strategie zur längerfristigen Gewichtsreduktion bariatrische Operationen

sind, wodurch parallel die Nahrungszufuhr limitiert und hormonelle Regelkreise der Energiehomöostase verändert werden [35]. Auch aktuelle und zukünftige Pharmakotherapien zur Gewichtsreduktion nutzen die Erkenntnis, dass Signale aus dem Gastrointestinaltrakt das Appetits- und Sättigungsverhalten günstig beeinflussen und damit einen kausalen Mechanismus der Adipositasentstehung adressieren [35].

### » Signale aus dem Gastrointestinaltrakt beeinflussen das Appetits- und Sättigungsverhalten

In der Klinik ist die entscheidende Frage nicht, ob eine positive Energiebilanz bestand oder besteht, sondern welche Faktoren zu Überernährung, Bewegungsmangel und langsamem Stoffwechsel wesentlich beitragen (▣ Abb. 2; [36]). Welche dieser Faktoren beeinflussbar sind, soll im empathischen Gespräch zwischen Behandelern und Menschen mit Adipositas herausgefunden werden. Arya Sharma und ihre Kollegen vom kanadischen Adipositasnetzwerk trieben das Konzept der ätiologiebasierten Therapie wesentlich voran [36, 37]. Neben der Beschreibung eines Verhaltens (zu hohe Energieaufnahme, zu wenig körperliche Aktivität) sollte versucht werden, dessen Determinanten zu identifizieren („Warum ist die Energieaufnahme zu hoch?“; [36]). Eine Reihe von Faktoren (Alter, Geschlecht, Genetik, neuroendokrine Faktoren, Sarkopenie, metabolisch aktives

Fett, Medikamente, früherer Gewichtsverlust) sind therapeutisch nicht oder wenig beeinflussbar, während Determinanten der Energieaufnahme (soziokulturelle Faktoren, Essen aus Langeweile, Hunger, emotionales Essen, Stressessen, psychische Gesundheit, Medikamente) und der körperlichen Aktivität (soziokulturelle Faktoren, physische und emotionale Barrieren, Medikamente) behandelbar sind [36]. Auch wenn durch die Identifizierung der führenden kausalen Faktoren der individuellen Adipositasentstehung die Therapie besser stratifiziert werden kann, bleibt die kausale Behandlung dieser Erkrankung immer noch die Ausnahme.

### Kann die Adipositaspandemie gestoppt werden?

Die WHO definierte im *Global action plan for the prevention and control of NCDs* Strategien, wie die Adipositaspandemie gestoppt werden könnte [7]. Sie empfiehlt zur Adipositasprävention neben der Verhältnisprävention auch Maßnahmen, die dazu führen sollen, dass Menschen sich einfacher für eine gesunde Lebensweise entscheiden können, weil sie die preiswertere und am leichtesten zugängliche Alternative darstellt [7]. Bisher gelang es allerdings in keinem Land, wirksame Maßnahmen zur Eindämmung von Adipositas langfristig umzusetzen. Veränderungen der gesellschaftlichen Verhältnisse haben dennoch das Potenzial, deren Krankheitslast zu reduzieren, wie ein Beispiel aus Kuba belegt. Mitte der 1990er-Jahre litt Kuba unter einer Krise, die zu Engpässen in raffinierten, energiedichten Lebensmitteln und Benzin führte [38]. Dadurch waren viele Bewohner des Landes gezwungen, ihr Verhalten in Bezug auf Ernährungsweise und Bewegung in Richtung einer gesünderen Lebensweise zu ändern, die zu ~5 kg Gewichtsverlust führte. In der Folge kam es auf Bevölkerungsebene zu einer deutlichen Reduktion von Typ-2-Diabetes, Herz- und Kreislauferkrankungen, auch noch Jahre nach Überwinden der Krise [38]. Dass kurz nach dieser das mittlere Körpergewicht wieder auf die Werte vor der Krise anstieg und die positiven Gesundheitseffekte damit langfristig verloren gingen, belegt außerdem, dass eine chronisch fortschreitende und wiederkeh-

rende Erkrankung wie Fettleibigkeit nicht durch kurzfristige Maßnahmen unter Kontrolle zu bringen ist [8]. Obwohl Adipositas theoretisch reversibel oder verhinderbar ist, wurde mit verschiedenen Interventionen und Programmen keine nachhaltige Reduktion derselben auf Bevölkerungsebene erzielt [39]. Dies liegt wahrscheinlich auch daran, dass keine Strategie geeignet war, die komplexen Ursachen der Adipositasentstehung wirkungsvoll zu adressieren. Diesbezüglich legte die WHO im *Acceleration plan to stop obesity* Maßnahmenkataloge zur Eindämmung der Adipositaspandemie vor [40].

Es bleibt offen, ob politische Maßnahmen, wie eine sog. Zuckersteuer auf Softdrinks, Verbot von an Kinder gerichteter Lebensmittelwerbung oder Automaten mit ungesunden Nahrungsmitteln an Schulen, die gewünschten Erfolge erzielen. Die WHO empfiehlt, die tägliche Energieaufnahme v. a. energiedichter Nahrungsmittel auf ein gesundes Maß zu reduzieren, den Anteil an Früchten, Gemüse und ballaststoffreichen Lebensmitteln zu erhöhen und die gezielte körperliche Aktivität (60 min pro Tag für Kinder bzw. 150 min pro Woche für Erwachsene) zu steigern [7].

#### Fazit für die Praxis

- Adipositas ist eine chronisch fortschreitende, nicht heilbare Erkrankung.
- Bei kurzfristigen Therapieansätzen sind Rückfälle häufig.
- Die Pathogenese beinhaltet biologische und Verhaltensfaktoren, Änderungen der globalen Nahrungsmittelmärkte, ständige Verfügbarkeit energiedichter, zucker- und fettreicher Lebensmittel zusammen mit Bewegungsmangel im Alltag und bei der Arbeit.
- Eine auf individueller Verhaltensänderung beruhende Adipositastherapie ist langfristig selten erfolgreich, da der Körper sein maximales Gewicht durch biologische Mechanismen verteidigt.
- Die Prävention der Adipositas erfordert gesellschaftliche Anstrengungen.
- Gesellschaften mit großer sozialer Ungleichheit sind stärker von Adipositas betroffen.
- An Kinder gerichtete Lebensmittelwerbung, aber auch lokale Umwelteinflüsse wie Familien, Freunde und das Wohnumfeld tragen zum individuellen Adipositasrisiko bei.
- Eine ätiologiebasierte Therapie der Adipositas ist bisher für die Mehrheit der Betroffenen nicht umsetzbar.

#### Korrespondenzadresse



#### Prof. Matthias Blüher

Helmholtz-Institut für Metabolismus-, Adipositas- und Gefäßforschung (HI-MAG), Helmholtz Zentrum München an der Universität Leipzig und dem Universitätsklinikum Leipzig Philipp-Rosenthal-Str. 27, 04103 Leipzig, Deutschland  
matthias.blueher@medizin.uni-leipzig.de

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Blüher erklärt, dass er Honorare für Vortrags- und/oder Beraterstätigkeit von Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer und Sanofi erhielt.

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

#### Literatur

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>; Zugriffen: 5. Febr. 2024
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators (2020) Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet* 396:1204–1222
3. Blüher M (2019) Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 15:288–298
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2017) Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 390:2627–2642
5. Geserick M, Vogel M, Gausche R, Lipek T, Spielau U, Keller E, Pfäffle R, Kiess W, Körner A (2018) Acceleration of BMI in early childhood and risk of sustained obesity. *N Engl J Med* 379:1303–1312
6. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL (2011) The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 378:804–814
7. <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/governance/roadmap>; Zugriffen: 5. Febr. 2024
8. Blüher M, Peters A (2023) Plenaty Health; Claudia Traidl-Hoffmann, Christian Schulz, Martin Herrmann, Babette Simon (Hrsg.). in

9. Prospective Studies Collaboration (2009) Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 373:1083–1096
10. Yanovski JA (2018) Obesity: trends in underweight and obesity – scale of the problem. *Nat Rev Endocrinol* 14:5–6
11. Heymsfield SB, Wadden TA (2017) Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med* 376:254–266
12. (2007) Government office for science. Foresight. Tackling obesity: future choices – project report. [www.gov.uk/government/publications/reducing-obesity-future-choices](http://www.gov.uk/government/publications/reducing-obesity-future-choices). Zugegriffen: 5. Febr. 2024
13. Lin X, Lim IY, Wu Y, Teh AL, Chen L, Aris IM, Soh SE, Tint MT, Maclsaac JL, Morin AM, Yap F, Tan KH, Saw SM, Kobor MS, Meaney MJ, Godfrey KM, Chong YS, Holbrook JD, Lee YS, Gluckman PD, Karnani N, GUSTO study group (2017) Developmental pathways to adiposity begin before birth and are influenced by genotype, prenatal environment and epigenome. *BMC Med* 15:50
14. Börjeson M (1976) The aetiology of obesity in children. A study of 101 twin pairs. *Acta Paediatr Scand* 65:279–287
15. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE (1990) The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 322:1483–1487
16. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y (2019) Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism* 92:37–50
17. Hebebrand J, Volckmar AL, Knoll N, Hinney A (2010) Chipping away the ‘missing heritability’: GIANT steps forward in the molecular elucidation of obesity – but still lots to go. *Obes Facts* 3:294–303
18. Locke AE, Kahali B, Berndt SI et al (2015) Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 518:197–206
19. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425–432
20. Brüning JC, Fenselau H (2023) Integrative neurocircuits that control metabolism and food intake. *Science* 381:eab17398
21. Rother E, Köner AC, Brüning JC (2008) Neurocircuits integrating hormone and nutrient signaling in control of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294:E810–E816
22. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O’Rahilly S (1999) Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 341:879–884
23. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, Mai K, Blume-Peytavi U, Grüters A, Krude H (2016) Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. *N Engl J Med* 375:240–246
24. Ludwig J, Sanbonmatsu L, Gennetian L, Adam E, Duncan GJ, Katz LF, Kessler RC, Kling JR, Tessler Lindau S, Whitaker RC, McDade TW (2011) Neighborhoods, obesity, and diabetes—a randomized social experiment. *N Engl J Med* 365:1509–1519
25. Misra A, Jayawardena R, Anoop S (2019) Obesity in South Asia: phenotype, morbidities, and mitigation. *Curr Obes Rep* 8:43–52
26. Obesity Update 2017 OECD, the organisation for economic cooperation and development.. Zugegriffen: 5. Febr. 2024
27. Hardin J, McLennan AK, Brewis A (2018) Body size, body norms and some unintended consequences

## Pathophysiology of obesity

Obesity is a chronic, progressive, incurable disease that is frequently characterized by relapse after short-term interventions. Through increased fat mass and adipose tissue dysfunction, obesity can contribute to multiple severe comorbidities. The fundamental cause of obesity is a long-term positive energy balance caused by too many calories consumed, too little physical activity and low energy expenditure. The pathophysiological origins of obesity are complex and include biological, societal, behavioral, environmental, economic and other factors and their interaction. Biological pathomechanisms of obesity development include inherited factors that modulate how the brain regulates appetite and satiety through complex and fine-tuned circuits in the hypothalamus. In addition, genetic factors may alter signals from adipose tissue, gut and other tissues that regulate periphery-to-brain crosstalk. Main society-related drivers of the worldwide increase in obesity prevalence are changes in global food markets, constant availability of energy dense nutrients that are rich in carbohydrates and fat paired with low demands for physical activity in private and working environments.

### Keywords

Body weight · Energy metabolism · Overnutrition · Physical inactivity · Adipose tissue

- of obesity intervention in the pacific islands. *Ann Hum Biol* 45:285–294
28. McLennan AK, Ulijaszek SJ (2015) Obesity emergence in the Pacific Islands: why understanding colonial history and social change is important. *Public Health Nutr* 18:1499–1505
29. Ravussin E (1993) Energy metabolism in obesity. Studies in the Pima Indians. *Diabetes Care* 16:232–238
30. Dulloo AG (2021) Physiology of weight regain: lessons from the classic minnesota starvation experiment on human body composition regulation. *Obes Rev* 22(Suppl 2):e13189
31. Heiker JT, Kunath A, Kosacka J, Flehmig G, Knigge A, Kern M, Stumvoll M, Kovacs P, Blüher M, Klötting N (2014) Identification of genetic loci associated with different responses to high-fat diet-induced obesity in C57BL/6N and C57BL/6J substrains. *Physiol Genomics* 46:377–384
32. Sharma AM, Goodwin DL, Causgrove Dunn J (2018) Conceptualizing obesity as a chronic disease: an interview with Dr. Arya Sharma. *Adapt Phys Activ Q* 35:285–292
33. Müller MJ, Mast M, Asbeck I, Langnäse K, Grund A (2001) Prevention of obesity—is it possible? *Obes Rev* 2:15–28
34. Cutler DM, Glaeser EL, Shapiro JM (2003) Why have Americans become more obese? *J Econ Perspect* 17:93–118
35. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD (2022) Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 21:201–223
36. Sharma AM, Padwal R (2010) Obesity is a sign – over-eating is a symptom: an aetiological framework for the assessment and management of obesity. *Obes Rev* 11:362–370
37. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, Adamo K, Alberga A, Bell R, Boulé N, Boyling E, Brown J, Calam B, Clarke C, Crowshoe L, Divalentino D, Forhan M, Freedhoff Y, Gagner M, Glazer S, Grand C, Green M, Hahn M, Hawa R, Henderson R, Hong D, Hung P, Janssen I, Jacklin K, Johnson-Stoklossa C, Kemp A, Kirk S, Kuk J, Langlois MF, Lear S, McInnes A, Macklin D, Naji L, Manjoo P, Morin MP, Nerenberg K, Patton I, Pedersen S, Pereira L, Piccinini-Vallis H, Poddar M, Poirier P, Prud’homme D, Salas XR, Rueda-Clausen C, Russell-Mayhew S, Shiau J, Sherifali D, Sievenpiper J, Sockalingam S, Taylor V, Toth E, Twells L, Tytus R, Walji S, Walker L, Wicklum S (2020) Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Cmaj* 192:E875–E891
38. Franco M, Bilal U, Orduñez P, Benet M, Morejón A, Caballero B, Kennelly JF, Cooper RS (2013) Population-wide weight loss and regain in relation to diabetes burden and cardiovascular mortality in Cuba 1980–2010: repeated cross sectional surveys and ecological comparison of secular trends. *BMJ* 346:f1515b
39. Tseng E, Zhang A, Shogbesan O, Gudzone KA, Wilson RF, Kharrazi H, Cheskin LJ, Bass EB, Bennett WL (2018) Effectiveness of policies and programs to combat adult obesity: a systematic review. *J Gen Intern Med* 33:1990–2001
40. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240075634>. Zugegriffen: 5. Febr. 2024

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.