29. Winterthurer Fortbildungskurs

Adipositas

Donnerstag, 7. Juni 2007
Winterthur

Organisation:
Dr. med. D. Kappeler

ugA3.indd 1 21.5.2007 10:12:26 Uhr

Vorwort zum 29. Winterthurer Fortbildungskurs

Liebe Freunde und treue Besucher der Winterthurer Fortbildungskurse

Die weltweite, und auch schweizerische, Zunahme der Adipositas ist momentan in aller Munde. Begleitet von den Folgeerkrankungen im Rahmen des metabolischen Syndroms ist sie über kurz oder lang Volkskrankheit Nummer 1. Dementsprechend breit ist auch die Informationsflut zu neuen Einsichten in der Entstehung medikamentösen Therapien, Diäten, oder operativen Massnahmen. Wie immer versuchen wir in Winterthur in einem Tag einen Überblick über das ganze Thema zu liefern, möglichst keine Aspekte zu vernachlässigen, und hoffentlich manchmal auch neue Blickwinkel aufzuzeigen. Ich hoffe, es wird uns auch dieses Jahr wieder gelingen und Sie können etwas Nützliches mit nach Hause nehmen und von diesem Anlass profitieren.

In eigener Sache möchte ich an dieser Stelle einen kurzen organisatorischen Hinweis geben. Die letzten 29 Winterthurer Fortbildungskurse waren, dank der grosszügigen Unterstützung der in diesem Programm separat erwähnten Firmen, bisher immer gratis. Aufgrund der neuen Richtlinien der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften ist eine Vergabe von Fortbildungscredits in Veranstaltungen, die keine Kostenbeteiligung verlangen unethisch, und dementsprechend in Zukunft nicht mehr möglich. Da uns eine Eintrittskontrolle und das vorgängige Rechnungswesen vor (zu) grosse Probleme stellen würde, haben wir nach einer anderen Lösung gesucht.

Ab dem 30. Winterthurer Fortbildungskurs am 05.06.2008 werden daher die Teilnahmebestätigungen zur Beantragung von Credits nur noch gegen Entrichten einer Teilnahmegebühr von Fr. 50.- vom Sekretariat abgegeben. Die Teilnahme am Fortbildungskurs ohne Verwendung für Weiterbildungscredits (speziell für Kollegen noch in Ausbildung oder in Pension) ist damit weiterhin gratis. Ich hoffe, diese Lösung ist für alle tragbar und eine gute Lösung.

Ich hoffe daher, Sie auch im nächsten Jahr zum 30. Fortbildungskurs zum Thema Schilddrüse wieder begrüssen zu dürfen.

Herzlich

Dirk Kappeler

070562_Inhalt.indd II 22.5.2007 7:27:23 Uhr

Inhaltsverzeichnis

	Seiten
Dr. med. R. Imoberdorf Epidemiologie und Soziologie der Adipositas	1 - 5
Frau Dr. med. J. Puder 10 kg in 5 Tagen; realistische Literaturdaten zur Gewichtsreduktion	6 - 12
Dr. med. B. Knöpfli Adipositas – Management bei Kindern und Jugendlichen	13 - 16
Prof. Dr. med. P. Suter Gibt es die Wunderdiät?	17 - 22
PD Dr. med. B. Schultes Mit dem Messer geht es besser? Outcome nach bariatrischer Chirurgie	23 - 25
PD Dr. med. K. Laederach-Hofmann Psychologie der Adipositas für Patienten und Therapeuten	26 - 28
Prof. Dr. med. P. Dubach Wie viele km für wie viele Kilo? Die Rolle der Bewegung bei Adipositas	29 - 31
PD Dr. med. K. Berneis Fruktose: Ist sie an Allem Schuld?	32 - 35
Dr. med. F. Achermann Insulin und Hirn (….*und Bauch*)	36 - 39
Frau PD Dr. med. M. Christ-Crain Endocannabinoid-System: Warum Kiffer Hunger haben	40 - 44
PD Dr. med. E. Christ Bisherige medikamentöse Therapie: Orlistat (Xenical®) und Sibutramine (Reductil®)	45 - 48
PD Dr. med. P. Wiesli Inkretine; und die Diabetestherapie ist auch schon drin	49 - 50
PD Dr. med. M. Brändle Schlank und rauchfrei – 2 Fliegen auf einen Schlag mit Rimonabant?	51 - 55
Dank an die Sponsoren	56

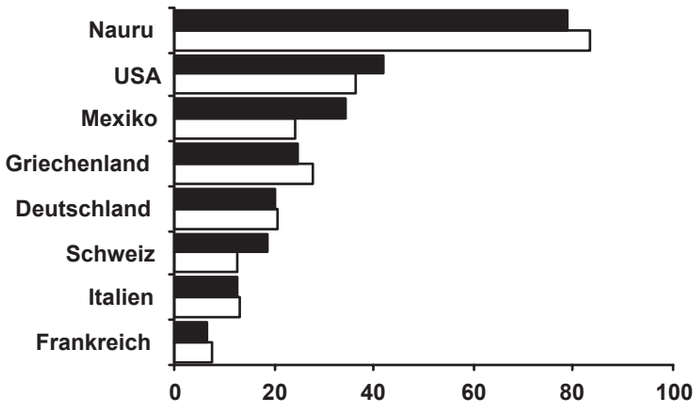
070562_Inhalt.indd III 22.5.2007 7:27:25 Uhr

070562_Inhalt.indd IV 22.5.2007 7:27:27 Uhr

Epidemiologie und Soziologie der Adipositas

Laut neuesten Schätzungen sind weltweit rund 1.1 Milliarden Menschen übergewichtig, darunter 320 Millionen adipös. Die Zahl der Adipösen soll sich bis 2010 noch mehr als verdoppeln (1). In Abbildung 1 habe ich sehr unterschiedliche Länder einem internationalen Vergleich unterzogen. Solche Angaben kann man direkt online unter folgender Adresse abrufen (www.who.int/ncd_surveillance/infobase/web/InfoBasePolicyMaker/reports/Reporter.aspx?id=1). Nicht unerwartet sind in den USA 42% der Frauen und 37% der Männer adipös (BMI >30 kg/m^2). Im Vergleich sieht es in der Schweiz (vgl. unten) noch nicht so prekär aus.

Abbildung 1. Prävalenz der Adipositas in Prozent (BMI >30 kg/m^2; ■ Frauen; □ Männer)



Das Gros des weltweiten Anstiegs der Adipositas geht auf das Konto von Entwicklungsländern. Beispielhaft sei hier Nauru erwähnt. Auf dieser kleinen Insel im Pazifik sind mittlerweile 79% der Frauen und 83% der Männer adipös. Mehr als ein Drittel der Einwohner entwickelten in Folge dieser Adipositasepidemie einen Diabetes mellitus Typ 2, eine Krankheit, die bis vor dreissig Jahren in den pazifischen Regionen praktisch nicht bekannt war! Das gleiche Schicksal lässt sich auch in verschiedenen anderen Populationen verfolgen (z.B. amerikanische Indianer, australische Aborigines), weshalb in der Literatur der Begriff der „Cola-Kolonisation“ geprägt wurde. So hat sich in den letzten 20 Jahren die Adipositasrate in den Entwicklungsländern verdreifacht, welche sich einen westlichen Lebensstil mit reduzierter körperlicher Aktivität und Überkonsum von billigen energiedichten Lebensmitteln angeeignet haben (2).

Zahlen für die Schweiz

Laut der Schweizerischen Gesundheitsbefragung 2002, waren im Jahr 2001 in der Schweiz 1.8 Millionen Personen im Alter von über 15 Jahren übergewichtig (29.4%). Weitere 0.5 Millionen Personen wurden als adipös eingestuft (7.7%), was sich zu einer Gesamtzahl von 2.2 Millionen Personen mit einem erhöhten Körpergewicht aufsummiert (3). In Abbildung 1 werden allerdings fast 19% der Frauen und über 12% der Männer als adipös qualifiziert. Die Zahl liegt deutlich höher als die meistens erwähnten 7%. Eine mögliche Begründung liegt in

070562_Inhalt.indd 5 22.5.2007 7:27:28 Uhr

der Tatsache, dass in der Schweiz keine national repräsentative Studie zur Häufigkeit des Übergewichts existiert und dass in den meisten Studien Gewicht und Grösse telefonisch erfragt und nicht gemessen werden, was bekanntermassen zu einem Underreporting führt.

Tabelle 1. WHO Klassifikation des Körpergewichtszustandes

Untergewicht	< 18.5
Normalgewicht	18.5 – 24.9
Übergewicht	25 – 29.9
Adipositas	> 30

Zwei sehr gute Übersichten über Adipositas in der Schweiz finden sich im 5. Schweizerischen Ernährungsbericht von Paolo Suter, „Ernährung, Lifestyle und Adipositas von Kindern und Jugendlichen in der Schweiz“ (4) und von Paolo Suter und Ives Schutz, „Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen“ (5). Tabelle 2 aus Referenz 5 zeigt eine Auswahl von epidemiologischen Studien über die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas.

Tabelle 2. Prävalenz (in %) von Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen

				Übergewicht		Adipositas	
Studie	**Jahr**	**Alter (J)**	**n (m/w)**	**m (%)**	**w (%)**	**m (%)**	**w (%)**
Nutri-Trend	2000	18-74	478/526	32	19	6	4
CH Ges.Befr.	1992/93	18-64+	7930/7358	33.1	17.1	6.1	4.7
MONICA VD	1992/93	25-74	1596/1703			14.6	10.1
HEUREKA	1991	20-80	5115/6004	33.4	17.7	4	3.6
Luftibus	2003	11-92	1004/1067	29.6	23.3	13.6	14.7
EURALIM	1993-96	29-83	1083/1040	42	21	11	9

Adipositas ist auch abhängig vom sozioökonomischen Status und soziokulturellen Hintergrund. Die meisten Studien zeigen eine deutlich höhere Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Leuten mit einem tieferen Bildungsniveau.

Fettverteilung nicht vergessen

Adipositas ist mit vielen Risikofaktoren verbunden, wie Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 oder koronare Herzkrankheit. Die *INTERHEART* Studie (6) hat überzeugend nachgewiesen, dass mit dem klassischen Risikofaktorenkonzept über 90% der Herzinfarkte vorhergesagt werden können. Und das gilt für alle Menschen, unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit, vom Kontinent, vom Geschlecht und vom Alter. In dieser sehr aufwendigen Fall-Kontroll-Studie wurden 15’152 Personen mit einem Herzinfarkt in der Anamnese und 14’820 Kontrollpersonen in 52 Ländern erfasst. Es zeigte sich, dass die überwiegende Zahl von Herzinfarkten mit 9 Risikofaktoren vorhergesagt werden kann (Tabelle 3). Erwähnenswert dabei ist, dass der Taillenumfang ein besserer Prädiktor war als der BMI.

070562_Inhalt.indd 6 22.5.2007 7:27:30 Uhr

Für die Praxis gilt: Es genügt, den Taillenumfang zu messen, da dieser auch besser mit der viszeralen Fettmasse korreliert als die „waist-to-hip“-Ratio.

CAVE: OBERE SCHALLGRENZE FÜR DEN TAILLENUMFANG

- > 88 cm bei der Frau
- > 102 cm beim Mann

Tabelle 3. Beeinflussbare Risikofaktoren
Pathologische Lipidwerte (Quotient Apolipoprotein B zu Apolipoprotein A-1)
Rauchen
Diabetes mellitus
Hypertonie
Abdominale Adipositas
Psychosozialer Stress
Zuwenig täglicher Früchte- und Gemüsekonsum
Zuwenig körperliche Aktivität
Regelmässiger Genuss von moderaten Alkoholmengen gilt dagegen als Schutzfaktor

Ursachen der Pandemie Adipositas

Genetik – ein bisschen anders

Es geht hier nicht um einzelne Genmutationen, die zu einer massiven Adipositas führen können, sondern um die allgemeine „vererbte“ Anlage des homo sapiens:

- Immer dann essen, wenn Nahrung verfügbar ist
- Nichts tun, wenn du dich nicht unbedingt körperlich betätigen musst

Das obesogene Umfeld

Der Trend zu einer Umgebung, die körperliche Inaktivität und Kalorienkonsum begünstigt, ist unverkennbar. Einkaufszentren liegen weit entfernt von den Wohngebieten. Der Anschluss ans Autobahnnetz ist weit wichtiger als die Erreichbarkeit zu Fuss. In den USA gibt es heute mehr immatrikulierte Autos als Einwohner (1). Auch in

der Schweiz werden 70% der zurückgelegten Distanzen mit dem Auto bewältigt und die motorisiert zurückgelegte Strecke stieg von durchschnittlich 19 (1984) auf 26 Kilometer (2000) pro Tag. Dieser sitzende Lebensstil ist von grosser Bedeutung. Beispielweise konnte schon kurz nach dem 2. Weltkrieg in den legendären “London Busmen Studies” von Morris (7) gezeigt werden, dass die sitzenden Buslenker doppelt so häufig an einem plötzlichen Herztod starben wie die im gleichen Bus sich bewegenden Billetkontrolleure.

Die Energiedichte – ein Schlüsselfaktor

Die Energiedichte beschreibt den Energiegehalt pro Gewichtseinheit, d.h. den Energiegehalt in kcal pro 100 g einer Mahlzeit oder pro 100 g eines einzelnen Lebensmittels (8).
Es gibt überzeugende wissenschaftliche Belege, dass zwischen der Aufnahme von Nahrungsmitteln mit einer hohen Energiedichte und der Entstehung von Adipositas ein Zusammenhang besteht. Ein wichtiger Faktor der Sättigung und der Nahrungsaufnahme ist aber das Gewicht und Volumen einer Mahlzeit und viel weniger die Energiedichte. Folgendes lässt sich demnach festhalten:

- Empfohlene Energiedichte: 100 – 150 kcal pro 100 g einer Mahlzeit
- Energiedichte der meisten Fast Foods: 250 – 280 kcal pro 100 g
- Die phylogenetische Anatomie (Magenkapazität, meterlange Gedärme) lässt vermuten, dass der Mensch ein Pflanzenfresser ist, wie andere Primaten, und dass grosse Mengen Nahrung (mit geringer Energiedichte) nötig waren, um den Energiebedarf zu decken (Sammler)
- Die hohe Energiedichte von Fast Foods unterminiert die physiologischen Appetit-Kontrollsysteme des Menschen
- Der Mensch hat eine schwache angeborene Fähigkeit, Nahrungsmittel mit hoher Energiedichte zu erkennen und entsprechend die verzehrte Menge einzuschränken

Tatsächlich konnte in der *CARDIA* Studie (9) gezeigt werden, dass die Leute, die mehr als zweimal pro Woche im Vergleich zu denen, die weniger als einmal pro Woche Fast Foods konsumierten, nach 15 Jahren Beobachtung 4.5 kg schwerer waren und doppelt so häufig eine Insulinresistenz entwickelten!

Adipositas ist keine Erkrankung des Individuums, sondern der Gesellschaft.

070562_Inhalt.indd 8 22.5.2007 7:27:37 Uhr

Referenzen

1. Faeh D. Die Struktur der Übergewichtsepidemie. Schweiz Ärztezeitung 2006;87:1453-8.
2. Hossain P et al. Obesity and diabetes in the developing world – a growing challenge. N Engl J Med 2007;356:213-5.
3. Schneider H, Schmid A. Die Kosten der Adipositas in der Schweiz. Schlussbericht für BAG 2004.
4. Suter PM. Ernährung, Lifestyle und Adipositas von Kindern und Jugendlichen in der Schweiz. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Ballmer PE et al. (eds.). Fünfter Schweizerischer Ernährungsbericht. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2005; pp 167-97.
5. Suter PM, Schutz Y. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Ballmer PE et al. (eds.). Fünfter Schweizerischer Ernährungsbericht. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2005; pp 471-91.
6. Yusuf S, Hawken St, Ounpuu St, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937-952.
7. Morris JN et al. Coronary heart disease and physical activity of work. Lancet 1953;2:1053-57 und 1111-20.
8. Jent S. Merkblatt Übergewicht in der Schweiz. 2006 Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (www.sge-ssn.ch; accessed 4-2007).
9. Pereira MA et al. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15 years prospective analysis. Lancet 2005;365:36-42.

Reinhard Imoberdorf, Winterthur
r.imoberdorf@ksw.ch

070562_Inhalt.indd 9 22.5.2007 7:27:39 Uhr

10 kg in 5 Tagen-realistische Literaturdaten zur Gewichtsreduktion

Dr. Jardena Puder, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV, Lausanne

Űbersicht verschiedener Daten

1. 10 kg in 5 Tagen
2. a) 3 kg in 1-5 Jahren
   b) 3-5 kg in 1 Jahr
   c) 20-30 kg in 1-10 Jahren, maximal 76 kg in 2 Jahren
3. 45 kg

Nummer 1 repräsentiert den Titel des Vortrages, und die Versprechungen mancher Abmagerungskuren. Diese kommerziellen Gewichtsverlustprogramme beinhalten hypokalorische (low-calorie diet) und stark hypokalorische Diäten (very-low calorie diet, < 800 kcal/Tag). Dabei entspricht ein initialer Gewichtsverlust oft dem initialen Wasserverlust. Verloren werden im Durchschnitt zwar nicht 10 kg in 5 Tagen, sondern initial typischerweise 1.4 kg/Woche, manchmal auch mehr. Im "best case scenario" können diese Diäten kurzfristig in den ersten 3-6 Monaten deshalb zum Teil einen Gewichtsverlust von 15-25% aufzeigen, erreichen jedoch nach 1 Jahr einen totalen Verlust von durchschnittlich maximal 8%, und nach 4 Jahren von 4% des Ausganggewichts (1). Sie sind auch von einem hohen Rezidivrisiko und einem Jo-Jo-Phänomen begleitet. Ausserdem besteht vor allem bei den stark hypokalorischen Diäten ein Risiko für Nährstoffmängel, Gallensteine, Kälteintoleranz, Haarverlust und Obstipation sowie ein Auftreten oder verstärken von Essstörungen (1, 2). Bei adipösen Personen, die ohne medizinische Überwachung stark hypokalorische Diäten konsumierten, sind auch schwere Komplikationen und Todesfälle beschrieben.

Nummer 2 repräsentiert a) die Resultate von Meta-Analysen bezüglich Life-Style-Intervention (Ernährungstherapie mit/ohne körperlicher Aktivität und Verhaltenstherapie) (3, 4), b) den durchschnittlichen zusätzlichen Effekt von Pharmakotherapie nach 1 Jahr (4, 5). Wird das Medikament während einem zweiten Jahr weiterverabreicht, so bleibt der zusätzliche Effekt meist erhalten. Bei Sistieren der Therapie ist der Effekt 1 Jahr später mit dem Effekt der alleinigen Life-Style-Intervention identisch. c) den Effekt von chirurgischer Therapie im Vergleich zu Lifestyle in der grössten Kohortenstudie, der Swedish Obesity Study und den Effekt von chirurgischer Therapie in der Review des amerikanischen National Institute of Health (3, 4, 6, 7).

Nummer 3 repräsentiert den Traumgewichtsverlust von adipösen PatientInnen einer Adipositasklinik (8).

Tatsächlich gibt es beträchtliche Unterschiede in den Erwartungen der PatientInnen und der ÄrztInnen (Tabelle 1)

Tabelle 1: Unterschiedliche Erwartungen der Patientinnen im Vergleich zu den Vorschlägen von ÄrztInnen und ErnährungsberaterInnen.

	PatientInnen	ÄrztInnen und ErnährungsberaterInnen
Gewichstverlust	schnell	progressiv
Prozenz totaler Verlust	31% (Zufrieden)- 38% (Traumverlust)	5-10%
Dauer	einige Wochen	lebenslang
Ziele	ästhetischer Gewichtsverlust physisches Wohlbefinden	Stabilisierung des Gewichtsverlustes, Kontrolle der Komorbiditäten, "metabolisches" Wohlbefinden

Einleitung

Adipositas, definiert als ein Body Mass Index von über 30 kg/m2 zeigt eine weltweit steigende Prävalenz und ist ein Risikofaktor für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen, Dyspnö, Schlafapnö, verschiedene Karzinome sowie Gallensteine, Gonarthrose, verminderte Mobilität und soziale Stigmatisation (4, 9). Insbesondere bei jüngeren Personen ist die Adipositas auch mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Der Behandlung der Adipositas ist deshalb von wichtiger Bedeutung.

Therapieansätze bei Adipositas

Eine ideale Therapie gibt es leider nicht.

Verschiedene Reviews untersuchten den Erfolg der bestehenden Therapien. Eine der grössten Reviews, die nicht-medikamentöse Therapieformen untersuchte, ist diejenige des amerikanischen National Institute of Health (NIH), die insgesamt 235 veröffentlichte randomisierte kontrollierte Studien beurteilte. Andere grosse Reviews sind diejenigen der "Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC) and diejenige der University of York für das Britische Gesundheitssystems (NHS) (Tabelle 2).

Tabelle 2: Effizienz verschiedener Adipositastherapien: Zusammenfassung verschiedener Reviews von Interventionen mit einem Follow-up von mindestens 1 Jahr (4)

Intervention Type	Evidence Source (Reference)	Median Follow-up (Range)	RCTs	Treatments Compared with Control	Mean Weight Change (Range)	
					Intervention Group	Intervention Group − Control Group
		mo	*n*		*kg*	
Counseling and behavioral therapy	U.S. NIH (11)	12 (12 to 60)	29	54	−5.7 (8 to −21.6)	−3.3 (1.9 to −8.8)
	U.K. NHS (29)	12 (12 to 60)	24	51	−4.5 (5.4 to −12.9)	−3.0 (1.4 to −10.6)
	CTFPHC (28)	24 (24 to 60)	6	12	−3.3 (2.7 to −9.2)	−2.1 (−0.2 to −4.5)
	Updated searches [1]	12 (12 to 54)	12	22	−3.7 (9.2 to −17)	−2.0 (0.88 to −5.8)
	Updated searches [2]	12 (12 to 54)	13	24	−4.6 (9.2 to −17.9)	−2.6 (0.88 to −12.3)
Pharmacotherapy (orlistat or sibutramine)	BMJ Clin Evid (31)	NA (0.5 to 24)	17†	NR	NR	NR (−2.5 to −4.4)
	Updated searches	6 (6 to 12)	10	11	−6.5 (−3.3 to −13.1)	−4.0 (−2.8 to −5.8)
Surgery	U.S. NIH (11)	24 (12 to 48)	5	7	−76.0 (−9.7 to −159)	NA
	U.K. NHS (29)	30 (12 to 48)	6	8	−45.1 (−9.7 to −57.9)	NA
	CTFPHC (28)	36 (24 to 60)	4	9	−29.9 (−17 to −45.5)	NA
	Updated searches	18 (18 to 18)	2	4	NA (−34 to <−46)	NA

1. Life-Style und Verhalten

Die Life-Style Interventionen stellen die Basis jeglicher Adipositastherapie dar und beinhalten ernährungstherapeutische Ansätze, körperliche Aktivität und verhaltenstherapeutische Ansätze sowie deren Kombinationen. Empfohlen wird ein Konzept, das auf all diesen 3 Säulen beruht.

1a. Ernährungstherapeutische Ansätze

Das Prinzip der diätetischen Intervention ist es, die tägliche Energiezufuhr in der Nahrung unter den Bedarf zu senken. Allgemein werden heute ausgewogene Ernährungen mit mindestens 1200 kcal/Tag empfohlen. Das tägliche Kaloriendefizit sollte zwischen 500-1000 kcal gegenüber dem Erhaltungsbedarf betragen (2). Die Review des NIH fand bei alleiniger Ernährungstherapie nach 3-12 Monaten einen durchschnittlichen Gewichtsverlust von 8%. Dabei wurde auch das Lipidprofil günstig beeinflusst. Bei Ernährungstherapien unterscheidet man solche mit vorwiegender Einschränkung der Fettzufuhr (low-fat diet), vorwiegender Einschränkung der Kohlenhydratzufuhr (low-carbohydrate diet) oder einer Kombination (Einschränkung von Fettzufuhr und von anderen energiedichten Nahrungsmitteln wie Süßigkeiten, stark zuckerhaltige Süßgetränke und Alkohol). Zusätzlich wurden auch Therapien mit hohem Proteinanteil (Ersatz von Kohlenhydraten durch Protein) untersucht. Dabei fand sich nach 1 Jahr ein stärkerer Gewichtsverlust verglichen mit einer konventionellen Ernährung – dieser Unterschied bestand aber 1 Jahr später nicht mehr.

Insgesamt konnte eine Ernährungstherapie mit Einschränkung der Gesamtenergiemenge und vorwiegender Einschränkung der Fettzufuhr in Kombination mit körperlicher Aktivität bei Personen mit erhöhtem Diabetesrisiko nachweislich nicht nur das Gewicht reduzieren, sondern senkte auch die Diabetes-Inzidenz um 58% (finnische und amerikanische Diabetespräventionsstudien (10, 11). Nachbeobachtungen der finnischen Diabetespräventionsstudie zeigten, dass der Gewichtsverlust bis 6 Jahre nach Therapiebeginn gehalten werden konnte.

Eine randomisierte Studie von konventioneller Ernährungstherapie ("Low-Fat diet") verglichen mit Low-Carbohydrate diet" zeigte keinen Unterschied im Gewichtsverlust zwischen beiden Gruppen (12). Eine andere Studie untersuchte 4 verschiedene populäre Ernährungstherapien: Atkins (keine Fettrestriktion, minimale Karbohydrateinnahme), Zone (40% Kohlenhydrate, 30% Protein, 30% Fett), Weight watchers (Reduktion von Gesamtkalorien und Portionengrösse anhand eines Punktesystems von ungefähr 50 Kalorien/Punkt), Ornish (vorwiegend vegetarisch mit Fettrestriktion-10% Fett)- siehe Tabelle 3 (13). Dabei zeigte sich, dass alle Therapien das Körpergewicht sowie auch kardiovaskuläre Risikofaktoren in ähnlichem Ausmass reduzierten. Auffallend ist die niedrige Adhärenz mit der Ernährungstherapie in dieser Studie, die in vielen Langzeitstudien im Bereich der Ernährungstherapie beschrieben ist.

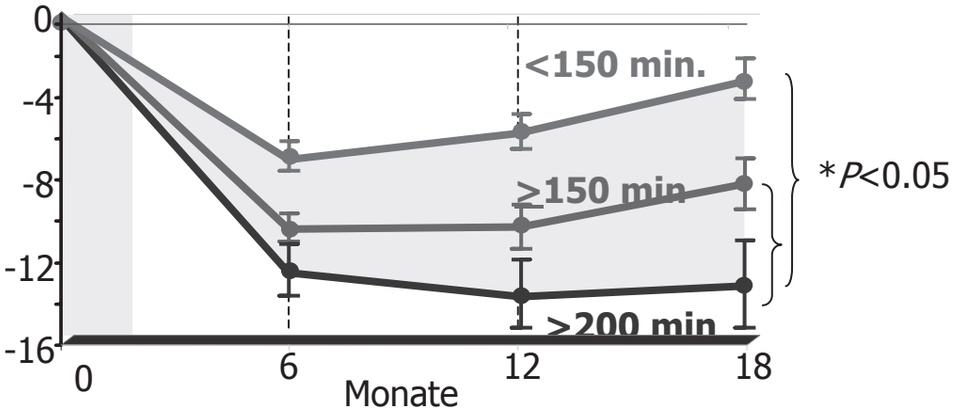
Tabelle 3: Unterschiede im Gewichtsverlust bei verschiedenen populärer Ernährungstherapien (13):

	Diet Group, Mean Change (SD)				
Variable	Atkins (n = 40)	Zone (n = 40)	Weight Watchers (n = 40)	Ornish (n = 40)	*P* Value for Trend Across Diets
Weight, kg					
2 mo	–3.6 (3.3)†	–3.8 (3.6)†	–3.5 (3.8)†	–3.6 (3.4)†	.89
6 mo	–3.2 (4.9)†	–3.4 (5.7)†	–3.5 (5.6)†	–3.6 (6.7)†	.76
12 mo	–2.1 (4.8)†	–3.2 (6.0)†	–3.0 (4.9)†	–3.3 (7.3)†	.40

1b. Körperliche Aktivität

Eine regelmässiges aerobes Training führt nur zu einer minimen Gewichtsabnahme (2% in der Review der NIH), wobei sie den Verlust der Muskelmasse bei Gewichtsabnahme reuziert. Sie kann kardiovaskuläre Risikofaktoren auch ohne Gewichtsverlust positiv beeinflussen. Hingegen ist die körperliche Aktivität, vor allem wenn sie relativ intensiv betrieben wird, für die Erhaltung des Gewichtsverlustes von grosser Wichtigkeit (Figur 1 (14)). Gründe dafür sind neben eines erhöhten Energieverbrauches bei vermehrter Aktivität die Erhaltung der Muskelmasse und damit auch ein erhöhter Energieverbrauch in Ruhe.

Figur 1: Wichtigkeit der körperlichen Aktivität (min/Woche) auf die Erhaltung des Gewichtsverlutes (kg) (14)



1c. Verhaltenstherapeutischer Ansatz

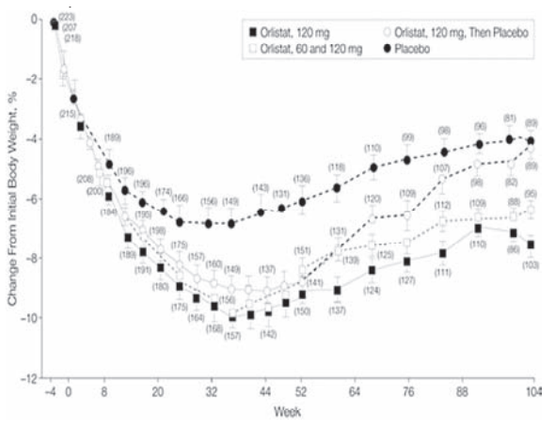
Verhaltenstherapeutische Massnahmen sind ein integrativer Bestandteil für eine Life-Style Intervention mit Langzeiterfolg. Sie fokussieren auf kognitive und emotionale Faktoren und betonen den Aspekt einer flexiblen kognitiven Kontrolle des Essverhaltens. Ein verhaltenstherapeutischer Ansatz besteht aus 6 Elementen, wobei eine schrittweise Veränderung angestrebt wird: Entwicklung/Verstärkung einer (Langzeit-)Motivation, Langzeitveränderung des Ernährungsverhaltens, Essgewohnheiten (Verminderung eine rigiden Kontrolle mit Rückfallgefahr; Therapie von Esstörungen), Vermehrung der körperliche Aktivität, Förderung einer sozialen Kompetenz und Verbesserung des eigenen Körperbildes (2).

2. Pharmakotherapie

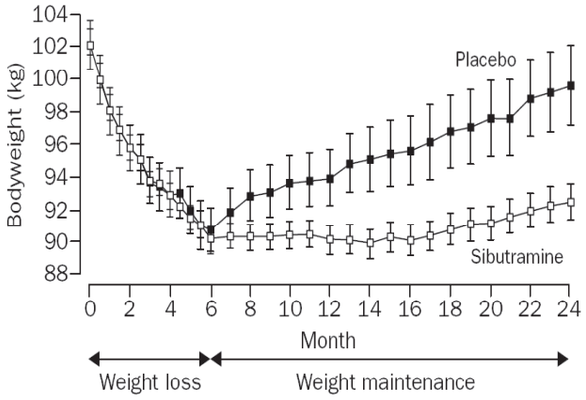
Untersuchte und in der Schweiz zugelassene Medikamente zur Therapie der Adipositas sind Orlistat (Xenical®, Lipasehemmer und damit Reduktion der Fettaufnahme), Sibutramine (Reduktil®, zentral wirkender Serotonin - und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer), Fluoxetine (Fluctine®, Fluesco®, verschiedene Generika, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) und Rimonabant (Accomplia®, Endocannabinoid (CB1) Rezeptorblocker). Indikationen von Xenical® und Reduktil® sind eine Adipositas (Rückerstattung der Krankenkasse für 6 Monate bei einem BMI> 35 kg/m2 und für insgesamt 2 Jahre bei einem Gewichtsverlust von 10%/6 Monaten. Zusätzliche Indikationen gelten bei DiabetikerInnen). Die Indikation von Fluoxetine ist eine Esstörung oder eine Adipositas mit einer Depression. Accomplia® ist in der Schweiz seit Anfangs April 2007 auf dem Markt und wird zum Zeitpunkt dieses Artikels (noch) nicht von den Krankenkassen übernommen.
Eine Metaanalyse vom Effekt von Orlistat und Sibutramine fand im Vergleich zu Life-Style Interventionen alleine einen zusätzlichen mittleren Effekt von 4.5 kg (95% Vertrauensintervall -5.3bis -3.6 kg) für Sibutramine und 2.9 kg (95% Vertrauensintervall –3.5

bis –2.3 kg) für Orlistat nach 1 Jahr (5). Bei Fluoxetine betrug der Gewichtsdifferenz –5.8 bis +0.4 kg, wobei eine Studie einen Gewichtsverlust von 14.5 kg im Vergleich zu Placebo fand. Rimonabant konnte in der RIO (Rimonabant in Obesity) Europe-Studie nach 1 Jahr einen Gewichtsverlust von 6.6 kg im Vergleich zu Placebo aufweisen (15). Wie in Figur 2 ersichtlich, zeigen Orlistat (2a), Sibutramine (2b) und Rimonabant (2c) ein ähnliches Muster bezüglich ihrer Wirkung, aber auch ihres Wirkverlustes nach Stoppen der Therapie (dies wurde bei Orlistat und Rimonabant untersucht).

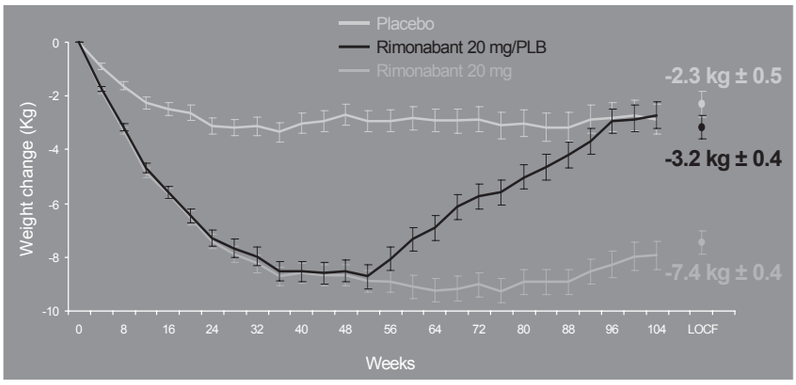
Figur 2: Pharmakologische Therapie bei Adipositas
2a: Orlistat-Therapie über 2 Jahre und Gewichtsverlust (in %), Gruppe mit weissen Kreisen: Orlistat, dann Placebo (16)



2b: Sibutramine-Therapie über 2 Jahre und Gewichtsverlust (in kg) (17)



2c: Rimonabant-Therapie über 2 Jahre und Gewichtsverlust (in kg), Gruppe in schwarz mit einem Gewichtsverlust von total-3.2 kg: Rimonabant, dann Placebo



3. Chirurgische Intervention

Für eine chirurgische Therapie kommen in der Schweiz nur PatientInnen in Frage, deren Body Mass Index über 40 kg/m2 beträgt. Weitere Bedingungen sind das Vorliegen einer Folgeerkrankung, das Versagen einer adequaten Life-Style-Therapie sowie Alter<60 Jahre (2). Das zurzeit am häufigst gebrauchte Verfahren ist eine funtionelle Abtrennung des grössten Teils des distalen Magens, kombiniert mit einer malabsorptiven Komponente (Gastric Bypass), gefolgt von Magenverkleinerungen (Gastric Banding oder Magenband). Obwohl diese Interventionen Komplikationen und Risiken mit sich bringen, sind sie bezüglich Ausmass des Gewichtsverlustes die effektivsten Methoden: der Effekt von chirurgischer Therapie im Vergleich zu Lifestyle in der grössten Kohortenstudie, der Swedish Obesity Study betrug 20-30 kg in 1-10 Jahren und der Effekt von chirurgischer Therapie in der Review des amerikanischen National Institute of Health betrug maximal 76 kg in 2 Jahren (3, 4, 6, 7).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass kommerzielle Abmagerungkuren kurzfristig einen beträchtlichen Gewichtsverlust (bis zu 25%) erreichen können. Wo Daten vorliegen, beträgt im "best case scenario" der Gewichtsverlust nach 4 Jahren bis maximal 4% des Ausganggewichts. Kommerzielle Abmagerungskuren sind auch von einem hohen Rezidivrisiko und einem Jo-Jo-Phänomen begleitet. Metaanalysen zeigen, dass Life-Style Interventionen einen Gewichtsverlust von 3 kg in 1-5 Jahren und zusätzliche Pharmakotherapien einen zusätzlichen Gewichtsverlust von 3-5 kg in 1 Jahr aufweist, der aber bei sistieren der Therapie auch sistiert. Einen von adipösen PatientInnen in einer Adipositassprechstunde erträumten Gewichtsverlust von 45 kg können generell aber nur operative Eingriffe erreichen. Ein aufwendiger und nicht ganz risikofreier Traum....

Referenzen

1. **Tsai AG, Wadden TA** 2005 Systematic review: an evaluation of major commercial weight loss programs in the United States. Ann Intern Med 142:56-66
2. **Stöckli R KU** 2003 Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei Adipositas. Praxis 92:1999-2006
3. 1998 NHLBI Obesity Education Initiative. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the Evidence Report, NIH; National Heart and Blood Institute In:
4. **McTigue KM, Harris R, Hemphill B, Lux L, Sutton S, Bunton AJ, Lohr KN** 2003 Screening and interventions for obesity in adults: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 139:933-949
5. **Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, Hilton L, Suttorp M, Solomon V, Shekelle PG, Morton SC** 2005 Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. Ann Intern Med 142:532-546
6. **Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugerman HJ, Livingston EH, Nguyen NT, Li Z, Mojica WA, Hilton L, Rhodes S, Morton SC, Shekelle PG** 2005 Meta-analysis: surgical treatment of obesity. Ann Intern Med 142:547-559
7. **Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjostrom CD, Sullivan M, Wedel H** 2004 Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med 351:2683-2693
8. **Foster GD, Wadden TA, Phelan S, Sarwer DB, Sanderson RS** 2001 Obese patients' perceptions of treatment outcomes and the factors that influence them. Arch Intern Med 161:2133-2139
9. **Keller U** 2002 Sekundärfolgen der Adipositas und Therapieansätze. Swiss Medical Forum 39:908-913
10. **Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM** 2002 Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 346:393-403
11. **Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M** 2001 Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 344:1343-1350
12. **Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, Szapary PO, Rader DJ, Edman JS, Klein S** 2003 A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. N Engl J Med 348:2082-2090
13. **Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ** 2005 Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. Jama 293:43-53
14. **Jakicic JM, Winters C, Lang W, Wing RR** 1999 Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment on adherence, weight loss, and fitness in overweight women: a randomized trial. Jama 282:1554-1560
15. **Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S** 2005 Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. Lancet 365:1389-1397
16. **Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, Heimburger DC, Lucas CP, Robbins DC, Chung J, Heymsfield SB** 1999 Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. Jama 281:235-242
17. **James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, Saris WH, Van Gaal LF** 2000 Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. Lancet 356:2119-2125

Adipositas-Management bei Kindern und Jugendlichen

Professionell regulierte Gewohnheiten statt Appell an Selbstdisziplin

BRUNO KNÖPFLI, DAVOS

Zusammenfassung

Adipositas wird noch zu oft auf eine zu geringe Selbstdisziplin der Betroffenen reduziert. Dabei trägt letztlich unsere Gesellschaft zu einem grossen Teil zum Problem bei. Neben gesundheitspolitischen Massnahmen ist es besonders wichtig, Übergewicht bei der Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen zu vermeiden. Für diejenigen Patienten, bei denen das Übergewicht nicht verhindert werden kann, müssen aber auch therapeutische Massnahmen ergriffen werden. Diesbezüglich steht eine einfache Beratung eines Gesundheitsexperten an erster Stelle. Falls damit kein Erfolg erzielt werden kann, bleiben noch ambulante oder stationäre multidisziplinäre Programme.

Résumé

L'obésité dépend encore trop souvent d'une autodiscipline insuffisante de la personne concernée. Mais en fin de compte, notre société y est pour beaucoup dans ce problème. Outre des mesures de politique sanitaire, il est particulièrement important de prévenir la surcharge pondérale chez les enfants et les adolescents. Pour les patients chez qui le surpoids n'a pu être évité, il faut prendre des mesures thérapeutiques sont à prendre. A commencer par simples conseils de la part d'un expert en matière de santé. Si on n'obtient aucun résultat de cette façon, il reste les programmes multidisciplinaires ambulatoires ou hospitaliers.

Riassunto

L'obesità viene ancora oggi troppo spesso attribuita alla sola insufficiente autodisciplina da parte della persona che n'è affetta. A questo problema contribuisce ultimamente per larga parte la nostra società. Accanto a misure di politica sanitaria, è particolarmente importante prevenire il soprappeso nella fascia d'età dei bambini e dei ragazzi. Per i pazienti nei quali non è possibile prevenire il soprappeso, si devono adottare delle misure terapeutiche. A questo proposito, al primo posto sta il semplice colloquio con un esperto sanitario. Nel caso in cui questo non abbia il successo sperato, sono a disposizione vari programmi multidisciplinari ambulatoriali o in regime di ricovero ospedaliero.

Übergewicht ist in den industrialisierten Regionen der Welt eines der gravierendsten und gesundheitsbedrohendsten Probleme [1–3]. Die Weltgesundheitsorganisation schätzt, dass wegen des Übergewichts ca. ein Drittel der Weltgesundheitskosten zustande kommen werden, und hat es bereits 1948 als Krankheit sowie im Juni 1998 zur globalen Epidemie erklärt [3]. Ausserdem ist bekannt, dass die Häufigkeit, an Übergewicht zu erkranken, in allen industrialisierten Regionen dramatisch zunimmt [1–3]. Davon ist auch die Schweiz nicht verschont [4]. Ein weiteres Problem ist, dass immer mehr bereits Jugendliche oder sogar Kinder erkranken. So hat sich bei Siebenjährigen die Häufigkeit, an Übergewicht zu erkranken, versechsfacht [5]. Ausserdem scheinen in dieser Altersgruppe eher Knaben als Mädchen betroffen zu sein, so dass sich das Übergewicht von einer früher häufiger Frauen betreffenden Erkrankung zu einer Männerkrankheit entwickelt [6].

Anreize zu Konsum und Passivität überwiegen

Übergewicht entsteht aufgrund verschiedenster Einflüsse, welche zum Teil vorgegeben, jedoch zum grössten Teil veränderbar sind. Insgesamt machen die genetischen Faktoren ca. 25–40% des Problems aus [7, 8]; der Rest ist umweltbedingt. Den umweltbedingten Faktor erkennt man deutlich an der Tatsache, dass vor noch nicht allzu langer Zeit, mit derselben genetischen Voraussetzung, in einer körperlich aktiven und in geringem Überfluss lebenden Gesellschaft auch die Menschen in Industriestaaten eine normale Körperzusammensetzung hatten. Damals hat es nur sehr wenige Übergewichtige gegeben. Heutzutage, nach einer gewaltigen Umstrukturierung der Lebensgewohnheiten, wird mit den vorgegebenen genetischen Anlagen ein grosser Teil der Bevölkerung übergewichtig [1–4]. Das heisst mit anderen Worten, dass mit den veränderten gesellschaftlichen Einflüssen ein Teil unserer Bevölkerung keine gesundheitlichen Probleme zu befürchten hat; einem anderen Teil werden daraus aber schwere gesundheitliche Beein-

070562_Inhalt.indd 17 22.5.2007 7:28:06 Uhr

trächtigungen erwachsen. Letzterer hat deshalb gegen den Strom der gesellschaftlichen Gepflogenheiten zu schwimmen und einen anderen Lebensstil zu entwickeln, um gesund zu leben. Dies zeigt auch die grosse gesellschaftliche Verantwortung, welche aktuell wenig wahrgenommen wird. Einzelne Gesundheitskampagnen stehen einer riesigen Front von Propaganda gegenüber, welche den Standard unserer modernen, passiven Konsumgesellschaft ausmachen. Zum Leidwesen der Patienten, aber auch der gesellschaftlichen Zukunftsperspektiven wird zudem von ärztlicher Seite das Problem noch häufig vereinfacht und auf eine zu geringe Selbstdisziplin der Betroffenen reduziert: «Die Übergewichtigen sollten einfach weniger essen und mehr Sport treiben!»

Hohes Risiko bei Kindern übergewichtiger Eltern

Die Wahrscheinlichkeit, an einem Übergewicht zu erkranken, nimmt im Kindesalter stark zu, erreicht ein Maximum bei den Erwachsenen und scheint im Alter wieder abzunehmen. So weist ein sieben Jahre altes übergewichtiges Kind ein 40-prozentiges Risiko auf, auch im Erwachsenenalter übergewichtig zu sein [9, 10]. Bis ins Alter von zwölf Jahren steigt dieses Risiko bereits auf 70%, so dass in diesem Alter die hauptsächliche Prägung etabliert ist [9, 10]. Sowohl präventiv wie auch therapeutisch muss deshalb vor allem bei den Kindern angesetzt werden. Besonderes Augenmerk muss Kindern aus Risikofamilien geschenkt werden. Ist der Vater übergewichtig, steigt das Risiko für seine Kinder auf 40%, auch übergewichtig zu werden; bei der Mutter sogar auf 50%. Sind beide Eltern übergewichtig, werden die Kinder zu 70% ebenfalls dieses Problem aufweisen [9, 11].

Die genaue Diagnose erfolgt über eine Körperfettmessung

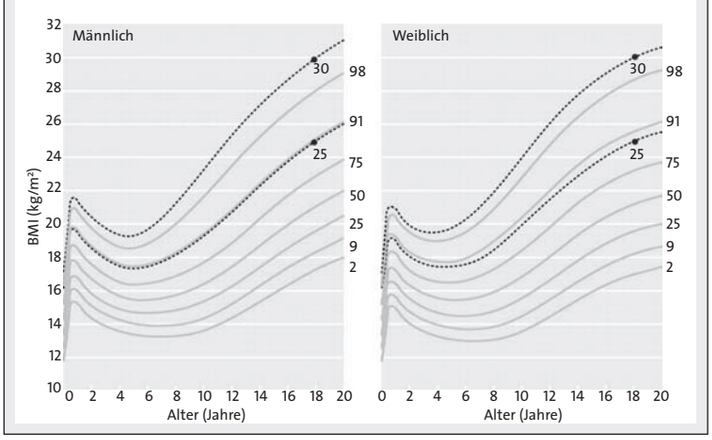
Üblicherweise wird die Diagnose anhand eines Verhältnisses zwischen Gewicht und Körpergrösse (Body Mass Index) gestellt. Dabei muss allerdings eingeschränkt werden, dass bei der wesentlichen und am stärksten zu beachtenden Population, nämlich den Kindern, diese Berechnung völlig sinnlos ist, falls die BMI-Werte nicht altersentsprechend interpretiert werden [12, 13] (siehe Beitrag auf S. 6). Zum Beispiel weist ein sechsjähriges Kind mit einem BMI von 20 kg/m^2 ein gleiches Übergewicht auf wie ein Erwachsener mit einem BMI von 30 kg/m^2 (Abb. 1). Ausserdem mag ein Olympia-Athlet einer Kraftdisziplin mit 120 kg eine optimale Körperzusammensetzung haben, während ein inaktiver Mensch bei gleicher Grösse und gleichem Gewicht bereits ein massives Übergewichtsproblem aufweist. Somit sollte der Diagnose eine Körperfettmessung zugrunde liegen. Viele Methoden bieten sich dazu an, wobei eine spezielle Röntgenaufnahme (DEXA) oder eine Wassertankmessung die exaktesten Resultate liefern. Neben der Abschätzung des Ausmasses des Übergewichts müssen diagnostisch aber auch gesundheitliche Folgezustände (Komorbiditäten) erfasst werden. Häufige Komorbiditäten, die unbedingt erkannt werden sollten, sind krankhafte Fitness bis hin zur Invalidität, Bluthochdruck, Entgleisungen des Fett- und Harnstoff-Stoffwechsels, Diabetes mellitus oder dessen Vorstufe (Insulin-Resistenz), Leberveränderungen, Erkrankungen der Atemorgane (z.B. Asthma, Sleep Apnoe-Syndrom), muskuloskelettäre Probleme (z.B. Plattfüsse, X-Beine) und psychologische sowie soziale Probleme. Bei letzteren stehen ein eingeschränktes Selbstwertgefühl, Ausgrenzungen im Alltag sowie eine massiv auf die Höhe von Tumorpatienten eingeschränkte Lebensqualität im Vordergrund. All diese Folgeprobleme zu erfassen und entsprechende therapeutische Optionen anzubieten, verlangt die Mitarbeit eines erfahrenen Arztes.

Foto: Knöpfli

Der Erfolg der Adipositas-Therapie zeigt sich auch durch den «Vorher-Nachher-Effekt» bei der Kleidergrösse.

Abb. 1 **Altersabhängigkeit der BMI-Werte**

Verlauf der BMI-Werte von Männern und Frauen in Grossbritannien von der Geburt bis zum Alter von 20 Jahren. Speziell ausgezeichnet sind die BMI-Werte von 25 und 30 kg/m² im Alter von 18 Jahren (gestrichelte Kurven).



Nach Cole et al., BMJ 2000; 320: 1240

Die Therapie verbessert Lebensqualität und Fitness

Um das grosse gesellschaftliche Problem der Adipositas in den Griff zu bekommen, sind präventive Massnahmen von entscheidender Bedeutung. Letztlich hat unsere Gesellschaft durch eine ungünstige Änderung der Lebensgewohnheiten das Problem verursacht. Veränderungen des gesellschaftlichen Standards sind deshalb auch die wichtigsten und logischen therapeutischen Massnahmen [14]. Allerdings müssen in der Bekämpfung und Therapie der Adipositas noch grosse Hausaufgaben bewältigt werden, so dass dies eine der grössten aktuellen gesundheitspolitischen Herausforderungen unserer Gesellschaft ist.

Für diejenigen Patienten, bei denen das Übergewicht nicht verhindert werden kann, müssen therapeutische Massnahmen zur Behandlung der Komorbiditäten und zur Vorbeugung von weiteren Folgeerkrankungen ergriffen werden. Diesbezüglich steht eine einfache Beratung eines Gesundheitsexperten an erster Stelle.

Sollte auch diese Massnahme nicht zum Erfolg führen, bleiben als ursächliche Therapie nur noch multidisziplinäre Programme, welche neben der ärztlichen Behandlung auch eine sport-, ernährungs- und verhaltenstherapeutische Komponente enthalten [14]. Solche therapeutischen Programme werden in aller Regel im ambulanten Rahmen durchgeführt. Sollten die ambulanten Möglichkeiten aber nicht genügen, können in einzelnen Fällen mit einer stationären Behandlung durch eine Intensivierung bessere Resultate erzielt werden [15–20]. So können selbst stark adipöse Patienten anhaltende Erfolge erzielen und den Körperfettgehalt auch in der anschliessenden ambulanten Phase weiter reduzieren (Abb. 2) [21].

Diese Körperfettreduktion geht einher mit einer eindrücklichen Verbesserung der Leistungsfähigkeit [22] und der Lebensqualität [23]. So normalisiert sich der anfänglich massiv eingeschränkte Fitness-Zustand, welcher eine normale Belastbarkeit im Alltag nicht mehr erlaubte und damit auch eine Integrierung ins Berufsleben verhindert hätte (Abb. 3) [22]. Eindrücklich ist auch, dass sich mit den regulierten Lebensgewohnheiten bezüglich Ernährung, Verhalten sowie körperlicher Aktivität, welche die meisten übergewichtigen Patienten primär als Einschränkung empfinden, die Lebensqualität eindeutig und klinisch relevant verbessert [23].

Von besonderer Bedeutung ist bei den multidisziplinären Programmen der Einbezug nicht nur des Patienten, sondern auch seines Umfelds. Insbesondere bei den Kindern müssen die Eltern und allenfalls weitere Personen oder Institutionen in das Behandlungsprogramm miteingebunden werden. Auch ist bekannt, dass Therapieprogramme bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen viel mehr Erfolg versprechen [24]. Im Erwachsenenalter können bei schwer krankhaftem Übergewicht auch Medikamente oder Operationen Sinn machen. Im Kindesalter werden diese Methoden aber nicht empfohlen.

Tipps für die Praxis: Nur eine Stunde TV am Tag

Sucht man in der westlichen Welt einen einzelnen Faktor, welcher Übergewicht besonders determiniert, so findet man lediglich die Inaktivität in Form von TV-Konsum [25–27]. Das bedeutet, dass sich mit zunehmendem Fernsehkonsum das Risiko, an Übergewicht zu erkranken, erhöht [26]. Ausserdem ist die Chance, Übergewicht erfolgreich zu behandeln, umso höher, je geringer der Fernsehkonsum ist [27]. Die Inaktivitätszeit vor dem Fernseher sollte somit in unserer Gesellschaft drastisch reduziert werden. Am einfachsten erfolgt das mit einer geeigneten Planung, welche das Fernsehen auf höchstens eine Stunde pro Tag limitiert.

Abb. 2 Reduktion des Körperfettgehalts

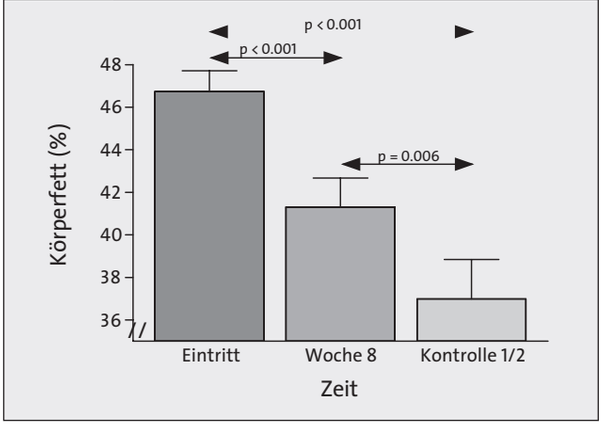
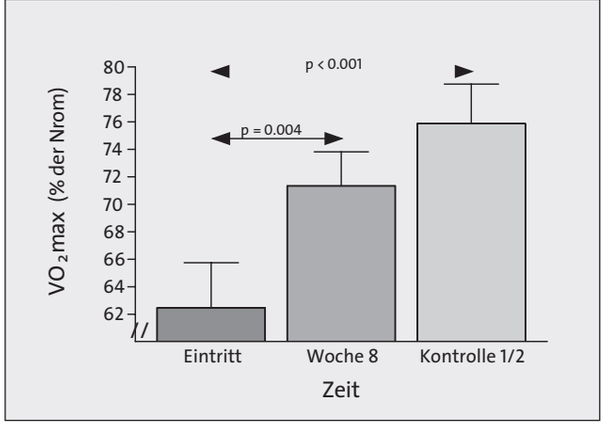


Abb. 3 Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme



Raus aus der guten Stube

Ein wichtiger und Aktivität fördernder Faktor ist, ausser Haus zu gehen [28, 29]. Mit grösster Wahrscheinlichkeit werden Kinder körperlich aktiv sein, wenn sie sich draussen aufhalten und spielen. Neben den übergewichtsbezogenen Verbesserungen kann damit auch die soziale Integration und die intellektuelle Entwicklungsfähigkeit gefördert werden. Schwierig wird es, wenn man versucht, tägliche körperliche Aktivität zu verordnen. Am besten bewährt hat sich dabei eine monatliche Steigerung der Aktivität resp. Verminderung der Inaktivität und nicht eine absolute Vorgabe. So empfehlen z.B. die kanadischen Richtlinien [30] eine monatliche Steigerung der Aktivität um fünf Minuten (ausgehend von 20 Minuten). Diese Steigerung sollte auf Kosten der Inaktivität erfolgen.

Dr. med. Bruno Knöpfli
Chefarzt und med. Direktor
Alpine Kinderklinik Davos
Scalettastrasse 5
7270 Davos 2, Horlauben
E-Mail: chefarzt@kinderklinik-davos.ch

Literatur:

1. Clin.Dermatol. 2004; 22: 276–280.
2. Obes. Res. 2001; 9: 228S–233S.
3. WHO Obesity Technical Report Series 894: Geneva-Switzerland 2000.
4. Eur. J. Clin. Nutr. 2000; 54: 568–572.
5. Paediatr. Child Health 1996; 32: 103–109.
6. C. M. A. J. 2000; 163: 1429–1433.
7. Arch. Latinoam. Nutr. 1992; 42: 127S–130S.
8. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1993; 29: 26–35.
9. Am. J. Clin. Nutr. 2005; 59: 810–819.
10. Lancet 1989; 2(8661): 491–493.
11. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1996; 20: 501–506.
12. BMJ 2000; 320: 1240–1243.
13. Monatsschr. Kinderheilkd. 2005; 8/2001: 807–818.
14. Eur. J. Pediatr. 2000; 159: S56–S68.
15. Eur.J.Pediatr. 2003;162: 391–396.
16. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2004; 28: 870–878.
17. Eur. J. Pediatr. 2003; 162: 616–622.
18. Pädiatr. Prax. 1994; 46: 259–266.
19. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2000; 24: 1445–1452.
20. Prävention und Rehabilitation 2004; 16: 49–58.
21. Swiss Med.Wkly 2005; 135: Suppl. 146 (Montreux), S6–OP4126 (Abstract).
22. Swiss Med.Wkly 2005; 135: Suppl. 146 (Montreux), S20–P4131 (Abstract).
23. Swiss Med.Wkly 2005; 135: Suppl. 146 (Montreux), S27–P4130 (Abstract).

Weitere Literatur beim Verlag

Aus dem Verlag *Editiones Roche:*

Die Werkstatt des Chirurgen

Zur Geschichte des Operationssaals

Autor: Christoph Mörgeli

In diesem Buch werden die chirurgischen Eingriffe und deren Örtlichkeiten im Rahmen der Geschichte und des jeweiligen kulturellen und sozialen Hintergrundes aufgezeigt. Zahlreiche Aspekte des Operationsraumes von gestern und heute, im Frieden wie im Krieg, im Universitätszentrum wie im Buschspital, werden ausführlich beschrieben und reich bebildert. Manches mag uns heute als Kuriosum befremden oder gar belustigen, das für die Zeitgenossen ohne weiteres schlüssig und nachvollziehbar war. Denn der Operationssaal, wie er sich uns heute als technisch und apparativ aufwändig ausgestattete Räumlichkeit eines Krankenhauses präsentiert, wo unter möglichst sterilen Bedingungen komplexe chirurgische Eingriffe ausgeführt werden, geht kaum auf mehr als hundert Jahre zurück.

319 Seiten, gebunden, zahlreiche Farb- und Schwarz/Weiss-Abbildungen
1999, deutsch, englisch, spanisch, SFr 49.00, € 28.00, ISBN 3-907770-78-1
im Buchhandel erhältlich

Roche *Editiones Roche*

F. Hoffmann-La Roche AG
4070 Basel

GIBT ES WUNDERDIÄTEN?

Prof. Paolo M. Suter
Medizinische Poliklinik
Universitätsspital
8091 Zürich

Einleitung

Eine Google Suche ergibt unter dem Stichwort „Wunderdiät“ weit über 1 Million Treffer. Wunder bezüglich der Gesundheit wünscht sich der Mensch seit eh und je, doch leider gibt es sie nur im Märchen. Ebenso wenig gibt es Wunder in der Ernährungsmedizin. Den möglichen Stellenwert der Ernährung umschreibt ein chinesisches Sprichwort treffend mit „Wer Arzneien schluckt, aber die Diät nicht wahrt, bemüht den Arzt vergebens“. Auch wenn letztere Weisheit sicherlich zutrifft, hat dies vielmehr präventive als therapeutische Bedeutung. Therapeutische Wunderdiäten gibt es für viele Leiden. Ihre Wirksamkeit ist jedoch sehr beschränkt bzw. abgesehen von ein paar wenigen Ausnahmen fehlend. Der Stellenwert der Ernährung und Ernährungsmedizin liegt in der *Prävention* der chronischen Erkrankungen unserer modernen Gesellschaft. Mit drei Risikofaktoren (Rauchen, körperliche Inaktivität, und eine positive Energiebilanz) können mehr als 50% der Morbidität und Mortalität erklärt werden.

Zur Gewichtsregulation ist primär nur der Energiegehalt von Bedeutung. Jede Form der Ernährung welche nachhaltig in einer Gewichtsreduktion resultiert, kann im weitesten Sinne als Wunderdiät bezeichnet werden. „Wundersam“ ist bei diesen Diäten weniger die Diät per se, sondern die Disziplin und Konsequenz des Konsumenten bezüglich der Umsetzung der Kalorienrestriktion – im Positiven wie im Negativen. Disziplin ist ein Wort, welches wir in unserer modernen Gesellschaft in Zusammenhang mit Gewichtsproblemen aus politischen und/oder ethischen Gründen nicht mehr verwenden dürfen, zumal es sich beim Übergewicht und der Adipositas gemäss der WHO um eine Erkrankung handelt. Disziplin beinhaltet die Fähigkeit Vorgenommenes konsequent und nachhaltig umzusetzen. Eine wichtige Voraussetzung für Disziplin ist ein guter Fundus an Kenntnissen im entsprechenden Gebiet. Damit es Wunderdiäten gibt, brauchen sowohl der Arzt, als auch der Patient fundierte pathophysiologische Kenntnisse des Energiestoffwechsels.

070562_Inhalt.indd 21 22.5.2007 7:28:15 Uhr

1 Kalorie = 1 Kalorie

Auch im Zeitalter der Molekularbiologie hat das erste Gesetz der Thermodynamik seine Gültigkeit. Die Energiebilanz muss ausgewogen sein, um Gewichtsstabilität zu erlangen; die Energiebilanz muss negativ sein, um Gewicht zu verlieren. Dies ist ein Naturgesetz, welches zunehmend in Vergessenheit gerät. Die Regulation der Energiebilanz ist komplex und trotz vielseitiger moderner Forschung nur zum Teil bekannt. Die Komplexität der Energieregulation widerspiegelt sich auch darin, dass trotz starker Schwankungen sowohl der täglichen Energiezufuhr als auch des täglichen Energieverbrauchs das Gewicht langfristig erstaunlich stabil bleibt. Die Komplexität der Energiebilanzregulation zeigt sich auch in dem Umstand, dass durch Manipulation einer Komponente der Energiebilanz kompensatorische Änderungen in den andern Komponenten auftreten. So findet sich z.B. typischerweise im Rahmen einer Energierestriktion eine Abnahme des Energieverbrauchs (u.a. durch Abnahme der körperlichen Aktivität): ein Schutz vor ungewolltem Abnehmen und vor dem Verhungern . Aus evolutionsbiologischen Gründen resultiert hingegen eine Überfütterung in weitaus geringeren oder sogar fehlenden kompensatorischen Anpassungen des Energiestoffwechsels. Mehr Reserven sind eine gute „Versicherung“ vor dem Verhungern. Die Regelkreise des Energiestoffwechsels entstanden in einer Zeit, in der der Mensch– im Vergleich zu heute – extrem körperlich aktiv war. Der Mensch musste sich bewegen um Nahrung zu finden. Die Bewegung spielte eine zentrale Rolle in der Optimierung der Regulation der Nahrungszufuhr. Keine Bewegung = keine Nahrung. Keine Bewegung heisst aber auch kein gewebespezifischer „Energieflux“ und dies heisst ungenügende Regulation des Energiehaushaltes. Letzteres Überbleibsel aus unserer Evolutionsgeschichte hat auch heute noch Gültigkeit. Wir sollten uns nicht bewegen um einige wenige Kalorien mehr zu verbrennen, sondern wir müssen uns Bewegen damit unsere Regulationsmechanismen optimal funktionieren. Dies bedeutet ein Paradigmawechsel für die Therapie der Adipositas.

Therapieoptionen

In den letzten Jahren wurde uns durch Massenmedien und auch offizielle Gesundheitsinstitutionen eine zunehmende Prävalenz der Adipositas glaubhaft gemacht. Mittlerweile glauben alle, dass es weltweit eine Adipositasepidemie gibt, so auch in der

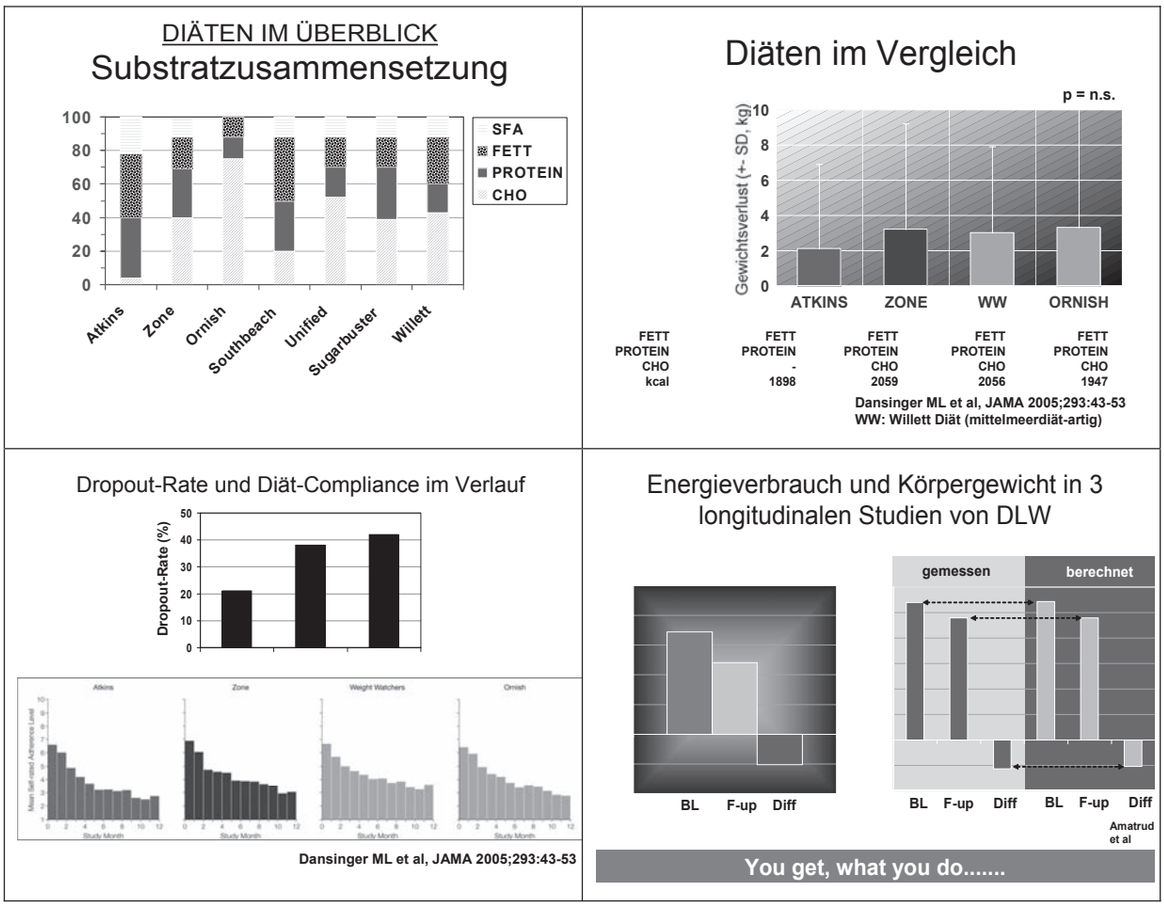
Schweiz (obwohl das diesbezügliche repräsentative Datenmaterial weitgehend fehlt!). Dabei wurde auch immer wieder erwähnt, dass trotz einem gesunden Lebensstil das Übergewicht zunimmt und dass entsprechend Lebensstilmodifikationen für die Prävention, aber auch die Therapie des Übergewichtes kaum eine grosse Bedeutung haben könnten. So wurde vor kurzem ein Artikel mit dem Titel „Dietary therapy for obesity is a failure and pharmacotherapy ist the future: a point of view“ publiziert (Mark AL, Clin Exp Pharmacol Physiol 2006). Die chronischen Erkrankungen können scheinbar nur durch Pharmaka angegangen werden. In der Tat können pharmakologische Massnahmen therapeutisch hilfreich sein, resultieren allerdings nur in einer verhältnismässig geringen Gewichtsreduktion. Damit ein Medikament wirksam ist, muss dieses auch eingenommen werden. Auch hier kommen wir an die Grenzen, wenn die Einnahmedisziplin nachlässt (Paradebeispiel sind z.B. die Lipaseblocker, welche bei konsequenter Einnahme in der Tat von grossem edukativen Stellenwert betreffs der Fettzufuhr wären!). In einer vor kurzem publizierten Studie mit dem Cannabinoid-Rezeptor-Antagonisten Rimonabant konnte am Ende der Intervention das Körpergewicht nur bei gut der Hälfte der Patienten gemessen werden, da nur die Hälfte der Patienten die Studie korrekt beendeten resp. das Pharmakon korrekt einnahmen („completed study treatment“)! Dies reflektiert die Schwierigkeiten der korrekten Medikamenteneinnahme! Wir wissen von der Therapie anderer Risikofaktoren oder Erkrankungen, wie z.B. der Hypertonie, der Dyslipidämie oder auch der Herzinsuffizienz, dass es um die Compliance der Einnahme dieser Medikamente nicht sehr gut steht. Ohne Disziplin geht auch hier nichts.

Fettarme Diäten: Ein weit verbreiteter Irrtum ist, dass Fett aufgrund des höheren Energiegehaltes pro Gramm, für die Adipositasepidemie von grösserer Bedeutung sei, als die anderen Energiesubstrate (Kohlenhydrate und Proteine liefern nur ca. 4 kcal pro Gramm). Entsprechend überrascht es nicht, dass fettreduzierte Diäten seit langem zur Gewichtsreduktion empfohlen werden. Fettarme Diäten haben eine geringere Energiedichte. Eine fettarme ad libidum-Ernährung führt entsprechend kompensatorisch direkt zu einer vermehrten Zufuhr der anderen Energiequellen, was u.a. in einer erhöhten Zufuhr an Kohlenhydraten und je nach Auswahl der Lebensmittel auch in einem höheren Volumen resultiert. Letzteres kann unter Umständen zu einer verminderten Energiezufuhr (und somit Gewichtsreduktion) beitragen, zumal volumetrische Aspekte in der Regulation der Nahrungszufuhr mitwirken. Andererseits kann unter Umständen das durch eine

Fettrestriktion geplante Energiedefizit durch die anderen Energiesubstrate (im Besonderen Kohlenhydrate) vollständig ausgeglichen werden.

Kohlenhydratreduzierte Ernähung: Fettarme Diäten und Ernährungsweisen sind per definitionem kohlenhydratreich. Kohlenhydratarme Diäten werden seit mehr als 100 Jahren verwendet und bereits Banting beschrieb diese Strategie vor über 140 Jahren. Ein typischer Vertreter ist die sogenannte Atkins-Diät oder auch die South Beach-Diät. Verschiedene Studien zeigten, dass durch kohlenhydratarme Diäten kurzfristig besser und leichter Gewicht verloren werden kann. Längerfristig sind jedoch alle Diäten gleich gut, respektive gleich schlecht. Der Grund hierfür liegt in der fehlenden längerfristigen Compliance. **Gewichtsreduktion in der Praxis:** Ist ein Gewichtsverlust indiziert, eignet sich für den Praxisalltag die kurzfristige Durchführung einer ketogenen Ernährungsweise, verbunden mit edukativen Massnahmen. Wir führen bei uns seit vielen Jahren u.a. eine ketogene Diät (max. 4 Wochen) gefolgt von einer individuell angepassten Stabilisierungsphase durch („Stufentherapie"). Damit kann auf einfache Art und Weise ein nachhaltiger Gewichtsverlust erreicht werden. Diäten heilen in der Regel Adipositas nicht. Für den Praxisalltag kommt entsprechend der konsequenten Prävention eine grosse Bedeutung zu.

Zusammenfassung: Auch wenn über die ideale Ernährung zur Gewichtsreduktion viel geschrieben wird, kann im Moment weder die eine (z.B. fettarme) noch die andere (z.B. fettreiche) Ernährung empfohlen oder abgelehnt werden, zumal keine diesbezüglichen zuverlässigen, guten Forschungsdaten vorliegen. Was zählt ist einzig das Kaloriendefizit relativ zum Bedarf und die Disziplin, dieses Defizit aufrechtzuerhalten. Über die Bedeutung des Kaloriendefizits gibt es viele metabolische Studien und es besteht diesbezüglich in Fachkreisen keine Kontroverse. Die Bedeutung des Energiedefizits (d.h. „weniger Essen") ist fordernd und anstrengend, aber wirksam. Entsprechend wird es in unserer Konsumgesellschaft sogar von Fachorganisationen unterschlagen nach dem Motto „mit Genuss essen". Eine Kalorie bleibt jedoch eine Kalorie, auch wenn diese mit Genuss konsumiert wird. Selbstverständlich muss die zugeführte Nahrung (unabhängig von der Art der Diät) eine bedarfsgerechte Eiweisszufuhr gewährleisten. Eine adäquate Eiweisszufuhr ist nicht nur für die optimale Appetitregulation sondern auch für die Erhaltung der Muskelmasse von zentraler Bedeutung. *Ohne Co-Morbidität* kann man grundsätzlich durch viele diätetische Massnahmen ein Energiedefizit erreichen. Bleibt das Gewicht nachhaltig auf tieferem Nivea ist dies wohl OK – nach dem Motto, wer heilt hat recht.



Ausgewählte Literatur

Paolo M. Suter. Checkliste Ernährung. 2005. Thieme Verlag Stuttgart / New York. Seite 1-427.

Harris, J. A. & Benedict, F. G. (1919) A Biometric Study of Basal Metabolism in Man, Publication no 1919:279 Carnegie Institute of Washington Washington (1cal = 1 cal)

Ravussin, E., S. Lillioja, T. Anderson, L. Christin, & C. Bogardus. Determinants of 24-hour energy expenditure in man: methods and results using a respiratory chamber. *J. Clin. Invest.* 78: 1568-1578, 1986

Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, Kim S, Stafford RS, Balise RR, Kraemer HC, King AC. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. JAMA. 2007 Mar 7;297(9):969-77

Brien K, Venn BJ, Perry T, Green TJ, Aitken W, Bradshaw A, Thomson R. Reasons for wanting to lose weight: different strokes for different folks. Eat Behav. 2007 Jan;8(1):132-5.

Villareal DT, Miller BV 3rd, Banks M, Fontana L, Sinacore DR, Klein S. Effect of lifestyle intervention on metabolic coronary heart disease risk factors in obese older adults. Am J Clin Nutr. 2006 Dec;84(6):1317-23.

Mobbs CV, Mastaitis J, Yen K, Schwartz J, Mohan V, Poplawski M, Isoda F. Low-carbohydrate diets cause obesity, low-carbohydrate diets reverse obesity: a metabolic mechanism resolving the paradox. Appetite. 2007 Mar;48(2):135-8.

Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. JAMA. 2005 Jan 5;293(1):43-53

Dansinger ML, Schaefer EJ. Low-carbohydrate or low-fat diets for the metabolic syndrome? Curr Diab Rep. 2006 Feb;6(1):55-63.

Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J; for the RIO North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: RIO North America: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:761-775.

Suter PM. Is alcohol consumption a risk factor for weight gain and obesity? Crit Rev Clin Lab Sci. 2005;42(3):197-227.

St-Onge MP, Claps N, Wolper C, Heymsfield SB. Supplementation with soy-protein-rich foods does not enhance weight loss. J Am Diet Assoc. 2007 Mar;107(3):500-5.

Lainscak M, Cleland JG, Lenzen MJ, Keber I, Goode K, Follath F, Komajda M, Swedberg K. Nonpharmacologic Measures and Drug Compliance in Patients with Heart Failure: Data from the EuroHeart Failure Survey. Am J Cardiol. 2007 Mar 26;99(6 Suppl 2):S31-7.

Keeping weight-loss drugs in perspective. If you're dangerously overweight, diet pills may help--but not without major lifestyle changes. Harv Womens Health Watch. 2006 Apr;13(8):1-3.

Mark AL. Dietary therapy for obesity is a failure and pharmacotherapy is the future: a point of view. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2006 Sep;33(9):857-62

Anderson JW, Fuller J, Patterson K, Blair R, Tabor A. Soy compared to casein meal replacement shakes with energy-restricted diets for obese women: randomized controlled trial. Metabolism. 2007 Feb;56(2):280-8.

Mit dem Messer geht es besser? Outcome nach bariatrischer Chirurgie

PD Dr. Bernd Schultes, Interdisziplinäres Adipositaszentrum Ostschweiz, Kantonsspital St. Gallen.

Im Folgenden soll eine kurze Übersicht zum Thema Behandlungsergebnisse (Outcome) nach bariatrischer Chirurgie gegeben werden. Ein direkter Vergleich der Effektivität von bariatrischen Operationen mit der Effektivität konservativer Therapieformen ist kaum möglich, da die bariatrische Chirurgie bislang nur bei einer relativ kleinen Untergruppe von Adipositas-Patienten eingesetzt wurde. Nach internationalen Kriterien stellt die bariatrische Chirurgie zur Zeit ausschliesslich für Patienten mit einer morbider Adipositas eine Therapieoption dar. Dies sind Patienten mit einem BMI >40 kg/m² oder BMI >35 kg/m² bei denen gleichzeitig schwerwiegende Komplikationen wie zum Beispiel einem Typ 2 Diabetes mellitus vorliegen. In Studien zur Effektivität konservativer Adipositas-Therapien ist diese Patientengruppe in der Regel stark unterrepräsentiert, was den direkten Vergleich von Studien mit konservativer vs. bariatrischer Intervention deutlich erschwert. An dieser Stelle muss jedoch betont werden, dass eine bariatrische Operation keinesfalls zusätzliche konservative Therapien der Adipositas ausschliesst, sondern im Gegenteil konservative Therapieansätze sogar immer integraler Bestandteil eines Adipositas-Therapie-Gesamtkonzept sein sollten.

Obwohl die erwähnten Indikationskriterien für die Durchführung von bariatrischen Operationen klar definiert und international sowohl von chirurgischen als auch internistischen Fachgesellschaften akzeptiert sind, werden die Kosten für die entsprechenden operativen Eingriffe in der Schweiz zur Zeit nicht bei allen sich für die Therapie qualifizierenden Patienten übernommen. Geregelt wird die Kostenübernahme für die operative Adipositasbehandlung nach der Krankenkasse-Leistungsverordnung (KLV Kap. 1, Ziff. 1.1.). Hier lauten die Kriterien wie folgt:

a) Nach Rücksprache mit dem Vertrauensarzt oder der Vertrauensärztin.
b) Der Patient oder die Patientin darf nicht älter sein als 60 Jahre.
c) Der Patient oder die Patientin hat einen Body-Mass-Index (BMI) von mehr als 40.
d) Eine zweijährige adäquate Therapie zur Gewichtsreduktion war erfolglos.
e) Vorliegen einer der folgenden Komorbiditäten: Arterielle Hypertonie mit breiter Manschette gemessen; Diabetes mellitus; Schlafapnoe-Syndrom; Dyslipidämie; degenerative behindernde Veränderungen des Bewegungsapparates; Koronaropathie; Sterilität mit Hyperandrogenismus; polyzystische Ovarien bei Frauen in gebärfähigem Alter.
f) Durchführung der Operation in einem Spitalzentrum, das über ein interdisziplinäres Team mit der notwendigen Erfahrung verfügt (Chirurgie, Psychotherapie, Ernährungsberatung, Innere Medizin).
g) Einheitliches Evaluationsdesign mit Mengen- und Kostenstatistik

(Quelle: Website der Bundesbehörden der Schweizerischen Eidgenossenschaft: www.admin.ch/ch/d/sr/832_112_31/app1.html)

Es ist festzuhalten, dass die in der KLV unter den Punkten b) bis e) definierten Kriterien für eine Kostenübernahme sich auf keine wissenschaftliche Grundlage stützen. Die Punkte f) und g)

zielen berechtigterweise auf eine notwendige Qualitätssicherung ab, welche von den meisten bariatrischen Zentren der Schweiz mit grossen Sorgfalt durchgeführt wird. So werden meist aufwendige Patientenregister geführt, welche zur Evaluation der Ergebnisqualität der unterschiedlichen bariatrischen Operationen im Langzeitverlauf dienen.

Im Hinblick auf eine Beurteilung der Behandlungsergebnisse bariatrischer Operationen muss man sich die Frage stellen, welche Outcome-Variablen als relevant erachtet werden. Zu den klassischerweise als "hart" bezeichneten Endpunkten wie Mortalität oder kardiovaskuläre Ereignisse liegen derzeit noch keine guten Daten vor. Diese werden jedoch in naher Zukunft erwartet. Bislang fokussiert die wissenschaftliche Darstellung des Outcomes nach bariatrischer Therapie noch auf den Körpergewichtsverlauf und die Verbesserung wesentlicher Komorbiditäten wie den Typ 2 Diabetes mellitus oder das obstruktive Schlafapnoesyndrom. Bezogen auf diese Variablen existiert eine grosse Anzahl an publizierten Studien. Aus methodologischer Sicht ist festzustellen, dass es sich hierbei häufig um monozentrische Beobachtungsstudien handelt, in denen kein Kontrollkollektiv ohne bariatrische Therapie mituntersucht wurde. Randomisierte kontrollierte Studien sind höchst selten, was aus ethischen Überlegungen leicht nachvollziehbar ist. Auch wenn die methodologischen Limitationen das Erreichen eines hohen Evidenzgrades nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin ausschliessen, so ist die Datenlage hinsichtlich der Effektivität bariatrischer Therapieverfahren insgesamt doch recht eindeutig und beeindruckend. Dies zeigen vor allem einige Metaanalysen, welche die Daten einer grossen Anzahl einzelner Studien zusammenfassen.

Ein wesentlicher Aspekt, welcher bei der Betrachtung des Outcomes nach bariatrischer Therapie berücksichtigt werden muss, sind die unterschiedlichen Therapieverfahren. Allgemein werden die bariatrischen Operationen in folgende drei Gruppen eingeteilt:

- Rein restriktive Verfahren (z.B. Magenband oder Gastroplastie)
- Rein malabsorptive Verfahren (z.B. Biliopankreatische Diversion oder Duodenalswitch)
- Kombinierte (restriktive und malabsorptive) Verfahren (z.B. Magenbypass)

Die Forschung im Bereich bariatrischer Chirurgie konzentriert sich aktuell vor allem auf den Vergleich der Effektivität dieser unterschiedlichen Operationsformen. Die Ergebnisse der erwähnten Metaanalysen zeigen, dass nach einer Magenbandimplantation im Mittel mit einem Übergewichtsverlust von ca. 50% gerechnet werden kann. Betracht man die rein malabsorptiven Verfahren oder die kombinierten Verfahren, so kann im Mittel mit einem Übergewichtsverlust von ca. 70% gerechnet werden. Beachtenswert ist, dass in der bariatrischen Forschung meist der prozentuale Übergewichtsverlust als Ergebnisvariable angegeben wird und nicht wie in Publikationen zu konservativen Therapien der absolute oder relative Gewichtsverlust bezogen auf das Ausgangsgewicht. So wird das Ausgangsgewicht minus das Normalgewicht als Übergewicht bezeichnet. Normalgewicht ist definiert als Körpergrösse minus 100 in kg. Eine 170 cm grosse Person mit 170 kg hätte demnach 100 kg Übergewicht. Eine 70%ige Übergewichtreduktion nach durchgeführter bariatrischer Therapie würde somit einem absoluten Gewichtsverlust von 70 kg entsprechen.

Die Verbesserung der Adipositas-assoziierten Komorbiditäten scheint nicht nur vom Ausmass des Gewichtsverlustes abhängig zu sein, sondern zusätzlich spezifisch durch die unterschiedlichen Operationsverfahren beeinflusst zu werden. Ein hervorstechendes Beispiel hierfür ist der Typ 2 Diabetes. Metaanalytische Auswertungen zeigen, dass ein vorbestehender

Typ 2 Diabetes in etwa 48% der Fälle durch eine Magenbandimplantation in Remission gebracht werden kann. Die Remissionsrate nach Magenbypassoperationen ist mit 85% noch wesendlich höher. Erklärt wird dieser recht deutliche Unterschied in der Heilungsrate des Typ 2 Diabetes durch die verschiedenen Effekte der bariatrischen Verfahren auf gastrointestinale Hormonsysteme. So kommt es bei einer Magenbypassoperation zu einer verminderten Sekretion des gastralen Hormons Ghrelin und zu einer erhöhten Sekretion der Darmhormone GLP-1 und PYY, was die ausgeprägt positiven Effekte auf den Glukosestoffwechsel erklären könnte. Gleichartige hormonelle Veränderung werden nach der Implantation eines Magenbandsystems nicht beobachtet.

Ein weiterer Aspekt, welcher bei Beurteilung der Behandlungsergebnisse nach bariatrischer Therapie berücksichtig werden muss, ist die Dauer der Nachbeobachtungszeit. Ein gutes Beispiel hierfür sind die Ergebnisse der grossen und kontrollierten Swedish Obese Subject (SOS) Study, in welcher insgesamt 1703 Patienten über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren nachbeobachtet wurden. Es zeigte sich, dass bei etwa 72% der operierten Patienten zwei Jahre nach erfolgter Operation ein zuvor bestehender Typ 2 Diabetes in kompletter Remission war. 10 Jahre nach der Operation war dies nur noch bei 36% der Patienten der Fall, das heisst bei einem grossen Anteil der operierten Patienten war der Diabetes zwischenzeitlich wieder aufgetreten. Diese scheinbar geringe Nachhaltigkeit der positiven Effekte bariatrischer Operationen auf den Typ 2 Diabetes lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass in der SOS Studie über 95% der Patientin mit rein restriktiven Therapieverfahren behandelt wurden. Dies bedeutet, dass weniger als 5% der untersuchten Patienten einen Magenbypass erhielten, welches wie bereits dargestellt das endokrin deutlich effektivere Therapieverfahren darstellt.

Neben diesen interessanten Ergebnissen zum Typ 2 Diabetes liefert die SOS Studie auch Daten bezogen auf eine grosse Anzahl weiterer Komorbiditäten und Endpunkte: Aufzuführen sind hier folgenden Outcomevariablen: Hypertonie, Hyperurikämie, Fettstoffwechselstörungen, kardiovaskuläre Veränderungen, Schlafapnoesyndrom, muskulo-skelettale Probleme, Lebensstil-Indikatoren und psychosoziale Parameter. Der letzte Punkt erscheint aus der Praxis heraus betrachtet als besonders wichtig, da psychosoziale Probleme bzw. deren Verbesserung durch eine bariatrische Operation für viele Patienten subjektiv sehr im Vordergrund stehen. Erfreulicherweise findet sich in der Fachliteratur zu diesem Thema bereits eine recht grosse Anzahl an publizierten Studien. Insgesamt zeigen diese Studien eine beeindruckende Steigerung der Lebensqualität beim deutlich überwiegenden Teil der operierten Patienten.

Zusammengefasst ist trotz der erwähnten methodologischen Limitationen die Datenlage hinsichtlich der bariatrischen Therapieformen relativ gut und eindeutig. Die meisten morbid adipösen Patienten scheinen von einer bariatrischen Operation deutlich zu profitieren. Das Ziel weiterer wissenschaftlicher Anstrengungen in der bariatrischen Forschung muss sein, Prädiktoren für ein gutes Langzeitergebnis zu identifizieren. Dies ist insbesondere im Hinblick auf eine differenzierte und individuelle Entscheidungsfindung für ein spezifisches Verfahren wichtig. Abschliessend sei noch darauf hingewiesen, dass nur durch eine sorgfältige Nachbetreuung der operierten Patienten ein guter Behandlungserfolg im Langzeitverlauf sichergestellt werden kann.

070562_Inhalt.indd 29 22.5.2007 7:28:38 Uhr

Psychologie der Adipositas für Patienten und Therapeuten

PD Dr. med. Kurt Laederach-Hofmann
Leiter Adipositasprogramm am Inselspital
3010 Bern-Inselspital

Lernziele:
die Teilnehmer kennen Methoden zur Motivation in der ärztlichen Therapie
die Teilnehmer unterscheiden je nach Krankheitsphase verschiedene psychologische Probleme bei Patienten mit Übergewicht und Adipositas
die Teilnehmer kennen Fragen zur Förderung selbstmotivierender Aussagen

Ziel der kurzen Übersicht ist es, die wichtigsten Punkte psychologisch relevanter Aspekte bei Patienten und psychologischer Hilfestellungen bei Therapeuten aufzuzeigen und den Teilnehmern ein Instrumentarium mitzugeben, das sie befähigt, besser mit Patienten umzugehen, deren Probleme rascher zu erfassen und ihre therapeutischen Handlungen präziser auf die aktuellen Motivationslagen der Patienten abzustimmen bzw. dem Patienten klar zu machen, welche Schritte jetzt anstehen, damit sich etwas am aktuellen Zustand verändern kann.

Instrumente:
Beginnen wir zuerst mit den Instrumenten für den Therapeuten (Arzt, Psychologen, Ernährungsberater, etc. – immer auch die weibliche Form zutreffend): Als wichtigstes Instrument dient weiterhin die exakte Anamnese. Diese hilft, besonders wenn auf die folgenden Punkte geachtet wird, die Situation des Patienten abzuschätzen und den Handlungsspielraum der therapeutischen Massnahmen zu klären. Als erstes Instrument dient das sog. „Motivational Interviewing„ bei Patienten mit Adipositas. Zentral dabei ist das sog. Drehtürschema nach Prochaska und DiClemente (1982). Es zeigt auf, wo die Motivationslage des Patienten welche Handlungsspielräume erlaubt und wo eine Handlung derzeit wenig Sinn haben wird. Die Kenntnis dieses Schemas ist wichtig für die „Dosierung“ der therapeutischen Intervention und hilft dem Arzt und dem Patienten sich zurechtzufinden und Enttäuschungen zu verhindern. Es werden (siehe nachfolgende Tabelle) verschiedene Phasen unterschieden.

Absichtslosigkeit: Patient nimmt Hinweise und kritische Bemerkungen aus seiner sozialen Umgebung noch nicht besonders ernst. Krankheit wird bagatellisiert

Absichtsbildung: Der Betroffene beginnt allmählich selber sein problematisches Verhalten zu realisieren, ist aber immer noch eher abwehrend (Ja, aber).
Übergang in Vorahnungsphase ist möglich: Blutdruck ist jetzt tiefer"

Vorbereitungsphase:

Der Betroffene beginnt über Veränderungen, Strategien, Therapien nachzudenken.

Handlungsphase:

Der Patient bemüht sich um Rat und Hilfe von Experten
Er nimmt vorläufig niederschwellige Beratungsangebote wahr (Hausarzt, Selbsthilfegruppen)

Aufrechterhaltungsphase: Der Patient bemüht sich um Compliance. Er nimmt spezifische Hilfsangebote in Anspruch und /oder vertraut wieder vermehrt auf sein soziales Netzwerk

Rückfallphase: Erneute Complianceprobleme, Abbrechen der Therapie, Absetzen von Medikamenten

In der Gesprächsführung müssen 5 wichtige Prinzipien zur Motivationserhaltung beachtet werden. Zentral ist dabei, dass der Arzt ***Empathie*** ausdrückt und dabei zeigt, dass er die Problematik des Patienten wahrnimmt. Andererseits soll er auch in der Lage sein, ohne verletzende Worte ***Diskrepanzen*** aufzuzeigen. Dabei ist die Art der kriminologischen ***Beweisführung*** sicherlich zu ***vermeiden***, weil sie dem Patienten nicht hilft, das Vertrauensverhältnis zum Arzt zu vertiefen. Dennoch sollen in einem solchen Gespräch auch klar die ***Widerstände*** des Patienten herausgearbeitet werden. In jeder dieser Gesprächsphasen soll sich der Arzt bemühen, selbstmotivierende Aussagen in Bezug auf das ***Problembewusstsein***, die Besorgnis, die Veränderungsabsicht aber auch die ***Zuversicht*** betreffen. Zusätzlich sollen ***selbstmotivierende Aussagen*** betreffend Problematik, Besorgnis, Veränderungsabsicht und Zukunftsaussicht nicht fehlen.

Diagnostik:
Bei Patienten mit Gewichtsproblemen (sei dies nun Über- oder Untergewicht) darf eine genaue psychologische Diagnostik nicht fehlen. Viele Fehler lassen sich vermeiden, wenn klar wird, in welchen Grenzen sich der Patient bewegen und wo er zufolge seiner Pathologien keine Freiheitsräume hat.
Dazu sind neben der Diagnose von emotionalen Störungen (Depression, Angst, Zwang, Reizbarkeit) auch persönlichkeitsspezifische (Instabilität, Irritabilität, Hostilität) und sozial-bedingte Störungsaspekte zu berücksichtigen. Hinzu kommt die Diagnose von Essstörungen, die oft schwierig zu bewerkstelligen (CAVE: Scham, Verleugnung, Dissoziation), aber in praktisch allen Patienten mit BMI über 35 vorhanden ist. Dabei muss eine Essstörung nicht psychiatrische Dimensionen (und damit eine psychiatrische Diagnose) beinhalten, sondern kann durchaus „subklinisch“ sein und dennoch einen wichtigen Mosaikstein im Puzzle der Gewichtsveränderungen darstellen.

Zusätzlich sind auch die Ressourcen der Patienten zu beurteilen. Neben persönlichen und sozialen sind dabei auch resilienz-bedingte Aspekte zu berücksichtigen, die letztendlich die Coping-Strategien verbessern helfen oder eine therapeutische Effizienz einer Intervention erst über längere Zeit sich etablieren lassen. Unter die wichtigen Coping-Strategien werden emotionales, kognitives und handlungsorientiertes Coping gerechnet, die alle im Einzelnen kurz erläutert werden.

Therapeutische Optionen:
Neben den medikamentösen Optionen (die kurz beleuchtet werden), stehen in der Therapie körper-orientierte Psychotherapiemethoden oder Gruppensettings klar im Vordergrund. Dies nicht allein, weil sie eine höhere Zielgruppe gleichzeitig erreichen, sondern weil durch die Gruppendynamik auch ein für die motivationellen Tiefs (die letztlich immer irgendwann auftreten) der Patienten zentral wichtiges Element – die Leidensgemeinschaft – sich nützlich in der Erhaltung der Compliance erwiesen hat. Zudem entlastet sie den Arzt, der solche Gruppen bei adäquater Weiterbildung auch im Sinne einer delegierten Therapie durchführen kann.
Im Referat wird schliesslich auf die wichtigen Punkte hingewiesen, die es in der Praxis erlauben werden, auch motivationell schwierige Patienten adäquat zu betreuen und gleichzeitig auch die Grenzen der eigenen therapeutischen Massnahmen zu erkennen und solche Patienten spezialärztlichen Interventionen zuzuweisen.

Weitere Angaben:
Da anzunehmen ist, dass die Bedürfnisse der Teilnehmer in Bezug auf Techniken und Fertigkeiten sehr unterschiedlich sein werden, wird einerseits auf die knapp gehaltene Literatur verwiesen, andererseits die Möglichkeit der Vertiefung anlässlich von Hospitationen angeboten. Zudem stehen interessierten Ärzten weitere Literaturangaben oder manualisierte Therapie-

Guidelines auf Anfrage zur Verfügung. Die konzeptuelle Idee des Adipositasprogramms am Inselspital wird vom Referenten ebenfalls kurz in das Referat aufgenommen werden.

Literaturangaben:

- Miller W., Rollnick St. (1999). Motivierende Gesprächsführung. Freiburg: Lambertus- Verlag.
- Heidenreich T., Hoyer J. (1998). Stadien der Veränderung in der Psychotherapie. Verhaltenstherapie und psychosoziale Praxis, 30 (4), 381-402.
- Prochaska J., DiClemente C. (1992). Stages of change in the modification of problem behaviors. In M. Hersen, R.M. Eisler & P.M. Miller (Eds.), Progress in behavior modification (pp. 184-214).Sycamore, IL: Sycamore Press.
- Laederach-Hofmann K., Fisch H-U. (2003). Diagnose und Therapie der Depression bei Patienten mit Herzkrankheiten. Therapeutische Umschau, 60(11), 703-7
- Laederach-Hofmann K., Messerli N., Rüdinger J., Hofer M., Isenschmid B. Psychosomatische Aspekte bei Adipositas und Übergewicht: Wie das Essen wieder seine physiologische Funktion erlangt. CARDIOVASC 2004; 2:30-7

070562_Inhalt.indd 32 22.5.2007 7:28:46 Uhr

Wie viele Kilometer für wie viele Kilo? Die Rolle der Bewegung bei Adipositas

Paul Dubach, Kardiologie Kantonsspital Chur

Adipositas ist ein Bilanzproblem. Es werden mehr Kalorien zugeführt als verbraucht. Die Kalorienzufuhr erfolgt ausschliesslich über die Nahrungsaufnahme. Der Kalorienverbrauch hängt vom Grundumsatz (ca 70%), von der Thermogenese (ca15%) sowie vom Umfang der körperliche Aktivität ab (normalerweise 15%). Gewichtsreduktion kann erzielt werden durch Verminderung der Kalorienzufuhr (Diät) und/oder erhöhten Kalorienverbrauch (vermehrte körperliche Aktivität, Wachstum, Schwangerschaft, chronische Krankheiten etc).

Adipositas ist mit körperlicher Inaktivität initial wahrscheinlich enger verknüpft als mit übermässiger Kalorienzufuhr. So gibt es eine klare Korrelation zwischen der Gewichtszunahme der Bevölkerung und der Dauer des Fernsehkonsums respektive der Anzahl Autos pro Haushalt. In den USA geht die Abnahme der körperlichen Aktivität linear einher mit einer Gewichtszunahme in der Bevölkerung.

Seit Jahren wird deshalb versucht, die Adipositas neben einer Diät zusätzlich durch gesteigerte körperliche Aktivität zu bekämpfen. Verschiedene Studien wurden im Laufe der Jahre durchgeführt. Dabei wurden mehrheitlich lediglich leicht adipöse und jüngere Probanden (BMI unter 33) ohne weitere nennenswerte Komorbiditäten untersucht. Die Studien dauerten maximal 26 Wochen.

In allen Studien konnte ein Gewichtsverlust durch Training nachgewiesen werden. Der Gewichtsverlust beträgt bei Männern im Durchschnitt 200-300 Gramm pro Woche durch Training allein. Bei Frauen konnte nicht in allen Untersuchungen ein Gewichtsverlust erzielt werden. Weitgehende Übereinstimmung der verschiedenen Autoren besteht jedoch, dass Training bei Frauen wenigstens vor weiterer Gewichtszunahme schützt. Die Ursachen für die unterschiedliche Auswirkung der körperlichen Aktivität auf die Gewichtsreduktion zwischen Frau und Mann bleibt unklar, meist werden jedoch hormonelle Gründe angeführt.

Der Gewichtsverlust durch Training (bei Männern) ist umso grösser, je ausgeprägter die Adipositas, je häufiger, je länger und je intensiver trainiert wird. Der Gewichtsverlust durch Training ist jedoch im Vergleich zu anderen gewichtsreduzierenden Massnahmen vergleichsweise gering. In einer Met-Analyse werden pro Woche ca 200 Gramm Gewichtsverlust angegeben. Im

070562_Inhalt.indd 33 22.5.2007 7:28:49 Uhr

Langzeitverlauf scheint jedoch die *Kombination* von Training zusammen mit Diät zu einer signifikant höheren Gewichtsreduktion zu führen, als Diät oder körperliche Aktivität als alleinige Intervention. Der Gewichtsverlust durch Training geht fast ausschliesslich auf Fettverlust zurück, wobei auch intestinales Fett reduziert werden kann.

Über die Trainingsform wird unter Laien und Spezialisten viel diskutiert. Allgemein wird auch heute noch empfohlen auf niedrigem Niveau zu trainieren, weil damit vorallem der Fettstoffwechsel mit erheblich höherem Energiegehalt angeregt wird. Neuere Untersuchungen haben das jedoch klar wiederlegt. Wer intensiver trainiert verbraucht insgesamt mehr Energie und nimmt deshalb entsprechend mehr ab.
Der individuelle Kalorienverbrauch und damit die Gewichtsabnahme hängen von verschiedenen Faktoren wie Alter, Gewicht, Sex,Medikamenten etc ab. Im englischen Sprachraum wurde für einen normalgewichtigen Mann ein Kalorienverbrauch von 100 Kcal pro Meile und 3500 Kcal pro Pfund (=450 Gramm) Gewichtsverlust errechnet. Das entspricht im metrischen System zirka 60 Kcal pro Kilometer und eine Distanz von 120 km, um ein Kilo Gewicht zu reduzieren.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass zwischen körperlicher Inaktivität und Adipositas ein klarer Zusammenhang zu bestehen scheint. Etwas paradox ist dagegen die relativ geringe Gewichtsabnahme durch Steigerung der körperlichen Aktivität alleine. Unklar bleibt, weshalb bei Frauen und bei Adoleszenten durch Training allein nicht immer ein Gewichtsrückgang zu verzeichnen ist.
Das häufig empfohlene Training auf "submaximalem" Niveau zur Förderung der Fettverbrennung ist wissenschaftlich widerlegt. Der Gewichtsverlust ist direkt proportional zur Dauer und Intensität des Trainings und zum Ausgangsgewicht der Patienten.
Training alleine ist gegenüber anderen Massnahmen zur Gewichtsreduktion kurzfristig nicht sehr effizient. Längerfristig und vor allem in Kombination mit Diät ist jedoch der Gewichtsverlust allen anderen einzeln durchgeführten Massnahmen deutlich überlegen.

070562_Inhalt.indd 34 22.5.2007 7:28:51 Uhr

Empfohlene Litertur

Wilmore JH, Costill DL (2004) Physiology of Sport and Exercise. Human Kinetics

Epstein LH, Wing RA (1980) Aerobic exercise and weight. Addictive Behavior; Vol 5; 371-388

Schoeller DA, Fijeld CR (1991) Human energy Metabolism: What have we learned from the doubly labeled water method? Annu. Rev. Nutr.;11: 355-73

Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ (1997) A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. International Journal of Obesity;21:941-947

Ross R., Dagnone D., Jones PJH., Smith H. et al (2000) Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet induced weight loss or exercise induced weight loss in men. Ann Intern Med; 133:92-103

070562_Inhalt.indd 35 22.5.2007 7:28:53 Uhr

Fruktose: Ist Sie an Allem Schuld?

PD Dr. med. Kaspar Berneis

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie & Klinische Ernährung

Universitätsspital Zürich, CH-8091 Zürich

Einführung:

Klinische Studien verstärken den Verdacht, dass sich übermässiger Fruktosekonsum negativ auf Gewicht, Lipide und Blutdruck auswirken kann. In den letzten Jahrzehnten ist es vor allem in den USA zu einem drastischen Anstieg des Konsums von freier Fruktose gekommen. Wurden 1970 in den USA total pro Kopf und Jahr nur 0.23 kg HFCS konsumiert, betrug die Einnahme 1997 schon 28.4 kg / Jahr, entsprechend einem > 100-fachen Anstieg! HFCS kann industriell billig aus Mais produziert werden und ist 1.6 Mal süsser als Saccharose oder Glukose. Gemäss Angaben der Schweizerischen Zollverwaltung wurden 2004 über 5'400 Tonnen Fruktosesirup in die Schweiz eingeführt. Wegen der fehlenden Deklarationspflicht ist es jedoch unklar, wie hoch in der Schweiz der Anteil an freier Fruktose in Lebensmitteln ist. Allerdings wurden im selben Jahr 279´000 Tonnen Saccharose importiert. Somit wird in der Schweiz die weitaus grösste Menge an Fruktose immer noch in Form von Saccharose konsumiert - es ist aber zu erwarten, dass der Anteil freier Fruktose auch bei uns zunehmen wird.

070562_Inhalt.indd 36 22.5.2007 7:28:55 Uhr

Einfluss von Fruktosekonsum auf das Körpergewicht und das metabolische Syndrom:

Fruktose wird im Darm schnell absorbiert und muss in der Leber weitermetabolisiert werden. Weil Fruktose nicht gespeichert werden kann, kann es bei hoher Zufuhr direkt in Fett umgewandelt werden. Fruktose führt im Gegensatz zu Glukose nicht zur sofortigen Stimulation der Insulin-Freisetzung in den β-Zellen des Pankreas. Insulin hemmt die Nahrungsaufnahme und erhöht den Energieverbrauch. Obwohl Fruktose die Insulinsekretion nicht stimuliert, führt die Fütterung von Tieren mit Fruktose nach wenigen Wochen zu Insulinresistenz und Fettleibigkeit und schlussendlich zu einer kompensatorischen Hyperinsulinämie.

Fruktose- Zufuhr und Serum Lipide:

Es gibt zahlreiche Studien bei Tieren, welche zeigen, dass Fruktosefütterung zu einer Hyperlipidämie führen kann. Während Glukose nur eine geringe "*De novo* Lipogenese" bewirkt, kann Fruktose diesen Prozess 3 bis15-fach stimulieren. Daten beim Menschen zeigen, dass Fruktose im Vergleich zur Glukose zu einem stärkeren postprandialen Anstieg der Serumtriglyzeride führt. Eine klinische Studie der ETH Zürich und der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie & Klinische Ernährung des Universitätsspitals Zürich untersuchte bei Schweizer Schulkinder den Fruktosekonsum und den möglichen Zusammenhang mit Plasmalipiden. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass übergewichtige Kinder Fruktose konsumierten, welche im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern zu einem deutlich grösseren Teil aus Süssigkeiten und Softdrinks stammte und zu einem geringeren Teil aus Früchten und Gemüse. Ebenso konnte eine Assoziation zwischen der LDL Partikelgrösse und dem Fruktosekonsum gezeigt werden. Ein höherer

070562_Inhalt.indd 37 22.5.2007 7:28:58 Uhr

Fruktosekonsum war mit einer Abnahme der LDL Partikelgrösse assoziiert. Es ist bekannt, dass kleine LDL Partikel ein Risikofaktor für Atherosklerose sind. Diese Resultate waren unabhängig vom BMI oder Körperfettgehalt der Kinder („Fructose intake is a predictor of LDL particle size in overweight schoolchildren“ I. Aeberli, M. B. Zimmermann, L. Molinari, R. Lehmann, D. l'Allemand, G. A. Spinas and K. Berneis, submitted for publication).

Fruktose und Bluthochdruck:

Ratten, welche mit Fruktose gefüttert werden, dienen oft als Hypertonie-Modell, wobei die Mechanismen nicht restlos geklärt sind. Offenbar kann jedoch Fruktose zu einer Abnahme der vaskulären Reaktivität führen. Beim Menschen gibt es diesbezüglich bisher keine eindeutigen Daten. Es ist jedoch davon auszugehen, dass durch Fruktose-induzierte Fettleibigkeit Bluthochdruck zumindest begünstigt.

Fruktosekonsum in der Schweiz:

Genaue Zahlen über den Konsum von freier Fruktose oder HCFS in der Schweiz gibt es nicht, da keine Deklarationspflicht besteht. Gemäss Auskunft des eidgenössischen Zollverwaltung wurden im Jahre 2004 zirka 3'380 Tonnen chemisch reine Fruktose in die Schweiz importiert (v.a. aus Deutschland und Finnland) sowie über 5'400 Tonnen Fruktosesirup (v.a aus Deutschland, Belgien und den Niederlanden). Natürlich wäre es interessant zu wissen, in welchen Mengen dieses Süssmittel in unseren Lebensmitteln Verwendung gefunden hat. Auch wäre es interessant zu wissen, wie der in die Schweiz importierte Fruktosesirup hergestellt wird (Mais aus welchem Anbau?). HFCS, der aus gentechnisch veränderten Ausgangsprodukten (Mais, Enzyme) hergestellt wird, ist seit Anfang 2005 deklarationspflichtig.

070562_Inhalt.indd 38 22.5.2007 7:29:02 Uhr

Schlussfolgerung:

Es ist erstaunlich, dass in den letzten Jahrzehnten v.a. in USA signifikante Änderungen in der Zusammensetzung der Zuckerzusätze in Lebensmitteln vorgenommen wurden, ohne dass zuvor mögliche Wirkungen auf den menschlichen Metabolismus ausreichend untersucht wurden. Es ist deshalb zu fordern, dass in der Schweiz über eine Deklarationspflicht für freie Fruktose und andere Zuckerarten in Lebensmitteln nachgedacht wird.

Aus den vorhandenen Daten der USA lässt sich erkennen, dass Getränke, welche mit Fruktosezusätzen versehen wurden, teilweise für den Gewichtsanstieg der letzten Jahrzehnte in den USA mitververanwortlich waren. Wissenschaftliche Evidenz besteht, dass Fruktose eine ungünstige Stoffwechselrolle einnehmen kann, wenn sie übermässig zugeführt wird, und die Entstehung des metabolischen Syndroms fördert.

Personen, welche unter Übergewicht leiden oder andere Facetten des metabolischen Syndroms aufweisen, sollten den Konsum von Saccharose und insbesondere, freier Fruktose einschränken. Inwiefern eine Einschränkung des Konsums solcher Produkte auch für den Rest der Bevölkerung empfohlen werden soll, ist zurzeit noch unklar.

Insulin und Hirn (....und Bauch)

Dr. Frank Achermann, Schwerpunktpraxis Diabetes Luzern

Einführung

Die Entdeckung von Insulin und die Möglichkeit es aus tierischen Bauchspeicheldrüsen für die Anwendung beim Menschen zu extrahieren hat die „diabetologische" Denkweise geprägt. Sie hat sich auf die Ebene der Hyperglykämiebehandlung reduziert. Die Sulfonylharnstoffe zementierten über Jahrzehnte diese monokausale Strategie beim „Altersdiabetes".

Die Diskussion drehte sich auch beim Diabetes mellitus Typ 2 viele Jahre um die pankreatogenen Ursachen, die zum Insulinmangel führen. Neben der β-Zellapoptose wurde zusätzlich die Insulinsekretionsstörung in die Diskussion und Forschung mit einbezogen.

Die stark ansteigende Zahl der Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 verbunden mit Adipositas und jüngerem Alter hat den Fokus erweitert auf die Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2 im weiteren Zusammenhang des körperlichen „Energiemanagement"-systems.
Ein erster Schritt in diese Richtung war die Einführung der Biguanide und Glitazone. Diese Substanzen hatten nicht mehr eine direkte Blutzucker-senkende Wirkung über Insulin, sondern griffen in verschiedene zelluläre Mechanismen ein. Ein zentraler Angriffspunkt der Glitazone ist die Regulation der zellulären Fett(Energie)speicherung und -verteilung. Die Blutzucker-senkende Wirkung war die Folge davon.

Die Erkenntnis, dass aus dem Darm und Fettgewebe freigesetzte Hormone den Energiefluss beeinflussen, hat die Forschung über die Zusammenhänge Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 beschleunigt und zu neuen Erkenntnissen geführt. Ausgangspunkt waren Inkretin und Leptin. Eine direkte klinische, erfolgreiche Anwendung einer dieser Substanzen (GLP-1) ist bereits Tatsache. Dadurch werden verschiedene Ebenen und Mechanismen beeinflusst. Das erweiterte, kybernetische Modell der Energieaufnahme, Energieverteilung und Energienutzung im Körper ersetzt das lineare monokausale Konzept.

Die aktuelle Forschung bewegt sich auf zwei Ebenen.
Einerseits werden die molekularen und genetischen Abläufe und Störungen auf zellulärer Ebene studiert (zB die Signalübertragung und die entsprechend angeregten Programme /Gene und Zellprodukte).
Andererseits wird das Zusammenspiel der verschiedenen Organe über humorale und nerval afferente / efferente Mechanismen und die Verarbeitung / Steuerung in der „Zentrale Hirn" untersucht. Auch hier ist es bereits zum Verständnis vieler Mechanismen gekommen.

Ein wichtiger Aspekt ist die Verarbeitung aller Signale im Hirn mit dem wahrscheinlich anzunehmenden Ziel der Lebenserhaltung und Fortpflanzung des jeweiligen

070562_Inhalt.indd 40 22.5.2007 7:29:07 Uhr

Organismus. Bereits in der einfachen Darm/Nerven-Struktur bei C.elegans lässt sich diese zielgerichtete Verarbeitung der Information Nahrungsaufnahme / Nahrungszusammensetzung / Energiespeicherung und Energienutzung erkennen.

Hunger, Sättigung und Lagerung, Verbrennung sind die vier wichtigen Regelgrössen des Energiehaushaltes. Diese Determinanten werden selbst durch je mehrere Regelkreise beeinflusst und moduliert.

Eine zusätzliche Forschungsrichtung sucht die Zusammenhänge zwischen den Generationen zu ermitteln. Es geht dabei um das „genomic imprinting" bei der Plazenta / Fötus Schnittstelle und die genetische Wachstums- und Stoffwechselkontrolle während der Schwangerschaft und danach. Hinweise bestehen, dass solche primären Genaktivierungen und so entstandenen / determinierten Netzwerke im Erwachsenenleben für die Entwicklung von Stoffwechselkrankheiten entscheidend sind.

———

Der erwachsene, adipöse Mensch mit Diabetes mellitus Typ 2

Ausgangspunkt ist, dass ein „Regel-gerechtes Energiemanagement" dazu führt, dass der Mensch möglichst lange gesund und fortpflanzungsfähig überlebt. Verschiedene Daten weisen darauf hin, dass dies bei Menschen mit einem BMI im unteren Normbereich eher zutrifft. Bei adipösen Menschen ist die Lebenszeit kürzer und mit mehr kardiovaskulären Problemen begleitet.

Die Tatsache, dass der Betroffene adipös ist, zeigt, dass sein Energiehaushalt „entgleist" ist. Die anabole Komponente im Regelkreis ist gegenüber der katabolen stärker ausgeprägt. Dies heisst, dass Sättigungs- und Verbrennungsmechanismen nicht genügend greifen und Hunger- / Lagerungsprozesse angekurbelt sind. Diabetes mellitus Typ 2 ist ein Endpunkt dieses Mechanismus und der Hinweis darauf, dass die Regelsysteme ausser Kontrolle geraten sind. Der „Rettungsversuch" durch eine Hyperglykämie/Glukosurie ein Energiegleichgewicht wieder herzustellen gelingt nicht, da die kontinuierliche Nahrungszufuhr und der anhaltende Bewegungsmangel unverändert bleiben. Die dabei festzustellende Insulinresistenz ist ebenfalls Ausdruck/Folge gestörter Regelmechanismen/Signalisation auf zellulärer Ebene im Rahmen der in die falsche Richtung geleiteten „Energiehomeostase".

Es sind gestörte Regelkreise auf verschiedenen Ebenen, die beim Betroffenen dazu geführt haben, dass das Übergewicht entstanden und in der Folge sich ein Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt hat. Wahrscheinlich reagiert unser Energiehomeostase-system sehr empfindlich auf Gewichtsverlust und kaum auf eine Gewichtszunahme. Bei mangelnder Energiezufuhr reagiert das System mit Hunger und vermindertem Energieumsatz bis wieder genügend Nahrung zugeführt und die Fettlager gefüllt sind. Sättigung und so das Signal zum Stopp von Nahrungszufuhr wird durch kulturelle und soziale Konventionen nicht wahrgenommen. Bewegungsdrang wird ebenfalls unterdrückt. Einzig ästhetische Aspekte führen in unserer Kultur noch bei vielen jüngeren Menschen zur „erzwungenen" Änderung des Essverhaltens.

Diese Verwaltung der Regelgrössen „Hunger/Sättigung/Energie" ist im Hirn zentral geregelt. Es braucht so für die Energieschaltzentrale Signale über die Lagermenge

an Energie (Fett in Leber/ Fettgewebe/Muskulatur) und Signale über die aktuelle Zufuhr von Nahrung (MagenDarm), über Temperatur und Herzfrequenz und über psychische Inhalte.
Gleichzeitig kann diese Schaltzentrale den Energieverbrauch und so auch die Energieverteilungswege mittelbar regeln:

N.sympathicus/parasympathikus (Insulin / Glukagon/ Lipolyse/ hepat. Glukoseoutput)
TRF (Schilddrüsenhormone)
CRF (Cortisol)
etc.

Mitbeeinflusst werden aber durch die Aktivierung von Regelkreisen durch Insulin auch Erinnerungsfähigkeit (wo gibt es was und wie viel zu essen?) und Fortpflanzung (reicht die gespeicherte Energie?). Eine scharfe Trennung der vielen zentralen und peripheren Regelkreise, die schlussendlich „Leben" bedeuten, ist nicht möglich, teilweise sind sie redundant und kompensieren den Ausfall einer Komponente.

Im Folgenden werde ich den Fokus auf die Energieverwaltungsmechanismen im Zusammenhang mit Gewicht und Glykämie setzen.
Es sind neurohumorale Mechanismen zwischen Darm/Leber/Pancreas und Hirn, zwischen Fettgewebe und Hirn, zwischen Gefässbett und Hirn, zwischen Immunsystem und Hirn. Die gestörte Kommunikation / Regelung zwischen / unter den jeweiligen Systemen führt zu Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 mit kardiovaskulären Komplikationen.

Die bekannten / wichtigen Mitspieler der Regelreise

„MagenDarm/Pankreas"

Hormone/Peptide aus dem MagenDarmtrakt und das enterische Nervensystem beeinflussen direkt und indirekt das Hunger-/Sättigungsgefühl und so auch das Körpergewicht. Sie werden im Magen und Darm auf verschiedene Reize hin produziert. Sie beeinflussen die Sekretion von Insulin und Glukagon und somit die Blutzuckerauslenkung. Sie signalisieren über die „Hirnschaltzentrale" Hunger oder Sättigung und beeinflussen den Energieflux und die Energielagerung.
Insulin, Glukagon, Ghrelin, GLP-1, Oxyntomodulin, CCK, PYY
etc.

Fettgewebe

Die Hormone des Fettgewebes signalisieren den Lagerbestand an Energie und beeinflussen im Hypothalamus über verschiedene Signalkaskaden die Sättigung und die Energienutzung. Zusätzlich sind weitere hormonelle Signale entzündungsinduzierend und blutdruckregulierend und beeinflussen auch die Insulinempfindlichkeit.
Leptin, Adiponektin, TNFα
etc.

Hirn

Im Hypothalamus findet die Integration aller afferenten peripheren und zentralen nervalen und humoralen Signale statt. Der Output der

verschiedenen Zentren verändert über sympathische/parasympathische und humorale Signale die Energieaufnahme und Energienutzung.
NPY, AgRP, αMSH, MCH, CRF, TRF, GH
etc.

Insulin und Leptin nehmen eine besondere Rolle in der zentralen Signalkaskade für die Erhaltung der Energiehomeostase ein. Sie reflektieren über ihre Konzentration die gelagerte Energie. Beide werden aktiv über die Hirnblutschranke transportiert. Während Insulin durch Aktivierung der Insulinrezeptoren im Hypothalamus zusätzlich den aktuellen Zustand der Nahrungszufuhr reflektiert, ist Leptinrezeptoraktivierung ein Zeichen für den Lagerbestand an Energie (Fett).
Aktivierung der Insulinrezeptoren und Leptinrezeptoren führen intrazellulär zum Teil zu gleichen, sich aber teilweise antagonisierenden Signalwegen.

Zentrale Insulinrezeptoraktivierung (im Nucleus arcuatus) ändert über den N.vagus die periphere Insulinsensitivität und den hepatischen Glukoseoutput, So wird einerseits Sättigung (=Energiehomeostase nach Mahlzeit) induziert und andererseits die Glukosehomeostase beeinflusst (Modulation der hepatischen Glukoseausschüttung).
Zentrale Leptinrezeptoraktivierung führt zur Hemmung von Neuronen, die Hunger signalisieren (AgRP, NPY) und aktiviert Neurone die Sättigung verursachen (POMC/MSH). Eine zentrale Insulin- und Leptinresistenz kann in verschiedenen Tierversuchen festgestellt werden mit Hyperphagie, Gewichtszunahme und verminderter Energieabgabe.
Es wird die Hypothese aufgestellt, dass eine zentrale Insulin-/Leptinresistenz durch die ungenügende Beeinflussung der zentralen Hunger/ Sättigungsmechanismen bedeutend dazu beiträgt, dass sich eine Adipositas und ein Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt. Der Teufelskreis mit Hyperglykämie/Hyperinsulinämie und Adipositas/Hyperleptinämie kann wegen dem Wirkverlust der zentralen Signalisation seine Kreise ziehen. Es ist so nicht ein „moralisch" selbstverschuldetes Fehlverhalten, dass ein (grosser) Teil der Kinder/Erwachsenen dick und diabetisch werden, sondern eine Fehlentwicklung bei genetischer Imprägnierung und zentral durch Signalisationsstörungen nicht gebremster Nahrungsaufnahme bei einem gesellschaftlich bedingten Überangebot.

Vieles ist noch nicht genau verstanden. Insbesondere muss neben den messbaren Neuropeptiden / Zellaktivierungen / Signalkaskaden / elektrischen Aktivitäten das komplexe Zusammenspiel und die Interaktionen der peripheren und zentralen Mechanismen geklärt werden bis eine gezielte und anhaltende „physiologische" Beeinflussung der Adipogenese und des Diabetes mellitus Typ 2 gefunden wird.

Literatur: beim Referenten über diabetes@bluewin.ch

070562_Inhalt.indd 43 22.5.2007 7:29:23 Uhr

Endocannabinoid-System: Warum Kiffer Hunger haben

PD Dr. med. Mirjam Christ-Crain
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung,
Universitätsspital Basel

Das Endocannabinoid-System:

Marihuana, auch bekannt als Cannabis ist eine weit verbreitete und bekannte Droge. Nachdem 1964 die chemische Struktur von Δ^9-tetrahydrocannabinol (Δ^9-THC), die hauptsächliche psychoaktive Substanz von Marihuana, identifiziert wurde, wurde die Forschung aufmerksam auf das Endocannabinoid-System [1]. Es dauerte jedoch viele Jahre bis zur Entdeckung der Cannabinoid-rezeptoren und den körpereigenen, endogenen Liganden, den sogenannten Endo-cannabinoiden.

Bis heute wurden zwei Endocannabinoid-Rezeptoren identifiziert. Der Cannabinoid-1 und der Cannabinoid-2 Rezeptor. Die Cannabinoid-2 Rezeptoren sind praktisch ausschliesslich auf Immun- und Blutzellen vorhanden und so involviert in der Regulation der Immunantwort. Cannabinoid-2 Rezeptoren sind auch in atherosklerotischen Plaques exprimiert und es wurde dabei gezeigt dass Cannabinoide via Cannabinoid-2 Rezeptoren die Progression einer Atherosklerose reduzieren können [2]. Besser charakterisiert sind die Cannabinoid-1 (CB1) Rezeptoren, die primär im Gehirn aber auch in praktisch allen peripheren Organen, z.B. im Gastrointestinaltrakt, im Herz, Fettgewebe, Leber, usw. vorhanden sind. Im Gehirn sind die CB1 Rezeptoren praktisch ubiquitär exprimiert, so auch in der Hypophyse, im Hippocampus, und im Hypothalamus, dem Appetitzentrum des menschlichen Körpers. Die meisten metabolischen und neuro-endokrinen Wirkungen von Cannabinoiden gehen deshalb über die CB1 Rezeptoren.

Die Existenz weiterer Cannabinoid-Rezeptoren wird diskutiert, konnte bisher aber nicht nachgewiesen werden.

1992 wurde das erste Endocannabinoid, Anandamide, entdeckt [3] und kurz darauf ein zweites, 2-arachidonyl-glycerol (2-AG).

070562_Inhalt.indd 44 22.5.2007 7:29:28 Uhr

Wirkung des Endocannabinoid-Systems auf die Energiebilanz

a) Zentraler Effekt der Endocannabinoide und der Endocannabinoid-Rezeptorantagonisten:

Cannabinoide (sowohl Δ^9-THC als auch Endocannabinoide) sind appetitstimulierende, orexigene Substanzen. Unser primäres Appetitzentrum ist der Hypothalamus, wo CB1 Rezeptoren ebenfalls vorhanden sind. Tierexperimente haben gezeigt dass die Endocannabinoid-spiegel im Hypothalamus von adipösen Tieren höher sind als bei schlanken Tieren. Ebenso führte eine Injektion von Endocannabinoiden oder Δ^9-THC zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme.

In einer kürzlich publizierten Studie wurde dementsprechend auch gezeigt dass Kiffen ebenfalls den Appetit sowie die Kalorieneinfuhr verstärkt [4] **(Abbildung 1)**.

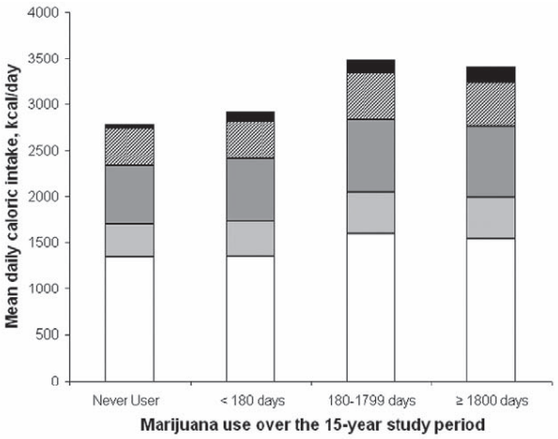


Abbildung 1: Gesteigerter Appetit durch Kiffen im Verhältnis zur Menge [4]

Für medizinische Zwecke wurden deshalb bald synthetische Cannabinoide hergestellt, die heute insbesondere bei Patienten mit Kachexie/Anorexie bei AIDS und bei Tumorpatienten eingesetzt werden, um den Appetit und die Kalorienzufuhr und somit das Gewicht zu steigern.

Um den gegenteiligen Effekt zu erreichen, eine Senkung des Appetits, wurden später die Cannabinoid-Rezeptorantagonisten synthetisiert. Davon ist das SR141716 (Rimonabant®) am besten bekannt und untersucht. Die Gabe des CB1 Rezeptorantagonisten Rimonabant führt zu einer Reduktion der Nahrungeinnahme.

070562_Inhalt.indd 45 22.5.2007 7:29:32 Uhr

Interessanterweise wurde jedoch beobachtet, dass es bereits relativ kurze Zeit nach Gabe von Rimonabant zu einem Gewöhnungseffekt kommt, wobei in Tierexperimenten der anorexigene (appetithemmende) Effekt bereits nach wenigen Tagen verschwand und die Tiere wieder normale Nahrungseinnahme aufzeigten [5]. Trotzdem blieben die positiven Wirkungen des CB1 Rezeptor Antagonisten auf den Metabolismus bestehen und die Tiere nahmen weiterhin an Gewicht ab. Dies liess vermuten dass die Endocannabinoide nicht nur zentrale Effekte sondern auch periphere Effekte haben.

b) Periphere Effekte der Endocannabinoide und der Endocannabinoid-Rezeptorenantagonisten:

Im Fettgewebe senken die CB1 Rezeptorantagonisten die Lipogenese und scheinen auch die Glut4 Expression zu steigern, welche wichtig ist beim insulin-abhängigen Glukose-transport. Ebenso wird durch den CB1 Rezeptorantagonisten die Lipogenese in der Leber gehemmt. Im Gastrointestinaltrakt führt die Gabe von CB1 Rezeptorantagonisten zur Steigerung von anorektischen Signalen [6].

Die zentralen und peripheren Effekte der CB1-Rezeptorantagonisten sind in **Abbildung 2** zusammengefasst.

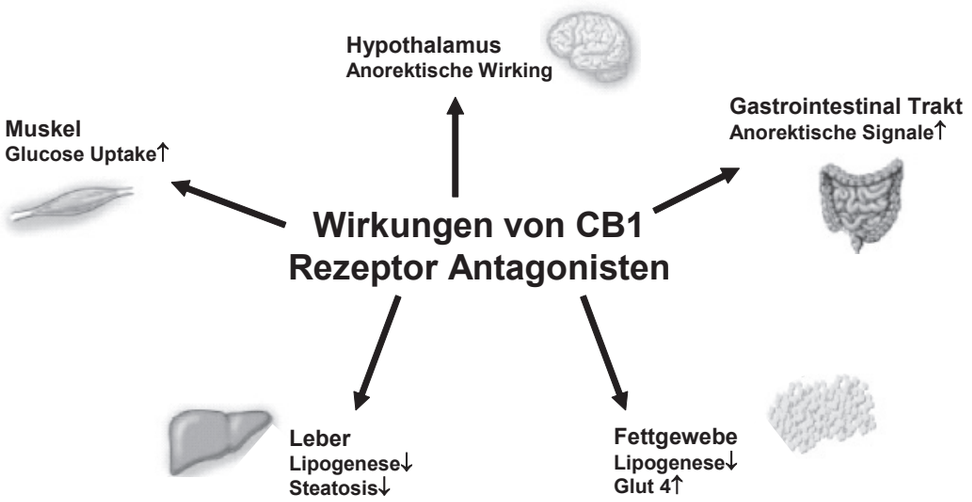


Abbildung 2: Zentrale und periphere Wirkungen von CB1-Rezeptorantagonisten, adaptiert nach [6]

Was sind mögliche Mechanismen wie Cannabinoide Hunger machen?

Die molekularen Mechanismen, wie Endocannabinoide orexigen wirken, sind noch weitgehend unklar. Deshalb ist unsere Forschungsgruppe am St. Bartholomews Hospital in London ist dieser Frage nachgegangen.

Die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) ist ein Enzym, das im ganzen Körper den Energiehaushalt reguliert. Es wird aktiviert durch einen tiefen, und deaktiviert durch einen hohen zellulären Energiegehalt. Sobald aktiviert, führt AMPK zur Steigerung von energie-freisetzenden Prozessen (wie zB der Glykolyse) und zu einer Reduktion von energieverbrauchenden Prozesse (wie zB der Gluconeogenese oder Lipogenese). Zudem führt eine pharmakologische Aktivierung von AMPK im Hypothalamus im Tierexperiment zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme [7].

Deshalb testeten wir die Hypothese, wonach Endocannabinoide orexigen / appetitsteigernd wirken über eine Aktivierung von AMPK im Hypothalamus und eine Reduktion von AMPK in den peripheren Organen, insbesondere im Fettgewebe.

In Tierexperimenten mit Nagern konnten wir zeigen dass eine Injektion von Endocannabinoiden zu einer Steigerung der AMPK im Hypothalamus führte, gleichzeitig aber die AMPK-Aktivität in den peripheren Geweben (dem Fettgewebe und der Leber) reduzierte [8].

In einem Mausmodell bei dem der CB1-Rezeptor nicht mehr vorhanden ist (CB1-Knock-out Maus) war diese Wirkung auf AMPK nicht mehr vorhanden [9].

Dies zeigt einen neuen Mechanismus auf für die Wirkung der Endocannabinoide, insbesondere für die appetitsteigernde Wirkung, aber auch für die Erhöhung der Fettgewebsmasse und der Leberverfettung.

Zusammengefasst wirken sowohl das beim Kiffen inhalierte Δ^9-tetrahydrocannabinol als auch die Endocannabinoide appetitfördernd via Cannabinoid-1 Rezeptoren. Dieser appetitfördernde Effekt entsteht durch die Wirkung im Appetitzentrum Hypothalamus. Zudem haben die Cannabinoide aber auch periphere Wirkungen am Fettgewebe, Leber, Muskel und Gastrointestinaltrakt. Die Cannabinoid-1-Rezeptorantagonisten werden mit Erfolg als appetithemmende Substanzen eingesetzt.

070562_Inhalt.indd 47 22.5.2007 7:29:40 Uhr

Referenzen:

1 Gaoni Y, Mechoulam R: Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964, 86:1646-47.
2 Steffens S, Veillard NR, Arnaud C, Pelli G, Burger F, Staub C*, et al.*: Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice. *Nature* 2005, 434:782-6.
3 Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G*, et al.*: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992, 258:1946-9.
4 Rodondi N, Pletcher MJ, Liu K, Hulley SB, Sidney S: Marijuana use, diet, body mass index, and cardiovascular risk factors (from the CARDIA study). *Am J Cardiol* 2006, 98:478-84.
5 Colombo G, Agabio R, Diaz G, Lobina C, Reali R, Gessa GL: Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716. *Life Sci* 1998, 63:PL113-7.
6 Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R: The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev* 2006, 27:73-100.
7 Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B*, et al.*: AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 2004, 428:569-74.
8 Kola B, Hubina E, Tucci SA, Kirkham TC, Garcia EA, Mitchell SE*, et al.*: Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2005, 280:25196-201.
9 Kola B, Christ-Crain M, Lolli F, Wittman G, Leontiou C, van Thuijl H*, et al.*: The effects of ghrelin on food intake and AMPK activity require an intact cannabinoid system - interactions between ghrelin and the endocannabinoid system. *Endocrine Society* 2007, Toronto 2007.

Bisherige medikamentöse Therapie: Orlistat (Xenical®) und Sibutramine (Reductil®)

PD Dr. Emanuel Christ, Leitender Arzt, Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung, Universitätsspital, Inselspital Bern.

Einleitung

Trotz intensivster Bemühungen vieler interessierter Kreise nimmt das Problem des Übergewichts mit den assoziierten Krankheiten epidemische Ausmasse an. Die magische Pille, welche innert kürzester Zeit zu einer Abnahme von überflüssigen Pfunden führen soll, existiert immer noch nicht. Hauptproblem bleibt, dass die Hämostase des Körpergewichts (i.e. Energiezufuhr mit Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch durch körperliche Aktivität) erst in den letzten Jahren zu einem wichtigen Interessensgebiet der Forschung geworden ist. Neben der eigentlichen Fettmasse rückt dabei der Gastrointestinaltrakt mit seinen Verbindungen zum Hypothalamus ins Zentrum des Interessens. Allerdings scheinen die Vorgänge immer komplexer zu werden, je mehr neue Erkenntnisse gewonnen werden. Eines scheint jedoch immer klarer zu werden: Wir sind so konzipiert, dass es – im Unterschied zur Unterstützung der Körpergewichtsabnahme – signifikant mehr Einflüsse gibt, welche der Konservierung respektive Einlagerung der zugeführten Energie dienen. Dies führt bei unserem Lebensstil mit ungenügendem Energieverbrauch zu einer positiven Energiebilanz und damit zu Übergewicht. Es ist denkbar, dass der genetische Hintergrund, welcher dies ermöglichte, in früheren Zeiten sogar ein gewisser Überlebensvorteil war.
Mein Auftrag hier ist es, Indikation, Wirkungsweise, dokumentierte Wirkung und mögliche Nebenwirkungen von zwei bekannten, in der Adipositas-Therapie verwendeten Medikamenten, Orlistat und Sibutramine, zusammenzufassen. Dabei ist es mir wichtig, die Evidenz der Körpergewichtsabnahme (im Vordergrund für den Patienten), aber auch die mögliche Reduktion der mit der Adipositas assoziierten Morbidität/Mortalität aufzuzeigen. Beide Aspekte sollten in ein therapeutisches Konzept bei der Beratung eines Patienten/in miteinfliessen.

Welcher Patient/Patientin kommt für eine medikamentöse Therapie in Frage?

Eine medikamentöse Therapie der Adipositas sollte nach 6-monatiger erfolgloser Therapie (ernährungs- und verhaltenstherapeutischer Ansatz in Kombination mit vermehrter körperlicher Aktivität) in Betracht gezogen werden. Diese Therapie sollte unterstützend, komplementär eingesetzt werden und nicht anstelle der bereits eingeleiteten Massnahmen.

Die pharmakologische Therapie mit Orlistat wird von den Krankenkassen für 6 Monate bei einem BMI von 35 kg/m^2 oder mehr übernommen, respektive von 28 kg/m^2 bei Patienten/innen mit einem Typ 2 Diabetes. Nach sechsmonatiger Behandlung werden die Kosten für eine Weiterbehandlung dann übernommen, wenn die Körpergewichtsabnahme mehr als 10% bzw. beim Diabetiker 5% des Anfangsgewichts beträgt und/oder eine Verbesserung des HbA_{1C} um 0.5% eingetreten ist.
Die Therapie mit Sibutramine ist möglich bei Patienten mit BMI > 30 kg/m^2.

Welche Wirkungsweise haben diese zwei Präparate?

Orlistat ist ein Lipasehemmer, der die pankreatische Lipase hemmt und so die Fettresorption um ca. 30% reduziert. Im Unterschied zu Sibutramine wirkt es nicht anorexigen. Weniger als 1% der Substanz wird ins Blut aufgenommen.
Sibutramine ist ein zentral wirksames Molekül und gehört zu der Gruppe der bekannten Wiederaufnahmehemmer von Serotonin und Noradrenalin (zu einem geringen Teil auch Dopamin). Sibutramine führt im Bereiche des Appetitzentrums (Hypothalamus u.a.) zu einem früheren Sättigungsgefühl und damit zu einer verminderten Nahrungsaufnahme. Sibutramine wird rasch absorbiert (peak nach 1-2 h) und hepatisch zu einem aktiven Metaboliten umgewandelt (im Unterschied zu den anderen Wiederaufnahmehemmer, bei welchen keine aktiven Metaboliten nachgewiesen werden können).

Welche Wirkungen wurden in Studien mit diesen Medikamente nachgewiesen?

Die Ergebnisse der verschiedenen Studien mit Orlistat sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Es werden hier nur doppelblind, placebokontrollierte Studien beschrieben. In diesen Studien nahmen die

Patienten in der Placebogruppe durch etablierte Methoden meistens ebenfalls an Gewicht ab (Ausnahme: Adoleszente). Die hier angegebene Gewichtsabnahme entspricht einerseits der absoluten (für den Patienten wichtig) und andererseits der relativen Abnahme (im Vergleich zu Placebo; für den Statistiker wichtig). Mit Letzterer kann der zusätzliche Effekt des Medikamentes zu der „Life-style Intervention" abgeschätzt werden. Es wurden Dosen von 60 mg oder 120 mg dreimal täglich verschrieben.

Tabelle 1
Wirkung von Orlistat – Übersicht über die wichtigsten Studien

Autor und Jahr	*Pat.*	*Pat.*	*Dauer (Mt)*	*KG-abnahme*	*CV Risikofaktoren Sign. Reduktion*	*Drop out*
Sjostrom, 1998	**Ess. Adipositas**	N =688 BMI: 28-47 kg/m^2	2	absolut: -10.3 kg vgl Plc: -4.1kg	TC, LDL-C, Glucose, Insulin	Overall 36%
Hollander 1998	**Typ 2 Diabetes,** Sulfonylhst.	N = 322 BMI: 28-40 kg/m^2	1	absolut: -6.2 kg vgl Plc: -4.3 kg	$HbA1_C$: - Glucose: - TC, LDL-C, LDL-C/HDL-C	Overall 20%
Davidson 1999	**Ess. Adipositas**	N = 892 BMI: 30-43 kg/m^2	2	absolut: -8.8 kg vgl Plc: -2.0 kg	LDL-C, Insulin	33% (1 J.) 55% (2 J.)
Hauptman 2000	**Ess. Adipositas**	N = 635 BMI: 30-44 kg/m^2	2	absolut: -7.1 kg vgl Plc: -3.0 kg	LDL-C, TC Blutdruck	44% (1 J.) 48% (2 J.)
Rossner 2000	**Ess. Adipositas**	N = 729 BMI: 28 -43 kg/m^2	2	absolut: -9.7 kg vgl. Plc: -3.1 kg		29% (1 J.) 40% (2 J.)
Torgerson 2004	**Ess Adipositas IGT (21%)**	N = 3`305 - 79% normal Glucose - 21% impaired glucose tolerance	4	absolut: -5.8 kg vgl. Plc: -2.8 kg	**Reduktion des rel. Risikos Typ 2 Diabetes zu entwickeln: 37.3% in IGT**	46% (4 J.) Orlistat 66% (4 J.) Plc.
Kelley 2002	**Typ 2 Diabetes,** Insulin	N = 535 BMI: 28-40 kg/m^2	1	absolut: -3.9 kg vgl. Plc: - 1.3 kg	$HbA1_C$: -0.62 vs -0.27 Glucose: -1.63 LDL-C LDL-C/HDL-C	46% Orlistat 50% Plc.
Miles 2002	**Typ 2 Diabetes,** Metformin	N = 503 BMI: 28-40 kg/m^2	1	absolut: -4.6 kg vgl. Plc: - 1.7 kg	$HbA1_C$ -0.90 vs -0.61 TC LDL-C LDL-C/HDL-C Blutdruck	35% Orlistat 44 % Plc.
Chanoine 2005	Adoleszente	N = 539 BMI:+ 2 SD kg/m^2	1	absolut: +0.53 kg vgl. Plc: +3.14 kg	Waist	35% Orlistat 36 % Plc.

Nur signifikante Veränderungen wurden aufgeführt. IGT: impaired glucose tolerance; Ess. = essentiell; Plc = Placebo; TC = total Cholesterin;

Die Studien mit Orlistat wurden in verschiedenen Patientenpopulationen über max. 4 Jahre durchgeführt. Daten aus einer Meta-Analyse zeigen, dass die Körpergewichtsabnahme für den Statistiker (d.h. vgl. mit Placebo) im Mittel 2.75 und für den Patienten 8.25 kg beträgt. Die Körpergewichtszunahme beim adoleszenten Patienten ist geringer mit Orlistat als mit Placebo. Die Körpergewichtsabnahme beim Patienten mit therapiertem Typ 2 Diabetes scheint etwas geringer zu sein.

070562_Inhalt.indd 50 22.5.2007 7:29:49 Uhr

Die Ergebnisse der verschiedenen Studien mit Sibutramine sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Es werden hier nur doppelblind, placebokontrollierte Studien beschrieben. Es wurden Dosen zwischen 10 und 20 mg täglich eingenommen.

Tabelle 1
Wirkung von Sibutramin – Übersicht über die wichtigsten Studien

Autor und Jahr	*Pat.*	*Pat.*	*Dauer (Mt)*	*KG-abnahme*	*CV Risikofaktoren Sign. Reduktion*	*Drop out*
Apfelbaum 1999	Ess. Adipositas	N = BMI: >30 kg/m^2	1	absolut: -11.2 kg vgl Plc: . -5.2 kg	.-.	?
James 2000	Ess. Adipositas	N = 605 BMI: 30-45 kg/m^2	2	absolut: -9.5 kg vgl Plc: -5.0 kg	TG, Erhöhung HDL-C, Insulin, Harnsäure	42% Sibutra. 50% Plc-
Wirth 2001	Ess. Adipositas	N =1001 BMI: 30-40 kg/m^2	1	absolut: -7.9 kg vgl Plc: -4.1 kg	Waist, TG, HDL-C	20% Sibutra. 28% Plc-
Smith 2001	Ess. Adipositas	N = 485 BMI: 30-40 kg/m^2	1	absolut: -5.5 kg vgl Plc: -5.7 kg	.-.	46% Sibutra. 51% Plc-
Fujioka 2000	Typ 2 Diabetes Metformin	N = 175 BMI: >27 kg/m^2	0.5	absolut: -5.5 kg vgl Plc: -5.7 kg	Erhöhung HDL-C, TG, Insulin HbA_{1C} : -1.0 vs Glucose – 1.9	23% Sibutra.. 29% Plc.
McNulty 2003	Typ 2 Diabetes Metformin	N = 195 BMI: >27 kg/m^2	1	absolut: -7.1 kg vgl Plc: -3.0 kg	TG, Erhöhung HDL-C, HbA_{1C} : -1.2 Glucose – 1.8	25% Sibutra.. 28% Plc.
McMahon 2000	Ess. Adipositas, **HTA,** African Am. 36%	N = 224 BMI: 27 -40 kg/m^2 CCB	1	absolut: -8.6 vgl. Plc: 4.5	Waist, TG, Erhöhung HDL-C, Glucose – 1.8 Harnsäure	53% Sibutra. 56% Plc.
McMahon 2002	Ess. Adipositas, **HTA**	N = 220 BMI: 27 -40 kg/m^2 B-blockers ± Diuretica	1	absolut: -8.8 vgl. Plc: 4.6	Waist, TG, Erhöhung HDL-C, Glucose – 1.8 Harnsäure	20% Sibutra. 20% Plc.
Berkowitz 2003	**Adoleszente**	N = 82 BMI:+ 2 SD kg/m^2	1	absolut: -7.8 kg vgl. Plc: -4.6 kg	.-.	23% Sibutra. 26% Plc
Godoy-Matos 2005	**Adoleszente**	N = 60 BMI:+ 2 SD kg/m^2	0.5	absolut: -10.3 kg vgl. Plc: -7.9 kg	Waist	7%Sibutra. 27% Plc

Nur signifikante Veränderungen wurden aufgeführt, CCB = calcium channel blocker. ACE_Angiotensin-Converting Enzyme-inhibitor, Plc = Placebo; TC = total Cholesterin; Glucose in mmol/L, HbA1C in %; Lipide in mmol/L

Die Studien mit Sibutramine wurden in verschiedenen Patientenpopulationen über max. 2 Jahre durchgeführt. Daten aus einer Meta-Analyse zeigen, dass die Körpergewichtsabnahme für den Statistiker (d.h. vgl. mit Placebo) im Mittel 4.45 und für den Patienten 9.95 kg beträgt. Die Körpergewichtsabnahme beim adoleszenten Patienten ist im Unterscheid zu Orlistat höher als bei Placebo.

Gibt es Daten zu einer kombinierten Therapie (i.e. Orlistat mit Sibutramine)?
Es wurden 2 kontrollierte Studien in kleinen Kollektiven durchgeführt. Dabei konnte kein additiver Effekt der beiden Medikamente nachgewiesen werden.

Welche Nebenwirkungen haben diese Präparate?
Aufgrund der entsprechenden Wirkungsmechanismen dieser Moleküle kann das Nebenwirkungsprofil abgeschätzt werden. Eine Therapie mit Orlistat führt in erster Linie zu mindestens transitorischen GI-

Nebenwirkungen (in ca. 15-30% der Patienten, bis hin zur Inkontinenz). Ein Defizit der fettlöslichen Vitamine wurde befürchtet, scheint aber nur sehr selten aufzutreten. Es wird trotzdem empfohlen, insbesondere auf eine genügende Zufuhr von Vitamin D zu achten. Bei Transplantationspatienten ist diese Therapie kontraindiziert (unzuverlässige Aufnahme von Cyclosporin).
Sibutramine kann zu einer leichten Erhöhung des Blutdruckes (um 1-3 mmHg) und der Herzfrequenz (+ 5/min) führen. Deshalb sollte das Medikament bei schlecht kontrollierter Hypertonie nicht eingesetzt werden. ZNS-Symptome (Insomnie, Kopfschmerzen), Konstipation und Mundtrockenheit finden sich ebenfalls relativ häufig. Allerdings sind die Nebenwirkungen individuell verschieden und nicht streng dosisabhängig. Daten über mögliche Nebenwirkungen an der Herzklappe (wie sie von vorgängigen Molekülen aus derselben Stoffklasse bekannt sind) konnten bis anhin nicht dokumentiert werden.
Wichtig scheint mir zu erwähnen, dass die oben angeführte hohe Dropout Rate in den Studien meist durch enttäuschte Patienten (Medikament ohne Effekt) und nicht durch Nebenwirkungen verursacht wurde. Diese waren (mit Ausnahme der gastrointestinalen Beschwerden für Orlistat und der Konstipation und Mundtrockenheit für Sibutramine meist nicht signifikant verschieden in der jeweiligen Placebogruppe verglichen mit der Verum-Gruppe.

Welche Dosierung wird empfohlen?
Orlistat: Eine Tablette à 120 mg vor jeder fetthaltigen Mahlzeit.
Sibutramine: 10 mg vor, während oder nach dem Frühstück für 4 Wochen. Falls die Körpergewichtsabnahme <2kg beträgt, Erhöhung der Dosis auf 15 mg. Bei Adoleszenten 10 mg.
Die max. Gewichtsabnahme erfolgt in den ersten 6 Monaten, nachher stabilisiert sich das Körpergewicht.

Was bedeutet die Körpergewichtsabnahme in Bezug auf die kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität ?
Für beide Moleküle existieren keine Studien mit harten Endpunkten (i.e. kardiovaskuläre Mortalität). Der mögliche Benefit einer körpergewichtssenkenden Therapie muss deshalb indirekt über die Verbesserung des Risikoprofils abgeschätzt werden. Solche Berechnungen zeigen, dass eine Reduktion des totalen Cholesterins um 5% bei einer parallele Erhöhung des HDL-C die Mortalität insgesamt um 10-15% verringert. Bei zusätzlicher Senkung des Blutdruckes um 5-10 mmHg kommt noch einmal eine Reduktion der Gesamtmortalität um 10-15% hinzu. Insgesamt kann dann von einer Reduktion der gesamten Mortalität von 20-25% ausgegangen werden. Dabei beträgt die Reduktion der Mortalität durch Herz-Kreislauferkrankungen in etwa 10-15%. Die hier beschriebene Verbesserung des Risikoprofils ist bei einer Körpergewichtsabnahme von ca.10% denkbar.

Fazit

1. Nur unterstützend in Kombination mit Veränderung des „Life-Styles“
2. Orlistat eher im Zusammenhang mit einer „Verhaltenskontrolle“
3. Die Resultate der Studien in verschiedenen Populationen zeigen Körpergewichtsreduktionen zwischen 5-10%
4. Positiver Einfluss wurde dokumentiert in Bezug auf Waist, Glucose, HbA_{1C}, Blutdruck, Lipidprofil und Harnsäure. Eine relative Reduktion der assoziierten Gesamt-Mortalität ist anzunehmen und beträgt im besten Falle 20 - 25% (davon 10-15% CV-Erkrankungen). Endpunktstudien fehlen.

Inkretine – und die Diabetestherapie ist auch schon drin

PD Dr. med. P. Wiesli, Kantonsspital Frauenfeld

Inkretine sind ein neuer Fokus in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Inkretin-Mimetika sind primär Antidiabetika (im Gegensatz zu anderen an dieser Fortbildung besprochenen Behandlungen), welche einen günstigen Effekt auf das Körpergewicht haben. Zu den natürlichen Inkretinen gehören das im Dünndarm gebildete Glucagon like peptide 1 (GLP-1) sowie das Glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP). Inkretine werden nach der Einnahme einer Mahlzeit im Darm freigesetzt und stimulieren glukoseabhängig die Insulinproduktion. GLP-1 ist hauptverantwortlich für den Inkretineffekt. Zusätzlich zur Stimulation der endogenen Insulinsekretion hemmen die Inkretine die Glukagonproduktion der alpha-Zellen, verzögern die Magenentleerung und verstärken das Sättigungsgefühl. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass GLP-1 die Beta-Zell Masse erhöht.

Bei Patienten mit Diabetes Typ-2 sind die postprandialen GLP-1 Konzentrationen vermindert. Die Substitution von GLP-1 führt bei Patienten mit Typ 2 Diabetes zu einer Stimulation der Insulinsekretion sowie einer Hemmung der Glukagonsekretion postprandial und damit zu einer Blutzuckersenkung. Da die Insulinsekretion glukoseabhängig stimuliert wird, kommt es durch die alleinige Behandlung mit Inkretin-Mimetika nicht zu Hypoglykämien. Die Verzögerung der Magenentleerung und das höhere Sättigungsgefühl durch GLP-1-Mimetika bewirken einen günstigen Effekt auf das Gewicht. GLP-1 Mimetika stehen als Medikamente zur Verfügung, welche eine ähnliche Molekülstruktur haben wie GLP-1 (Exenatide oder GLP-1 Analoga) oder den Abbau des natürlichen GLP-1 hemmen (Gliptine).

.

Exenatide (Byetta) und GLP-1 Analoga (Liraglutide)

Exenatide ist ein synthetisch hergestelltes Peptid mit der gleichen Molekülstruktur (ähnlich GLP-1) wie ein im Speichel einer amerikanischen Echseart vorkommendes Peptid (Exendin-4). Die Molekülstruktur von Exenatide gleicht dem menschlichem GLP-1; unterliegt aber nicht dem enzymatischen Abbau durch DPP-4 (siehe unten). Exenatide wird zweimal täglich in einer fixen Dosis (Byetta) oder in Zukunft evt. auch in längeren Abständen (1x wöchentlich: Byetta LAR) subkutan gespritzt. Liraglutide

070562_Inhalt.indd 53 22.5.2007 7:30:02 Uhr

ist ein GLP-1 Analog, welches einmal täglich gespritzt wird. In Studien zeigte sich, dass Exenatide und Liraglutide das HbA1c bei Patienten mit Typ 2 Diabetes in einem Ausmass senken, wie wir es von den bewährten oralen Antidiabetika kennen. Unter der Therapie mit Exenatide und Liraglutide nehmen die Patienten aber im Durchschnitt mehrere Kilogramm Gewicht ab. Als Nebenwirkung kommt es sehr häufig zu Übelkeit (bis fast 50% der Patienten) und anderen gastrointestinalen Symptomen. Die Patienten brechen die Therapie wegen den Nebenwirkungen selten ab und die Verträglichkeit der Medikation wird mit der Dauer der Behandlung besser. Hypoglykämien treten nur in Kombination mit Sulfonylharnstoffen, Insulin oder Gliniden auf. Ein potentielles Problem von Exenatide und Liraglutide ist die mögliche Interaktion mit der Aufnahme anderer Medikamente.

Gliptine (Sitaglitpin und Vildagliptin)

Gliptine sind eine neue Klasse von oralen Antidiabetika, welche das Enzym Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4) hemmen. Gliptine erhöhen durch diesen Mechanismus die Konzentration des körpereigenem GLP-1 und senken so den Blutzucker. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Gliptine in der Wirksamkeit mit anderen oralen Antidiabetika vergleichbar sind. Sitaglipitin (Januvia) und Vildaglitptin (Galvus) werden einmal täglich in einer fixen Dosis eingenommen. Bei einer Clearance < 50 ml/Min muss die Dosis angepasst werden. Die Verträglichkeit der Gliptine ist in den Studien sehr gut, vergleichbar mit Placebo. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind zur Zeit nicht bekannt. Im Gegensatz zu Exenatide oder Liraglutide kommt es bei der Therapie mit den Gliptinen nicht zu einer eigentlichen Gewichtsabnahme. Immerhin sind die Medikamente aber gewichtsneutral - trotz der HbA1c-Senkung. Auch Gliptine führen nur in Kombination mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden oder Insulin zu Hypoglykämien.

Mit den Inkretin-Mimetika steht uns ein neuer und interessanter Therapieansatz für Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verfügung. Welche Patienten für die Behandlung mit Inkretin-Mimetika besonders geeignet und mit welchen anderen Therapien bevorzugt kombiniert werden soll, ist im Moment zu definieren. Das Kosten-Nutzen Verhältnis der Inkretin-Mimetika lässt sich heute noch nicht abschätzen.

070562_Inhalt.indd 54 22.5.2007 7:30:05 Uhr

Schlank und rauchfrei – 2 Fliegen auf einen Schlag mit Rimonabant?

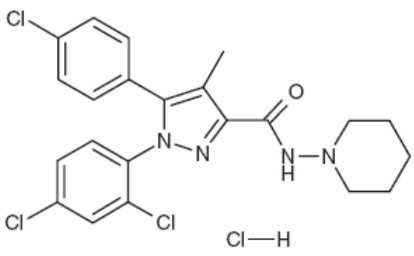
PD Dr. med. Michael Brändle, M.Sc., Fachbereichsleiter Endokrinologie/Diabetologie,
Kantonsspital St.Gallen

1. Einleitung

Das Endocannabinoid-System spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Körpergewichts und der Energiebilanz (1). Endocannabinoide beeinflussen unter anderem das Belohnungsverhalten im mesolimbischen System und verstärken die Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens, welche den Appetit stimuliert (2). Bei Adipositas scheint das Endocannabinoid-Rezeptorsystem CB-1 sowohl im zentralen Nervensystem als auch in der Peripherie überaktiviert zu sein (1,3). Zudem verursacht die Einnahme von Cannabinoiden bei Patienten mit fortgeschrittenem Krebsleiden oder HIV-Erkrankung mit Wasting-Syndrom eine Gewichtszunahme und Appetitstimulation.
Die Hypothese, dass ein Endocannabinoid-Rezeptorantagonist zur Behandlung des Übergewichts eingesetzt werden kann, erscheint somit sinnvoll. Rimonabant ist der erste CB-1-Rezeptorblocker, der in den körpereigenen Cannabinoid-Stoffwechsel eingreift.

2. Pharmakologie

Rimonabant wurde 1994 durch Rinaldi-Carmona und Mitarbeiter synthetisiert und beschrieben (4). Es handelt sich um einen potenten, selektiven CB-1-Blocker mit einer 1000-fach höheren Affinität zum CB-1 Rezeptor als zum CB-2 Rezeptor.



Rimonabant wird hepatisch metabolisiert und via Gallenwege ausgeschieden. Die Halbwertszeit von Rimonabant ist abhängig vom Verteilungsvolumen. Bei adipösen Personen ist die Halbwertszeit deshalb länger (circa 16 Tage) als bei normalgewichtigen Personen (6 – 9 Tage).
Rimonabant blockiert die CB-1 Rezeptoren sowohl im zentralen Nervensystem als auch peripher in der Muskulatur, der Leber und im Fettgewebe. Dadurch nimmt der Appetit und die Nahrungszufuhr ab, die Lipogenese im Fettgewebe und der Leber wird reduziert, die Thermogenese im Skelettmuskel wird verstärkt, die Adiponectin-Konzentration steigt und das cholezystokinin-induzierte Sättigungsgefühl nimmt zu

070562_Inhalt.indd 55 22.5.2007 7:30:06 Uhr

(1,5). Diese Effekte beeinflussen das Körpergewicht inklusive Bauchumfang, die Cholesterin- und Triglyceridwerte, den Blutdruck und die Glukosewerte vorteilhaft. Die übliche Dosierung beträgt 20 mg pro Tag als Einmalgabe. Das Medikament wird von der Firma Sanofi-Aventis unter dem Namen Acomplia® verkauft. Acomplia® wird von der obligatorischen Krankenversicherung für die Behandlung übergewichtiger Patienten mit Typ 2 Diabetes (BMI ≥ 28 kg/m^2), die gleichzeitig mit mindestens einem oralen Antidiabetikum behandelt werden, rückerstattet. Acomplia® wird ebenfalls für die Behandlung adipöser Patienten mit einem BMI ≥ 35 kg/m^2 rückerstattet.

3. Wirksamkeit von Rimonabant auf Körpergewicht und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Insgesamt fünf grosse, randomisierte, kontrollierte, doppel-blinde Studien mit Rimonabant verglichen mit Placebo wurden in den letzten Jahren publiziert oder präsentiert. Bei vier dieser Studien handelte es sich um die sogenannten RIO Studien (Rimonabant In Obesity) der Firma Sanofi-Aventis, in denen 20 mg Rimonabant, 5 mg Rimonabant oder Placebo über 12-24 Monate verglichen wurde (RIO-Europe, RIO-Lipids, RIO-North America und RIO-Diabetes) (6-9). Insgesamt wurden bei den RIO-Studien mehr als 6600 adipöse Personen (BMI $\geq$ 30 kg/m^2) oder übergewichtige Teilnehmer (BMI $\geq$ 27 kg/m^2) mit Dyslipidämie (vor allem erhöhte Triglyceridwerte oder tiefe HDL-Cholesterinwerte), Diabetes mellitus Typ 2 oder arterieller Hypertonie eingeschlossen. Frauen im mittleren Alter wurden am häufigsten eingeschlossen. Die Einschlusskriterien waren selektiv und beschränkten sich auf Personen ohne Begleiterkrankungen, die zudem eine gute Medikamenten-Compliance aufwiesen. Dennoch betrug die Dropout-Rate nach 1 Jahr circa 40% der gesamten Studienpopulation. Die Resultate der RIO-Studien sind in der Tabelle 1 dargestellt.

In den gepoolten Analysen ergaben sich positive, dosisabhängige Ergebnisse für die Wirksamkeit von Rimonabant. Im Vergleich zu Placebo war die Gewichtsreduktion nach einem Jahr unter 20 mg Rimonabant um 4,6 kg höher (95% CI –4,3 bis –5.0 kg) (10). Parallel dazu nahm der Bauchumfang ab. Die Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte verbesserten sich signifikant, wohingegen die LDL-Cholesterinwerte unverändert blieben. Die Blutdruckwerte lagen mit 20 mg Rimonabant systolisch um 2 und diastolisch um 1 mmHg tiefer als in der Placebo-Gruppe. In der RIO-Diabetes Studie sank der HbA1c-Wert sank um 0.7% im Vergleich zur Placebo Gruppe. Für 5 mg Rimonabant war die Gewichtsabnahme deutlich geringer (Differenz 1,3 kg); signifikante Änderungen der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigten sich mit 5 mg Rimonabant nicht.

Zu Auswirkungen auf die Lebensqualität wurden bisher keine Ergebnisse vorgestellt. Resultate zur kardiovaskulären Morbidität oder Mortalitätsdaten wurden bis jetzt ebenfalls nicht präsentiert; einige grosse laufende Studien werden klinische Endpunkte wie Anzahl Myokardinfarkte, Schlaganfälle oder kardiovaskuläre Todesfälle untersuchen (z.B. CRESCENDO).

Tabelle 1: Resultate der RIO-Studien

RIO-Studie	Studien-kollektiv	Follow-up	untersuchte Endpunkte	Intervention	Endergebnisse (20 mg Rimonabant vs. Placebo)
RIO-Europe (7)	1507 adipöse oder übergewichtige Personen mit Dyslipidämie (61%) und Hypertonie (41%)	**61%**	***primär:*** Körpergewicht, ***sekundär****:* metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Placebo (n = 305), 5 mg (n = 603), 20 mg (n = 599) Rimonabant	Gewicht – 4.8 kg (–3.9 bis –5.7kg) Bauchumfang – 4.1 cm (–3.1 bis –5.1) HDL-Cholesterol ⇑, Triglyceride ⇓, Pat. mit metabolischem Syndrom ⇓
RIO-Lipids (6)	1036 Patienten mit unbehandelter Dyslipidämie, BMI 27 - 40kg/m^2	**62%**	***primär*: Körpergewicht *sekundär*:metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Placebo (n = 342), 5mg (n = 345), 20mg Rimonabant (n = 346)	Gewicht – 5.4 kg (–4.6 bis –6.2 kg) Bauchumfang – 4.7 cm (–3.7 bis –5.7) HDL-Cholesterol ⇑, Triglyceride ⇓ , kleine, atherogene LDL-Partikel ⇓, große, weniger atherogene LDL-Partikel ⇑,Adiponectin ⇑, Leptin ⇓, CRP ⇓, Insulinresistenz ⇓, Patienten mit metabolischem Syndrom ⇓
RIO-North America (8)	3040 adipöse oder übergewichtige Personen mit Dyslipidämie (63%) und Hypertonie (30%)	**53%**	***primär****:* Körpergewicht nach 1 Jahr & Gewichtszunahme im 2. Jahr ***sekundär***: metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren	2-jährig täglich Placebo, 5mg, 20mg Rimonabant; nach 1Jahr erneut Randomisierung auf Fortsetzung oder Aussetzen der Therapie	Gewicht – 4.7 kg (–4.1 bis –5.4 kg) Bauchumfang – 3.6 cm (–2.9 bis –4.3) HDL-Cholesterol ⇑, Triglyceride ⇓, Insulinresistenz ⇓, Patienten mit metabolischem Syndrom ⇓ ***nach 2 Jahren:*** 2 Jahre Rimonabant stabile Ergebnisse; 1. Jahr Rimonabant und 2. Jahr Placebo führt zur Verschlechterung der Parameter auf das Niveau der Placebogruppe
RIO-Diabetes (9)	1047 adipöse oder übergewichtige Personen mit Typ-2-Diabetes und Metformin oder SH-stoffe	**66%**	***primär:*** Körpergewicht und Bauchumfang; ***sekundär:*** HbA1c-Wert und andere metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren	1-jährig täglich Placebo (n = 348), 5 mg (n = 358) bzw. 20 mg (n = 339) Rimonabant	Gewicht – 3.9 kg (–3.2 bis –4.6 kg) Bauchumfang – 3.3 cm (–2.4 bis –4.1) HbA1c-Wert – 0,7 % (p<0.001) HDL-Cholesterol ⇑, Triglyceride ⇓, Pat. mit metabolischem Syndrom ⇓

Die SERENADE-Studie untersuchte den Effekt von Rimonabant bei Patienten mit kürzlich diagnostiziertem, 'drug-naiven' Diabetes mellitus Typ 2. Nach 6 Monaten Behandlung sank der HbA1c-Wert in der Rimonabant-Gruppe um 0.8% und in der Placebo-Gruppe um 0.3%. 51% in der Rimonabant-Gruppe und 35% in der Placebo-Gruppe erreichten einen HbA1c-Wert unter 7% (11).

4. Rimonabant und Rauchstopp

Aus der Überlegung, dass Rimonabant das Belohnungsverhalten im mesolimbischen System beeinflusst, wird Rimonabant als unterstützendes Medikament beim Rauchstopp in verschiedenen Studien getestet. In den sogenannten STRATUS-Studien (**ST**udies with **R**imonabant **A**nd **T**obacco **US**e) wurde der Effekt von Rimonabant auf den Rauchstopp im Vergleich zu Placebo untersucht. In der amerikanischen STRATUS-Studie wurde nach 10-wöchiger Behandlung mit 20 mg Rimonabant pro Tag (2 Wochen bevor Rauchstopp erfolgte und während der ersten 8 Woche nach Beginn des Rauchstopp) eine signifikant höhere Nikotinabstinenz-Rate (27.6%) beobachtet als in der Placebo-Gruppe (16.1%) (12). Im Gegensatz zu den US-amerikanischen Resultaten wurde in der europäischen STRATUS-Studie keine signifikant höhere Nikotinabstinenz mit Rimonabant (24%) im Vergleich zu Placebo (20%) erreicht (13). In der dritten und grössten Studie (STRATUS-Worldwide) wurde die anhaltende Nikotinabstinenz über 1 Jahr untersucht. Unter 20

mg Rimonabant blieben signifikant mehr Personen nikotinabstinent (ca. 42%) als unter Placebo (ca.32%) (13). Die Einnahme von 5 mg Rimonabant beeinflusste den Rauchstopp im Vergleich zu Placebo nicht. Die STRATUS-Studienresultate wurden bis jetzt erst an Kongressen präsentiert (12,13), eine Publikation ist bis anhin noch nicht erfolgt. Weiter muss erwähnt werden, dass Rimonabant bis jetzt in keinem Land als unterstützendes Medikament für den Rauchstopp zugelassen ist.

5. Nebenwirkungen

Bisher wird Rimonabant auf der Basis der vier RIO-Studien als recht gut verträglich eingestuft. Die Häufigkeit aller Nebenwirkungen von Rimonabant war nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Placebo. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Nausea, Schwindel, Diarrhoe und Schlaflosigkeit (5). Es ist jedoch zu betonen, dass unter 20 mg Rimonabant signifikant häufiger ernsthafte Nebenwirkungen beobachtet wurden. Besonders sind hier Depressionen zu erwähnen. Die Abbruchrate aufgrund von psychiatrischen Störungen lag bei 6-7% aller Personen, die mit Rimonabant behandelt wurden. Diese Abbruchrate war um 2 – 5% höher als in der Placebogruppe (10). Aussagen über Nebenwirkungen in der Langzeittherapie mit Rimonabant sind aktuell nicht vorhanden. In den RIO-Studien wurden keine Personen mit psychiatrischen Grunderkrankungen oder depressiven Zuständen eingeschlossen. Deshalb ist die beobachtete Häufung von Depressionen bereits in klinischen Studien kritisch zu beurteilen und Vorsicht ist geboten, wenn das Medikament für die Langzeittherapie bei nicht vor-selektionierten Patienten eingesetzt wird.

6. Stellenwert in der Praxis

Eine einjährige Behandlung mit 20 mg Rimonabant pro Tag reduziert das Körpergewicht um circa 5 kg, verbessert das Lipidprofil, senkt den Blutdruck diskret und verbessert die Blutzuckerkontrolle. Das kardiovaskuläre Risikoprofil bessert sich insgesamt signifikant. Zusammengefasst kann festgehalten werden, dass Rimonabant eine effektive und attraktive Behandlungsmöglichkeit bei Adipositas und bei adipösen Personen mit einem Diabetes mellitus Typ 2 darstellt.

Trotz dieser positiven Resultate ist eine gewisse Vorsicht gegenüber einer unkritischen Verschreibung von Rimonabant aus folgenden Gründen gegeben:
1. Die Studienresultate weisen aufgrund der hohen Dropout-Rate (bis 40%) gewisse methodologische Defizite auf, die zu einem Bias führen können (10).
2. Nach Absetzen des Medikaments kann die nach 1 Jahr erreichte Gewichtsreduktion im weiteren Verlauf nicht aufrecht erhalten werden.
3. Die beobachtete Häufung von Depressionen ist kritisch zu beurteilen und Patienten mit bekannten psychiatrischen Erkrankungen sollten vorerst nicht mit Rimonabant behandelt werden.
4. Noch gibt es keine direkten Vergleiche mit anderen medikamentösen oder nicht-medikamentösen Massnahmen zur Gewichtsreduktion.
5. Bisher sind nur Resultate von Studien vorhanden, die vom Hersteller finanziert wurden. Ein möglicher Interessenskonflikt könnte im schlimmsten Fall die Studienresultate beeinflussen.
6. Die Langzeit-Effekte von Rimonabant auf Adipositas, kardiovaskuläre Ereignisse, Lebensqualität und Mortalität sind aktuell **nicht** bekannt.

Aus diesem Grund sind weitere qualitativ hochstehende Studien notwendig, um die Wirkung und Sicherheit von Rimonabant über längere Zeit beurteilen zu können.

Allgemein gilt, dass eine medikamentöse Adipositas-Therapie immer zusammen mit nicht-pharmakologischen Interventionen geplant und durchgeführt werden soll. Ein besonderes Augenmerk sollte vor allem auch auf die Adipositas-Prävention bei nicht-adipösen Personen gerichtet werden.

Literatur:

1. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. Endocr Rev. 2006 Feb;27(1):73-100.
2. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. Nat Neurosci. 2005 May;8(5):585-9
3. Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M, Gorzelniak K, Janke J, Batkai S, Pacher P, Harvey-White J, Luft FC, Sharma AM, Jordan J. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. Diabetes. 2005 Oct;54(10):2838-43.
4. Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M, Shire D, Calandra B, Congy C, Martinez S, Maruani J, Neliat G, Caput D, et al. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. FEBS Lett. 1994 Aug 22;350(2-3):240-4
5. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. Lancet. 2007 Jan 6;369(9555):71-7
6. Despres JP, Golay A, Sjostrom L for the Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Eff ects of rimonabant on metabolic risk factors in over weight patients with dyslipidemia. N Engl J Med 2005; 353: 2121–34.
7.Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, for the RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europestudy. Lancet 2005; 365: 1389–97.
8. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, for the RIO-North America Study Group. Eff ect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. JAMA 2006; 295: 761–75.
9. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, RIODiabetes Study Group. Effi cacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes. Lancet 2006; 368:1160–72.
10. Curioni C, André C. Rimonabant for overweight or obesity. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;(4):CD006162.
11. Iranmanesh A., Rosenstock J., Hollander P on behalf of the SERENADE Study group. SERENEADE: Rimonabant monotherapy for treatment of multiple cardiometabolic risk factors in treatment-naive patients with type 2 diabetes. Diabetic Medicine 2006; Vol. 23: Suppl.4, 266.
12. Anthenelli RM, Despres JP. 2004. Effects of rimonabant in the reduction of major cardiovascular risk factors. Results from the STRATUS-US trial (smoking cessation in smokers motivated to quit). Presented at Am. College Cardiol. 53rd Annu. Sci. Session, Rapid News Summaries, New Orleans, LA
13. Anthenelli RM. 2005. Rimonabant in smoking abstinence: the STRATUS-program. Presented at Proc. 11 Annu. Meet. Soc. Res. Nicotine Tobacco, Prague, Czech Rep.

Der 29. Winterthurer Fortbildungskurs wird vollumfänglich durch die folgenden Sponsorfirmen finanziert:

ABBOTT AG, Baar
ABBOTT Diabetes Care, Baar
ASTRA ZENECA AG, Zug
BAYER Health Care, Pharma und Diagnostika, Zürich
BIOFORCE AG, Roggwil
ELI LILLY (Suisse) S. A., Vernier
ESSEX Chemie AG, Luzern
GLAXO SMITH KLINE AG, Münchenbuchsee
IBSA Institut Biochemique S. A., Lugano
ILAMED AG, Frauenfeld + Winterthur
MEPHA Pharma AG, Aesch BL
MERCK Schweiz AG, Dietikon
MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET AG, Glattbrugg
NOVARTIS Consumer Health (Schweiz) AG, Bern
NOVARTIS Pharma (Schweiz) AG, Bern
NOVO NORDISK Pharma AG, Küsnacht-Zürich
PERMAMED AG, Therwil
PFIZER AG, Zürich
ROCHE Diagnostics (Schweiz) AG, Rotkreuz
ROCHE Pharma (Schweiz) AG, Reinach/BL
SANOFI - AVENTIS Pharma (Schweiz) AG, Meyrin
SERVIER (Suisse) S. A., Meyrin
TAKEDA Pharma AG, Lachen
VIOLLIER Winterthur AG, Winterthur

Den oben genannten Firmen möchten wir von Herzen danken, dass Sie immer bereit sind, die ärztliche Fortbildung zu unterstützen.

Wissenschaftliche Leitung: Dr. med. D. Kappeler

Der nächste 30. Fortbildungskurs findet statt:
Donnerstag, den 05.06.2008
Thema: Schilddrüse

070562_Inhalt.indd 60 22.5.2007 7:30:13 Uhr

Referentenverzeichnis

PD Dr. Kurt Laederach-Hofmann, MD
Obesity, Autonomic & Eating Disorders
Universität Bern
Inselspital
Murtenstrasse 21
3010 Bern Kurt.Laederach@insel.ch

PD Dr. med. Emanuel Christ, MD, PhD
Endokrinologie
Universitätsspital Bern
Inselspital
3010 Bern
emanuel.christ@insel.ch

Dr. med. Reinhard Imoberdorf
Co-Chefarzt
Medizinische Klinik
Kantonsspital
Brauerstrasse 15 / Postfach 834
8401 Winterthur r.imoberdorf@ksw.ch

Frau PD Dr. med. Mirjam Christ-Crain, MD
Abteilung für Endokrinologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
4031 Basel christmj@bluewin.ch

PD Dr. med. Kaspar Berneis
FMH Innere Medizin & Endokrinologie
Leiter klinische Ernährung
Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie und klinische Ernährung
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich Kaspar.Berneis@usz.ch

Dr. med. Bruno Knöpfli
FMH Pädiatrie/Sportmedizin/Pneumologie
Chefarzt & Direktor
Alpine Kinderklinik
Scalettastrasse 5
7270 Davos Platz GR chefarzt@kinderklinik-davos.ch

PD Dr. med. Bernd Schultes
Adipositas-Zentrum
St. Gallen Rorschach
Klinik für Chirurgie
Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen AdipositasZentrum@kssg.ch

070562_Inhalt.indd 61 22.5.2007 7:30:15 Uhr

Frau Dr. med. Jardena Puder
Abt. Endokrinologie/Diabetologie
und klinische Ernährung
Departement of Medizin
BH 19-709
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
1011 Lausanne Jardena.Puder@chuv.ch

Prof. Dr. med. Paolo Suter
Leitender Arzt
Medizinische Poliklinik
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich paolo.suter@usz.ch

Dr. med. Frank Achermann
Weggisgasse 40 / Postfach
6000 Luzern 5 diabetes@swissonline.ch

PD Dr. med. Peter Wiesli
Endokrinologie
Kantonsspital Frauenfeld
8500 Frauenfeld peter.wiesli@stgag.ch

PD Dr. med. Michael Brändle, M.Sc.
Fachbereichsleiter
Fachbereich Endokrinologie / Diabetologie
Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen Michael.Braendle@kssg.ch

Prof. Dr. med. Paul Dubach
Leitender Arzt Kardiologie
Rätisches Kantons –und Regionalspital
Loëstrasse 170
7000 Chur paul.dubach@scag.gr.ch

070562_Inhalt.indd 62 22.5.2007 7:30:17 Uhr

070562_Inhalt.indd 64 22.5.2007 7:30:19 Uhr