

# Diabetes und Adipositas

ANDREA EBERT, STEFAN BILZ, STEFAN ACZÉL



Diabetes und Adipositas haben zahlreiche gemeinsame Begleit- und Folgekrankheiten: Häufig entwickelt sich das sogenannte metabolische Syndrom mit einem hohen kardiovaskulären Risiko. In der Pathophysiologie spielen Insulinresistenz und eine gestörte Insulinsekretion eine zentrale Rolle. Neben genetischen Voraussetzungen sind epigenetische Faktoren bedeutsam. Therapeutisch gelingt mit Lebensstiländerungen allein oft kein zufriedenstellendes Ergebnis. Mit neuen Antidiabetika kann neben einer Blutzuckersenkung oft auch eine Gewichtsreduktion erreicht werden. Die bariatrische Chirurgie ist die derzeit effizienteste Massnahme zur Reduktion von massivem Übergewicht und zur Remission eines Diabetes mellitus Typ 2.

## Definition und Klassifikation von Übergewicht und Adipositas

Diabetes mellitus und Adipositas haben in den letzten Jahren weltweit epidemische Ausmasse angenommen, und die Häufigkeit beider Erkrankungen nimmt weiter zu. Adipositas ist definiert als eine über das Normalmass hinausgehende Vermehrung des Körperfetts. In der Praxis hat sich zur Klassifikation der Body-Mass-Index (BMI) durchgesetzt. Der BMI ist der Quotient aus Gewicht und Körpergrösse zum Quadrat. Übergewicht ist definiert als ein BMI von 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup>, Adipositas als ein BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>. Die Einteilung der Adipositas gemäss WHO ist in der *Tabelle* ersichtlich.

## Epidemiologie

Weltweit sind mittlerweile zirka 2,1 Milliarden Menschen von Übergewicht oder Adipositas betroffen. 1980 waren dies noch 857 Millionen (1). In der Schweiz sind derzeit 37,3 Prozent der Bevölkerung übergewichtig; 1992 lag der Anteil noch bei 30,3 Prozent (2). Die Zunahme ist in

den westlichen Ländern in den letzten Jahren zwar etwas abgeflacht, vor allem in Entwicklungsländern steigt die Zahl betroffener Menschen jedoch unvermindert weiter an.

Besonders eng mit Adipositas assoziiert ist der Diabetes mellitus Typ 2. Weltweit sind mittlerweile 370 Millionen betroffen, rund 449 000 Schweizer sind an Typ-2-Diabetes erkrankt (3), etwa 80 Prozent davon sind übergewichtig. Adipositas und Diabetes haben sich als nicht übertragbare Krankheit zu einer Pandemie entwickelt. Sie sind eng miteinander verbunden und beeinflussen sich gegenseitig. Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 sind das Ausmass und die Dauer der Adipositas. Die Häufigkeit eines Diabetes verzehnfacht sich ab einem BMI  $>$  30 kg/m<sup>2</sup> verglichen mit Normalgewichtigen. Neben dem BMI ist der Taillenumfang als Mass für das Bauchfett (viszerales Fett) ein guter Indikator für das Diabetesrisiko. Beispielsweise haben Frauen mit einem Bauchumfang von 80 cm bereits ein 8-fach erhöhtes Diabe-

tesrisiko im Vergleich zu schlanken Frauen. Ab 88 cm ist das Risiko mehr als 15-fach erhöht (4).

## Komorbiditäten von Adipositas und Typ-2-Diabetes

Typ-2-Diabetes und Adipositas haben zahlreiche gemeinsame Begleit- und Folgekrankheiten, wie zum Beispiel arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen (Hypertriglyzeridämie, niedriges HDL-Cholesterin, erhöhtes LDL-Cholesterin), Hyperurikämie sowie ein proinflammatorischer und prothrombotischer Status. Die Konstellation von Insulinresistenz, gestörtem Glukosestoffwechsel, Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Adipositas (mit stammbetonter Fettverteilung) wird als metabolisches Syndrom bezeichnet und bedeutet ein besonders hohes kardiovaskuläres Risiko.

## Ursachen von Diabetes und Adipositas

Typ-2-Diabetes mellitus ist durch Hyperglykämie, Insulinresistenz und eine ge-

störte Insulinsekretion gekennzeichnet. Insulinresistenz und relativer Insulinmangel sind in unterschiedlichem Ausmass beteiligt, beide nehmen mit steigendem Adipositasgrad zu. Genetische Faktoren und Umwelteinflüsse spielen eine wesentliche Rolle. Gemeinsame Risikofaktoren für beide Erkrankungen sind unter anderem familiäre Disposition, genetische Faktoren, Bewegungsmangel und Fehlernährung, Schlafmangel, niedriger Sozialstatus, sehr hohes oder sehr niedriges Geburtsgewicht, endokrine Erkrankungen (z.B. Cushing-Syndrom) oder Medikamente (z.B. Psychopharmaka, Glukokortikoide).

**Pathophysiologie**

*Hormonelle Faktoren/Insulinresistenz und gestörte Insulinsekretion*

Die Kontrolle der Energiehomöostase und des Körpergewichts unterliegt komplexen Interaktionen zwischen dem zentralen Nervensystem und peripheren neurohormonellen Signalen aus den Fettgewebszellen (sogenannte «Adipokine» wie Leptin, Adiponektin, TNF-Alpha oder Resistin), aus den Inselzellen im Pankreas (z.B. Insulin, Glucagon, Amylin) und aus dem Gastrointestinaltrakt, unter anderem Ghrelin, Peptid YY (PYY), Glucagon-like-Peptid 1 (GLP-1), gastrointestinales Peptid (GIP) und Cholezystokinin.

Die Glukosehomöostase wird normalerweise durch einen Regelkreis mit der Betainselzelle im Pankreas und den insulin sensitiven Geweben aufrechterhalten. Der genaue Mechanismus dieser Rückkopplung ist noch nicht bekannt. Bei Insulinresistenz sind höhere Insulinspiegel für die Aufnahme von Glukose ins Gewebe (z.B. Leber oder Muskel) notwendig, was durch eine gesteigerte Insulinsekretion aus der Betazelle erreicht wird. Wenn nicht mehr genügend Insulin freigesetzt

wird, kommt es zum Anstieg des Blutzuckerspiegels. Dies ist häufig bereits Jahre vor der Diabetesmanifestation der Fall, man spricht dann von einem Prädiabetes (gestörte Nüchternglukose und/oder gestörte Glukosetoleranz).

Die Insulinresistenz ist stark mit der Konzentration freier Fettsäuren im Blut verbunden, nimmt durch steigende Adipositas, Überernährung und Bewegungsmangel weiter zu und wird zusätzlich durch Adipokine und Entzündungsmediatoren aus dem Fettgewebe begünstigt.

Die Betazell dysfunktion ist ebenfalls schon früh nachweisbar. Dabei spielen neben genetischen Faktoren Umweltveränderungen eine wichtige Rolle. Eine erhöhte Kalorienzufuhr und ein verminderter Energieverbrauch sind entscheidend, zusätzlich ist die Nahrungszusammensetzung wichtig. Bei Typ-2-Diabetes kommt es schliesslich zu einer Verminderung der Betazellen durch Glukolipotoxizität und Apoptose (5).

**Genetik/Epigenetik**

Die Mechanismen der Energiehomöostase sind im Wesentlichen genetisch determiniert. Zunehmend werden mehr Genlokalisierungen identifiziert, die Adipositas beziehungsweise Diabetes begünstigen. Eine monogenetische Adipositas ist extrem selten (< 1% aller adipösen Patienten), gelegentlich ist Adipositas Teil eines Syndroms (z.B. Prader-Willi). Doch auch bei der polygenetischen Adipositas erklären häufige Genvarianten nur 2 bis 4 Prozent der Vererbung des BMI.

Eine besondere Bedeutung haben epigenetische Faktoren, das heisst Faktoren, die über chemische Veränderungen (Methylierung, Acetylierung) der DNA oder der Histone die Aktivität eines Gens beeinflus-



Abbildung 1: Magenbypass. Der proximale Magenfundus wird vom restlichen Magen getrennt. Der so geschaffene Vormagen hat ein Fassungsvermögen von 15 bis 30 ml. Das Jejunum wird zirka 45 cm distal vom Treitz-Band durchtrennt und die distale Dünndarmschlinge mit dem Vormagen anastomosiert. Durch den Ausschluss der Magen-Darm-Passage kommt es zu einer veränderten Ausschüttung von Hunger- (z.B. Ghrelin) und Sättigungshormonen (z.B. GLP-1, PYY).

sen, ohne dessen Sequenz zu verändern. Besonders empfindlich dafür sind die intrauterine und die frühe postnatale Phase. Wichtig in der Pathogenese von Adipositas und Diabetes ist auch die mikrobiotische Besiedlung des Darms (6, 7). Veränderungen im intestinalen Mikrobiom sind neben einer geänderten mikrobiologischen Vergärung mit Veränderungen im menschlichen Stoffwechsel und in der Genexpression verbunden. Aus diesen Erkenntnissen ergeben sich künftig vielleicht neue therapeutische Möglichkeiten.

**Therapie**

Ziel jeder Gewichtsreduktionstherapie ist die langfristige Senkung des Gewichts, verbunden mit einer Reduktion von Adipositas-assoziierten Krankheiten, Senkung des Mortalitätsrisikos sowie Steigerung der Lebensqualität. Grundlage jedes Gewichts- und Diabetesmanagements sollte eine Kombination aus Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie sein.

**Tabelle: Einteilung der Adipositas gemäss WHO**

Kategorie	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Risiko für Folgeerkrankungen
Untergewicht	< 18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5–24,9	durchschnittlich
Übergewicht	25,0–29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30,0–34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35,0–39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥ 40,0	sehr hoch



Abbildung 2: Magensleeve. Parallel zur kleinen Kurvatur wird der komplette Fundus reseziert. Neben einer Verkleinerung der Essensportionen kommt es zu Veränderungen der gastrointestinalen Hormone: Die Ghrelinproduktion wird reduziert, GLP-1 und PYY werden gesteigert produziert.

Nur bei einem Teil der Patienten gelingt es, allein mit einer Änderung des Lebensstils eine optimale Behandlung zu erreichen, sodass eine unterstützende medikamentöse Therapie oder eine bariatrische Operation in Erwägung gezogen werden muss.

### 1. Medikamentöse Therapie

Orlistat (Orlistat®, Xenical®) ist in der Schweiz immer noch das einzige zugelassene Antiadiposium. Es verringert die intestinale Fettresorption, ohne den Appetit zu zügeln. In einer Metaanalyse lag der durchschnittliche Gewichtsverlust unter Orlistat bei 2,87 kg verglichen mit Plazebo (8).

Adipösen Patienten mit Typ-2-Diabetes kann bei unzureichender glykämischer Kontrolle mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion ein GLP-1-Rezeptor-Agonist oder ein SGLT2-Inhibitor verabreicht werden. GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie Exenatid (Byetta®, Bydureon®), Liraglutid (Victoza®) und Albiglutid (Eperzan®) vermindern zum einen den Appetit und verzögern die Magenentleerung, zum anderen verbessern sie die endogene Insulinsekretion und hemmen die Glukagonsekretion. Eine Metaanalyse von 25 randomisierten Studien wies für GLP-1-Agonisten dosisabhängig eine Gewichtsabnahme von im Mittel 2,8 kg gegenüber Plazebo nach 20 Wochen auf (9). GLP-1-Agonisten sind noch nicht bei adipösen Patienten ohne

Diabetes als Antiadiposium zugelassen. Mit der maximalen Dosis von 3 mg Liraglutid täglich konnte bei Patienten mit einem BMI von 30 bis 40 kg/m<sup>2</sup> ohne Diabetes nach 20 Wochen eine Gewichtsreduktion von 4,4 kg erreicht werden (10). SGLT2-Inhibitoren wie Canagliflozin (Invokana®), Empagliflozin (Jardiance®) und Dapagliflozin (Forxiga®) hemmen selektiv den Natrium-Glukose-Kotransporter 2. Dies bewirkt eine verringerte renale Reabsorption und damit eine vermehrte Ausscheidung von Glukose. Dadurch senkt sich der Plasmaglukosespiegel. Canagliflozin, Dapagliflozin und Empagliflozin führten in den Zulassungsstudien dosisabhängig zu einer moderaten Gewichtsreduktion von 1,8 bis 2,4 kg gegenüber Plazebo, die sowohl auf Dehydratation als auch auf den Verlust von Fettmasse zurückgeführt werden kann (11).

### 2. Chirurgische Therapie

Konservative Behandlungen der Adipositas sind langfristig lediglich bei zirka 4 Prozent der Betroffenen wirksam. Die chirurgische Therapie der Adipositas ist bis anhin die einzig wirksame Massnahme auf längere Sicht. Dies betrifft sowohl die Gewichtsreduktion und -erhaltung wie auch die Verminderung der Adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen und die Erhöhung der Lebensqualität. Wegen der äusserst günstigen Beeinflussung des Stoffwechsels spricht man auch von metabolischer Chirurgie oder Diabeteschirurgie. Mit bariatrischen Operationen war in einer nicht randomisierten Studie eine deutliche Senkung der Gesamtmortalität assoziiert (12). Insgesamt stieg die Anzahl der bariatrischen Operationen während der letzten 10 Jahre stetig an, in der Schweiz lag 2003 die Zahl der Eingriffe bei zirka 800, 2013 bei über 4300 (13).

**Magenbandimplantation:** Durch eine Magenbandimplantation werden die Passage der Nahrung verzögert und die Essensportion verkleinert. Langfristig nehmen nur wenige Patienten mit einem Magenband erfolgreich ab (14), auch die Diabetesremissionsrate ist eher gering. Ausserdem kommt es häufig zu Komplikationen wie Migration des Bandes, Reflux und

Ulzerationen, Nekrosen und Blutungen, weshalb eine Magenbandimplantation nur noch selten durchgeführt wird.

**Proximaler Roux-Y-Magenbypass:** Dieser wird auch bezeichnet als «oberer» Magenbypass (Abbildung 1) und ist weltweit das am häufigsten eingesetzte Verfahren zur Gewichtsreduktion. Eine Studie belegt eine Gewichtsreduktion 15 Jahre nach Magenbypassoperation von 27 Prozent verglichen mit dem Ausgangsgewicht (12). Mit dieser Operationsmethode versucht man, die Vorteile der Restriktion (Verminderung der Energiezufuhr) mit denen der Malabsorption (Reduktion der Energieverwertung) zu verbinden. Dabei wird der proximale Magenfundus vom restlichen Magen getrennt. Der so geschaffene Vormagen hat ein Fassungsvermögen von 15 bis 30 ml. Das Jejunum wird zirka 45 cm distal vom Treitz-Band durchtrennt und die distale Dünndarmschlinge mit dem Vormagen anastomosiert. Durch den Ausschluss der Magen-Darm-Passage kommt es zu einer veränderten Ausschüttung von Hunger- (z.B. Ghrelin) und Sättigungshormonen (z.B. GLP-1, PYY). Diese hormonellen Veränderungen werden für die effektive Remission eines Typ-2-Diabetes nach Magenbypass (58–93%) verantwortlich gemacht (14–16). Einige der positiven Effekte nach bariatrischer Chirurgie sind eventuell auf eine veränderte Zusammensetzung der Darmflora postoperativ zurückzuführen (17, 18).

**Magensleeve-Resektion:** Ein neueres Verfahren, bei dem eine chirurgische Magenverkleinerung durchgeführt wird, ist die Magensleeve-Resektion (Schlauchmagen-Resektion, Abbildung 2). Parallel zur kleinen Kurvatur wird der komplette Fundus reseziert. Neben einer Verkleinerung der Essensportionen kommt es zu Veränderungen der gastrointestinalen Hormone, Ghrelin wird reduziert, GLP-1 und PYY werden gesteigert produziert. Dadurch werden Appetit und Hungergefühl vermindert. Patienten können mit dieser Operation langfristig durchschnittlich 20 bis 30 Prozent ihres Gewichts abnehmen, eine Diabetesremission erreichen 47 bis 87 Prozent der Patienten (14, 15). Bis heute liegen keine Langzeitdaten

mit diesem Verfahren vor, weshalb der Eingriff noch nicht als Standardtherapie durchgeführt wird.

**EndoBarrier®:** Ein noch experimentelles Verfahren zur Gewichtsreduktion und verbesserten Diabeteseinstellung ist der sogenannte EndoBarrier®. Dabei wird ein flexibler Kunststoffschlauch im proximalen Duodenum verankert und im oberen Dünndarm auf einer Länge von rund 60 cm entfaltet. Nahrung kommt an dieser Stelle nicht mehr mit der Darmwand in Berührung, wodurch die Nahrungsaufnahme verhindert und die Freisetzung von gastrointestinalen Hormonen verändert wird. Der Stellenwert in der Praxis ist noch völlig offen, dieses Verfahren wird zurzeit fast nur im Rahmen von Studien angewendet.

### Prävention von Diabetes

Ziele der Diabetes-Prävention sind die Verzögerung des Erkrankungsbeginns, die Erhaltung der Betazellfunktion und die Verhinderung oder Verzögerung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen. Lebensstilmassnahmen (gesunde Ernährung, körperliche Aktivität) sind für alle Menschen zu empfehlen. Für selektionierte Patienten (BMI  $\geq 35\text{kg/m}^2$ , Frauen nach Gestationsdiabetes, jüngere Patienten) kann der Einsatz von Metformin überlegt werden. Regelmässige Bewegung und eine Gewichtsreduktion haben sich als besonders effektiv erwiesen. Empfohlen werden tägliches körperliches Training über 30 Minuten in moderater Intensität und eine Gewichtsabnahme um 5 bis 10 Prozent.

### Fazit

Aufgrund der weltweit zu beobachtenden Zunahme von Diabetes und Adipositas wird zu Recht von einer Epidemie gesprochen. Beide Erkrankungen sind eng miteinander verbunden und führen häufig zu zahlreichen gemeinsamen (chronischen) Begleit- und Folgekrankheiten. Lebensstiländerungen allein führen oft nicht zu einem zufriedenstellenden Ergebnis, sie sind dennoch Basis jeder erfolgreichen Therapie und auch der Prävention. Die bariatrische Chirurgie (Magenbypass und Magensleeve resektion) ist die derzeit effizienteste Massnahme zur Therapie der Adipositas und des Typ-2-Diabetes. Die aktive Mitwirkung des Patienten ist jedoch auch hier eine Grundvoraussetzung, um langfristige Erfolge zu erzielen. Da nicht zuletzt aufgrund der zunehmenden Häufigkeit diese Therapie immer nur einem kleinen Teil der betroffenen Patienten zur Verfügung stehen wird, müssen vermehrt andere effiziente Strategien entwickelt werden. Noch wesentlich grössere Anstrengungen als bis anhin müssen unternommen werden für eine wirksame Prävention von Diabetes und Adipositas.

### Korrespondenzadresse:

Dr. Andrea Ebert  
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie,  
Osteologie und Stoffwechselerkrankungen  
und Ostschweizer Adipositaszentrum  
Kantonsspital St. Gallen  
9007 St. Gallen  
E-Mail: andrea.ebert@kssg.ch

### Literaturverzeichnis:

1. Ng M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014 Aug 30; 384 (9945): 766–781.
2. Administrative Richtlinien zur operativen Behandlung von Übergewicht – © SMOB, 2013.
3. IDF Diabetes Atlas 2013 update.
4. Carey VF. et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *The Nurses' Health Study*. *Am J Epidemiology* 1997; 145 (7): 614–619.
5. Kahn SE. et al. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* Mar 22; 383 (9922): 1068–1083.
6. Bäckhed F. Programming of host metabolism by the gut microbiota. *Ann Nutr Metab* 2011; 58 Suppl 2: 44–52.
7. Qin J. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490 (7418): 55–60.
8. Rucker D. et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated metaanalysis. *BMJ* 2007; 335 (7631): 1194–1199.
9. Vilsboll T. et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344: d7771.
10. Astrup A. et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009 Nov 7; 374 (9701): 1606–1616.
11. Clar C. et al. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BJM Open* 2012; 2 (5).
12. Sjöström L. et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med* 2007; 357(8): 741–752.
13. Auswertung auf SMOB-Tagung präsentiert, vgl Homepage SMOB.
14. Vetter M. et al. Narrative Review: Effect of Bariatric Surgery on Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 2009; 150 (2): 94–103.
15. Dixon J. et al. Bariatric surgery for type 2 diabetes. *Lancet* 2012; 379 (9833): 2300–2311.
16. Mingrone G. et al. Bariatric Surgery versus Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366 (17): 1577–1585.
17. Furet JP. et al. Differential adaption of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 2010; 59 (12): 3049–3057.
18. Zhang H. et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (7): 2365–2370.