Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin *95(2008), 5–21*

Gisela Jacobasch

Übergewicht und Fettsucht: gesundheitliche und ökonomische Konsequenzen

Vortrag in der Klasse für Naturwissenschaften am 13. September 2007

Das Thema soll verdeutlichen, dass die weltweite Zunahme von Übergewicht und Fettsucht eine gesamtgesellschaftliche Dimension mit großen gesundheitlichen und ökonomischen Konsequenzen erreicht hat. Seit 1980 ist die Epidemie der Fettsucht durch epidemiologische Studien eindeutig belegt. Aus diesem Grunde wurden hohe finanzielle Mittel in die Grundlagen- und angewandte Forschung investiert, und es begann ein Wettlauf von Pharmakonzernen in der Entwicklung Gewinn versprechender Medikamente zur medizinischen Behandlung von übergewichtigen Menschen. Im Gegensatz dazu sind die Bemühungen zur Durchsetzung von wirksamen Maßnahmen zur Prävention wesentlich geringer und in den öffentlichen Medien insbesondere in Deutschland wird die Problematik eher heruntergespielt. Weit mehr Initiativen werden z. B. von Finnland und Frankreich unternommen, um die Ursachen der Epidemie ernsthaft zu bekämpfen.

Abb. 1 zeigt die von der WHO errechneten durchschnittlichen Gewichtsverteilungen und ihre Veränderungen im Zeitraum von 1960 bis 2040 auf der Grundlage des Body Mass Index. Der BMI setzt sich zusammen aus dem Gewicht des Menschen, gemessen in kg geteilt durch das Quadrat seiner Größe, gemessen in Meter. Der BMI, der seit den 1981 für vergleichende Untersuchungen angewandt wird, wurde in der Zwischenzeit auch geschlechtsspezifisch und altersabhängig normiert. Für Erwachsene werden BMI-Werte von 18,5–24,9 empfohlen. 1960 erreichten nur wenige Menschen diese Obergrenze, viele waren dagegen auf grund von Hungersnöten untergewichtig. 2000 hatte sich die Situation stark verändert. Mehr als die Hälfte der Menschen war bereits übergewichtig und ein Anteil von etwa 400 Millionen sogar fettsüchtig. Die Hochrechnung für 2040 weist aus, dass zu diesem Zeitpunkt die Hälfte aller Menschen fettsüchtig sein wird und nur noch 20% dem BMI-Normbereich entsprechen werden.

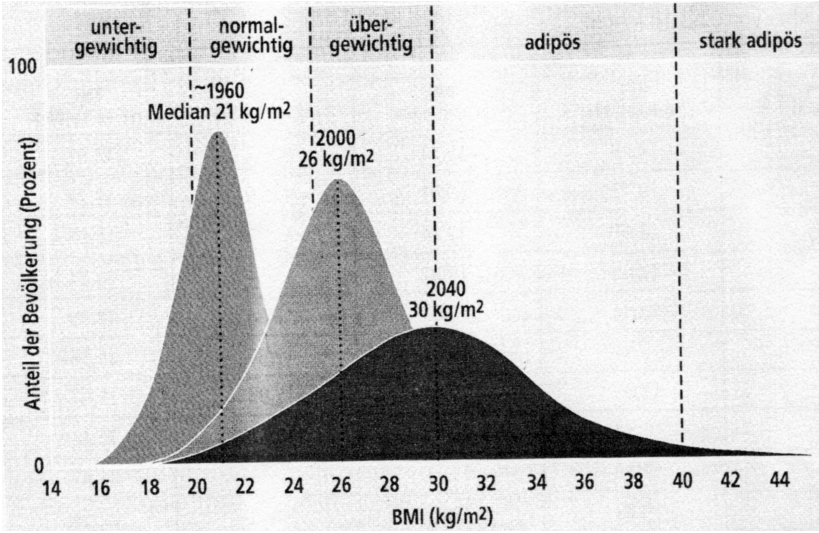


Abb. 1: Veränderungen der prozentualen Gewichtsverteilung bei Menschen im Zeitraum von 1960–2040

Bereiche	**BMI (kg/m^2)**
Normgewicht	18,5–24,9
Übergewicht	25,0–29,9
Adipositas Grad I	30,0–34,9
Adipositas Grad II	35,0–39,9
Extreme Adipositas Grad III	>40,0

Quelle: Richtlinien der WHO (1998)

Tab. 1: Klassifizierung der Body-Mass-Index-Bereiche

Von der WHO wurde auch eine Klassifikation der Adipositas vorgenommen (Tab. 1). Die Festlegung von BMI-Bereichen für Übergewicht und 3 Schweregrade der Adipositas wird nicht nur zur Verfolgung der Entwicklung der Fettsuchtepidemie genutzt sondern ist auch hilfreich zur Einschätzung von Krankheitsrisiken und bei therapeutischen Entscheidungen. Die meisten Menschen mit einer extremen Adipositas, die bei BMI-Werten von 40 beginnt, leben derzeit in den USA, wo auch die Ursachen für die Epidemie ent-

standen. Die Prävalenz der Adipositas nahm in den USA seit 1960 kontinuierlich zu. Seit den 80ger Jahre hat sich die Zunahme signifikant beschleunigt. Im Gegensatz zu Europa ist in den USA die Prävalenz der Fettsucht bei Frauen stärker als bei Männern ausgeprägt. Obwohl genetische Faktoren im Energieverbrauch des Menschen eine Rolle spielen, ist die deutlich höhere Adipositasprävalenz bei schwarzen und mexikanischen Amerikanern vorrangig auf soziale Unterschiede zurückzuführen. Einen Armutstrend belegen auch Statistiken aus anderen Ländern. Aus der altersabhängigen Verteilung von Übergewicht und Adipositas in EU-Ländern zeichnet sich eine besonders deutliche Zunahme des Körperfettes bei den 25-44 Jährigen ab (Tab. 2). Gewichtszunahmen in dieser Altersklasse sind von besonderer gesundheitspolitischer Relevanz; denn sie steigern die Risiken zur Entwicklung Adipositas-assoziierter Erkrankungen am stärksten. Bei einer Gewichtszunahme von 2-3 kg steigt das Risiko an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Normgewicht um 25%, bei 12 kg um 50% an. Dieses Diabetesrisiko bleibt auch bestehen, wenn in den nachfolgenden Jahren eine Gewichtsabnahme erreicht wird. Das Risiko an Diabetes zu erkranken, ist wesentlich geringer, wenn eine entsprechende Gewichtszunahme erst zwischen dem 45. und 66. Lebensjahr auftritt.

Alter	**16–24 Jahre**		**25–44 Jahre**		**45–66 Jahre**	
Geschlecht	**männl.**	**weibl.**	**männl.**	**weibl.**	**männl.**	**weibl.**
Übergewicht	22,7	16,0	45,5	7,8	62,3	40,4
Adipositas	5,4	3,0	29,7	9,1	13,8	10,6

Quelle: I. Elmadfa, E. Weichselbaum (Eds.): European Nutrition and Health Report, Karger-Verlag (2004)

Tab. 2: Prävalenz (%) von Übergewicht und Adipositas in der EU 1990–2002

Ursachen für die Fettsuchtepidemie

Sie sind eng mit den Namen Mc Donald‘s, Burger King, Kentucky Fried Chicken, Pizza Hut und Coca Cola verbunden. In den vergangenen 30 Jahren drang die von diesen Firmen initiierte Fastfood Industrie, die durch ein Angebot von energiereichen Nahrungsmitteln charakterisiert ist, nicht nur in jeden Winkel der amerikanischen Gesellschaft vor sondern breitete sich aggressiv auf der ganzen Welt aus. Es sind global agierende Riesengeschäfte, die die Gesundheit der Menschen und die Lebensbedingungen im umfassendsten Maße verändern. 1968 betrieb z. B. Mc Donald´s erst 1000 Restaurants,

heute hat das Unternehmen > 30000 Filialen bzw. Franchisenehmer und in jedem Jahr kommen >2000 dazu. Die Fastfoodgiganten unterhalten aber nicht nur weltweit unzählige Restaurants sondern sind auch in Tankstellen, Sportstätten, Flughäfen, Schulen, Universitäten, Tiergärten und Krankenhäuser vorgedrungen. Die Ausgaben von Amerikanern für Fastfood stiegen im Zeitraum von 1970-2000 von 6 Milliarden auf über 110 Milliarden Dollar an. Weltweit kaufen mindesten eine Milliarde Menschen jeden Tag Fastfood. Die Unternehmen besitzen weltweit die meisten Immobilien im Einzelhandel und verdienen mit deren Vermietung mehr als mit dem Verkauf von Speisen. Die Ausbreitung der Unternehmen ist mit einem unvorstellbar hohen finanziellen Aufwand für Reklamen und Marketing verbunden. Unterstützt von Regierungsbeschlüssen, vorbereitet von Lobbyisten, konnten sich die Fastfoodketten mit der Lebensmittelindustrie verzahnen und die Kontrolle über die amerikanische Landwirtschaft erlangen, d. h. den Rohstoffmarkt an Pflanzen und Fleisch. Aber auch die Spielzeug- und Bekleidungsindustrie unterliegt maßgeblich den Anforderungen der Fastfoodketten. Der amerikanische Journalist E. Schlosser, der diese Thematik gründlich rechergiert und beschrieben hat, schätzt ein, dass sich in den letzten 40 Jahren die Nahrungsmittel stärker verändert haben als in den vorangegangenen 40000 Jahren.

Besonders kritisch hervorzuheben ist, dass in den letzten 25 Jahren Methoden von der Fastfood- und Aromenindustrie entwickelt wurden, die 5-8 jährige Kinder als Zielgruppe haben. In diesem Alter erfolgen die Prägung des Geschmackes und damit die der Essgewohnheiten, die im Leben beibehalten werden. Auf diese Weise wird erreicht, Kinder an Fastfoodeinrichtungen zu binden. Sie sind Kunden, die ein bleibendes einträgliches Geschäft für über 65 Jahre versprechen. Bereits jetzt besuchen > 90% aller Kinder einmal im Monat Mc Donald`s. Die Gewinne der Fastfoodketten werden auf Kosten der Gesellschaft gemacht. Die jährlichen Kosten, die aus der Fettleibigkeit resultieren, sind heute bereits mehr als doppelt so hoch wie die Gesamteinnahmen der Fastfoodindustrie. 2002 gaben die USA 92 Milliarden und Großbritannien 50 Milliarden Dollar für die Therapie von Erkrankungen aus, die mit einem Übergewicht assoziiert sind. Die Zahlen für Deutschland sollten denen Großbritanniens entsprechen.

Woran sind die veränderten Essgewohnheiten zu erkennen? Es wird seltener zuhause Essen zubereitet. Stattdessen werden entweder ein Fastfoodrestaurant aufgesucht oder Fertiggerichte und Softdrinks gekauft. Diese Speisen sind durch einen hohen Energiegehalt gekennzeichnet und weisen Zusätze von Fruchtsirup auf, die toxische Konzentrationen erreichen. Diese

Essgewohnheiten werden durch den Rückgang an Kantinen- und Schulessen sowie gezielte Reklamen kontinuierlich verstärkt.

Wann entsteht Übergewicht? Immer dann, wenn die Energiezufuhr in Form von Nahrungsmitteln größer ist als der Energieverbrauch durch den Organismus, d. h. die Energiebilanz nicht mehr ausgeglichen werden kann. Das bedeutet, dass außer den veränderten Ernährungsgewohnheiten auch verminderte körperliche Belastungen und soziale Faktoren eine Rolle spielen. Schul- und Freizeitsport haben abgenommen, der Zugang zu Sportstätten ist eingeschränkt, im täglichen Leben dominiert Bewegungsarmut und zunehmend mehr Zeit wird am Computer und Fernseher verbracht.

Nicht nur aus den Erhebungen in den USA sondern auch aus Analysen in EU- und Entwicklungsländern geht eindeutig hervor, dass das Fettsuchtrisiko bei Einkommens schwachen Familien höher als bei reichen ist.

Klinische Auswirkungen des Übergewichtes

Adipositas ist als eine chronische multifaktorielle Stoffwechselstörung einzuschätzen, bei der es durch die Fettakkumulation zu zahlreichen medizinischen, psychischen, sozialen und ökonomischen Begleiterscheinungen kommt, deren Ursachen sich beseitigen lassen, wenn Präventions- und Interventionsmaßnahmen bereits in Kindergärten und Grundschulen zum Tragen kommen. Diese Forderung ergibt sich allein aus der Tatsache, dass das Übergewicht bei Kindern schneller zunimmt als die Prognose erwarten ließ und klinische Manifestationen um so schwerwiegender sind, je früher überschüssiges Fett angesetzt wird. Nach den von der International Obesity Task Force veröffentlichten Zahlen waren 2004 bereits 25% aller Schulkinder in Europa übergewichtig.

Übergewicht verkürzt die Lebenserwartung um 8–10 Jahre. Eine Zunahme des Körpergewichtes um 20–30% verkürzt die Lebenserwartung drastischer als ein ebenso großer Gewichtsverlust. Eine Gewichtszunahme von 25% erhöht die vorzeitige Todesrate auf 50%.

Welche Krankheitsbilder sind vorrangig mit einer Adipositas assoziiert? Sie ist für 70% aller Fälle an Diabetes mellitus Typ 2 verantwortlich. Das erklärt die Verdopplung der Prävalenz für den Diabetes in den letzten 10 Jahren. 40% der Durchblutungsstörungen am Herzen und der damit verbundenen kardiovaskulären Erkrankungen werden durch Übergewicht bedingt. Eine weitere klinische Folge ist die Zunahme der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung.

Tumorerkrankungen

Mindestens 30% aller Tumorerkrankungen sind ursächlich auf eine Adipositas zurückzuführen. Dabei handelt es sich vorrangig um Malignome im Ösophagus, Kolon, Rektum und Pankreas. Auch 58% der Prostatatumore und 73% der Mammakarzinome sowie Malignome im Endometrium und in der Gallenblase sind Folgen des Übergewichtes. Deutschland liegt bei Tumorerkrankungen über dem Durchschnitt der EU-Länder, kolorektale Karzinome treten sogar am häufigsten in Ungarn und Deutschland auf (Tab. 3). Wesentlich positiver ist die Situation in Finnland einzuschätzen, wo seit vielen Jahren eine gezielte Prävention gegen Übergewicht durchgeführt wird.

	Tumorinzidenz		Mortalität			
			Malignome		Herzkreislauferkrankungen	
Land	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
EU-Durchschnitt	**461**	**393**	**282**	**215**	**437**	**484**
Ungarn	577	473	388	274	706	744
Deutschland	502	440	272	248	440	596
Spanien	437	414	282	163	316	363
Finnland	390	377	215	178	413	446
Frankreich	517	357	307	189	280	313

Tab. 3: Mortalität und Inzidenz von Malignomen und Herzkreislauferkrankungen in Ländern der EU 2004

Hyperglykämie und Diabetes mellitus Typ 2 sind die Folge einer Hyperinsulinämie. Unter diesen Bedingungen erhöht sich das Risiko zur Entwicklung von kolorektalen Tumoren um 90% und das von Pankreaskarzinomen um 50%. Bei Patienten, die über 20 Jahre eine Hyperglykämie aufweisen, besteht eine enge positive Korrelation zwischen dem Blutzuckerspiegel und dem Pankreaskarzinom.

Warum erkranken Diabetiker häufiger an einem kolorektalen Karzinom? Insulin verfügt über wachstumsfördernde Eigenschaften und steigert außerdem die Konzentration eines insulinähnlichen Wachstumsfaktors, der als IGF 1 (insulin like growth factor 1) bezeichnet wird. Ist die Insulinkonzentration hoch, wird die Konzentration der Wachstumshormonrezeptoren in den Hepa-

tozyten erhöht und vermehrt IGF 1 freigesetzt. Kolonkarzinomzellen verfügen sowohl über Rezeptoren für Insulin als auch für IGF 1, wodurch ihr Wachstum zu steigern ist. Diese Interpretation wird durch die Tatsache unterstützt, dass durch den Zusatz eines Bindungsproteins für IGF 1 das Tumorwachstum *in vitro* unterdrückt wird.

Prostatakarzinome sind in bezug auf ihr aggressives Potential als heterogen einzuschätzen. Außer dem biologischen Alter und der Abnahme der Androgene spielt in ihrer Pathogenese Übergewicht eine wichtige Rolle. Zum einen üben erhöhte Spiegel an Insulin und IGF 1 und zum anderen ein Peptidhormon, das vorrangig von Fettzellen gebildet und freigesetzt wird, einen signifikanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf aus. Das Hormon heißt Leptin, sein Name leitet sich von dem griechischen Wort für dünn ab. Die Todesrate bei Tumoren der Prostata ist bei einem BMI von 35 im Vergleich zu einem gleichaltrigen Mann mit einem normalen BMI um 34% erhöht. Mit dem Anstieg des Leptinspiegels im Blut, der bei einer Zunahme des Körpergewichtes auftritt, nimmt die Schwere des Erkrankungsverlaufes zu.

Das Risiko bei übergewichtigen Frauen in der Postmenopause an einem Brustkarzinom zu erkranken, ist auf eine erhöhte Konzentration an Estradiol im Serum zurückzuführen. Das Risiko für Tumore im Endometrium korreliert ebenso wie bei vielen anderen Karzinomen negativ zur Konzentration des Peptidhormons Adiponektin. Der Adiponektinspiegel im Plasma sinkt auch parallel zum Gewichtsanstieg.

Metabolisches Syndrom

Das Metabolische Syndrom repräsentiert ein heterogenes Cluster von Hypertonie und Stoffwechselstörungen, die eng miteinander assoziiert sind und zu erhöhten Risiken für den Typ 2 Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen führen. Typische Symptome des Metabolischen Syndroms sind eine gestörte Glukosetoleranz, Hyperglyzeridämie, verringerte Konzentration an high-density-lipoprotein Cholesterin (HDL-Cholesterin). Aus einem Vergleich der Todesfälle an Herzkreislauferkrankungen in EU-Ländern lässt sich ableiten, das Deutschland bei Männern einen Mittelplatz einnimmt und bei Frauen weit über dem EU-Durchschnitt liegt (Tab. 4). Erschwerend für die Situation in Deutschland kommt hinzu, dass ca. 90% aller Hypertoniker medikamentös nicht richtig eingestellt sind. Die Normwerte sollten systolisch < 130 und diastolisch < 85mm Hg liegen. Außerdem bleibt die in den frühen Morgenstunden häufig auftretende Blutdruckerhöhung unberücksichtigt.

Land	kolorektale Tumore	Diabetes	Übergewicht	Adipositas
Erkrankungsfälle/100000 Einwohner			% der Population	
EU-Durchschnitt	**57,5**	**5,5**	**34,4**	**15,4**
Ungarn	79,0	6,8	35,0	21,0
Deutschland	74,0	8,0	39,3	21,3
Spanien	48,5	6,1	38,5	14,5
Finnland	39,5	5,5	41,0	18,5

Tab. 4: Häufigkeit kolorektaler Karzinome und Diabetes mellitus Typ 2 Erkrankungen im Vergleich zu Übergewicht und Adipositas in Ländern der EU 2004

Die geringsten Todesfälle an Herzkreislauferkrankungen weisen Frankreich und Spanien auf, was sich wahrscheinlich aus dem höheren Konsum von Flavonoiden (Beerenfrüchte, grüne Gemüse, Rotwein) in der Ernährung erklärt.

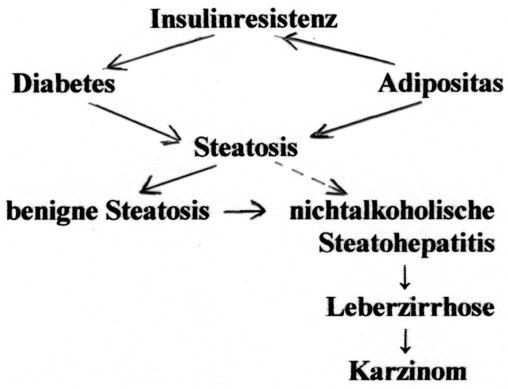


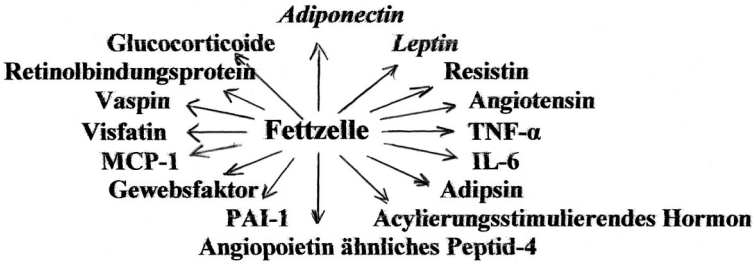
Abb. 2: Pathophysiologie der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD)

Mit der Bezeichnung Metabolisches Syndrom soll zum Ausdruck gebracht werden, dass die aufgeführten Symptome miteinander verknüpft sind. In seiner Pathogenese spielen Peptidhormone der Fettzellen und subklinische Entzündungserscheinungen eine zentrale Rolle. Die Anzahl der weißen Blutzellen nimmt bei übergewichtigen Personen signifikant zu. Das betrifft sowohl Granulozyten, Neutrophile, Lymphozyten als auch Monozyten, woraus nicht nur Entzündungsvorgänge sondern auch Veränderungen im immunologischen Verhalten im Organismus resultieren. Entzündungsprozesse sind für

die Entwicklung der Insulinresistenz und damit des Diabetes und vieler anderer Krankheitssymptome verantwortlich.

Insulinresistenz übt auch einen Einfluss auf die Pathogenese der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) aus (Abb. 2). Bei einer Adipositas nimmt der Fettgehalt der Leber zu. Mit der sich entwickelnden Insulinresistenz wird diese Fettakkumulation verstärkt und es entseht eine Steatosis. Eine derart vorgeschädigte Leber ist durch ein hohes Risiko zur Ausbildung einer Zirrhose und eines Leberkarzinoms charakterisiert. Die pathologische Bedeutung der NAFLD lässt sich daran ermessen, dass gegenwärtig bereits 20% aller Lebertransplantationen auf die Therapie von Patienten mit NAFLD entfallen.

Fett, ein endokrines Gewebe



TNF-α (Tumornekrosefaktor α), IL-6 (Interleukin 6), PAI-1 (plättchenaktivierender Inhibitor 1), MCP-1 (Mucin verklumpendes Protein-1)

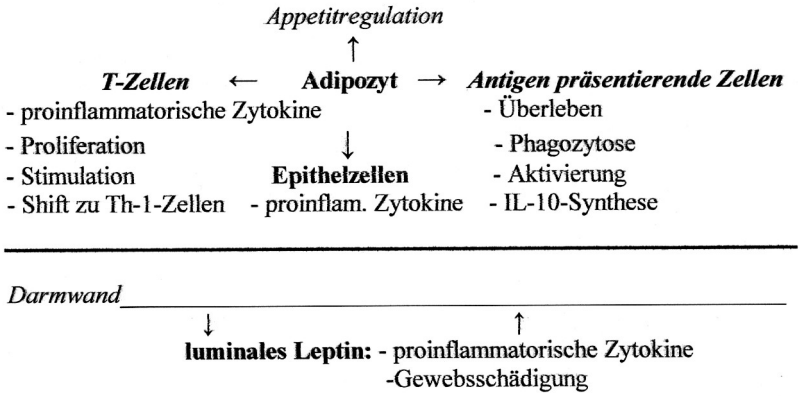
Abb. 3: Fett, ein endokrines Gewebe

Warum manifestiert sich bei übergewichtigen Personen eine chronische Entzündung? Entscheidend zum Verständnis dieses Befundes war vor einigen Jahren der Nachweis, dass Fett nicht nur ein Speicherorgan sondern ein hochaktives endokrines Gewebe ist. Es bildet und sezerniert eine Vielzahl von Peptidhormonen, Bindungsproteinen und proinflammatorischen Zytokinen (Abb. 3). Von großer Wichtigkeit ist, dass diese hormonelle Aktivität von der Lokalisation des Fettgewebes abhängig ist. Am aktivsten ist das viszerale Fettgewebe, das im Bauchraum den Darm bedeckt. Da viszerale Fettansammlungen das Erkrankungsrisiko sehr viel stärker als subcutanes Fettgewebe erhöhen, ist die Kenntnis der viszeralen Fettkonzentration diagnostisch wichtiger als der BMI. Die Messung der viszeralen Fettkonzentration mittels Dual X-ray Absorption (DXA) ist aber teuer; deshalb wird zur groben Orien-

tierung der Taillenumfang genutzt. Er soll bei Frauen unter 88 cm und bei Männern unter 95 cm liegen.

Leptin zählt zu den Peptidhormonen, die vorrangig von viszeralen Fettzellen gebildet werden. Es ist ein 16 kDa großes Protein, das pleiotrope Effekte ausübt. Dieses Hormon beeinflusst viele Stoffwechselprozesse. Die Expression von Leptin geht außerdem mit der Induktion von proinflammatorischen Zytokinen, wie dem Tumornekrosefaktor, TNF- α, einher.

Rolle von Leptin bei der Pathogenese von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen



TH (Helferzellen), IL-10 (Interleukin 10)

Abb. 4: Rolle von Leptin in der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen durch Aktivierung von T-Zellen und Antigen präsentierenden Epithelzellen

Abb. 4 fasst moderne Vorstellungen zur Rolle viszeraler Fettzellen bei entzündlichen Darmerkrankungen wie dem Morbus Crohn (MC) und der Colitis Ulcerosa (CU) zusammen. Beide Erkrankungen sind durch ein besonderes Profil von Zytokinen gekennzeichnet, woraus geschlussfolgert wurde, dass MC eine durch Helferzellen vom Typ1(Th1) und CU eine durch Typ 2 (Th2) vermittelte Erkrankung ist. Diese strenge Trennung ist heute nicht mehr gerechtfertigt. Die Vermutung, dass ein Zusammenhang zwischen Leptin und Dickdarmentzündungen besteht, wurde aus der Beobachtung abgeleitet, dass bei einem Ausfall des Leptingens die Funktion der T-Zellen abnimmt. Das von Adipozyten freigesetzte Leptin übt auf Zellen der Darmschleimhaut mehrere Effekte aus. Das adaptive Immunsystem wird durch Stimulierung der

Proliferation der T-Helferzellen und der mononukleären Zellen in der Lamina propria, der Sekretion von Interleukin-2 (IL-2) u. a. Zytokine, der Akutphasenantwort sowie der Angiogenese beeinflusst. Gleichzeitig wird die Apoptose der Zellen unterdrückt und eine Umwandlung von T-Zellen zu Th-1-Zellen durch Hemmung der Zytokinfreisetzung für Th-2-Zellen begünstigt, was zur Auslösung einer Entzündung führt. Die Th-1-Zellen werden dann polarisiert und die Phagozytosetätigkeit durch Makrophagen und Monozyten erhöht. Weiterhin werden Antigen präsentierende Epithelzellen (APC) aktiviert, die durch Bildung von IL-10 den Entzündungszustand verstärken. Leptin bewirkt zusätzlich eine Induktion der Synthese von proinflammatorischen Zytokinen in Epithelzellen der Darmschleimhaut, durch die sie geschädigt werden. Leptin wird darüber hinaus auch in das Darmlumen freigesetzt, wodurch die luminal lokalisierten Epithelzellen über die Induktion von proinflammatorischen Zytokinen angegriffen werden.

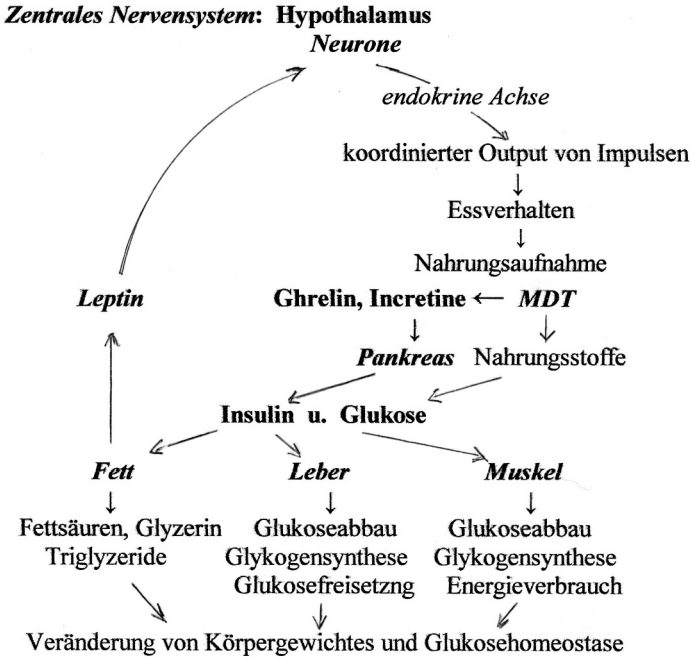
Für die Übertragung von Leptinsignalen sind 6 Spleißmutanten bekannt (Ob-Ra bis Ob-Rf). Sie unterscheiden sich durch die Länge ihrer zytoplasmatischen Domäne. Ihre Verteilung ist gewebsspezifisch. Ob-Rb, der die längste zytoplasmatische Dömäne enthält, ist außer in Epithelzellen des Kolon auch in Immunzellen ähnlichen Monozyten und Makrophagen sowie $CD4^+$ und $CD8^+$ Lymphozyten, $CD34^+$ hämatopoetischen Knochenmark-Vorläuferzellen (CD = cluster determinants) aber auch in Hypothalamuszellen u. a. vorhanden. Die Zytoplasmadomäne dieses Rezeptors enthält Bindungsmotive, die für die Aktivierung der Janus-aktivierten Kinase-Signaltransduktion und Transkriptionsproteine (STAT) notwendig sind. Leptin aktiviert STAT-1, STAT-3 und STAT-5. Die Symptomatik der Dickdarmentzündung wird durch Überaktivierung von STAT-3 ausgelöst. Phosphoryliertes STAT-3 konnte in Übereinstimmung zu dieser Darstellung in Proben des Kolons von CD- und CU-Patienten nachgewiesen werden.

Der Dickdarm ist dicht von Anaerobiern besiedelt. Diese Bakterien dekken ihren Energiebedarf aus der Fermentation von Kohlenhydraten. Die vom Dickdarmepithel resorbierten kurzkettigen Fettsäuren als Endprodukte dieser Fermentation, stehen in Wechselwirkung mit viszeral lokalisierten Fettzellen und können dadurch den Entzündungs- und Immunstatus sowie die Kontrolle des Appetits positiv beeinflussen.

Kontrolle von Appetit und Körpergewicht

Appetit stimuliert den Menschen zum essen. Er wird durch den Geruch und das Aussehen der Speisen, die Vorfreude auf grund von Erlebniswerten und

schließlich den Geschmack angeregt. Die Kontrolle des Appetits erfolgt zentral im Gehirn, genauer gesagt im Hypothalamus, dem Zwischenhirn. Appetit ist ein komplexer, streng kontrollierter Prozess. Die Formulierung von Brecht im Mahagonisong: „erst kommt das Fressen, dann kommt die Moral“ trifft voll zu. Dieser zentral regulierte Prozess mobilisiert den Menschen im Hungerzustand maximal, um eine Energiezufuhr durch Nahrungsaufnahme zu erreichen. Im Gegensatz dazu verfügt der Mensch über keinen Mechanismus, der ihn vor einer zu großen Energiezufuhr warnt!



MDT (Magendarmtrakt)

Abb. 5: Kontrolle von Appetit und Energiestoffwechsel

Einen entscheidenden Anteil an der Appetitkontrolle haben 3 Hormone: das von der Fettzelle gebildete Leptin, das von den β-Zellen des Pankreas synthetisierte und freigesetzte Insulin und ein weiteres Peptidhormon, das von Zellen der Magenschleimhaut stammt und den Namen Ghrelin trägt. Die Freisetzung von Ghrelin ist vom Füllungszustand des Magens abhängig. Neben Ghrelin werden außerdem in allen Darmabschnitten weitere Peptidhor-

mone freigesetzt, über die eine koordinierte Kontrolle der Nahrungsaufnahme, der Geschwindigkeit ihrer Verdauung sowie der Resorption und Verteilung der freigesetzten Nahrungskomponenten ermöglicht wird. Diese Peptidhormone werden als Incretine bezeichnet. Eine ihrer wichtigsten Aufgabe ist, für eine ausreichende Synthese und Freisetzung von Insulin zu sorgen.

Insulin ist das einzige Hormon, das den Blutzuckerspiegel senken kann und ist deshalb für die Aufrechterhaltung des Fließgleichgewichtes für Glukose im Organismus verantwortlich. Insulin, Leptin und Ghrelin signalisieren über eine neuroendokrine Achse dem Hypothalamus die Anforderungen des Organismus an eine Energiezufuhr, wodurch ein Energiedefizit schnell ausgeglichen werden kann (Abb. 5). Nach der Entschlüsselung der im Hypothalamus eintreffenden Informationen und ihrer anschließenden Integration, gehen vom ZNS entsprechende Rückimpulse aus, die entweder die Nahrungsaufnahme stimulieren oder sie unterdrücken. Aktivierung des Appetits führt zur Nahrungsaufnahme. Die resorbierten Nahrungsbestandteile werden danach zur Leber transportiert. Die vom Darm freigesetzten Incretine tragen dazu bei, dass die erforderlichen Insulinmengen vom Pankreas bereitgestellt werden, um eine zu starke Erhöhung des Blutzuckerspiegels zu verhindern. Insulin erreicht das: 1. durch Bindung von Glukose in der Leberzelle und ihren anschließenden Abbau unter Gewinn von biologisch verwertbarer Energie oder durch die Bildung und Speicherung des Glukosepolymers Glykogen. 2. bewirkt Insulin in den Muskel- und Fettzellen die Öffnung von „Türen“; d.h. es werden Glukosetransporter in die Membran eingebaut, wodurch eine Aufnahme von Glukose in diese Gewebe ermöglicht wird. In der Muskulatur kann ähnlich wie in der Leber Glukose abgebaut oder als Glykogen gespeichert werden. In Fettzellen entstehen dagegen aus der aufgenommenen Glukose Fettsäuren und Glyzerin, die zu Triglyzeriden verbunden „raumsparend“ gespeichert werden. Das einzige Gewebe, das durch Abgabe oder Entzug von Glukose aus dem Plasma den Blutzuckerspiegel konstant halten kann, ist die Leber. Sie sorgt auch dafür, dass der hohe Energiebedarf des Gehirns, durch Glukosezufuhr gedeckt wird.

Die endokrine Achse im ZNS bilden Neurone, die in den Bogenkernen des Hypothalamus lokalisiert sind sowie downstream Neurone, autonome Neurone im Stammhirn und spezielle Neurone für Verhaltenseffekte. Signale an die Neurone im Hypothalamus geben Leptin, Insulin, Ghrelin, langkettige Fettsäuren und Glukose. Ghrelin stimuliert den Appetit, Insulin und Leptin unterdrücken ihn.

Die Signalübertragung zwischen den Neuronen im Hypothalamus erfolgt über Neurotransmitter und Neuropeptide (Abb. 6). Hervorzuheben ist, dass dafür nur eine relativ begrenzte Palette an nicht streng spezifischen Neurotransmittern eingesetzt wird, die trotzdem ein großes Wirkungsspektrum und eine hohe Effektivität erreicht. Das wird durch die Existenz von unterschiedlichen Rezeptoren für Neurotransmitter ermöglicht. Außerdem wird, wie bei allen lebenswichtigen Kontrollprozessen, eine große Sicherheit und Modulationsfähigkeit dadurch erzielt, dass die verschiedenen Regulationswege miteinander kommunizieren.

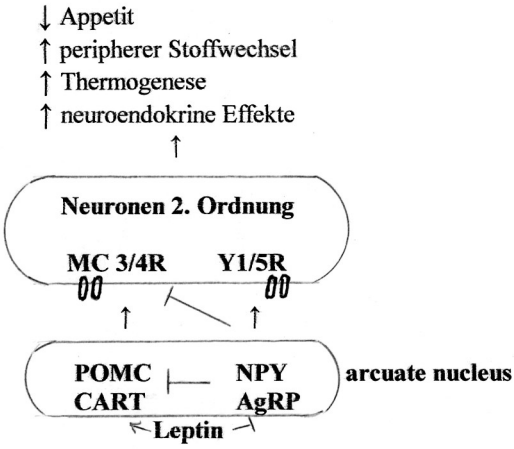


Abb. 6: Einfluss von Leptin auf Kontrollmechanismen im ZNS; Erklärung siehe Text

Die Region der Bogenkerne im Hypothalamus verfügt über 2 Sätze von Neuronen, die entgegengesetzte Effekte hervorrufen: 1. die sogenannten Agouti Related Peptid- und Neuropeptid Y- Neurone, abgekürzt AgRP/NPY. Sie steigern den Appetit. 2. existieren Proopiomelacortin- und Cocain-Amphetamin regulierte Transkript -Neurone, abgekürzt POMC/CART, die den Appetit hemmen. Diese Neurone können Verbindungen aufnehmen mit den Neuronen 2. Ordnung und anderen Zentren im ZNS. Von dort werden dann Handlungssignale zurückübertragen. Leptin stimuliert ebenso wie Insulin die POMC/CART Neurone. Die POMC Neurone informieren die Neurone 2. Ordnung, wo ein α-Melanozyten stimulierendes Hormon die Melanocortinrezeptoren 3 und 4 aktiviert. Zusätzlich hemmt Leptin die NPY/AgRP Neurone. Das Ergebnis ist ein reduzierter Appetit, eine Aktivierung des peripheren Stoffwechsels und eine gesteigerte Wärmeproduktion. Ghrelin dagegen akti-

viert die NPY/AgRP- Neurone und unterdrückt die Wirkung der POMC/ CART- Neurone. Die Signalübertragung von den NPY/AgRP- Neuronen an die Neurone 2. Ordnung über andere Rezeptoren, nämlich Y 1 und 5, bewirkt eine Stimulierung des Appetits. Eine Aktivierung der NPY/AgRP- Neurone und damit des Appetits erfolgt auch bei einer negativen Energiebilanz, wenn die Konzentrationen von Leptin und Insulin gering sind.

Wie die aufgeführten Beispiele belegen, verfügt Leptin über zwei unterschiedliche Wirkungsweisen: 1. eine parakrine, d.h. das vom Adipozyten gebildete Hormon beeinflusst in der Fettzelle die Synthese und Freisetzung von Zytokinen, weiteren Peptidhormonen, Glucocortikoiden und Gewebsfaktoren. 2. eine endokrine Funktion. Leptin wird selbst freigesetzt und gelangt über den Blutweg durch die Blutgehirnschranke zum Zwischenhirn, wo es endokrin die Stimulation zur Nahrungsaufnahme, zum Energieverbrauch und den neuroendokrinen Stoffwechsel kontrolliert.

Sowohl die Konzentrationen von Leptin als auch von Insulin steigen auf grund einer Resistenzentwicklung bei adipösen Menschen an und führen deshalb bei ihnen nicht zur Einschränkung des Appetits. Das bedeutet, dass der Appetit nicht mehr ausreichend unterdrückt wird, wenn der Energiebedarf des Organismus gedeckt ist. Diese Tatsache ist von Relevanz für den unbefriedigenden Erfolg von Therapien bei Adipositaspatienten.

Therapie bei Übergewicht und Fettsucht

Besteht erst einmal eine Insulin- und Leptinresistenz sind durch energiearme Diäten keine Langzeiteffekte mehr zu erreichen. Das liegt nicht nur an der Willensschwäche der Menschen wie oft angenommen wird, sondern die zentrale Appetitregulation adaptiert sich auf den Übergewichtszustand. Bei einem Übergewichtigen, bei dem die damit assoziierten Krankheiten noch nicht manifest sind, reicht eine langsame Gewichtsreduktion von 5-10 kg meistens aus, vorausgesetzt das Ergebnis kann anschließend stabilisiert werden. Dazu ist es notwendig, die physische Aktivität zu steigern und kontinuierlich beizubehalten. Am besten eignen sich dazu Ballspiele, Bergsteigen, Schwimmen, Radfahren aber auch Gartenarbeit. Bei einer bereits bestehenden Adipositas muss unter ärztlicher Kontrolle entschieden werden, ob eine Reduktion des Körpergewichtes in dem erforderlichen Umfang noch durch medikamentöse Behandlung möglich ist (Tab. 5). Bei der medikamentösen Behandlung werden Verbindungen mit unterschiedlicher Wirkung angewendet. Häufig werden Lipasehemmstoffe eingesetzt, wie Orlistat, die die intestinale Fettverdauung vermindern. Etwa 1/3 des Nahrungsfettes wird dann nicht

resorbiert, wodurch ein Gewichtsverlust von 4-6% in einem halben Jahr zu erreichen ist. Andere Medikamente, wie Subtramin, hemmen die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin an den Nervenendigungen oder vermindern, wie Metformin, die Oxidation von Fettsäuren. Außerdem werden Medikamente mit antidepressiven und antiepileptischen Wirkungen eingesetzt. Alle Medikamente haben aber z. T. beträchtliche Nebenwirkungen. Aus diesem Grunde wird mit Hochdruck an der Entwicklung von Inhibitoren für Peptidhormonrezeptoren gearbeitet, um direkt in den Kontrollmechanismus des Appetits eingreifen zu können.

- *Diäten* zur Verringerung der Energiezufuhr
- Steigerung des Energieverbrauchs durch *körperliche Belastung*
- *Medikamentöse Behandlung:*
  Orlistat
  Sibutramin
  Benzphetamin
  Metformin
  Bupropion
  Inhibitoren für bestimmte Peptidhormonrezeptoren
- *Bariatrische Chirurgie*

Tab. 5: Therapiemaßnahmen bei Übergewicht und Fettsucht

Bei schwerer Adipositas, wo oft mehr als 30 kg Fett zu reduzieren sind, wird die sogenannte bariatrische Chirurgie eingesetzt. Am häufigsten werden Magenbypässe angelegt, um die resorbierende Fläche im Dünndarm zu verkleinern. Diese Methode wurde 1967 zum ersten Mal erprobt und seitdem technisch verbessert und variiert. Anpassbare Magenbänder werden vorrangig in europäischen Ländern genutzt, um das Magenvolumen zu verkleinern. Sie haben aber viele Nachteile und garantieren keine guten Langzeiteffekte, da durch eine erhöhte Freisetzung von Ghrelin das Appetitempfinden verstärkt wird.

Die chirurgischen Eingriffe zur Fettsuchttherapie sind im letzten Jahrzehnt um 800% angestiegen. 2003 wurden bereits 146301 bariatrische Operationen durchgeführt, für 2007 hatte allein die USA 100000 Magenbypassoperationen vorgesehen.

Eine Modifikation des Magenbypasses ist die biliopankreatische Diversion. Ihr Vorteil besteht darin, dass der Zufluss von Galle und Pankreassaft zum Darm erhalten bleibt.

Gewichtsabnahmen von 37-42 kg sind bei ca. 8% der Patienten durch Magenbypässe innerhalb von ein bis zwei Jahren erzielt worden. Aber nur weniger als 25% der Patienten konnten eine Gewichtsreduktion stabilisieren. Fettabsaugung ist keine therapeutische Maßnahme!

Trotz verbesserter Operationstechniken sind die Eingriffe nicht gefahrlos; es können Ulcera und Fistelbildungen auftreten, und das Risiko zur Bildung von Gallensteine nimmt signifikant zu. Außerdem entwickelt sich häufig eine Hypoglykämie auf grund einer Hyperplasie des Pankreas, die zu einer gesteigerter Insulinsekretion führt. Komplikationen resultieren außerdem aus der Beeinträchtigung der Resorption von Mineralien und Vitamin D.

Bariatrische Operationen werden auch bei adipösen Jugendlichen durchgeführt, um ein frühzeitiges Auftreten von koronaren Herzerkrankungen und Schlaganfällen zu verhindern.

Die Ausbreitung der Adipositasepidemie bei Kindern und Jugendlichen ist besonders alarmierend, sie schränkt ihre Lebensqualität stark ein. In Europa nehmen übergewichtige und adipöse deutsche Kinder und Jugendliche leider eine internationale Spitzenposition ein. Bei den 10-15 Jährigen überschreiten mehr als 35% die 97% Perzentile des alterskorrigierten BMI-Wertes und dieser Aufwärtstrend hält weiterhin an. Eine ähnliche Entwicklung ist nahezu in allen Ländern festzustellen, wo sich die Essgewohnheiten geändert haben und die physische Aktivität abgenommen hat. So stieg z. B in China die Fettsucht bei Kindern und Jugendlichen im letzten Jahrzehnt 8-fach an. Die Eindämmung der Fettsuchtepidemie bei Kindern und Jugendlichen ist eine der wichtigsten gesundheitspolitischen Aufgaben; denn sie hat die gleiche Dimension wie der Hunger erreicht. Eine Lösung ist aber nur zu erreichen, wenn das Problem als gesamtgesellschaftliche Aufgabe verstanden wird. Ohne Armutsbekämpfung und verbesserte Bildung kann weder der Hunger noch die Fettsucht in der Welt überwunden werden. Fastfood ist für beides der falsche Weg. Nur durch eine ausreichende Kenntnis der Situation und Zusammenhänge sowie der sich abzeichnenden Gefahren ist es möglich, vernünftige Initiativen in allen notwendigen Bereichen zu organisieren, ohne die gesamtstaatliche Maßnahmen nicht zu erzwingen sind.

Ausgewählte Literatur

Nutrition, Obesity, and Metabolism: Gastroenterology 132, Nr.6 (2007)

Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease; ed. by G. Fantuzzi and T. Mazzone, Human Press Totowa, New Jersey 2007

E. Schlosser: Fast Food Gesellschaft; Riemann Verlag München 2002