

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

RICHTER WO

*Adipositas und arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II
Fettstoffwechselstörungen - Therapie mit Sibutramin*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2003;
7 (4), 20-30*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Adipositas und arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Fettstoffwechselstörungen – Therapie mit Sibutramin

W. O. Richter

Insulinresistenz ist das pathogenetische Bindeglied bei der Entstehung von Diabetes mellitus Typ II, arterieller Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und Hyperurikämie. Die Insulinresistenz entsteht durch Übergewicht. Sie kann verbessert werden durch gesteigerte körperliche Aktivität, Gewichtsreduktion und hypokalorische Kost. Da häufig eine genetische Prädisposition, die sich z. B. auf das Appetitverhalten auswirkt, vorliegt, die die Kontrolle des Körpergewichts erschwert, sind neue Konzepte zur Gewichtsreduktion notwendig. Grund dafür ist, daß die mittelfristigen Erfolge der Gewichtsreduktion schlecht sind. Häufig kommt es wieder rasch zur Gewichtszunahme mit der Entwicklung noch schwerer ausgeprägter Folgeerkrankungen als vorher. Aus diesem Grunde sollte für die Therapie Sibutramin erwogen werden. Dieses das Appetitverhalten regulierende und die Thermogenese steigernde Medikament hilft einerseits, einen Gewichtsverlust zu erzielen und ihn besser beizubehalten. Durch die verminderte Nahrungsaufnahme kann sich jedoch zusätzlich das Therapieprinzip „hypokalorische Kost“ zunutze gemacht werden, so daß häufig günstige Auswirkungen auf die Folgeerkrankungen auch ohne eintretenden Gewichtsverlust zu erzielen sind.

*Insulin resistance is the common pathogenetic principle in the development of type II diabetes mellitus, arterial hypertension, lipoprotein disorders and hyperuricemia. Insulin resistance is caused by overweight. It can be improved by increased physical activity, weight reduction and a hypocaloric diet. As obese subjects often have a genetic predisposition which influences appetite regulation, their control of body weight is difficult to achieve. New concepts for therapy are necessary because long-term effects of weight reduction are poor. Very often the inevitable weight gain worsens the metabolic complications. For these reasons sibutramine may be considered as a therapeutic agent. This drug regulates appetite and increases thermogenesis and it helps to maintain weight loss. By the reduced appetite a hypocaloric diet is achieved which is another principle in the treatment of metabolic complications of obesity. Therefore beneficial effects can be obtained already before a substantial weight loss occurs. **J Hypertonie 2003; 7 (4): 20–30***

Während noch vor 10 Jahren Adipositas als umweltbedingt und erworben oder gar als „Charakterschwäche“ galt, haben Forschungsergebnisse in den letzten Jahren deutlich gemacht, daß an der Entstehung der Adipositas genetische Faktoren beteiligt sind. Die Tatsache, daß Adipositas eine genetische Basis haben könnte, würde eine Reihe von neuen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten eröffnen. Insbesondere würde es jedoch zu einem besseren Verständnis der Mechanismen führen, die Adipositas verursachen.

Während es gelang, in Tiermodellen eindeutig eine Beziehung zwischen Übergewicht und bestimmten Genveränderungen nachzuweisen, war dies beim Menschen bisher nicht möglich. Welche Befunde machen aber wahrscheinlich, daß an der Entstehung der Adipositas des Menschen genetische Faktoren beteiligt sind?

1. Zwillingsstudien

Das Prinzip von Zwillingsstudien ist der Vergleich des Phänotyps (z. B. Körpergewicht, Body-mass-Index (BMI), Körperfettmasse, Hautfaltendicke) bei ein- und zweieiigen Zwillingen. Wenn die Übereinstimmung des Phänotyps bei den eineiigen Zwillingen größer ist als bei den zweieiigen, kann dies als Beweis für eine genetische Übertragung des Merkmals gelten.

Der Vorteil der Zwillingsstudien liegt auch darin, daß sowohl die Verhältnisse in utero als auch die Umgebungsbedingungen während des Heranwachsens identisch sind. Kritisch wurde eingewandt, daß eineiige Zwillinge diese Bedingungen intensiver als zweieiige Zwillinge teilen würden. Dagegen spricht, daß sich bei Zwillingen, die entweder zusammen oder getrennt aufgewachsen sind, kein Einfluß der Umgebung und Lebensbedingungen auf das Körpergewicht nachweisen ließ. In den Zwillingsunter-

suchungen wurde ein „Heritability Quotient“ (H) errechnet, wobei ein Quotient von 0 bedeuten würde, daß keine Vererbung angenommen werden kann. Dagegen müßte bei einem „H“ von 1 davon ausgegangen werden, daß der Phänotyp ausschließlich auf genetische Transmission zurückzuführen ist.

In Zwillingsuntersuchungen, in denen der Körperfettgehalt durch den Body-mass-Index oder durch die Hautfaltendicke abgeschätzt wurde, ergaben sich „Heritability Quotienten“ zwischen 0,40 und 0,98. Diese hohen Quotienten fanden sich sowohl bei Zwillingen im Kindes- als auch im Erwachsenenalter [1]. Meist war jedoch „H“ bei Zwillingen im Kindesalter etwas höher. Die vorliegenden Zwillingsuntersuchungen machen, insgesamt gesehen, wahrscheinlich, daß die Aufwuchsbedingungen keinen oder nur einen geringen Effekt auf BMI, Körperfettmasse oder Hautfaltendicke haben.

2. Familienuntersuchungen

In vier großen Studien, die Familien erfaßten, wurden auch Parameter zur Adipositas gemessen und dokumentiert. Es handelt sich dabei um die Framingham Heart Study [2], die Quebec Family Study [3], den Canadian Fitness Survey [4] und die Norwegian Family Study [5]. In der Framingham Heart Study ergab sich kein Hinweis dafür, daß der BMI genetisch determiniert ist. Dagegen zeigte sich in der Norwegian Family Study ein genetisch bedingter Anteil am BMI von 40 % und im Canadian Fitness Survey von etwa 5 %. In der Quebec Family Study wurde errechnet, daß der Anteil der genetischen Transmission am Körperfettanteil bei 25 % liegt.

Diese Familienuntersuchungen ergaben keine übereinstimmenden Ergebnisse für die Bedeutung ererbter Faktoren in der Entwicklung der Adipositas. Aus der Gesamtheit

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Werner O. Richter, Institut für Fettstoffwechsel und Hämorheologie, Blumenstraße 6, D-86949 Windach/München, E-mail: ifh-richter@t-online.de

der Daten wurde jedoch geschlossen, daß der Anteil der Vererbung an der Adipositasentstehung in „weißen“ Bevölkerungsgruppen nicht höher als 30–40 % sein kann.

3. Adoptionsstudien

Das Prinzip von Adoptionsstudien ist, die Übereinstimmung des Phänotyps des Adoptierten mit dem Phänotyp der leiblichen Eltern und dem Phänotyp der Adoptiveltern zu vergleichen und Übereinstimmungen heraus zu arbeiten. Wenn eine wesentliche genetische Transmission des Phänotyps (Übergewicht) vorliegen soll, muß gefordert werden, daß die Übereinstimmung zu den leiblichen Eltern größer sein muß als zu den Adoptiveltern. Zwei Studientypen können unterschieden werden. In vollständigen Adoptionsstudien ist sowohl der Phänotyp der leiblichen als auch der Adoptiveltern bekannt, in inkompletten Adoptionsstudien sind nur die Daten der Adoptiveltern verfügbar. In den inkompletten Adoptionsstudien wird daher die Übereinstimmung zwischen Kindern und Adoptiveltern mit jener von anderen Kindern mit ihren leiblichen Eltern verglichen. Ein Nachteil der Adoptionsstudien ist generell, daß Kinder mit Erwachsenen verglichen werden und damit z. B. angenommen werden muß, daß der mögliche genetische Einfluß nicht altersabhängig ist.

Stunkard und Mitarbeiter [6] verglichen den BMI von Adoptivkindern mit jenem der leiblichen und Adoptiveltern. Es fand sich nur eine Beziehung zum BMI der leiblichen Eltern. Sörensen et al. [7] verglichen den BMI von erwachsenen Adoptierten mit jenem von leiblichen Geschwistern, die nicht mit ihnen zusammen aufgewachsen waren und fanden eine eindeutige Beziehung. Sie untersuchten aber auch, ob eine Beziehung im BMI zwischen erwachsenen Adoptierten und Halbgeschwistern väterlicherseits besteht. Sie fanden keine Beziehung des BMI und schlossen daraus, daß es sich um einen polygenen Erbgang handeln muß, bei dem sich also die „ungünstigen“ genetischen Voraussetzungen von Vater und Mutter addieren. In einem weiteren Ansatz [8] wurde altersabhängig die Korrelation des BMI von Adoptierten mit ihren leiblichen Geschwistern (nicht mit ihnen zusammenlebend) mit jener von zusammenlebenden leiblichen Geschwistern und jener von Adoptierten mit Adoptivgeschwistern verglichen. Dabei zeigte sich keine Korrelation im BMI zwischen Adoptierten und ihren Adoptivgeschwistern, gleich hoch war die Korrelation in den beiden anderen Gruppen.

Die Ergebnisse dieser Adoptionsstudien zeigen, daß für den BMI keine Beziehung zwischen den Adoptierten und ihren Adoptiveltern, auch nicht zwischen Adoptierten und ihren Adoptivgeschwistern, bestand, sie sich jedoch zu den leiblichen Eltern und leiblichen Geschwistern nachweisen ließ. Die genetische Transmission wurde aus den Ergebnissen dieser Studien mit etwa 30 % angenommen. Möglicherweise war dieser Prozentsatz so niedrig, weil Kinder mit Erwachsenen verglichen wurden und damit z. B. ein möglicher Wandel im optimalen Körperbild nicht berücksichtigt werden kann.

4. Segregationsanalysen

Für Segregationsanalysen werden mathematische Modelle benutzt, um die Vererbung spezifischer phänotypischer Merkmale in mehreren Generationen einer Familie zu evaluieren. Obwohl das Ergebnis in vielen Fällen auch vom verwandten mathematischen Modell abhängt, führten im Fall des Körperfettanteils mehrere Studien zum gleichen Ergeb-

nis (u. a. [9, 10]). Insgesamt zeigte sich, daß der genetische Einfluß auf den Körperfettanteil zwischen 30 und 50 % liegt. Es ergaben sich auch Anhaltspunkte für das Vorliegen eines großen, rezessiv vererbten Gens mit einer Allelfrequenz von etwa 0,3. Es konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob ein oder mehrere große rezessiv vererbte Gene an der Entwicklung von Übergewicht beteiligt sind. Am wahrscheinlichsten erscheint, daß es mehrere, selten auftretende Gene gibt, die aber in bestimmten Familien von entscheidender Bedeutung für die phänotypische Ausprägung von Merkmalen der vermehrten Körperfettmasse sind. Diese rezessiv vererbten Gene interagieren wahrscheinlich mit einer Reihe von sog. Hintergrundgenen, die selbst nur einen geringen Einfluß auf den Phänotyp haben.

5. Aufklärung der genetischen Ursachen von Adipositasyndromen

Adipositas syndrome, wie das Prader-Willi-Syndrom oder Bardet-Biedl-Syndrom, sind extrem selten. Diese Formen der Adipositas unterscheiden sich in ihrer phänotypischen Ausprägung von der „gewöhnlichen“ Adipositas. Sie sind auch begleitet z. B. von Kleinwuchs, geistiger Retardierung oder Hypogonadismus. Die Veränderungen in bestimmten Regionen der Chromosomen, die mit diesen Syndromen verknüpft sind, konnten bei „gewöhnlicher Adipositas“ nicht nachgewiesen werden [11]. Interessanterweise wurde jedoch berichtet, daß die Väter von Patienten mit Bardet-Biedl-Syndrom ein deutlich höheres Körpergewicht aufweisen als altersgleiche Kontrollpersonen [12]. Diese Syndrome sind jedoch so selten, daß kaum angenommen werden kann, daß diese Genveränderungen wesentlich zum Auftreten von Adipositas beitragen.

6. Genetische Regulation der Körperfettmasse und Fettverteilung bei positiver oder negativer Energiebilanz

In einer Reihe von Untersuchungen wurde der Frage nachgegangen, ob sich bei Überernährung oder bei Kalorienrestriktion das Körpergewicht, die Körperzusammensetzung, die Fettverteilung, die basale Stoffwechselrate und die thermische Antwort nach einer definierten Mahlzeit jeweils in gleichem Ausmaß verändern. Für diese Untersuchungen wurde männliche eineiige Zwillinge ausgesucht. In einer der wichtigsten dieser Untersuchungen [13] erhielten 12 Zwillingspaare an jeweils 6 Tagen pro Woche über 100 Tage 1.000 kcal zusätzlich. Es zeigte sich, daß die verschiedenen Zwillingspaare unterschiedlich stark an Körpergewicht zunahmten: zwischen 4,2 und etwa 12,5 kg. Insgesamt war die Varianz des Körpergewichts zwischen den verschiedenen Zwillingspaaren mindestens dreimal größer als zwischen den jeweiligen Zwillingen. Bezogen auf das abdominale Fettgewebe (bestimmt durch Computertomographie) war die Varianz zwischen den Zwillingspaaren um das Sechsfache größer. Ähnliche Ergebnisse bezüglich des Verlustes an Körpergewicht, des viszeralen Fettgewebes und anderer Parameter zeigten sich bei eineiigen Zwillingen, die täglich bei konstanter Energiezufuhr zweimal auf dem Fahrradergometer trainierten (jeweils an 9 von 10 Tagen). Das gesamte Energiedefizit in der insgesamt 93 Tage dauernden Studie wurde auf 58.000 kcal geschätzt.

Diese Experimente [14] verdeutlichen, daß individuelle Unterschiede in der Reaktion auf eine chronische Änderung der Energiebilanz nachweisbar sind und daß, wie z. B.

die wesentliche größere Übereinstimmung der Änderung des Körpergewichts bei den jeweiligen Zwillingen zeigt, die Mechanismen in ererbten Faktoren zu suchen sind. Diese deutliche Übereinstimmung bei den jeweiligen Zwillingspaaren fand sich für das Ausmaß der Veränderung des Körpergewichts, der Körperzusammensetzung, der subkutanen Fettverteilung und des viszeralen Fettgewebes. Dagegen war die Änderung der basalen Stoffwechselrate während der chronischen Überernährung oder der negativen Energiebilanz durch körperliche Aktivität nahezu ausschließlich durch die Änderung des Körpergewichts zu erklären. Die thermische Antwort auf eine definierte Mahlzeit wurde überhaupt nicht durch die positive oder negative Energiebilanz verändert. Aus den Ergebnissen wurde geschlossen, daß es Individuen gibt, die anfälliger gegenüber einer Gewichtszunahme sind, daß aber andere Individuen bei negativer Energiebilanz sehr resistent gegenüber einer Gewichtsabnahme sind. Als Ursache müssen genetische Ursachen angenommen werden, deren genaue Auswirkungen bisher nicht bekannt sind.

7. Regulation des Körpergewichts – Body-weight-Set-point

Das Körpergewicht eines Individuums ist in der Regel relativ stabil. In einer Beobachtungszeit von 6–10 Wochen lag die Körpergewichtsvarianz bei 0,5 %. Selbst bei Patienten mit Diabetes mellitus betrug die Varianz des Körpergewichts in 5 Jahren nur 3,7–4,6 %. Es wird vermutet, daß das Körpergewicht, ähnlich wie der Wasserbestand des Körpers oder die Körpertemperatur, reguliert wird. Bei der Regulation des Körpergewichts wird durch koordinierte Anpassungen der Energieaufnahme und des Energieverbrauchs das Körpergewicht stabilisiert. Auch bei Übergewichtigen ergaben sich Hinweise für solche Anpassungsmechanismen. Dies bedeutet, daß nach einer Gewichtsreduktion durch Änderung der Aktivität dieser Mechanismen das ursprüngliche hohe Körpergewicht wieder hergestellt werden soll. Studien an genetisch oder diätetisch adipösen Versuchstieren ergaben Anhaltspunkte dafür, daß Übergewicht eine Störung mit einem geregelten, abnorm hohen Body-weight-Set-point ist. Wahrscheinlich spielen hypothalamische Mechanismen eine wichtige Rolle bei der Festlegung des Body-weight-Set-point und es wird vermutet, daß genetische Einflüsse oder auch altersbedingte Änderungen darüber vermittelt werden [15].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Adipositas eine komplexe Störung ist, die sowohl genetisch also auch durch Einflüsse der Umgebung ausgelöst werden kann. Bestimmte Individuen sind übergewichtig aufgrund genetischer Faktoren, andere aufgrund von Einflüssen der Umwelt und bei anderen ist das Übergewicht auf eine Interaktion von beiden Faktoren zurückzuführen. Nichtsdestotrotz muß angemerkt werden, daß genetische Einflüsse ohne Zweifel eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung von Übergewicht spielen können. Das Ausmaß des Anteils der genetischen Transmission kann noch nicht exakt definiert werden, die Schätzungen liegen zwischen 20 und 80 %, der wahrscheinlichste Prozentsatz liegt um 40. Daraus ergibt sich jedoch, daß ein erheblicher Teil der betroffenen Menschen lebenslang gegen die genetische Prädisposition arbeiten muß. Dies ist in vielen Fällen, wie die tägliche Erfahrung zeigt, sehr schwer.

Welche praktischen Konsequenzen ergeben sich unmittelbar aus der Erkenntnis, daß auch genetische Faktoren zum Übergewicht beitragen?

Zunächst einmal kann durch das Wissen um diese Tatsache das Verhältnis zwischen Patient und Therapeut auf eine andere Basis gestellt werden. Es handelt sich eben nicht immer nur um ein individuelles Versagen. Zum zweiten ändert sich aber nichts an der Tatsache, daß Übergewicht durch ein Mißverhältnis zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch entsteht. Dies bedeutet nach wie vor, daß zu einem veränderten Eßverhalten, zu mehr körperlicher Aktivität und Sport angeregt werden muß. Aber die Tatsache, daß genetische Faktoren die Änderung des Eßverhaltens oder mehr körperliche Aktivität erschweren, muß bei therapeutischen Konzepten der Adipositas berücksichtigt werden.

Neue Befunde zur Bedeutung der großen, mit übermäßig Lipiden gefüllten Fettzelle verdeutlichen dies: In den Fettzellen wird der größte Teil der im Körper vorrätigen Energie in Form von Triglyzeriden gespeichert. Die Fettzellen sind darüber hinaus der zweitgrößte Cholesterinspeicher im menschlichen Körper und enthalten erhebliche Mengen an Vitamin E, die allerdings nicht rasch mobilisierbar sind.

Die Fettzellen sind jedoch nicht nur ein Speicherorgan, sondern wie zunehmend aufgeklärt werden kann, ein Bildungsort für eine Reihe von Hormonen und Proteinen. So produziert die Fettzelle das Leptin, das in das Blut freigesetzt wird und das Gehirn darüber informiert, wie viel Fett im Körper gespeichert ist. Darüber hinaus werden – je größer die Fettzelle, desto mehr – u. a. gebildet:

- Tissue factor
- Tumor necrosis factor- α (Ursache der Insulinresistenz in Muskelzellen)
- Transforming growth factor- β
- Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (Blutgerinnung)
- Angiotensinogen (Hochdruck)
- Lipoproteinlipase (Fettstoffwechsel)
- Apolipoprotein E (Fettstoffwechsel)
- Cholesterinestertransferprotein (für niedriges HDL-Cholesterin bei Adipositas verantwortlich)
- Komplementfaktoren
- Faktor D (Adipsin)
- Faktor C3
- Faktor B
- Sexualsteroid

Von besonderem Interesse ist, daß Leptin nicht nur an Rezeptoren des Hypothalamus bindet, sondern eine wesentliche Rolle in der Regulation der Flüssigkeitsbilanz und dem Blutdruck hat [16]. Dabei wirkt Leptin direkt zentral und beeinflusst dadurch die Aktivität des sympathischen Nervensystems mit dem Zielorgan Niere. Es ist eine Dissoziation zwischen den Wirkungen von Leptin auf den Blutdruck und auf den Stoffwechsel möglich. Hohes Leptin kann dann das Sättigungsgefühl nicht mehr auslösen, beeinflusst jedoch den Blutdruck ungünstig. Auf die Bedeutung des Leptins weisen auch jene Befunde hin, daß bestimmte Polymorphismen im Leptin-Gen mit Bluthochdruck vergesellschaftet sind [17].

Angiotensinogen, das vermehrt in großen Fettzellen gebildet wird, steigert ebenfalls den Blutdruck [18]. Es exi-

tiert sogar ein eigenes Renin-Angiotensinogen-System im Fettgewebe [19]. Es bestehen jedoch auch Beziehungen zur Insulinresistenz. Die Blockade von Angiotensin verminderte das Auftreten eines Diabetes mellitus Typ II durch die Bildung und/oder Differenzierung von Adipozyten [20].

Insulinresistenz wird ausgelöst durch die verschiedenen Adipozytokine, wie TNF-alpha [21–23], Adiponektin und Resistin [24]. Die vermehrte Resistin-Expression im abdominalen Fettgewebe scheint dabei mit dem Risiko für das Auftreten eines Diabetes mellitus Typ II vergesellschaftet zu sein [25].

Das Cholesterinester-Transferprotein wird vermehrt von großen Adipozyten produziert und führt zu einem niedrigen HDL-Cholesterin [26]. Dadurch steigt das Atheroskleroserisiko erheblich an. Zum Atheroskleroserisiko tragen auch die bei Adipositas vermehrte Sekretion von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 und die verminderte von Adiponektin bei [27, 28].

Fettfreisetzung

An der Oberfläche der Fettzelle befinden sich Bindungsstellen (Rezeptoren) für verschiedene Hormone. Nach Bindung dieser Hormone an ihre Rezeptoren werden in der Zelle bestimmte biochemische Prozesse ausgelöst. So kommt es zum Anstieg der Konzentration an zyklischem Adenosinmonophosphat, alternativ evtl. von Guanosinmonophosphat. Dadurch wird die sog. hormonsensitive Lipase aktiviert, die aus Triglyzeriden Fettsäuren abspaltet. Diese können dann aus den Zellen ausgeschleust werden und in die Blutbahn abgegeben werden. Sie gelangen z. B. zur Leber, wo sie zur Energiegewinnung verwendet oder in die Very-low-density-Lipoproteine (VLDL) eingebaut werden können und mit diesen wiederum in die Blutbahn abgegeben werden. Über die VLDL werden die Fettsäuren wieder an die Gewebe des menschlichen Körpers, auch an das Fettgewebe, verteilt. Neben den Rezeptoren für die fett-säurefreisetzenden Hormone gibt es jedoch auch Rezeptoren, die nach Bindung eines Hormons die Lipolyse hemmen. Einer dieser Rezeptoren wird durch Neuropeptid Y und Peptid YY aktiviert, der andere, der α_2 -Rezeptor, durch Epinephrin. Nach Aktivierung hemmen oder vermeiden sie den Anstieg des zyklischen Adenosinmonophosphats in der Zelle und vermindern so die Vermittlung des lipolysestimulierenden Signals durch andere Eiweiße und Hormone.

Rezeptoren für Neuropeptid Y und Peptid YY als auch α_2 -Rezeptoren finden sich an allen Fettzellen des menschlichen Körpers. An den Fettzellen in der seitlichen Gesäß- und Oberschenkelregion der Frau ist der Besatz mit diesen Rezeptoren jedoch etwa fünfmal größer als an Fettzellen in anderen Regionen des menschlichen Körpers. Damit wird nach Aktivierung dieser Rezeptoren die Lipolyse in der Gefäß- und Oberschenkelregion wesentlich stärker gehemmt. Während einer Gewichtsreduktion erfolgt die Mobilisierung der Fettsäuren aus einer Fettzelle durch Hormone und Proteine, die z. B. über die Blutbahn an die Fettzellen herantransportiert werden. Den Fettabbau steigern können in der menschlichen Fettzelle Katecholamine, Wachstumshormon, atriales natriuretisches Peptid (wahrscheinlich über zyklisches Guanosinmonophosphat) und in geringerem Ausmaß Glukagon. Daneben wird die Lipolyse lokal auch durch Stoffwechselprodukte, wie freie Fettsäuren und Adenosin, gesteuert. Therapeutische Ansätze lassen sich jedoch kaum daraus ableiten.

Welche Bedeutung haben diese Befunde für die Therapie von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Fettstoffwechselstörungen und Hyperurikämie?

Ursächlich liegt allen diesen Veränderungen eine Insulinresistenz zugrunde, darüber hinaus finden sich die oben beschriebenen Veränderungen der endokrinen und parakrinen Hormonbildung in der Fettzelle. Die Verbesserung der endo- und parakrinen Sekretion durch Verkleinerung der Fettzelle (Gewichtsreduktion) läßt daher erwarten, daß die klinischen Komplikationen des Übergewichtes wesentlich verbessert werden können.

Arterielle Hypertonie

Die Assoziation von Adipositas und essentieller arterieller Hypertonie läßt sich sowohl epidemiologisch als auch pathophysiologisch (s. o.) belegen. In der größten, bisher durchgeführten Bevölkerungsstudie mit mehr als 1,000.000 Teilnehmern war die arterielle Hypertonie bei 20–39jährigen Übergewichtigen 2mal so häufig und in der Gruppe der 40–64jährigen immerhin 50 % häufiger als bei normalgewichtigen Kontrollen [29]. Umgekehrt wird geschätzt, daß etwa 30 % der Fälle von essentieller Hypertonie auf Übergewicht zurückzuführen sind [30]. Mehr noch als das Übergewicht selbst scheint die Fettverteilung eine Rolle zu spielen, da insbesondere die Fettverteilung vom abdominalen Typ mit dem Auftreten einer arteriellen Hypertonie assoziiert ist [31].

Die bei abdominaler Adipositas praktisch immer vorliegende Insulinresistenz des Muskel- und Fettgewebes mit konsekutiver Hyperinsulinämie bewirkt sowohl eine verstärkte renale Natriumresorption, als auch einen über den Hypothalamus vermittelten gesteigerten Sympathikotonus [32, 33]. Die Hyperinsulinämie hat ferner erhöhte Noradrenalin- und Reninkonzentration im Plasma zur Folge [34]. Andererseits nehmen sowohl die Insulinresistenz, als auch die sympathische Aktivität und die Reninkonzentration im Plasma durch eine Gewichtsreduktion deutlich ab [34–36]. Lokal im Fettgewebe gebildetes Angiotensinogen, die Vorstufe des vasokonstriktorischen Angiotensins II, wird als weiterer pathogenetischer Faktor für die Hypertonie vermutet (siehe oben). So wird es bei Adipositas vermehrt von Fettzellen sezerniert [37] und korreliert positiv mit Body-Mass-Index und Blutdruck [37–39].

Der günstige Effekt einer Gewichtsreduktion auf den Blutdruck läßt sich schon bei Patienten mit hoch-normalem Blutdruck nachweisen. Bei 308 Patienten mit einem diastolischen Blutdruck von < 90 mmHg, die hinsichtlich einer kalorienreduzierten Ernährung geschult wurden, konnte nach 6 Monaten der systolische Blutdruck um 3,8 mmHg und der diastolische Blutdruck um 2,5 mmHg reduziert werden. Die Prävalenz der Patienten mit einem diastolischen Blutdruck von > 90 mmHg lag nach 18 Monaten bei 6,5 %, die der Kontrollen bei 13,3 % [40]. Bei leicht übergewichtigen Patienten ($85,5 \pm 12,9$ kg bei Studienbeginn) mit nicht medikamentös behandelter arterieller Hypertonie konnte durch diätetische Gewichtsreduktion über 6 Monate bei einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 8,8 kg der systolische Blutdruck um 26 mmHg, der diastolische um 20 mmHg gesenkt werden. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer schon medikamentös behandelten Gruppe erreicht. Bei 75 % der diätetisch behandelten Patienten konnte durch diese Intervention ein normaler Blutdruck erzielt werden [41]. Weitere Interventionsstudien konnten systolische und diastolische Blut-

drucksenkungen von 15–20 mmHg nach Gewichtsabnahme > 5 kg bestätigen [42, 43].

Bei Adipositas (BMI > 30,0 kg/m²) ist bis zur Senkung hypertoner Blutdruckwerte mitunter eine deutlich stärkere Gewichtsreduktion erforderlich ist [44]. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß, obwohl statistisch das Ausmaß des Gewichtsverlustes mit der Blutdrucksenkung korreliert [45], nicht alle Patienten auf eine Gewichtsreduktion ansprechen. Dies hängt natürlich von der Genese des Blutdrucks ab. Wenn er auch ohne Adipositas besteht, wird die Gewichtsreduktion nichts bringen. Andererseits wird aber dadurch in jedem Falle durch Verringerung der Herzleistung dieses Organ entlastet. Bei metabolischem Syndrom, hinweisend sind die gleichzeitig erhöhten Triglyzeride, wird die Gewichtsreduktion in jedem Falle erfolgreich sein.

Die maximale Blutdruckreduktion nach einer Gewichtsabnahme wird schon vor Erreichen des Normalgewichts erzielt [46]. Dies ist kein vorübergehendes Phänomen, sondern ist dann dauerhaft, wenn das Gewicht weiter auf dem niedrigeren Niveau gehalten wird [42, 46].

In vielen Fällen kann auch die Dosis von Antihypertonika vermindert werden. Ursächlich für die günstigen Wirkungen einer Gewichtsreduktion auf systolische und diastolische Blutdruckwerte sind ein reduziertes Blut- und Herzzeitvolumen [47]. Dies gilt sicher für ausgeprägte Gewichtsreduktionen. Für die mäßige Verringerung des Körpergewichts ist von einer Verbesserung der endo- und parakrinen Sekretion der vergrößerten Fettzellen auszugehen, konnte doch auch in einer aktuellen Studie der günstige Effekt der mäßigen Gewichtsreduktion auf den Blutdruck gezeigt werden [48].

Diabetes mellitus Typ 2

Dem Typ 2-Diabetes mellitus liegt ursächlich eine Insulinresistenz des Skelettmuskels und des Fettgewebes zugrunde [49]. Dies führt nicht zwangsläufig zu einer diabetischen Stoffwechsellaage, da die Insulinresistenz zunächst durch eine Hypersekretion von Insulin durch die Beta-Zellen des Pankreas kompensiert wird. Eine diabetische Stoffwechsellaage entwickelt sich in vielen Fällen erst, wenn sekundäre Faktoren die Insulinsensitivität weiter verschlechtern. Übergewicht wird in den westlichen Industrienationen als der häufigste manifestationsfördernde Faktor des Typ 2 Diabetes mellitus angesehen [50]. Pathophysiologisch wird von großen Fettzellen vermehrt TNF-alpha freigesetzt (siehe oben). Dieses gelangt über die Blutbahn zur Muskulatur und verursacht dort die Insulinresistenz, weil es die Bildung von Glukosetransportern vermindert. Folge ist also eine verminderte Aufnahme von Glukose aus dem Blut.

Die Prävalenz des Typ 2-Diabetes ist bei Normalgewichtigen mit 8 % niedrig, sie steigt jedoch mit zunehmendem Körpergewicht kontinuierlich an [51]. Bei nicht-diabetischen, leicht übergewichtigen Patienten mit Insulinresistenz (Ausgangsgewicht 74 ± 12 kg) führte eine 4-wöchige Gewichtsabnahme von 7 kg unter wieder normokalo- rischer Ernährung zu einer um 42,2 % erhöhten Glukoseinfusionsrate im euglykämischen hyperinsulinämischen Clampsversuch und somit zu einer verbesserten Insulinsensitivität [35]. Dies gilt um so mehr für übergewichtige Patienten mit diabetischer Stoffwechsellaage [52, 53].

Die höhere Insulinsensitivität verbessert die Blutzucker- einstellung deutlich. Henry et al. fanden bei adipösen Typ 2-Diabetikern mit einem Ausgangsgewicht von 99,7 ± 3,7 kg nach Gewichtsabnahme von 17 kg unter einer normo- kalorischen Ernährung um 55 % niedrigere Nüchtern- Blutglukosewerte, der HbA_{1c}-Wert fiel von 11,9 auf 7,5 % [54]. Eine Reihe von Studien belegt, daß auch eine mäßige Gewichtsabnahme die Glukosetoleranz und Diabetesein- stellung verbessern kann [52, 55, 56]. Wing et al. konnten zeigen, daß bei einem mittleren Ausgangsgewicht von 97 kg bereits eine Gewichtsabnahme von 5 % den HbA_{1c}- Wert um 1 % und die Blutglukose nüchtern um 30 mg/dl reduziert werden konnte. Erwartungsgemäß waren die Veränderungen bei den Patienten mit der deutlichsten Ge- wichtsabnahme am ausgeprägtesten [55]. Die beobachte- ten günstigen Effekte sind anhaltend, solange das Körper- gewicht stabil bleibt [54].

In vielen Fällen können die antidiabetischen Medika- mente deutlich reduziert werden, in einigen Fällen ist auch eine rein diätetische Behandlung ausreichend [55]. Die Verbesserung der Glukosetoleranz ist unabhängig von der Methode der Gewichtsreduktion und vom Alter [57]. Die Lebenserwartung eines Diabetikers wird durch die Ge- wichtsabnahme günstig beeinflusst [58]. Ursächlich für die Verbesserung der Insulinsensitivität und damit die Verbes- serung des Typ 2-Diabetes mellitus ist eine Verminderung der endo- und parakrinen Funktion der Fettzellen. Dabei scheint es vor allem bei relativ gering vergrößerten Fett- zellen zu einer Normalisierung der Sekretion von Hormo- nen und Gewebshormonen zu kommen und damit zu ei- ner Normalisierung der diabetischen Stoffwechsellaage.

Dyslipoproteinämien

Schwere primäre Fettstoffwechselstörungen mit einer deut- lichen Erhöhung des LDL-Cholesterins, so z. B. die familiä- re Hypercholesterinämie, sind hereditär bedingt. Hier kann die Adipositas im Einzelfall die Konzentration des LDL-Cholesterins weiter verschlechtern, als ursächlicher Faktor spielt sie jedoch keine Rolle. Die rein ernährungs- bedingte und die polygene Hypercholesterinämie zählen mit je 40 % zu den häufigsten Formen der leichten LDL- Hypercholesterinämie [59]. Die Reduktion von Übergewicht spielt v. a. bei der polygenen Hypercholesterinämie eine Rolle, da Adipositas einen Manifestationsfaktor der Er- krankung darstellt [60]. Somit kann durch eine Gewichts- normalisierung das LDL-Cholesterin deutlich reduziert oder sogar normalisiert werden.

In der Gesamtbevölkerung findet sich hingegen nur ein schwach positiver Zusammenhang zwischen dem Körper- gewicht und der LDL-Cholesterinkonzentration [61]. Bei adipösen Patienten wurde durch mäßigen Gewichtsverlust (bis zu 6 kg) das LDL-Cholesterin nicht signifikant verän- dert [62]. Bei Abnahme von 8 kg oder mehr kann die LDL- Cholesterinkonzentration um 8–10 % gesenkt werden [63–65]. Allerdings muß jedoch erwähnt werden, daß in diesen Studien eine fettmodifizierte Ernährung eingesetzt wurde, bei denen die Fettmodifikation vermutlich den grö- ßeren Effekt auf das LDL-Cholesterin hatte.

Bei Adipositas besteht außerdem eine höhere Präva- lenz an kleinen, dichten LDL-Partikeln [66], die eine hohe atherogene Potenz besitzen. Diese Konstellation findet sich besonders bei Individuen mit Insulinresistenz und Typ 2-Diabetes mellitus. Eine Gewichtsabnahme wird also auch die Zusammensetzung der LDL-Partikel günstig be- einflussen.

Im Gegensatz zum schwach ausgeprägten Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin und Körpergewicht ist diese Korrelation beim HDL-Cholesterin deutlich ausgeprägt [67]. Schon eine Gewichtsabnahme von wenigen kg hat einen günstigen Effekt auf die HDL-Cholesterinkonzentration [62], nach drastischer Gewichtsreduktion von 37 % wurde ein Anstieg von 28 % gefunden [68]. Bei diätetischer Gewichtsreduktion ist das Ausmaß des Anstiegs der HDL unabhängig von der Ausgangskonzentration, während bei Gewichtsreduktion durch sportliche Aktivität bei den Patienten mit der höchsten Ausgangskonzentration der ausgeprägteste Anstieg zu verzeichnen war [69]. Hauptverantwortlich für die niedrige HDL-Konzentration ist die erhöhte Aktivität des Cholesterinester-Transferproteins (CETP), das Cholesterinester von HDL auf ApoB-haltige Lipoproteine überträgt [70]. Eine erhöhte Aktivität von CETP geht unter Gewichtsreduktion deutlich zurück und trägt somit zum Anstieg der HDL-Cholesterinkonzentration bei. Da die HDL-Cholesterinkonzentration durch andere therapeutische Maßnahmen schlecht beeinflussbar ist, kommt der Gewichtsreduktion bei Adipositas und niedrigem HDL-Cholesterin besondere Bedeutung zu. Bei gleichzeitig vorliegender primärer Hypertriglyzeridämie kann jedoch auch nach Gewichtsabnahme die HDL-Cholesterinkonzentration nicht normalisiert [71], jedoch deutlich verbessert werden.

Die zwei häufigsten Ursachen einer Hypertriglyzeridämie sind die primäre, hereditäre Form und die sekundäre Form im Rahmen des metabolischen Syndroms. Bei Übergewichtigen, auch bei nicht-diabetischen Patienten liegt, wie schon erwähnt, praktisch immer eine Insulinresistenz vor. Dies hat eine verminderte Aktivität der Lipoproteinlipase, eine vermehrte Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe und eine erhöhte hepatische Sekretion der Very-low-density-Lipoproteine (VLDL) mit konsekutiver Hypertriglyzeridämie zur Folge [72]. Bei Patienten mit familiärer Hypertriglyzeridämie kann die genetisch determinierte Fettstoffwechselstörung durch eine eingeschränkte Insulinsensitivität bei Übergewicht verschlechtert werden. Die therapeutische Konsequenz bei adipösen Patienten ist in beiden Fällen eine Gewichtsreduktion mit Verbesserung der Insulinsensitivität. Schon bei einem Gewichtsverlust von 6 kg konnte die Triglyzeridkonzentration bei Übergewichtigen gesenkt werden [62]. In einer anderen Interventionsstudie wurden durch stärkere Gewichtsabnahme von durchschnittlich 11 kg nach Gabe einer fettmodifizierten und hypokalorischen Ernährung die Triglyzeride um 44 % reduziert [64]. Leenen et al. errechneten, daß bei einer solchen Therapie der Anteil der Gewichtsabnahme an der Triglyzeridsenkung 70 % beträgt [63]. Diese deutliche Wirkung auf die Triglyzeride nach Gewichtsabnahme konnte bei stabilem Gewicht über ein Jahr erhalten werden [73].

Hyperurikämie

Der primären Hyperurikämie liegt in der Mehrzahl der Fälle eine Störung der tubulären Harnsäuresekretion zugrunde [74], bei einem kleinen Teil der Patienten wird auch eine vermehrte endogene Purin- und Harnsäuresynthese gefunden [75]. Diese Störungen bedingen nicht zwangsläufig eine erhöhte Harnsäurekonzentration im Serum. Meist sind es Faktoren aus dem Bereich des Lebensstils, wie purinreiche Ernährung, Alkoholgenuß und Übergewicht, die zur Manifestation einer Hyperurikämie beitragen. So wurde bei deutlich Adipösen (durchschnittlich 170 % des Normalgewichts) eine mittlere Harnsäurekonzentration von 9,2 mg/dl für Männer (Kontrollen 5,1 mg/dl) und von 6,8 mg/dl für Frauen (Kontrollen 4,4 mg/dl) gefunden [76]. Die

Harnsäurekonzentration korreliert bei Gesunden und Übergewichtigen mit der Insulinsensitivität [77, 78]. Als möglicher Mechanismus wird eine verringerte renale Harnsäureexkretion bei Insulinresistenz diskutiert [76, 78]. Unter einer hypokalorischen Kost (800–1500 kcal/d) und leichter sportlicher Betätigung über 12 Wochen nahmen deutlich Adipöse im Mittel 20 % Gewicht ab. Die mittlere Harnsäurekonzentration fiel bei Männern von 9,2 auf 7,4 mg/dl, bei Frauen von 6,8 auf 5,5 mg/dl [76]. Die zu Beginn der Studie deutlich erniedrigte renale Harnsäureclearance nahm um 50 % zu. Der positive Einfluß der Gewichtsreduktion auf die Harnsäurekonzentration im Serum ist also durch die – möglicherweise aufgrund einer besseren Insulinsensitivität – steigende renale Harnsäureclearance bedingt. Zusätzlich ist die Verbesserung der Hypertriglyzeridämie dafür von Bedeutung.

Bedeutung des Energieverbrauchs für die Gewichtsreduktion

Der Energieverbrauch des Menschen setzt sich zusammen aus:

1. dem Grundumsatz: Dabei handelt es sich um den Energieverbrauch nach nächtlichem Fasten im Zustand der völligen körperlichen Ruhe bei angenehmer Umgebungstemperatur.
2. der Thermogenese: Darunter wird der Energieverbrauch durch wärmeproduzierende Faktoren verstanden, wie z. B. durch Nahrungsaufnahme, psychische Stimuli, Hormone und Medikamente.
3. der körperlichen Aktivität: Dabei kann die spontane von der intentionalen körperlichen Aktivität unterschieden werden.

Grundumsatz

Der Grundumsatz deckt den Energiebedarf für die wichtigen Körperfunktionen (z. B. Herz-/Kreislauf, Nierenfunktion, biochemische Reaktionen). Sein Anteil am Gesamtenergieverbrauch liegt bei etwa zwei Drittel. Ein niedrigerer Grundumsatz kann genetisch bedingt sein und gilt als Risikofaktor für die Entwicklung von Übergewicht. Neben den genetischen Faktoren gelten als wichtige Einflußgrößen für den Grundumsatz das Geschlecht, das Alter und die fettfreie Körpermasse.

Immer wieder wird diskutiert, ob die schlechten Langzeiterfolge von Gewichtsreduktionsdiäten nicht auf eine Verminderung des Grundumsatzes zurückzuführen sind. In einer Meta-Analyse von 124 ehemals Übergewichtigen und 121 Kontrollpersonen zeigte sich bei den ehemals Übergewichtigen durchschnittlich ein um 3–5 % niedrigerer Grundumsatz. Dieser Unterschied kann jedoch nach Meinung der Autoren auch dadurch bedingt sein, daß sich in der Gruppe der ehemals Übergewichtigen ein höherer Anteil von Individuen mit sehr niedrigem Grundumsatz fand [79], der bei diesen Individuen mitverantwortlich für das Übergewicht war.

Möglicherweise ist jedoch auch die Zusammensetzung der hypokalorischen Kost für die unterschiedliche Beeinflussung des Grundumsatzes von Bedeutung. Bei adipösen, hyperinsulinämischen Männern führte eine hypokalorische Kost mit einem höheren Anteil an Eiweiß (45 % Protein, 25 % Kohlenhydrate und 30 % Fett) zu einem geringeren Abfall des Grundumsatzes (-132,3 ± 51,0 kcal) als eine Kost mit einem hohen Anteil an Kohlenhydraten (12 % Protein, 58 % Kohlenhydrate und 30 % Fett) mit

-384,3 ± 84,6 kcal [80]. Offensichtlich ist der Grundumsatz bezogen auf die fettfreie Körpermasse unverändert. Wenn jedoch Strukturprotein verloren geht, wie bei eiweißarmen Kostformen, geht auch der Grundumsatz deutlicher zurück. Der Grundumsatz von Muskulatur ist eben größer als jener von Fettgewebe.

Viele Fragen zur Regulation des Grundumsatzes sind jedoch noch offen. Dies zeigen zwei Beispiele: Bei Männern und postmenopausalen Frauen hing der Grundumsatz von der viszeralen Fettverteilung ab, bei prämenopausalen Frauen hingegen vom Körperfettgehalt [81]. Schilddrüsenhormone regulieren ohne Zweifel den Grundumsatz, wahrscheinlich durch die Beeinflussung der Transkription bestimmter Gene, die jedoch noch nicht weiter spezifiziert werden konnten [82].

Thermogenese

Die Thermogenese spielt sich auf zellulärer Ebene ab. Dabei scheinen verschiedene Mechanismen beteiligt zu sein, so u. a. Stoffwechselzyklen und die Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung. Der Anteil der Thermogenese am Gesamtenergieverbrauch liegt bei etwa 10 %. Bei der nahrungsbedingten Thermogenese ist der obligatorische und der fakultative Anteil zu unterscheiden. Unter „obligatorischer“ Thermogenese ist der Energieverbrauch für Verdauung, Absorption, Transport, etc. zu verstehen, unter „fakultativer“ die Wärmebildung z. B. durch Stoffwechselzyklen.

Die beschriebenen Effekte auf die Thermogenese sind uneinheitlich. Relativ gut geklärt ist die Bedeutung der Hauptnährstoffe. Bei der Messung der ernährungsbedingten Thermogenese über 24 Stunden mit Hilfe einer Respirations-Kammer zeigte sich, daß eine Diät mit einem hohen Gehalt an Kohlenhydraten und Eiweiß (60 % Kohlenhydrate, 30 % Protein und 10 % Fett) zu einer wesentlich ausgeprägteren Thermogenese führte als eine fettreiche Kost (30 % Kohlenhydrate, 10 % Protein und 60 % Fett) – 1291 kJ/Tag versus 931 kJ/Tag; 14,6 % versus 10,5 % der täglichen Energieaufnahme [83]. Bekannt ist, daß bei der Oxidation 2–3 % des Fetts, 5–8 % der Kohlenhydrate und 30–40 % des Eiweißes in Wärme umgewandelt werden.

Jedoch konnten auch Unterschiede zwischen verschiedenen Monosacchariden nachgewiesen werden. So war der thermogenetische Effekt von Fruktose bei adipösen Frauen größer als jener von Glukose, obwohl die Glukose- und Insulinkonzentrationen im Blut geringer anstiegen. Die Kohlenhydratoxidation war hingegen unter Fruktose höher als unter Glukose, die Fettoxidation niedriger. Kein Zusammenhang konnte zwischen der Aktivität des sympathischen Nervensystems, gemessen durch die Katecholaminausscheidung im Urin, und der Thermogenese gefunden werden. Es wurde geschlossen, daß Insulin nicht für das Ausmaß der Thermogenese verantwortlich ist, sondern daß eine Beziehung zum zellulären Kohlenhydratkatabolismus besteht [84]. Kein Unterschied bezüglich der Thermogenese fand sich zwischen einer vegetarischen und mediterranen Kost [85].

Nur bei prämenopausalen Frauen fand sich ein Zusammenhang zwischen dem Körperfettgehalt und der ernährungsbedingten Thermogenese, nicht jedoch bei Männern und postmenopausalen Frauen. Kein Zusammenhang bestand zur Fettverteilung [81]. Die beta-adrenerg vermittelte Thermogenese nimmt mit zunehmendem Alter ab [86].

Sibutramin ist ein wirksames Medikament zur Behandlung der Adipositas. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, daß es seine Wirkung sowohl durch ein vermehrtes Sättigungsgefühl als auch durch eine Steigerung der Thermogenese erreicht. An Ratten konnte gezeigt werden, daß die Stimulation der Thermogenese die Hemmung der zentralen Wiederaufnahme sowohl von Serotonin als auch von Noradrenalin erfordert. Folge ist eine Aktivierung der sympathischen Nerven mit Steigerung der Thermogenese im braunen Fettgewebe über den beta₃-Adrenozeptor [87]. Beim Menschen führte die einmalige Gabe von 30 mg Sibutramin zu einer signifikanten Steigerung des Energieverbrauchs, sowohl bei nüchternen als auch bei nicht-nüchternen Probanden. Die Zunahme des Energieverbrauchs war begleitet von einem Anstieg der Plasmakonzentration von Epinephrin, der Pulsfrequenz, des Blutdrucks und der Plasma-Glukose. Etwa 25 % des Anstiegs der Pulsfrequenz wurde auf die Steigerung der Thermogenese zurückgeführt [88]. Von besonderem Interesse ist der Effekt von Sibutramin auf die Thermogenese nach Gewichtsabnahme. Neunzehn übergewichtige Frauen erhielten randomisiert über 12 Wochen entweder 15 mg Sibutramin täglich oder Placebo. Die Patientinnen unter Sibutramin verminderten ihr Körpergewicht um 8,1 ± 3,8 %, die neun Patientinnen unter Placebo um 5,1 ± 4,4 %. Der Grundumsatz nahm unter Placebo von 1500 ± 201 kcal/24 h auf 1357 ± 231 kcal/24 h ab, unter Sibutramin von 1540 ± 184 kcal/24 h auf 1444 ± 128 kcal/24 h [89]. Damit wurde durch Sibutramin die Verminderung des Grundumsatzes unter Gewichtsreduktion limitiert. Dies könnte ein ganz besonders wichtiger Aspekt hinsichtlich der Vermeidung der erneuten Gewichtszunahme nach zunächst erfolgreicher Gewichtsreduktion sein.

Körperliche Aktivität

Der Anteil geringer körperlicher Aktivität am Gesamtenergieverbrauch liegt bei 15–25 %. Willentlich kann dieser Anteil natürlich deutlich gesteigert werden, sei es durch Aktivitäten im Alltag, im Beruf oder in der Freizeit. Ohne Zweifel spielt die verminderte körperliche Aktivität eine Rolle für die zunehmende Prävalenz der Adipositas in vielen westlichen Industrieländern. Allerdings kann die Bedeutung der körperlichen Aktivität für die Entstehung von Übergewicht und für die Gewichtsreduktion noch nicht exakt eingeschätzt werden [90]. Epidemiologische Daten machen dabei deutlich, daß die körperliche Aktivität zur Prävention der Adipositas beiträgt. Für eine entscheidende Bedeutung bei der Gewichtsreduktion liegen keine zufriedenstellenden Daten vor.

Eine vermehrte körperliche Aktivität kann jedoch zu einer negativen Energie- und Fettbilanz beitragen, insbesondere wenn die Steigerung der körperlichen Aktivität über längere Zeit und mit hoher Intensität durchgeführt wird. Langfristig kann ein aktiver Lebensstil, begleitet von einer fettarmen Kost, zur wirksamen und anhaltenden Gewichtsreduktion führen, wobei als realistisches Ziel eine Abnahme des Körpergewichts von 10 % gelten sollte [91]. Mit zunehmender Dauer kommt es jedoch zur Abschwächung des Effekts auf das Körpergewicht. Dies liegt u. a. daran, daß mit zunehmendem Gewichtsverlust alle drei Komponenten des Energieverbrauchs beeinflusst werden [92]:

- Aufgrund des Verlusts an fettfreier Körpermasse sinkt der Grundumsatz.
- Unter der hypokalorischen Kost nimmt die nahrungsinduzierte Thermogenese ab.

- Wegen des geringeren Körpergewichts vermindert sich bei gleichbleibender körperlicher Aktivität der Energieverbrauch.

Aus dem Dargestellten kann geschlossen werden

1. Übergewicht, vergesellschaftet mit großen Fettzellen, führt nachweisbar pathophysiologisch zu Insulinresistenz, die entscheidend für die Entwicklung von Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Hyperurikämie und Fettstoffwechselstörungen ist.
2. Bereits eine geringe Gewichtsreduktion mit kleiner werdenden Fettzellen und damit abnehmender Freisetzung von TNF-alpha, Angiotensinogen und CETP verbessert die angesprochenen Störungen.
3. Nachdem unzweifelhaft genetische Komponenten bei der Entwicklung von Übergewicht eine entscheidende Rolle spielen (z. B. vermindertes Sättigungsgefühl), muß der Betroffene das gesamte Leben bewußt gegen diese Störung ankämpfen. Bei Störung der Appetitregulation muß permanent gegen die „Sucht“, zu essen, willentlich angekämpft werden.
4. Daher ist es meist nicht mit der Formel getan, einfach weniger zu essen. Der Patient braucht Hilfe.
5. Diese Hilfe kann in Sibutramin bestehen, das zu einem verbesserten Sättigungsgefühl führt und die Thermogenese steigert.
6. Die dadurch erreichbare Verkleinerung der Fettzellen behandelt unmittelbar pathophysiologisch den erhöhten Blutdruck, Diabetes mellitus Typ 2, Hyperurikämie und Fettstoffwechselstörung. Im klinischen Alltag zeigt sich ganz klar, daß damit diese wichtigen Risikofaktoren sogar normalisiert werden können. Sibutramin ist also nicht nur ein Medikament zur Behandlung von Übergewicht, sondern reguliert den genetischen Defekt und beseitigt die biochemischen Ursachen der Entstehung der schweren Risikofaktoren und chronischen Krankheiten.
7. Unter anhaltender Gewichtsreduktion nur um einige Kilogramm kann die medikamentöse Behandlung von Risikofaktoren in vielen Fällen ausgesetzt werden.
8. Nach massiver Gewichtsreduktion hilft Sibutramin, das niedrigere Körpergewicht zu halten und damit die Risikofaktoren zu beseitigen.
9. Besonders wichtig: Eine hypokalorische Kost, wie sie unter der Einnahme von Sibutramin erreicht werden kann, bessert unmittelbar die Insulinresistenz und greift damit bereits pathophysiologisch in die Genese der Komplikationen ein. Damit kann bereits ohne Gewichtsreduktion mit Sibutramin eine deutliche Verbesserung der Risikofaktoren erreicht werden. Daher macht es auch Sinn, bei deutlichem Übergewicht mit Sibutramin zu therapieren.
10. Nachdem auch aktuelle Publikationen wiederum den günstigen Effekt der geringen Gewichtsreduktion auf die Risikofaktoren zeigen [91, 92], Patienten mit metabolischem Syndrom obligat profitieren [93], das Aussetzen oder die Verringerung der medikamentösen Therapie von Hypertonie [94], Diabetes mellitus-Typ 2, Fettstoffwechselstörungen und Hyperurikämie möglich und damit ein anhaltender Effekt nachweisbar ist [95], ist von der Sinnhaftigkeit des Vorgehens auszugehen.

Wie wirkt Sibutramin [96]?

Die Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und Dopamin sind Regulatoren der Energieaufnahme mit der Nahrung und des Energieverbrauchs. Sibutramin ist eine zentral wirkende Substanz, die dosisabhängig die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin hemmt. Dieser Effekt wird durch die aktiven primären und sekundären Metaboliten vermittelt. Die Serotoninfreisetzung wird dagegen nicht beeinflusst. Die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin führt zu einem längeren Sättigungsgefühl. Die Energieaufnahme wurde durch 10 oder 30 mg/Tag Sibutramin bei übergewichtigen Probandinnen, die keine energiereduzierte Diät einhielten, am 10. Behandlungstag signifikant um 19 %, bzw. um 26 % vermindert [97]. Darüber hinaus steigert Sibutramin, vermittelt durch das sympathische Nervensystem, beim Menschen die Thermogenese im braunen Fettgewebe (siehe oben), es wird also eine größere Menge der zugeführten Energie in Wärme umgewandelt.

Pharmakokinetik

Sibutramin wird rasch zu zwei aktiven Metaboliten abgebaut. Die Eliminationshalbwertszeit beider Metaboliten liegt zwischen 14 und 19 Stunden. Sie scheint bei Älteren (>70,3 Jahre) gering länger zu sein. Die Wirkung von oralen Kontrazeptiva wurde nicht beeinflusst, die Wirkung von Atenolol wurde nicht abgeschwächt.

Wirkung

In einer Dosisfindungsstudie über 12 Wochen wurde das Körpergewicht in folgendem Ausmaß gesenkt [98]:

Sibutramin	Körpergewichtsverminderung
15 mg/Tag	4,9 ± 0,5 kg
10 mg/Tag	5,1 ± 0,5 kg
5 mg/Tag	2,4 ± 0,5 kg
Placebo	1,4 ± 0,5 kg

In Studien über 1 Jahr wurde das Körpergewicht durch 10 mg/Tag Sibutramin um 5,2 ± 7,5 kg (81 Patienten) vermindert, in der Vergleichsgruppe unter Placebo um 0,5 ± 5,7 kg (78 Patienten) erhöht [99]. Eine aktuelle Meta-Analyse von 3 Studien mit 929 Patienten zeigte nach 1 Jahr eine um 4,3 kg (95 % Konfidenzintervall: 3,6–4,9 kg) größere Gewichtsabnahme als unter Placebo, 15 % der Teilnehmer nahmen um 15 % oder mehr ab [100].

Verträglichkeit und Sicherheit

Sibutramin ist gut verträglich [101]. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, trockener Mund, Müdigkeit und allgemeines Unwohlsein. Bei 9 % (von 2068 Patienten) unter Sibutramin und bei 7 % (von 884 Patienten) wurde wegen Nebenwirkung die Teilnahme an einer klinischen Studie abgebrochen. Ein Hinweis für ein Suchtpotential von Sibutramin hat sich bisher nicht ergeben.

Bei normotonen Patienten kann es im Mittel zu einem geringen Anstieg des Blutdrucks kommen. Andererseits zeigen Studien an Patienten mit Hypertonie, daß je höher der Ausgangswert des Blutdrucks, desto stärker die Blutdrucksenkung unter Sibutramin ist [102, 103]. Auch bei eingestelltem Bluthochdruck zeigte sich die günstige Wirkung von Sibutramin [104, 105]. Der Effekt wird natürlich vom Einfluß auf das Körpergewicht abhängen. Deshalb ist die Indikation für Sibutramin zur Behandlung der Folgeerkrankungen der Adipositas regelmäßig zu überprüfen.

Die Kontrolle des Blutdrucks sollte regelmäßig, wie auch unter anderen Therapien, durchgeführt werden.

Kontraindikationen

Sibutramin sollte nicht verabreicht werden bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Arrhythmien, Schlaganfall sowie bei deutlicher Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion. Auch bei psychiatrischen Erkrankungen, Hyperthyreose oder Engwinkelglaukom sollte Sibutramin nicht eingesetzt werden. Der Blutdruck und Puls sollte in den ersten 2 Monaten der Behandlung alle 14 Tage und dann monatlich kontrolliert werden.

Auf eine Interaktion mit Medikamenten, die das Cytochrom P450-3A4-Subsystem (z. B. Ketoconazol, Erythromycin, Cyclosporin) hemmen, sollte geachtet werden. Auch die Kombination mit Medikamenten, die in der Lage sind, die Blutkonzentration von Serotonin zu erhöhen (selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, Sumatriptan, Dihydroergotamin, Opiate), sollte vermieden werden. Es handelt sich dabei um theoretische Überlegungen, klinisch relevante Interaktionen wurden bisher nicht beschrieben.

Literatur:

1. Fabsitz RR, Carmelli D, Hewitt JK. Evidence for independent genetic influences on obesity in middle age. *Int J Obes* 1992; 16: 657–66.
2. Heller R, Garrison RJ, Havlik RJ, Feinleib M, Padgett S. Family resemblances in height and relative weight in the Framingham Heart Study. *Int J Obes* 1984; 8: 399–405.
3. Bouchard C, Pérusse L, Leblanc C et al. Inheritance of the amount and distribution of body fat. *Int J Obes* 1988; 12: 205–15.
4. Pérusse L, Leblanc C, Bouchard C. Inter-generation transmission of physical fitness in the Canadian population. *Can J Sport Sci* 1988; 13: 8–14.
5. Tambs K, Moum T, Eaves L et al. Genetic and environmental contributions to the variance of the body mass index in a Norwegian sample of first- and second-degree relatives. *Am J Hum Biol* 1991; 3: 257–63.
6. Stunkard AJ, Sørensen TIA, Hanis C et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986; 314: 193–8.
7. Sørensen TIA, Price RA, Stunkard AJ et al. Genetics of obesity in adult adoptees and their biological siblings. *Br Med J* 1989; 298: 87–90.
8. Sørensen TIA, Holst C, Stunkard AJ. Childhood body mass index - Genetic and familial environmental influences assessed in a longitudinal adoption study. *Int J Obes* 1992; 16: 705–14.
9. Rice T, Borecki IB, Bouchard C et al. Segregation analysis of fat mass and other body composition measures derived from underwater weighing. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 967–73.
10. Moll PP, Burns TL, Lauer RM et al. The genetic and environmental sources of body mass index variability: The Muscatine Ponderosity Family Study. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 1243–55.
11. Reed DR, Ding Y, Xu W et al. Human obesity does not segregate with the chromosomal regions of the Prader-Willi, Bardet-Biedl, Cohen, Borjeson or Wilson-Turner syndromes. *Int J Obes* 1995; 19: 599–603.
12. Croft JB, Morell D, Chase CL et al. Obesity in heterozygous carriers of the gene for the Bardet-Biedl syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 55: 12–5.
13. Bouchard C, Tremblay A, Després JP et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990; 322: 1477–82.
14. Bouchard C, Tremblay A. Genetic influences on the response of body fat and fat distribution to positive and negative energy balances in human identical twins. *J Nutr* 1997; 127: 943S–947S.
15. Keesey RE, Hirvonen MD. Body weight set-point: determination and adjustment. *J Nutr* 1997; 127: 1875S–1883S.
16. Guha PK, Villareal D, Reams GP, Freeman RH. Role of leptin in the regulation of body fluid volume and pressures. *Am J Ther* 2003; 10: 211–8.
17. Shintani M, Ikegami H, Fujisawa T et al. Leptin gene polymorphism is associated with hypertension independent of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2909–12.

18. Coatmellee-Taglioni G, Ribiere C. Factors that influence the risk of hypertension in obese individuals. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 305–8.
19. Ailhaud G, Fukamizu A, Massiera F et al. Angiotensinogen, angiotensin II and adipose tissue development. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: S33–S35.
20. Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K et al. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002; 40: 609–11.
21. Hotamisligil GS. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: S23–S27.
22. Sheu WHH, Lee WJ, Chang RL, Chen YT. Plasma tumor necrosis factor alpha levels and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertens* 2000; 22: 595–606.
23. Bullo M, Garcia-Lorda P, Peinado-Onsurbe J et al. TNFalpha expression of subcutaneous adipose tissue in obese and morbid obese females: relationship to adipocyte LPL activity and leptin synthesis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 652–8.
24. Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 3G–10G.
25. McTernan CL, McTernan PG, Harte AL et al. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet* 2002; 359: 46–7.
26. Radeau T, Lau P, Robb M et al. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) mRNA abundance in human adipose tissue: relationship to cell size and membrane cholesterol content. *J Lipid Res* 1995; 36: 2552–61.
27. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S et al. Association of hypo-adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85–9.
28. Hotta K, Matsuzawa Y. Molecular mechanism in the development of the complications associated with obesity - the physiological and pathological role of adipocytokines. *Nippon Rinsho* 2001; 59: 481–6.
29. Stamler R, Stamler J, Riedinger WE et al. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening in one million Americans. *JAMA* 1978; 240: 1607–10.
30. MacMahon SW, Blacket RB, MacDonald GJ, Hall W. Obesity, alcohol consumption and blood pressure in Australian men and women. *J Hypertens* 1984; 2: 85–91.
31. Weinsier RL, Norris DJ, Birch R et al. The relative contribution of body fat and fat pattern to blood pressure. *Hypertension* 1985; 7: 578–85.
32. Ruiz OS, Qin YY, Cardoso LR, Arruda JA. Regulation of the renal Na-HCO₃ cotransporter. IX: Modulation by insulin, epidermal growth factor and carbachol. *Regul Pept* 1998; 77: 155–61.
33. Landsberg L, Young JB. Diet and the sympathetic nervous system, relationship to hypertension. *Int J Obes* 1981; 5: 79.
34. Sowers JR, Whitfield LA, Catania RA et al. Role of the sympathetic nervous system in blood pressure maintenance in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1181–6.
35. Ikeda T, Gomi T, Hirawa N, Sakurai J, Yoshikawa N. Improvement of insulin sensitivity contributes to blood pressure reduction after weight loss in hypertensive subjects with obesity. *Hypertension* 1996; 27: 1180–6.
36. Grassi G, Seravalle G, Colombo M et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation* 1998; 97: 2037–42.
37. Jones BH, Standridge MK, Taylor JW, Moustaid N. Angiotensinogen gene expression in adipose tissue: analysis of obese models and hormonal and nutritional control. *Am J Physiol* 1997; 273: R236–42.
38. Forrester T, McFarlane-Anderson N, Bennet F et al. Angiotensinogen and blood pressure among blacks: findings from a community survey in Jamaica. *J Hypertens* 1996; 14: 315–21.
39. Walker WG, Whelton PK, Saito H, Russel RP, Hermann J. Relation between blood pressure, and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 5574 ambulatory subjects. *Hypertension* 1979; 1: 287–91.
40. Whelton PK, Kumanyika SK, Cook NR et al. Efficacy of nonpharmacologic interventions in adults with high-normal blood pressure: results from phase 1 of the trials of hypertension prevention. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 652S–660S.
41. Reisin E, Abel R, Modan M, Silverberg DS, Eliahou HE, Modan B. Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. *N Engl J Med* 1978; 298: 1–6.
42. Dornfeld LP, Maxwell MH, Waks AU, Schroth P, Tuck ML. Obesity and hypertension: long-term effects of weight reduction on blood pressure. *Int J Obes* 1985; 9: 381–9.
43. Heyden S, Borhani NO, Tyroleret HA et al. The relationship of weight change to changes in blood pressure, serum uric acid,

- cholesterol and glucose in the treatment of hypertension. *J Chron Dis* 1985; 38: 281–8.
44. Foley EF, Benotti PN, Borlase BC, Hollingshead J, Blackburn GL. Impact of gastric restrictive surgery on hypertension in the morbidly obese. *Am J Surg* 1992; 163: 294–7.
 45. Stockholm KH, Nielsen PE, Quaade F. Correlations between initial blood pressure and blood pressure decrease after weight loss. *Int J Obes* 1982; 6: 307–12.
 46. Eliahou HFE, Iaina A, Gaon T. Body weight reduction necessary to attain normotension in the overweight hypertensive patient. *Int J Obes* 1982; 5: 157–63.
 47. Reisin E, Frohlich ED, Messerli FH et al. Cardiovascular changes after weight reduction in obesity hypertension. *Ann Intern Med* 1983; 98: 315–9.
 48. Juhaeri K, Stevens J, Chambless LE et al. Associations of weight loss and changes in fat distribution with the remission of hypertension in a bi-ethnic cohort: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Prev Med* 2003; 36: 330–9.
 49. DeFronzo R. The Triumvirate: β -cell, muscle, liver. *Diabetes* 1988; 37: 667–78.
 50. Campbell PJ, Gerich JE. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1114–8.
 51. Richter WO. Adipositas und Kohlenhydratstoffwechsel. *Akt Ernähr* 1989; 14: 315–7.
 52. Wolffenbuttel BHR, Weber RFA, van Koetsveld PM, Verschoor L. Limitations of diet therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Obes* 1989; 13: 173–82.
 53. Henry RR, Wallace P, Olefsky JM. Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1986; 35: 990–8.
 54. Henry RR, Schaeffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 917–25.
 55. Wing RR, Koeske R, Epstein LH et al. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1749–53.
 56. Liu GC, Coulston AM, Lardinois CK et al. Moderate weight loss and sulfonyleurea treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1985; 145: 665–9.
 57. Tauber-Lassen E, Damsbo P, Henriksen JE, Palmvig B, Beck-Nielsen H. Improvement of glycemic control and weight loss in type 2 (non-insulin-dependent) diabetics after one year of dexfenfluramine treatment. *Diabetologia* 1990; 335: A124.
 58. Lean MEJ, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss, and prognosis in type 2 diabetes. *Diabetic Med* 1990; 7: 228–33.
 59. Richter WO, Schwandt P. Fettstoffwechsel. In: Siegenthaler W (Hrsg). *Klinische Pathophysiologie* (8. Auflage). Thieme-Verlag, Stuttgart, 2001; 135–62.
 60. Grundy SM. Multifactorial etiology of hypercholesterolemia. Implications for prevention of coronary heart disease. *Arterioscl Thromb* 1991; 11: 1619–35.
 61. Lamon-Fava S, Wilson PWF, Schaefer EJ. Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women. The Framingham Offspring Study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1509–15.
 62. Nicklas BJ, Katzell LI, Bunyard LB, Dennis KE, Goldberg AP. Effects of an American Heart Association diet and weight loss on lipoprotein lipids in obese, postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 853–9.
 63. Leenen R, van der Kooy K, Meyboom S et al. Relative effects of weight loss and dietary fat modification on serum lipid levels in the dietary treatment of obesity. *J Lipid Res* 1993; 34: 2183–91.
 64. Katzell LI, Coon PJ, Dengel J, Goldberg AP. Effects of an American Heart Association Step I Diet and Weight loss on lipoprotein lipid levels in obese men with silent myocardial ischemia and reduced high-density lipoprotein cholesterol. *Metabolism* 1995; 44: 307–14.
 65. Katzell LI, Bleecker ER, Rogus EM, Goldberg AP. Sequential effects of aerobic exercise training and weight loss on risk factors for coronary disease in healthy, obese middle-aged and older men. *Metabolism* 1997; 46: 1441–7.
 66. Barakat HA, Carpenter JW, McLendon VD et al. Influence of obesity impaired glucose tolerance, and NIDDM on LDL structure and composition. *Diabetes* 1990; 39: 1527–33.
 67. Avogaro P, Cazzolato G, Bittolo Bon BG, Quinci GB, Chinello M. HDL-cholesterol, apolipoprotein A and B. Age and index body weight. *Atherosclerosis* 1978; 197: 85–91.
 68. Jimenez JG, Fong BS, Julien P, Despres J-P, Angel A. Weight loss in massive obesity: reciprocal changes in plasma HDL cholesterol and HDL binding to human adipocyte plasma membranes. *Metabolism* 1988; 37: 580–6.
 69. Williams PT, Stefanick ML, Vranizan KM, Wood PD. The effects of weight loss by exercise or by dieting on plasma high-density lipoprotein (HDL) levels in men with low, intermediate, and normal-to-high HDL at baseline. *Metabolism* 1994; 43: 917–24.
 70. Arai T, Yamashita S, Hirano K et al. Increased plasma cholesteryl ester transfer protein in obese subjects: a possible mechanism for the reduction of serum HDL cholesterol levels in obesity. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1129–36.
 71. Wilson MA, Vega GL, Gylling H, Grundy SM. Persistence of abnormalities in metabolism of apolipoproteins B-100 and A-I after weight reduction in patients with primary hypertriglyceridemia. *Arterioscl Thromb* 1992; 12: 976–84.
 72. Eckel RH, Yost TJ, Jensen DR. Alterations in lipoprotein lipase in insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19 (Suppl 1): S16–S21.
 73. Rössner S, Björvell H. Early and late effects of weight loss on lipoprotein metabolism in severe obesity. *Atherosclerosis* 1987; 64: 125–30.
 74. Rieselbach RE, Sorensen LB, Shelp WD, Steele TH. Diminished renal urate excretion per nephron as a basis for primary gout. *Ann Intern Med* 1970; 73: 359.
 75. Seegmiller JE, Grayzel AI, Laster L, Liddle L. Uric acid production in gout. *J Clin Invest* 1961; 40: 1304.
 76. Yamashita S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Fujioka S, Tarui A. Studies on the impaired metabolism of uric acid in obese subjects: marked reduction of renal urate excretion and its improvement by a low-calorie diet. *Int J Obes* 1986; 10: 255–64.
 77. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Elevated serum uric acid - a facet of hyperinsulinaemia. *Diabetologia* 1987; 30: 713–8.
 78. Facchini F, Chen Y-DI, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266: 3008–11.
 79. Astrup A, Gotzsche PC, van de Werken K et al. Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1117–22.
 80. Baba NH, Sawaya S, Torbay N et al. High protein vs high carbohydrate hypoenergetic diet for the treatment of obese hyperinsulinemic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 1202–6.
 81. Armenelli F, Zamboni M, Mino A et al. Postabsorptive resting metabolic rate and thermic effect of food in relation to body composition and adipose tissue distribution. *Metabolism* 2000; 49: 6–10.
 82. Reitman ML, He Y, Gong DW. Thyroid hormone and other regulators of uncoupling proteins. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23 (Suppl 6): S56–S59.
 83. Westerterp KR, Wilson SA, Rolland V. Diet induced thermogenesis measured over 24 h in a respiration chamber: effect of diet composition. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 287–92.
 84. Van Gaal L, Mertens I, Vansant G, de Leeuw I. Carbohydrate-induced thermogenesis in obese women. Effect of insulin and catecholamines. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 109–14.
 85. Bissoli L, Armenelli F, Zamboni M et al. Resting metabolic rate and thermogenic effect of food in vegetarian diets compared with Mediterranean diets. *Ann Nutr Metab* 1999; 43: 140–4.
 86. Kerckhoffs DA, Blaak EE, van Baak MA, Saris WH. Effect of aging on beta-adrenergically mediated thermogenesis in men. *Am J Physiol* 1998; 274: E1075–E1079.
 87. Connoley IP, Liu YL, Frost I et al. Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1487–95.
 88. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. Thermogenic effects of sibutramine in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1180–6.
 89. Walsh KM, Leen E, Lean ME. The effect of sibutramine on resting energy expenditure and adrenaline-induced thermogenesis in obese females. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 1009–15.
 90. Moore MS. Interactions between physical activity and diet in the regulation of body weight. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 193–8.
 91. Mensink M, Feskens EJ, Saris WH, de Bruin TW, Blaak EW. Study on Lifestyle Intervention and Impaired Glucose Tolerance Maastricht (SLIM): preliminary results after one year. *Int J Relat Metab Disord* 2003; 27: 377–84.
 92. Kriketos AD, Robertson RM, Sharp TA et al. Role of weight loss and polyunsaturated fatty acids in improving metabolic fitness in moderately obese, moderately hypertensive subjects. *J Hypertens* 2001; 19: 1745–54.
 93. Reaven GM. Importance of identifying the overweight patient who will benefit the most by losing weight. *Ann Intern Med* 2003; 138: 420–3.
 94. Miller ER 3rd, Erlinger TP, Young DR et al. Results of the Diet, Exercise, and Weight Loss Intervention Trial (DEW-IT). *Hypertension* 2002; 40: 612–8.

95. Pasanisi F, Contaldo F, de Simone G, Mancini M. Benefits of sustained moderate weight loss in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 401–6.
96. McNeely W, Goa KL. Sibutramine. *Drugs* 1998; 56: 1093–124.
97. Rolls BJ, Shide DJ, Thorwart ML, Ulbrecht JS. Sibutramine reduces food intake in non-dieting women with obesity. *Obes Res* 1998; 6: 1–11.
98. Hanotin C, Thomas F, Jones SP, Leutenegger E, Drouin P. Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 32–8.
99. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O et al. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* 1999; 106: 179–84.
100. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes Rel Metab Disord* 2003; published online.
101. Leung WY, Thomas GN, Chan JC, Tomlinson B. Weight management and current options in pharmacotherapy: orlistat and sibutramine. *Clin Ther* 2003; 25: 58–80.
102. Sharma AM. Sibutramine in overweight/obese hypertensive patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 (Suppl 4): S20–S23.
103. Scholze J. Sibutramine in clinical practice – a PMS-study with positive effects on blood pressure and metabolic parameters. *DMW* 2002; 127: 606–10.
104. Stramek JJ, Leibowitz MT, Weinstein SP et al. Efficacy and safety of sibutramine for weight loss in obese patients with hypertension well controlled by beta-adrenergic blocking agents: a placebo-controlled, double-blind, randomised trial. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 13–9.
105. McMahon FG, Weinstein SP, Rowe E et al. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 5–11.

Prof. Dr. med. Werner Richter



1950 geboren in Oberviechtach/Oberpfalz. Von 1969 bis 1975 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1976 Promotion und Approbation als Arzt. 1976–1978 Stabsarzt bei der Bundesmarine. 1978–1996 Tätigkeit an der II. Medizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität (Dir. Prof. Dr. G. Paumgartner). 1986 Arzt für Innere Medizin und Habilitation für das Fach Innere Medizin mit dem Thema: Regulation der Fettgewebslipolyse durch Peptidhormone. 1993 Außerordentlicher Professor. 1996–1997 Leiter der wissenschaftlichen Abteilung im Verband der Zigarettenindustrie und des Analytisch-biologischen Forschungslabors München. Seit 1997 Leiter des Instituts für Fettstoffwechsel und Hämorheologie, Windach/Ammersee.

Wissenschaftliche Tätigkeit seit 1978 auf dem Gebiet des Fettstoffwechsels, des Fettzellstoffwechsels (insbesondere des Abbaus von Fettgewebe), der Ernährung, der Hämorheologie und der Atherosklerose. Spezialisierung im Bereich der Ernährung auf die Themen Prävention (Fettstoffwechsel, Hypertonie, Hyperuricämie) und Nahrungsmittelallergien. Mehr als 600 wissenschaftliche Veröffentlichungen zum Thema Ernährung, Fettstoffwechsel und Innere Medizin.

Seit 1987 Vorlesungen an der Ludwig-Maximilians-Universität München (Gesunde Ernährung, Stoffwechselkrankheiten, Ernährungstherapie bei Stoffwechselkrankheiten, Pathophysiologie von ernährungsbedingten Krankheiten, Angiologische Untersuchungsmethoden).

1992–2001 Schriftleitung der Zeitschrift der Lipid-Liga „Lipidreport“, Vorstandsmitglied der Lipid-Liga. 1998 Ehrenmitglied der Bulgarischen Gesellschaft für Fettstoffwechselstörungen. Seit 1999 Wissenschaftlicher Beirat des Vereins für gesunde Ernährung und Diätetik (VFED e. V.), Aachen. Seit 2000 Vorsitzender der Fachgruppen „Nahrungsfette und Fette in der Ernährung“ der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft. Seit 2000 Leiter der Fachgruppe „Hyperlipoproteinämien“ im Berufsverband der Ernährungsmediziner Wissenschaftspreis des VFED e. V. Seit 2002 Mitglied der Zulassungskommission des Instituts für Qualitätssicherung in der Ernährungstherapie und Ernährungsberatung. Seit 2003 Stellvertretender Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Fettstoffwechselstörungen und ihre Folgeerkrankungen.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2011)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
