

Hochfettdiät induziert molekulare und physiologische Dysfunktionen der Harnblase

Hintergrund und Fragestellung

In den vergangenen Jahrzehnten ist die Volkskrankheit Adipositas mit seiner Vielzahl an Komorbiditäten zur weltweiten Pandemie angewachsen [18]. Im Fokus wissenschaftlichen Interesses stand insbesondere die Assoziation mit Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen [24]. Mit zunehmenden Forschungserkenntnissen steigt jedoch auch das Bewusstsein, dass die Fettleibigkeit für weit mehr Organdysfunktionen verantwortlich ist, als bisher angenommen [18]. Weniger publik ist bis zum heutigen Tag der Zusammenhang zwischen Adipositas und verschiedenen urologischen Funktionsstörungen [6, 7] und dem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen (HWI) und Pyelonephritis [26].

Der vorliegende Beitrag untersucht insbesondere die Pathophysiologie der adipositasassoziierten Harnblasendysfunktion beginnend mit der Epidemiologie, klinischen Symptomkomplexen, anatomisch strukturellen Anpassungsmechanismen bis hin zu molekularbiologischen Aspekten und therapeutischen Interventionen.

Epidemiologie

In der vergangenen Dekade wurde die Adipositas als führende Zivilisations-

krankheit in den industrialisierten Ländern im Hinblick auf deren Einfluss auf verschiedene Organsysteme untersucht. Bemerkenswert ist die wachsende Erkenntnis, dass auch in Schwellenländern (z. B. Brasilien, Malaysia, China, Indien) sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz für adipositasassoziierte Erkrankungen ansteigt [17]. Dieses Phänomen wird auch innerhalb von Gesellschaftssystemen beobachtet, die durch extreme Einkommensunterschiede gekennzeichnet sind. Beispielhaft ist hier China mit seiner wachsenden Ökonomisierung zu nennen [2]. In den Städten führt eine Stärkung des Mittelstands zu einer Zunahme der Inzidenz und Prävalenz der Adipositas schon im Kindesalter, wobei dies in den ländlichen Gebieten deutlich schwächer ausgeprägt ist [1, 16].

Epidemiologische Studien belegen eindrucksvoll, dass nicht nur Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 unter dem Einfluss von Übergewicht stehen [5]. Insbesondere ist die Harnblasendysfunktion eine der häufigsten adipositasassoziierten Komorbiditäten, wobei Funktionsstörungen wie eingeschränkte Miktionsfähigkeit mit Restharnbildung oder Symptome der überaktiven Blase (OAB) im Vordergrund stehen. Aus Kohortenstudien wurde initial die Assoziation der Harnblasendysfunktion mit Dia-

betes mellitus Typ 2 vermutet [5]. Jedoch hat sich gezeigt, dass schon die Adipositas per se zahlreiche pathophysiologische Konsequenzen für die Harnblase hat [10]. Dies konnte auch im Tiermodell nachgewiesen werden [8, 21, 22]. Trotz dieser epidemiologischen Erkenntnisse sind die urologischen Funktionsstörungen als Komorbidität der morbid Adipositas bislang nur unzureichend untersucht.

Klinische Symptomkomplexe

Die klinischen Kohortenanalysen kristallisierten eine Vielzahl von unterschiedlichen Symptomenkomplexen heraus, die sich in verschiedenen pathomechanistischen Modellen subsummieren lassen. Neben einer erhöhten Inzidenz für chronische HWI [26] und Miktionsstörungen („voiding dysfunction“) im Sinne von Detrusor-Sphinkter-Dyssynergien, Detrusor- oder Sphinkterkontraktionsstörungen werden auch Symptome der OAB beobachtet [13]. Dies deutet auf völlig unterschiedliche Pathomechanismen hin, wobei bei den verschiedenen Symptomenkomplexen neurologische oder histologische Veränderungen führend sein könnten.

Vorstellbar ist eine patientenspezifische Prädisposition, deren pathophysiologische Ausprägung durch Adipositas forciert wird. Dies bedeutet, dass die

Manifestation der Symptome vielschichtig ist und interindividuell stark variiert. Die Erforschung der adipositas-assoziierten Harnblasenfunktionsstörungen stellt daher eine große Herausforderung an die urologische Grundlagenforschung dar. Dies wird insbesondere dann deutlich, wenn man die unterschiedlichen Ursachen der Adipositas selbst ins Kalkül der Harnblasendysfunktion einbezieht. So können genetische Prädispositionen als auch übermäßiger Konsum von Nahrungsmitteln bzw. diätetischer Konsum für die Adipositas ursächlich sein. Auch der zunehmende Bewegungsmangel in vornehmlich industrialisierten Ländern wurde als wesentliche Ursache für Übergewicht erkannt. Zur Untersuchung der Einzelfaktoren sind daher ganz unterschiedliche (Tier-)Modelle, differentielle humane Kohortenstudien und ein großes Methodenspektrum notwendig.

Aus der aktuellen Studienlage lässt sich ableiten, dass multiple pathomechanistische Korrelationen zwischen der Entstehung der Adipositas und dem Ausprägungsgrad der Harnblasendysfunktion existieren. Eigene Forschungsanstrengungen der letzten Dekade fokussierten auf den Einfluss von Hochfettdiät (HFD) auf die Harnblasenfunktion und zelluläre Pathomechanismen. Beginnend mit Zellkulturuntersuchungen an humanen Harnblasenzellen entwickelten wir ein Hochfettiermodell in der Ratte. Dieses Tiermodell erlaubt das Studium der Effekte der Hochfettdiät sowie der bariatrisch-chirurgischen Intervention auf die Harnblasenfunktion.

Material und Methoden

Zellkulturen humaner Harnblasenzellen wurden mit der gesättigten freien Fettsäure Palmitat und dem gramnegativen Endotoxin LPS (Lipopolysaccharid), Interleukin 6 (IL-6) und weiteren Zytokinen stimuliert und die zellphysiologischen Effekte wurden mittels quantitativer Polymerasekettenreaktion (qPCR), Western-Blotting, ELISA („enzyme linked immunosorbent assay“), FRAP („fluorescence recovery after photobleaching“) und konfokaler Immunfluoreszenz analysiert [9, 20].

Ein Rattenmodell für HFD wurde in Sprague-Dawley-Ratten (n=15) etabliert. Die Ratten wurden im Alter von 4 Wochen in drei differenzierte Diätformen randomisiert: Niedrigfettdiät (LFD, 10%), Normaldiät (ND, 11%), Hochfettdiät (HFD, 45% Energie aus Fett). Die diätetische Intervention erfolgte über einen Zeitraum von 11 Wochen. Die Phänotypisierung der Ratten umfasste u. a. Blutfettwerte, Blutglukose und einen intraperitonealen Glukosetoleranztest. Die Harnblasenphysiologie und Histomorphologie mit Proteomanalyse, konfokaler Immunfluoreszenz und o. a. Methoden untersucht [19, 22]. Zur Bestimmung der Harnblasenkontraktilität wurden Ex-vivo-Organbaduntersuchungen an Harnblasenringen durchgeführt (Föhr Medical Instruments, Seeheim-Jugenheim, Deutschland). Wir verglichen dabei die konzentrationsabhängige Harnblasenkontraktion nach Carbachol-Stimulation (CCh; 10^{-10} bis 10^{-4} mol/l) zwischen den Interventionsgruppen (ND, LFD, HFD) bezogen auf die durch 100 mM KCl ausgelöste Kontraktion (■ **Abb. 2a**). Die Messwerte der CCh-Kontraktion wurden auf die mittlere KCl-Antwort der LFD-Kohorte normalisiert. Die Quantifizierung der muskarinergen M2- und M3-Rezeptoren erfolgte mittels konfokaler Immunfluoreszenz.

Ergebnisse

In-vitro-Experimente an humanen Zellkulturen

Aus der Adipositasforschung war bekannt, dass die freie, gesättigte C16-Fettsäure Palmitat im Gegensatz zu ungesättigten freien Fettsäuren wie z. B. Linoleat (C18:3) in verschiedenen Geweben akute und chronische Entzündungsreaktionen hervorrufen kann [27, 28]. Insbesondere die proinflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF α („tumor necrosis factor α “) werden in viszeralen und subkutanen Fettzellen hochreguliert [14]. Leistungsphysiologische Untersuchungen am Skelettmuskel zeigten zudem, dass auch der Skelettmuskel das proinflammatorische Zytokin IL-6 unter zellulärem Stress exprimieren und im Sinne endokriner Funktion sekretieren kann [25].

Dies führte zu unserer Arbeitshypothese der Harnblasenmuskulatur als eine mögliche Quelle für Interleukine. Diese Hypothese wird durch die klinische Beobachtung einer positiven Korrelation von chronischen Entzündungsprozessen der Harnblase und dem Grad der Adipositas und Typ-2-Diabetes mellitus gestützt [11].

In Zellkulturexperimenten konnten wir zeigen, dass die Stimulation der Detrusormyozyten mit Palmitat zur Induktion von IL-6 und dem makrophagenchemotaktischen Protein MCP-1 („monocyte chemoattractant protein 1“) führt. Interessanter Weise wird IL-6 von den Detrusormyozyten sekretiert und bewirkt eine parakrine Autostimulation über JAK/STAT-Rezeptoren [20]. In weiteren Experimenten fanden wir eine Hochregulation der Zell-Zell-Kommunikation via Cx43-positiven „gap junctions“ durch IL-6 [9]. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese der Beteiligung des Zytokinnetzwerks an Harnblasenerkrankungen wie z. B. der OAB. In einer weiteren Studie fanden wir nach Stimulation mit Palmitat massive Veränderungen in vitalen Zellfunktionen wie der Proliferation, dem Radikalestoffwechsel mit Erhöhung der posttranslationalen Modifikation (Proteincarbonylierung) bis hin zur Steigerung der Apoptoserate [23]. Die von unserer Arbeitsgruppe beschriebenen Effekte sind unter Palmitat-Stimulation signifikant ausgeprägter als unter Stimulation mit LPS, was auf eine spezifische Wirkung von Palmitat hinweist [15, 20].

Diese Erkenntnisse führten uns zu der Hypothese, dass insbesondere die erhöhte Aufnahme von gesättigten Fettsäuren in hochindustrialisierten Ländern zu den klinisch beobachteten Harnblasenfunktionsstörungen in adipösen Patienten führen. Basierend auf diesen Erkenntnissen entwickelten wir ein HFD-Tiermodell in der Ratte, um die Frage nach möglichen Veränderungen der Struktur und Funktion der Harnblase unter dem Einfluss von Adipositas zu untersuchen.

HFD-Rattenmodell

Histomorphologie und Funktion der Harnblase

Wir untersuchten die Auswirkung von HFD auf die Harnblasenhistomorpholo-

gie und die molekulare Regulationsmechanismen im Sprague-Dawley-Rattenmodell. Dabei waren wir auch am Einfluss einer bariatrisch-chirurgischen Intervention interessiert, wie sie im klinischen Routinesetting als Therapiealternativen angeboten werden. Insbesondere stand der Einfluss der HFD auf den Phänotyp der Adipositas und dessen Auswirkung auf die Harnblasendysfunktion im Fokus wissenschaftlichen Interesses. Die Vielfalt bariatrisch-chirurgischer Therapieoptionen erstreckt sich von malrestriktiven (Sleeve-Gastrektomie) über malabsorptive Verfahren (Endobarrier) bis hin zu Kombinationsverfahren, wie dem Roux-Y-Gastric-Bypass (RYGB). Wie entschieden uns in unseren Studien für die Sleeve-Gastrektomie, um Effekte der Malabsorption weitgehend ausschließen zu können [21].

In HFD-Ratten fanden wir eine signifikante Erhöhung der viszeralen und subkutanen Fettmasse und signifikante Steigerung des Lipidstoffwechsels und Veränderungen in der Serumkonzentration der freien Fettsäuren (insbesondere Erhöhung von Palmitat), der Glukosehomöostase und einen Anstieg inflammatorischer Marker [IL-6, C-reaktives Protein (CRP); [21]]. Besonders auffällig war die deutliche Fibrosierung der Rattenharnblasenwand (■ **Abb. 1a, b**). In parallel durchgeführten vorläufigen Untersuchungen an humanen Harnblasenbiopsien fanden wir vergleichbare adipositasassoziierte Veränderungen (■ **Abb. 1c, d**).

Kontraktionstest und Rezeptorexpression

In unserem HFD-Modell zeigen die Ratten nach 11 Wochen eine signifikant verminderte Harnblasenkontraktion nach KCl-Stimulation (■ **Abb. 2a**, Inset). Diese Ergebnisse belegen, dass die Gesamtkontraktionsfähigkeit der Harnblase in HFD-Ratten noch lediglich bei 50% des Kontraktionsvermögens von LFD-Ratten liegt. Die Stimulation mit CCh spiegelt die durch muskarinische Rezeptoren vermittelte Kontraktion der Harnblase auf parasymphatische Stimulation wider. Wir fanden eine signifikant verminderte Kontraktionsfähigkeit in HFD-Ratten (■ **Abb. 2a**).

Urologe 2014 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00120-014-3659-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

A. Oberbach · N. Schlichting · M. Heinrich · Y. Kullnick · S. Lehmann · V. Adams
J.-W. Stolzenburg · J. Neuhaus

Hochfettdiät induziert molekulare und physiologische Dysfunktionen der Harnblase

Zusammenfassung

Hintergrund. Adipositas ist mit seiner Vielzahl an Komorbiditäten zur weltweiten Pandemie angewachsen. Der vorliegende Beitrag behandelt pathophysiologische Aspekte der adipositasassoziierten Harnblasendysfunktionen.

Material und Methoden. Unsere Ergebnisse beruhen auf zahlreichen In-vitro- und In-vivo-Experimenten inklusive eines Hochfettdiät- (HFD)-Rattenmodells und sind in den angegebenen Publikationen detailliert beschrieben.

Ergebnisse. In kultivierten humanen Detrusormyozyten wurden adipositasassoziierte pathophysiologische Mechanismen direkt durch die gesättigte freie Fettsäure Palmitat induziert. Im Rattenmodell bewirkte HFD eine starke Fibrosierung der Harnblasen-

wand und eine Herunterregulation des muskarinischen M3-Rezeptors, was zu einer verminderten Kontraktibilität der Harnblase führte. Die Fibrosierung war nach bariatrisch-chirurgischer Intervention (Sleeve-Gastrektomie) regredient.

Schlussfolgerung. Unsere Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der Adipositas für urologische Funktionsstörungen. Angesichts der epidemiologischen Dimension der Adipositas mit stetig steigenden Fallzahlen ist eine Neubewertung dieser pathologischen Kondition in der Urologie notwendig.

Schlüsselwörter

Adipositas · Harnblasendysfunktion · Proteomics · Miktionsstörung · Harnblasenfibrosierung

High fat diet-induced molecular and physiological dysfunction of the urinary bladder

Abstract

Background. Obesity with its multiple comorbidities has become a global pandemic. We here report on the pathophysiological aspects of obesity-associated urinary bladder dysfunctions.

Material and methods. Our results are based on multiple in vitro and in vivo studies including a high fat diet (HFD) rat animal model of which the details are given in the cited publications.

Results. In cultured human detrusor muscle cells, obesity-related pathophysiological mechanisms were directly induced by the saturated free fatty acid palmitate. In HFD animals, we found serious fibrosis of the bladder wall and downregulation of the musca-

rinic M3-receptor leading to diminished contractility of the urinary bladder. Bariatric surgical intervention (sleeve gastrectomy) reversed the fibrosis.

Conclusion. Our results support the relevance of obesity for urological bladder dysfunction. The epidemic dimension of obesity with its steadily growing number of cases requires a re-evaluation of this pathological condition in the urological context.

Keywords

Obesity · Bladder dysfunction · Proteomics · Micturition dysfunction · Urinary bladder fibrosis

Diese Ergebnisse bestätigen die tierexperimentellen Untersuchungen von Gasbarro et al. [8], die eine verminderte Miktionsfähigkeit mit Restharnbildung im Adipositasmodell von Zucker-Ratten konstatierten. Die CCh-vermittelte Kontraktion wird in der normalen Rattenharnblase über den M3-Rezeptor vermittelt, während in der hypertrophierten Harnblase der M2-Rezeptor wesentlich zur Kontraktion beiträgt [3]. Wir fanden eine signifikante Reduktion der M3-

Rezeptorimmunofluoreszenz im Detrusor in ND und HFD verglichen mit LFD nach 11-wöchiger diätetischer Intervention (■ **Abb. 2c**). Die Expression des M2-Rezeptors wird in diesem Zeitraum hingegen noch nicht durch unterschiedliche Nahrungsinterventionen beeinflusst. Erste Ergebnisse nach 19 Wochen HFD weisen jedoch auf eine starke Erhöhung der M2-Rezeptorexpression in HFD-Ratten hin (Daten nicht gezeigt).

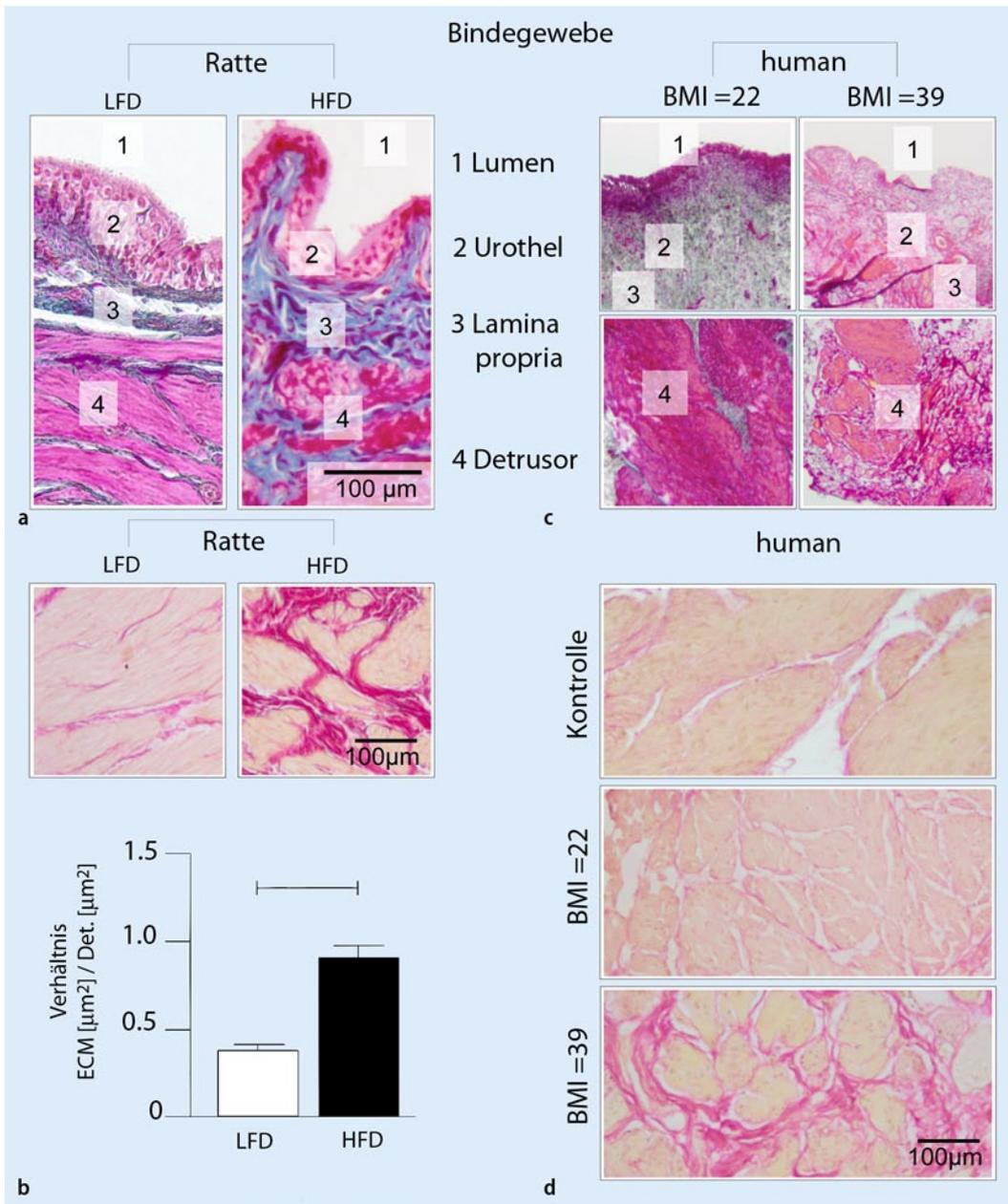


Abb. 1 ◀ Fibrosierung der Harnblase: **a, b** Signifikante Detrusorfibrose im HFD-Rattenmodell ($n=5$, $p<0,05$ Mann-Whitney-Test). **c, d** Beispiel für Fibrosierung in einer adipösen Patientin (BMI=39) im Vergleich zu einer Patientin mit BMI=22 (BMI „Body Mass Index“, LFD Niedrigfettdiät, HFD Hochfettdiät)

Im Gegensatz zum Detrusor fanden wir im Urothel keine differentielle Expression (■ **Abb. 2c**). Eine verminderte Expression des M3-Rezeptors steht in Einklang mit unseren Kontraktionstests, da aufgrund der geringeren Expression auch mit einer verminderten Kontraktion nach CCh-Stimulation gerechnet werden kann. Interessanter Weise zeigt sich, dass trotz einer Reduktion der M3-Rezeptoren in ND die Kontraktionsfähigkeit nach CCh-Stimulation nicht signifikant vermindert war. Dieser Unterschied ist wahrscheinlich auf die unter HFD beobachtete massi-

ve Fibrosierung der Harnblasenwand zurück zu führen.

Nach bariatrisch-chirurgischer Intervention von HFD-Ratten fanden wir eine Reduktion der Fibrose und eine molekulare Gegenregulation durch Metalloproteasen (MMP) und deren Interaktion mit spezifischen Inhibitoren (TIMP) was auf eine Verbesserung der Harnblasenfunktion durch Sleeve-Gastrektomie schließen lässt. Die Analyse der Harnblasenkontraktion und die Bestimmung des Rezeptorprofils stehen derzeit noch aus.

Diskussion

Aus der Literatur ist bekannt, dass Harnblasenfunktionsstörungen in der Ratte nicht von der Ausprägung eines Typ-2-Diabetes mellitus abhängig sind, sondern durch Adipositas per se verursacht werden [8]. Die Arbeitsgruppe um Gasbarro [8] untersuchte insbesondere die Entleerungsfunktion („voiding function“) der Harnblase in drei experimentellen Tiergruppen. Grundlage der Experimente bildeten diabetische Zucker Ratten, die durch eine Mutation im Leptinrezeptorgen charakterisiert sind und die Ausprä-

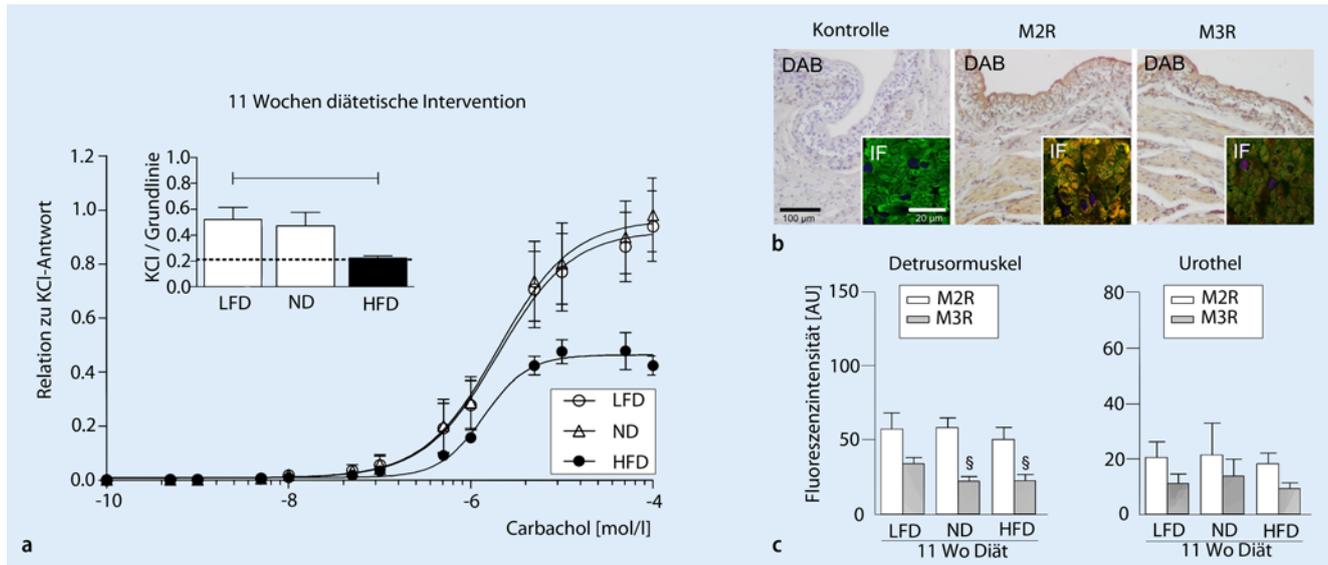


Abb. 2 ▲ Pathophysiologische Veränderungen in HFD-Ratten: **a** Organbad-Kontraktionstest; im Vergleich zu LFD signifikant verminderte KCl-Kontraktionsantwort in HFD-Ratten; **b** Lichtmikroskopische (DAB) und quantitative konfokale Immunfluoreszenzanalyse (IF) der M2- und M3-Rezeptorexpression; glattmuskuläres α -Aktin (grün), Rezeptoren (rot), Kerne (blau), orangefarbene Färbung durch Überlagerung der Fluoreszenzen; **c** signifikante Reduktion der M3-Rezeptorexpression in ND und HFD-Ratten nach 11 Wochen diätetischer Intervention (LFD Niedrigfettdiät, ND Normaldiät, HFD Hochfettdiät, Wo Woche; $p < 0,05$ Kruskal-Wallis- und Dunns Post-hoc-Test)

ging eines Typ-2-Diabetes mellitus zeigen. In der Studie wurden ND mit LFD und HFD verglichen. Interessanter Weise waren die LFD-Tiere signifikant adipöser gegenüber den ND-Tieren, jedoch zeigten sie keinen Unterschied im Glukosemetabolismus. Dementgegen führte die Fütterung mit HFD zu einem signifikanten Anstieg des Serumglukosespiegels gegenüber den ND- und LFD-Tieren. In der Urodynamik zeigte der Adipositasphänotyp eine verminderte Harnblasenkontraktion und ein erhöhtes zytometrisches Füllvolumen. Beide Gruppen (LFD und HFD) hatten ein höheres Miktionsvolumen bei Reduktion der Miktionsergebnisse und zeigten erhöhte Restharnbildung. Diese Funktionsstörungen waren gleichermaßen evident in beiden Adipositasgruppen, jedoch unabhängig von Grad der gestörten Glukosetoleranz [8].

Im klinischen Alltag werden sowohl Assoziationen von Adipositas mit Symptomen der Miktionsstörungen („voiding dysfunction“), als auch der OAB beobachtet [4]. Weiterführend fanden Lee et al. [12] in einem Rattenmodell für das metabolische Syndrom eine signifikante Hochregulation des P2X3- und des TRPV1-Rezeptors in der Harnblasenmukosa.

Die mit Adipositas assoziierte Fibrosierung der Harnblase erklärt schon zum großen Teil die auch von Gasbarro et al. [8] beobachteten Funktionsstörungen. Diese Prozesse konnten in unserem Tiermodell durch Sleeve-Gastrektomie teilweise abgefangen werden. Diese Ergebnisse sind umso interessanter, als sie selbst unter Weiterführung der HFD beobachtet wurden [21]. Entsprechende humane Studien stehen derzeit noch aus und sind Gegenstand unserer aktuellen Forschungsbemühungen.

Zusammenfassung

Unsere Forschungsergebnisse der letzten Jahre belegen sowohl in In-vitro- als auch in In-vivo-Experimenten den Einfluss der HFD und deren Komponenten wie Palmitat auf die Pathophysiologie der adipositasassoziierten Harnblasendysfunktion (■ **Abb. 3**). Der Einfluss reicht von der Beeinträchtigung der Zellvitalität und Zell-Zell-Kommunikation bis hin zur Erhöhung der akuten und chronischen Entzündungsreaktionen allein durch die gesättigte freie Fettsäure Palmitat (■ **Abb. 3a**). In vivo wird dies in dem komplexen Ansatz einer HFD widergespiegelt, wobei als wesentliche Ef-

fekte die Manifestation einer Harnblasenfibrosierung gepaart mit Kontraktilitätsverlust auftreten (■ **Abb. 3b**). Wir fanden zudem Hinweise auf verschiedene additiv involvierte molekulare Dysregulationen wie beispielsweise die Steigerung der Hypoxie, Erhöhung des Ubiquitin-Proteasom-Signalweges und Verminderung der endothelialen NO-Synthase-Regulation [22].

Schlussfolgerung

Die Relevanz der Adipositas für urologische Funktionsstörungen kann derzeit nur unzulänglich abgeschätzt werden. Die epidemiologischen Daten unterstützen jedoch ganz klar die zunehmende Bedeutung dieses Forschungsschwerpunktes. Im besonderen Fokus wissenschaftlichen Interesses muss dabei die Aufdeckung des Zusammenhangs zwischen den Nahrungsbestandteilen und der adipositasassoziierten urologischen Funktionsstörungen stehen. Weiterführend müssen die Forschungsanstrengungen den Einfluss verschiedener Therapieoptionen auf die Reversibilität der pathophysiologischen Zustände aufdecken. Hierzu sind Tiermodelle prioritiv geeignet, jedoch müssen die daraus gewonnenen Er-

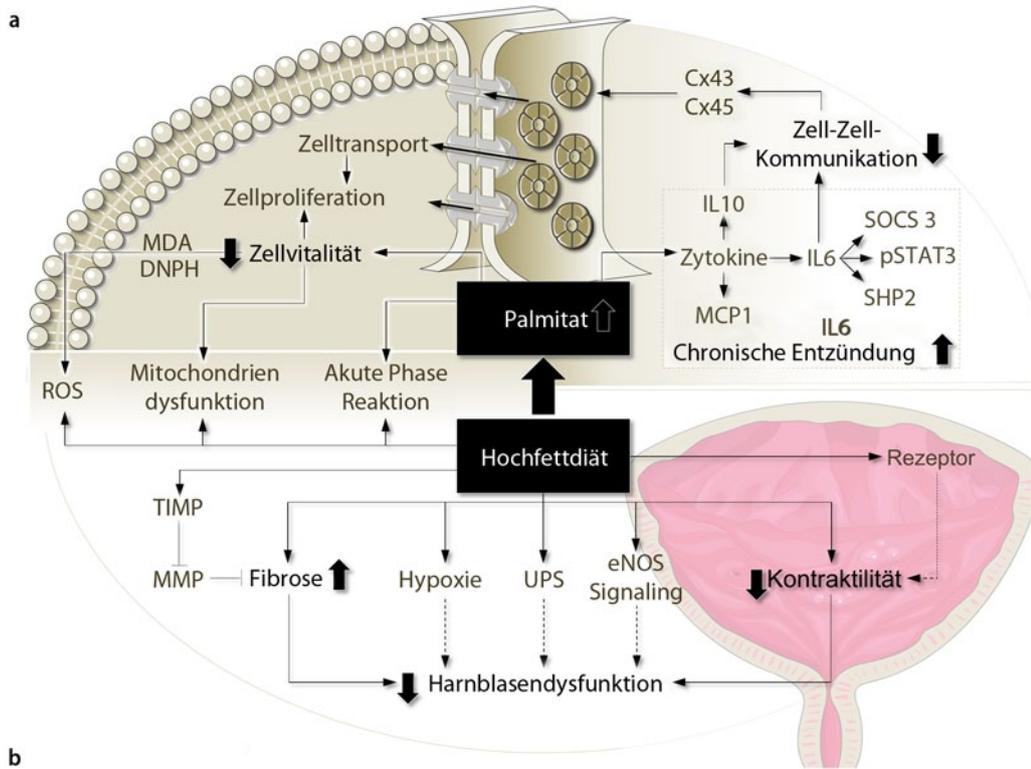


Abb. 3 Pathophysiologische Mechanismen der Adipositas in der Harnblase: **a** Zusammenfassung der In-vitro-Experimente; **b** Zusammenfassung der In-vivo-Experimente im HFD-Rattenmodell (TIMP „tissue inhibitor of metalloproteinase“, MMP Metallproteasen, DNPH Dinitrophenylhydrazine, MDA Malondialdehyde, ROS „reactive oxygen species“)

kenntnisse in humanen Studien validiert werden. Bezogen auf die Nahrungsvariabilität unterliegen demzufolge Studien im internationalen Vergleich einer besonderen Herausforderung.

Fazit für die Praxis

Aus den von uns aufgedeckten komplexen Mechanismen ergibt sich die Notwendigkeit, die nahrungsbedingte Adipositas als wesentliche Einflussgröße auf urologische Symptomkomplexe in den aktuellen Wissenstand einzuordnen. Daraus folgt, dass in bestimmten Bereichen Therapiekonzepte überdacht werden sollten, wie z. B. die medikamentöse Therapie bei LUTS („lower urinary tract symptoms“).

Korrespondenzadresse

PD Dr. J. Neuhaus

Klinik und Poliklinik für Urologie, Department für Operative Medizin, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Liebigstraße 20, 04103 Leipzig
jochen.neuhaus@medizin.uni-leipzig.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Oberbach, N. Schlichting, M. Heinrich, Y. Kullnick, S. Lehmann, V. Adams, J.-U. Stolzenburg und J. Neuhaus geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle im vorliegenden Manuskript beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor. Alle nationalen Richtlinien zur Haltung und zum Umgang mit Labortieren wurden eingehalten und die notwendigen Zustimmungen der zuständigen Behörden liegen vor.

Literatur

- Bhadoria AS, Kasar PK, Toppo NA et al (2014) Prevalence of hypertension and associated cardiovascular risk factors in Central India. *J Family Community Med* 21:29–38
- Bonnefond C, Clement M (2014) Social class and body weight among Chinese urban adults: the role of the middle classes in the nutrition transition. *Soc Sci Med* 112:22–29
- Braverman AS, Tibb AS, Ruggieri MRS (2006) M2 and M3 muscarinic receptor activation of urinary bladder contractile signal transduction. I. Normal rat bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 316:869–874
- Daneshgari F, Liu G, Birder L et al (2009) Diabetic bladder dysfunction: current translational knowledge. *J Urol* 182:518–526
- Daneshgari F, Moore C (2006) Diabetic uropathy. *Semin Nephrol* 26:182–185
- Ebbesen MH, Hunskaar S, Rortveit G et al (2013) Prevalence, incidence and remission of urinary incontinence in women: longitudinal data from the Norwegian HUNT study (EPINCONT). *BMC Urol* 13:27
- Elia G, Dye TD, Scariati PD (2001) Body mass index and urinary symptoms in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 12:366–369
- Gasbarro G, Lin DL, Vurbic D et al (2010) Voiding function in obese and type 2 diabetic female rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 298:72–77
- Heinrich M, Oberbach A, Schlichting N et al (2011) Cytokine effects on gap junction communication and connexin expression in human bladder smooth muscle cells and suburothelial myofibroblasts. *PLoS One* 6:e20792
- Hunskaar S (2008) A systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women. *Neurourol Urodyn* 27:749–757
- Kirschner-Hermanns R, Daneshgari F, Vahabi B et al (2012) Does diabetes mellitus-induced bladder remodeling affect lower urinary tract function? *ICIR 2011. Neurourol Urodyn* 31:359–364
- Lee WC, Chiang PH, Tain YL et al (2012) Sensory dysfunction of bladder mucosa and bladder oversensitivity in a rat model of metabolic syndrome. *PLoS One* 7:e45578
- Melin I, Falconer C, Rossner S et al (2007) Nocturia and overactive bladder in obese women: a case-control study. *Obes Res Clin Pract* 1:1–11
- Moschen AR, Molnar C, Geiger S et al (2010) Anti-inflammatory effects of excessive weight loss: potent suppression of adipose interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha expression. *Gut* 59:1259–1264

-
15. Neuhaus J, Schlichting N, Oberbach A et al (2007) Lipopolysaccharide-mediated regulation of interleukin-6 in cultured human detrusor smooth muscle cells. *Urologe A* 46:1193–1197
 16. Neuman M, Kawachi I, Gortmaker S et al (2013) Urban-rural differences in BMI in low- and middle-income countries: the role of socioeconomic status. *Am J Clin Nutr* 97:428–436
 17. Ng M, Fleming T, Robinson M et al (2014) Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 384(9945):766–781
 18. Noria SF, Grantcharov T (2013) Biological effects of bariatric surgery on obesity-related comorbidities. *Can J Surg* 56:47–57
 19. Oberbach A, Neuhaus J, Schlichting N et al (2013) Sleeve gastrectomy reduces xanthine oxidase and uric acid in a rat model of morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis* 56(7):1623–1628
 20. Oberbach A, Schlichting N, Bluher M et al (2010) Palmitate induced IL-6 and MCP-1 expression in human bladder smooth muscle cells provides a link between diabetes and urinary tract infections. *PLoS One* 5:10882
 21. Oberbach A, Schlichting N, Heinrich M et al (2013) Weight loss surgery improves the metabolic status in an obese rat model but does not affect bladder fibrosis associated with high fat diet feeding. *Int J Obes (Lond)* 38(8):1061–1017. doi: 10.1038/ijo.2013.199
 22. Oberbach A, Jehmlich N, Schlichting N et al (2013) Molecular fingerprint of high fat diet induced urinary bladder metabolic dysfunction in a rat model. *PLoS One* 8:66636
 23. Oberbach A, Schlichting N, Heinrich M et al (2012) Free fatty acid palmitate impairs the vitality and function of cultured human bladder smooth muscle cells. *PLoS One* 7:41026
 24. Poirier P, Giles TD, Bray GA et al (2006) Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 113:898–918
 25. Samjoo IA, Safdar A, Hamadeh MJ et al (2013) The effect of endurance exercise on both skeletal muscle and systemic oxidative stress in previously sedentary obese men. *Nutr Diabetes* 3:88
 26. Semins MJ, Shore AD, Makary MA et al (2012) The impact of obesity on urinary tract infection risk. *Urology* 79:266–269
 27. Staiger H, Staiger K, Stefan N et al (2004) Palmitate-induced interleukin-6 expression in human coronary artery endothelial cells. *Diabetes* 53:3209–3216
 28. Weigert C, Brodbeck K, Staiger H et al (2004) Palmitate, but not unsaturated fatty acids, induces the expression of interleukin-6 in human myotubes through proteasome-dependent activation of nuclear factor- κ B. *J Biol Chem* 279:23942–23952