

# Adipositas, eine endokrinologische Erkrankung

La traduction française de cet article est parue dans PAEDIATRICA (vol. 14 n°2. 2003, p. 10–13)

Während des vergangenen Jahrzehnts hat der Body Mass Index (BMI) der kinderärztlichen Population beachtlich zugenommen und führte eine wachsende Anzahl Kinder und Jugendliche in Richtung einer Adipositas permagna. Die Adipositas ist somit zu einem epidemiologischen und einem öffentlichen Gesundheitsproblem geworden. Die Situation scheint ausweglos und entmutigend für den Pädiater, welcher regelmässig mit Patienten mit übermässigem Gewicht konfrontiert ist.

Aber die kindliche Adipositas ist weit mehr als ein simpler Risikofaktor. Sie weist alle Charakteristika einer endokrinologischen Erkrankung auf: zentrale Kontrolle, Hormonproduktion durch ein Produktionsgewebe, Zielgewebe und Rückkoppelungssystem.

## Das Fettgewebe, ein endokrines Organ

Thalamus und Hypothalamus besitzen eine gewisse Anzahl regulatorischer Zonen für die Energiebalance, im Speziellen der nucleus arcuatus<sup>1)</sup>. Je nach Art des zentralen oder peripheren Stimulus werden das Neuropeptid Y (NPY) oder das Promelanocotin (POMC) aktiviert. Das erste erhöht die Nahrungszufuhr und vermindert den Energieverbrauch, das zweite hat einen gegenteiligen Effekt auf die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch. Dem POMC wirkt zudem das agouti-related protein entgegen, das im gleichen Sinn reagiert wie das NPY.

Das Studium dieser Systeme hat zur Entdeckung eines Zytokines geführt, das die Beurteilung der Adipositas stark verändert hat: das Leptin. Es wurde zum noch feh-

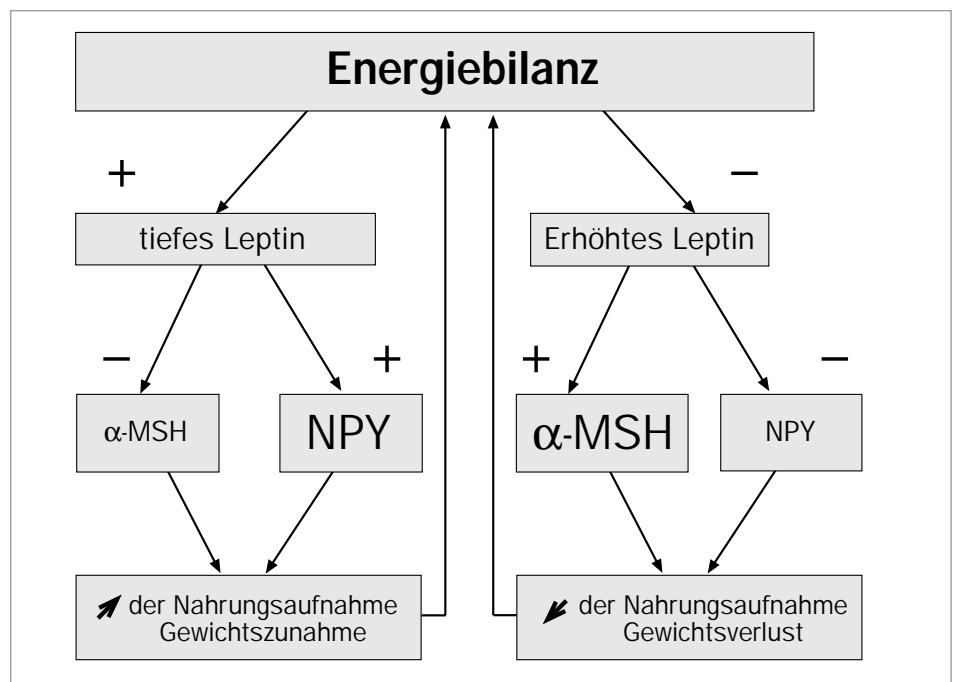
lenden Verbindungsglied zwischen dem zentralen Nervensystem (ZNS) und dem Adipozyten (Fettzelle) nun auch für andere Funktionen als die Fetttanklage zuständig betrachtet. Dieses Hormon wird hauptsächlich im Fettgewebe produziert, nur in geringer Menge in den Ovarien und im ZNS<sup>2)</sup>. Seine zirkulierende Menge nimmt parallel zur Fettmasse zu.

Es besitzt eine zentrale appetitvermindernde und eine periphere Funktion. Im ZNS steuert es die Produktion von NPY, wirkt auf die Gonadenachse und die kortikotrope Achse (Tabelle 1). Zudem wird vermutet, dass das Leptin eines der Elemente sei, welches die Empfindlichkeit des ZNS gegenüber den Östrogenen modifiziert und die Pubertät auslösen kann. Ein gutes Bei-

spiel für diese Wirkungsweise zeigte die Anwendung eines rekombinierten Leptines, dessen Gebrauch abgebrochen werden musste wegen der Gonadotropinproduktion bei einem vorpubertären Mädchen<sup>3)</sup>. Bei der erwachsenen Frau hat das Leptin einen Einfluss auf die Fruchtbarkeit und unterstützt in gewisser Weise die Hypothese von Frisch, welcher eine Beziehung zwischen der Körperzusammensetzung und dem Menstruationszyklus postuliert<sup>4)</sup>.

Neben den Wirkungen im ZNS hat das Leptin eine wichtige periphere Wirkung, wie das Vorhandensein von Rezeptoren in verschiedenen Organen wie Leber, Muskel, Gonaden usw. bezeugen<sup>5)</sup>. Es steuert die Verwendung der Nährstoffe verschieden, je nach betroffenem Gewebe. Im Adipozy-

Tabelle 1: **Modèle de régulation de la balance énergétique via la leptine et le SNC<sup>1)</sup>**



ten hindert es den insulinabhängigen Glukosetransport, die Lipogenese und die Glykogensynthese. Letzteres Phänomen ist ebenfalls in der Leber betroffen, aber ohne Veränderung der Affinität des Insulinrezeptors. Im Weiteren übt es einen Effekt auf den Muskel aus, eine Verminderung der Lipogenese und des nicht insulinabhängigen Glukosetransportes. Auf dem Energieniveau bewirkt das Leptin eine Veränderung des Substratgebrauches im Muskelgewebe. Es fördert die Fettoxydation im hauptsächlichsten Energieproduktionsort. Mit diesen komplexen Angriffspunkten nimmt es aktiv teil an der Verminderung der Insulinempfindlichkeit, wie sie beim adipösen Patienten anzutreffen ist.

Das Fettgewebe steht tatsächlich im Zentrum eines komplexen hormonellen Systems, das in einer bedeutenden Weise die Fettmasse beeinflusst und die Verwendung der verschiedenen Nahrungsmittel reguliert. Die Kenntnis dieser Achse darf uns nicht die Existenz anderer Peptide vergessen lassen, welche vom Adipozyten produziert werden und deren Bedeutung oft Quelle von Kontroversen ist.

### Endokrinologische Folgepathologien

Bis jetzt sind bei adipösen Patienten als einzige hormonelle Störungen eine **verminderte Insulinempfindlichkeit** des peripheren Gewebes und ein **basaler Hyperinsulinismus** klar bewiesen. Wir müssen bei der Suche nach verantwortlichen Faktoren für diese hormonellen Veränderungen besonders vorsichtig sein. Die Veränderungen der zirkulierenden Leptinmenge

und der verschiedenen anderen Peptide geben uns kaum Aufschluss über den Ursprung dieser metabolischen Veränderungen, auch wenn sie mit grosser Wahrscheinlichkeit an der Insulinresistenz der peripheren Gewebe Teil haben<sup>(6,7)</sup>. Es könnte sein, dass das Fettgewebe eine zentrale Rolle spielt in der Genese dieser Resistenz und seiner Folgen für Muskel und Leber<sup>(8)</sup>.

Wie dem auch sei, sind die Veränderungen der Insulinproduktion und der Auswirkungen dieses Hormons sehr wichtige Elemente, stellen sie doch einen ersten reversiblen Schritt dar in Richtung der Komplikationen der Adipositas wie der Diabetes Typ II und die kardiovaskulären Erkrankungen. In dieser Hinsicht ist es wichtig zu bemerken, dass der basale Hyperinsulinismus des Diabetes Typ II eine prädiktive Bedeutung hat im Hinblick auf kardiovaskuläre Komplikationen, unabhängig von den anderen üblichen biologischen Gegebenheiten<sup>(9)</sup>.

### Typen von Adipositas

Über die Hoffnung hinaus, welche die Entdeckung neuer therapeutischer Mittel darstellt, bieten die Beschreibung und das Verständnis der physiopathologischen Mechanismen der Adipositas eine andere Sichtweise der Probleme adipöser Kinder und Jugendlicher, mit denen wir täglich konfrontiert werden.

Es ist möglich, zwei Sorten von Adipositas zu definieren: die **Adipositas im Zusammenhang mit einem Syndrom** und die **Adipositas simplex**. Beide Arten weisen gewisse interessante Charakteristika auf.

- Die Adipositas im Zusammenhang mit einem Syndrom als Folge einer genetischen Erkrankung der Leptinproduktion, eines Mangels an Leptin- oder Melanokortinrezeptoren (MC4-Rezeptoren) ist eine ungewöhnliche und seltene Adipositasart. Sie manifestiert sich durch eine früh auftretende krankhafte Adipositas, eine Hyperphagie, Verhaltensstörungen und ist manchmal assoziiert mit einem Hypogonadismus oder mit einem Wachstumshormonmangel. Es ist wichtig, an diese Diagnose bei einem Patienten mit solchen Symptomen zu denken, speziell bei einer krankhaften Adipositas und einer Hyperphagie als Folge eines gestörten Sättigungsgefühls, wie es beim Prader-Willi-Syndrom beobachtet wird. Die üblichen Massnahmen zur Verminderung der Nahrungszufuhr sind unwirksam. Man muss deshalb andere therapeutische Strategien suchen.

- Bei der Adipositas simplex komplizieren die soeben beschriebenen Stoffwechselstörungen unsere Interventionsmöglichkeiten auf das Gewicht ungemein. Man muss dieser Tatsache Rechnung tragen und darf diese Schwierigkeiten nicht dem bösen Willen des Patienten zuschreiben.

### Endokrinologische Abklärungen

Zum jetzigen Zeitpunkt erlaubt es das Verständnis der zugrunde liegenden endokrinologischen Mechanismen noch nicht, eine systematische Diagnostik zu betrei-

ben. Der Leptinspiegel könnte gewisse Auskünfte geben, seine routinemässige Bestimmung macht aber kaum einen Sinn, da das Leptin möglicherweise ein guter Marker zur Angabe der Energiereserven ist, jedoch keinen prognostischen Wert hat. In der Tat hat die longitudinale Analyse von Kohorten adipöser Kinder den prädiktiven Wert des basalen Leptinspiegels bezüglich zukünftiger Gewichtszunahme nicht bestätigen können<sup>10</sup>.

Andererseits beruht die Diagnostik der Adipositas auf einem epidemiologischen Kriterium, dem Body Mass-Index (BMI), der sich auf keinen einzigen biologischen Wert abstützt<sup>11</sup>. Es ist deshalb sehr schwierig, etwas über den Stellenwert der Bewertung erkannter metabolischer Veränderungen auszusagen, im Speziellen, was das Insulin anbelangt. Trotz allem bleibt die provozierte Hyperglykämie bei allen diabetesverdächtigen Fällen indiziert.

### Therapeutischer Ansatz

Das Verständnis der Mechanismen, welche der Adipositas zugrunde liegen, bringt Hoffnung, neue therapeutische Mittel zu finden. Zum jetzigen Zeitpunkt sind wir aber weit davon entfernt.

Der therapeutische Zugang hebt gut die Zweideutigkeit hervor, die wir bei der Adipositas antreffen. Einesteils muss man deren Fortschreiten vermeiden, andernteils haben wir Mühe, das adipöse Kind als «Kranken» anzuerkennen. Bevor ein Mittel vorgeschlagen wird, wäre es nützlich, das gesuchte Ziel zu definieren: Einwirken auf das Symptom, welches die Adipositas charakterisiert, oder auf die metabolischen

Veränderungen der Krankheit. Solange dieses Dilemma nicht gelöst ist, wird jeder therapeutische Schritt zufällig bleiben. Da anerkannte biologische Elemente fehlen, wird seine Evaluation kaum möglich sein. Es scheint jedenfalls, dass eine Veränderung des Lebensstils, des Essverhaltens, der körperlichen Aktivität in der Betreuung adipöser Kinder und Jugendlicher eine wichtige Rolle spielt.

### Der Ernährungszugang

Es ist offensichtlich, dass die Energiezufuhr bei der Adipositas eine grundlegende Rolle spielt. Es wird nicht mehr auf Diäten Gewicht gelegt, sondern auf das Essverhalten. Es handelt sich darum, die Nahrungsmenge und die Anzahl Mahlzeiten zu reduzieren. Von diesem Gesichtspunkt aus ist die Analyse des Essverhaltens bei Zwillingen mit einem adipösen Zwillingskind interessant. Es überrascht nicht, dass der adipöse Zwillingskind quantitativ mehr isst, fettiger isst und eine Vorliebe für Süssigkeiten zeigt<sup>12</sup>. Indem man in erster Linie auf das Essverhalten einwirkt, kann mit einer Reduktion der Nahrungszufuhr gerechnet werden. Ist dieser Schritt einmal gemacht, wird es leichter, diätetische Ratschläge in der Richtung zu machen, die Diät eventuell zu verändern.

### Die körperliche Aktivität

Gewisse umstrittene Ansätze in der Handhabung dieser «gewöhnlichen» Situationen von Übergewicht haben eine Wirkung auf die oben beschriebenen hormonellen Veränderungen gezeigt. Dies betrifft insbesondere die körperliche Aktivität. Die epi-

demologischen Studien haben ihr die Rolle eines positiven Gesundheitsverhaltens zugeschrieben. Aber deren Wirkung übertrifft den einfachen Gesundheitsgewinn. Die körperliche Aktivität ist verbunden mit einer Verminderung des basalen Insulinspiegels, mit einer Verbesserung der Empfindlichkeit der peripheren Gewebe gegenüber dem Insulin. Sie erlaubt auch, gleichzeitig gegen den lipogenen Effekt des Insulins anzukämpfen<sup>13,14</sup>. Die körperliche Aktivität nimmt deshalb einen nicht zu vernachlässigenden Platz ein in der Betreuung der kindlichen Adipositas, unter der Bedingung, dass man dem Patienten die körperlichen Möglichkeiten gibt, sie zu ertragen.

### Zusammenfassung

Man kann die kindliche Adipositas nicht nur als Prävalenz oder Risiko betrachten. Es handelt sich um eine Krankheit mit frühen metabolischen Veränderungen, welche für die Zukunft eine Herausforderung darstellt. Für die Pädiater geht es darum, die therapeutischen Werkzeuge zu verbessern und zu entwickeln, adaptiert an die Betreuung des Kindes und des Jugendlichen.

### Literatur

siehe franz. Text

Michel Cauderay, Vevey

Übersetzung: Cornelia Heller, Meilen

#### Adresse des Autors:

Dr M Cauderay  
Spéc. FMH Endocrinologie et diabétologie pédiatrique  
Unité de santé cardiovasculaire de l'enfant et de l'adolescent (USCAD),  
Service de Pédiatrie, Hôpital Riviera,  
1800 Vevey