

Übergewicht kann viele Ursachen haben

Adipositas, Teil 1: Grundlagen

Etwa ein Drittel der Schweizer Bevölkerung ist übergewichtig, fast jeder Zehnte leidet unter Adipositas, also unter krankhafter Fettleibigkeit. Neben einer Definition dieser Begriffe liefert der folgende erste Teil unseres Übersichtsartikels zum Thema Übergewicht Daten zur Epidemiologie und beleuchtet Ursachen und Konsequenzen von übermässigem Körpergewicht. Die Teile 2 und 3, welche Sie in den kommenden Ausgaben von ARS MEDICI lesen können, werden sich mit der Beeinflussung der kardiovaskulären Risikofaktoren beziehungsweise mit der multimodalen Behandlungsstrategie befassen.

OTTO KNES UND SIGRUN CHRUBASIK-HAUSMANN

Bei Übergewicht überschreitet das Körpergewicht einen definierten Schwellenwert in Relation zur Körpergrösse. Diese Relation kann mit dem Body-Mass-Index (BMI) ermittelt werden. Dabei wird das auf einer Waage gemessene Körpergewicht in kg durch das Quadrat der Körpergrösse (in m angegeben) dividiert. Zur Optimierung der Angabe sollte zusätzlich eine Messung des Körperfettanteils vorliegen, denn ein errechnetes Übergewicht wäre bei einem niedrigen Körperfettanteil und grosser Muskelmasse nicht pathologisch. Gemäss der Weltgesundheitsorganisation (1) liegt das

Normalgewicht im BMI-Bereich von 18,5 bis 24,9 kg/m². Der Bereich von 25 bis 29,9 kg/m² wird zwar als Übergewicht bezeichnet, geht aber nicht mit einer eingeschränkten Lebenserwartung einher (2). Adipositas beginnt bei einem BMI von 30 kg/m². Es werden 3 Adipositasstufen unterschieden:

- ❖ Grad I im Bereich von 30 bis 34,9 kg/m²
- ❖ Grad II im Bereich von 35 bis 39,9 kg/m²
- ❖ Grad III im Bereich von ≥ 40 kg/m².

Ursachen

Übergewicht kann viele Ursachen haben. Fast immer übersteigt die Kalorienzufuhr den Energieverbrauch. Schlechte Angewohnheiten wie die Zufuhr von hochkalorischer Nahrung, Süssigkeiten, Fertiggerichten, Fastfood, Alkohol und Knabberartikeln zusammen mit Bewegungsmangel lassen das Gewicht stetig ansteigen. Selten liegt dem Übergewicht eine Stoffwechselstörung oder ein genetischer Defekt zugrunde. Dagegen kann Übergewicht bei der Einnahme bestimmter Medikamente als unerwünschte Wirkung auftreten, beispielsweise bei Einnahme von Kortikosteroiden, Antidepressiva oder anderen zentral wirksamen Medikamenten, oder es ist eine Folge von psychischen Störungen (z.B. Depressionen oder Essstörungen).

Epidemiologie

Auf der Webseite der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=40) sind die Ergebnisse der bundesweiten Erhebung zur Ernährungssituation von Jugendlichen und Erwachsenen (Nationale Verzehrstudie II, NSV II) zusammengefasst. Die vom Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz in Auftrag gegebene Erhebung wurde von November 2005 bis Dezember 2006 durchgeführt und im Jahr 2008 veröffentlicht. Aus dieser Erhebung geht hervor, dass mehr als die Hälfte der deutschen Bevölkerung – insgesamt etwa 58 Prozent – übergewichtig ist. Davon waren etwa 21 Prozent adipös mit einem BMI von 30 kg/m² und mehr (Abbildung 1). Der Anteil der Normalgewichtigen betrug 40 Prozent. Der Rest, etwa 1,5 Prozent der Bevölkerung, war untergewichtig. Zwischen den Geschlechtern fand sich kein Unterschied hinsichtlich der Adipositasprävalenz, doch hatten mehr Frauen als Männer einen deutlich erhöhten Taillenumfang. Etwa 27 Prozent der Männer hatten einen Taillenumfang von mehr als 102 cm, etwa 32 Prozent der Frauen einen Taillenumfang von über 88 cm. In den letzten 20 Jahren hat die Adipositasprävalenz bei Männern um 39 Prozent und bei Frauen um 44 Prozent zugenommen.

Merksätze

- ❖ Häufigste Ursache für Übergewicht ist, dass die Kalorienzufuhr den Energieverbrauch übersteigt. Selten liegt eine Stoffwechselstörung oder ein genetischer Defekt zugrunde.
- ❖ Die infolge des Übergewichts veränderte Stoffwechselsituation, das sogenannte metabolische Syndrom, wirkt atherogen und verdoppelt das kardiovaskuläre Risiko.
- ❖ Übergewichtige Raucher haben ein besonders hohes kardiovaskuläres Risiko.

Bariatrische Operation als Ultima Ratio

Serie Adipositas, Teil 3: Multimodale Behandlungsstrategie

Nachdem sich der erste Teil unseres Übersichtsartikels mit den Ursachen und Konsequenzen von Übergewicht beschäftigt und der zweite Teil die Möglichkeiten aufgezeigt hat, die mit Adipositas einhergehenden kardiovaskulären Risikofaktoren durch die Ernährung positiv zu beeinflussen, stellt der vorliegende dritte und letzte Teil die Steigerung der körperlichen Aktivität als wesentlichen Teil einer Behandlungsstrategie vor, die durch medikamentöse und gegebenenfalls auch chirurgische Massnahmen ergänzt werden kann.

OTTO KNES UND SIGRUN CHRUBASIK-HAUSMANN

Körperliche Aktivität

Körperliche Aktivität setzt auf molekularer Ebene Mechanismen in Gang, die antiatherogene Prozesse steuern, zum Beispiel die Erhöhung der Superoxiddismutase. Regelmässiges Training entspricht deshalb einer wirksamen antioxidativen und antiatherogenen Therapie (160, 161).

Auch bei Senioren konnte durch körperliches Training die antioxidative Kapazität im Blut gesteigert werden (162). Ein Bewegungsprogramm mit dreimal wöchentlich 45 Minuten

Aerobic, Laufband und Velofahren senkte den Blutdruck, reduzierte die Einnahme von Blutdrucksenkern, senkte den Lipidgehalt im Blut und besserte die kardiovaskulären Parameter (163). Auch die Entzündungsmarker im Blut konnten durch körperliches Training reduziert werden (164, 165). Dabei sollte nicht nur die Gewichtsabnahme, sondern vor allem auch die Besserung der Stoffwechselfparameter kontrolliert werden (166).

Es besteht kein Zweifel daran, dass es bei vermehrter körperlicher Aktivität zu einem Energiedefizit im Körper kommt (167). Die bei Ausdauertraining empfohlenen Powerdrinks (z.B. 0,2 g Kohlenhydrate/kg), alle 15 Minuten getrunken, können bei gleicher Bilanzierung durch das Essen einer Banane ersetzt werden (168).

Programme

Mit einem 3 Monate dauernden Programm, das auch das Essverhalten der Adipösen schulte, konnten Gewichtsabnahmen von etwa 13 kg erzielt werden (169). In Einzelfällen kann eine Psychotherapie erforderlich sein, um das unkontrollierte Essverhalten zu beeinflussen (170).

Im Einklang damit konnte gezeigt werden, dass ein multimodales Programm aus Diät (ca. 400 kcal), körperlicher Aktivität und mentalem Training mit der Abnahme des Body-Mass-Index (BMI) um einen Punkt (entsprechend 3 kg) und der Abnahme des erhöhten Blutdrucks (Abbildung 9) einhergeht (171, 172). Dabei wird das Ergebnis der Kalorienreduktion nicht durch die Zusammensetzung der Diät beeinflusst.

Merksätze

- ❖ Regelmässiges körperliches Training stellt eine wirksame antioxidative und antiatherogene Therapie dar.
- ❖ Schulungsprogramme zur Umstellung der Lebensgewohnheiten und des Essverhaltens können zu einer Gewichtsreduktion beitragen; ihr Therapieerfolg ist vor allem von der Motivation der Teilnehmer abhängig.
- ❖ Die Einnahme synthetischer Appetitzügler geht mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einher.
- ❖ Chirurgische Massnahmen sollten nicht als Erstlinientherapie angesehen werden.

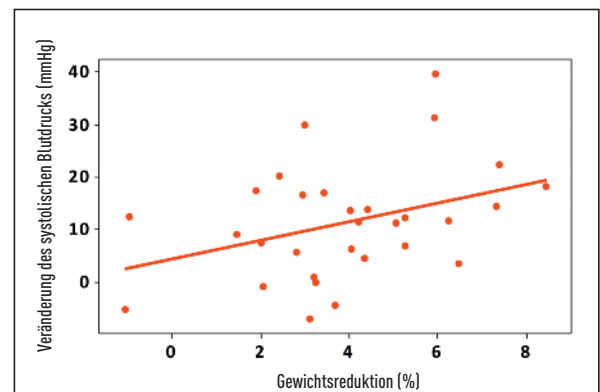


Abbildung 9: Korrelation zwischen Gewichtsabnahme und Abnahme des erhöhten Blutdrucks (172).

Tabelle 4:

Kontraindikationen zur Durchführung einer bariatrischen Operation

- ❖ ausgeprägte Niereninsuffizienz (Kreatinin > 300 mmol/l) bzw. Dialyse
- ❖ instabile Angina pectoris, Herzinfarkt in den vergangenen 3 Monaten
- ❖ Leberzirrhose Child B/C
- ❖ Morbus Crohn
- ❖ Lungenembolie in den vorausgehenden 6 Monaten
- ❖ Krebserkrankung in den vorausgehenden 2 Jahren
- ❖ ernsthaftes nicht übergewichtsbedingtes behandlungsbedürftiges psychisches Leiden
- ❖ Drogenkonsum
- ❖ mangelnde Mitarbeit oder Einsicht

Bewährt haben sich auch Internetprogramme, die auf regelmässigem Wiegen beruhen (173). Doch ist der Therapieerfolg von individuell angepassten Programmen, die auch eine Änderung der Lebensgewohnheiten einbeziehen, bei Kollektiv-Online-Programmen grösser (174). Darüber hinaus ist der Therapieerfolg vor allem von der Motivation der Teilnehmer abhängig (175).

Medikamentöse Behandlung

Synthetische Appetitzügler gehen mit schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen einher. Bei Einnahme von 10 bis 20 mg Sibutramin pro Tag, einem selektiven Monoaminwiederaufnahmehemmer (Serotonin, Noradrenalin) mit amphetaminähnlicher molekularer Struktur, wurden unter anderem Herzinfarkte aufgrund von Spasmen der Koronararterien beobachtet (176, 177, 178). Aufgrund der sympathomimetischen Wirkung kommt es zu einem Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz (179). Der mit Sibutramin erzielte Gewichtsverlust betrug nach 6 bis 12 Monaten im Vergleich zu Placebo etwa 3 bis 9 kg. Nach Beendigung der Therapie kam es jedoch wieder zur Gewichtszunahme (180). Deshalb hat der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (European Medicines Agency) die Empfehlung ausgesprochen, die Marktzulassungen für alle Medikamente mit dem Wirkstoff Sibutramin in der Europäischen Gemeinschaft zu sistieren. Die Arzneimittelbehörde der Schweiz, Swissmedic, ist dieser Empfehlung gefolgt, sodass Sibutramin auch in der Schweiz nicht mehr erhältlich ist (<http://sibutramine.com/switzerland/de-ch>). Auch Rimobant, ein selektiver Cannabinoid-1-Rezeptor-Antagonist, der im Gehirn eine Appetithemmung bewirkt und peripher die Insulinempfindlichkeit und die Fettsäureoxidation verstärkt, wurde wegen psychiatrischer Nebenwirkungen und Suiziden wieder vom Markt genommen (www.infomed.ch/pk_template.php?pkid=242).

Der derzeit einzige zugelassene synthetische Wirkstoff Orlistat (Xenical®), ein Lipstatinderivat, hemmt irreversibel die körpereigenen Lipasen, sodass die mit der Nahrung zugeführten Fette nicht resorbiert, sondern unverdaut ausgeschie-

den werden. Da somit auch die fettlöslichen Vitamine nicht resorbiert werden können, eignet sich das Präparat nur zur passageren Therapie. Unter der Behandlung treten sehr häufig Magen-Darm-Nebenwirkungen auf (u.a. Durchfall, Fettstuhl, Blähungen, Bauchschmerzen) (181). In Langzeitstudien verloren Patienten unter Orlistateinnahme 2,7 kg mehr an Gewicht als unter Einnahme eines Placebos (182). Ob es anderen Synthetika (z. B. Glukagonanaloga, Tesofensin, Phentermin plus Topiramate, Bupropion plus Naltrexon bzw. Bupropion plus Zonisamid) gelingen wird, einen Platz in der Behandlung der Adipositas zu erhalten, müssen weitere Untersuchungen zeigen (183).

Adipositaschirurgie

Gelingt es durch konservative Massnahmen nicht, den BMI in einen akzeptablen Bereich zu senken, kann alternativ eine bariatrische Operation durchgeführt werden. Die Swiss Study Group for Morbid Obesity hat die Voraussetzungen hierfür zusammengefasst:

- ❖ BMI > 35 kg/m²,
- ❖ erfolglose 2-jährige adäquate Therapie zur Gewichtsreduktion (bei einem BMI > 50 kg/m² ist eine Dauer von 12 Monaten ausreichend; www.vetag.ch/upload/4097368-Voraussetzungen-fr-eine-bariatrische-Operation.pdf).

Weiterhin sollte die Operation in einem zertifizierten Adipositaszentrum durchgeführt werden. Dieses sollte über ein interdisziplinäres Team mit der notwendigen Erfahrung verfügen (1 bariatrisch tätiger Chirurg, 1 Facharzt für Innere Medizin/Endokrinologie, 1 Psychiater/Psychosomatiker, 1 Ernährungsberaterin). Voraussetzungen sind ein standardisiertes Evaluationsverfahren und ein Patientenmanagement inklusive Qualitätssicherung. Die chirurgische Therapie sollte nicht als Erstlinientherapie angesehen werden. Der übergewichtige Patient sollte sich verpflichten, mindestens 5 Jahre zu einer regelmässigen Nachkontrolle zu kommen. Bei Patienten jenseits des 65. Lebensjahres sind Operationsrisiken und Restlebenserwartung aufgrund der Komorbiditäten abzuwägen; sie sollten nur in Adipositasreferenzzentren operiert werden. Die Kontraindikationen sind in *Tabelle 4* zusammengefasst.

Heute wird auch zwischen der bariatrischen und der metabolischen oder Diabetesoperation differenziert. Obwohl es sich um dasselbe Operationsverfahren handelt, unterscheiden sich die Patientenkollektive gravierend. Die Patienten, die sich einer metabolischen Operation unterzogen, waren älter, häufiger Männer, insulinbedürftige Diabetiker, Hypertoniker und solche mit Stoffwechselstörungen und manifesten kardiovaskulären Erkrankungen (184). ❖

Otto Knes^{1,3} und Sigrun Chrubasik-Hausmann^{2,4}

¹Human Nutrition and Metabolism Research and Training Center, A-8010 Graz

²Institut für Rechtsmedizin, Universität Freiburg, Albertstrasse 9, D-79104 Freiburg

³SwissAnalysis AG, 8274 Tägerwil

⁴Medizinisches Zentrum, 7310 Bad Ragaz

Das Literaturverzeichnis ist beim Verlag erhältlich.

Mediterrane Küche statt ungezielter Nahrungsergänzungsmittel

Serie Adipositas, Teil 2: Beeinflussung der kardiovaskulären Risikofaktoren durch die Ernährung

Nachdem sich der erste Teil unseres Übersichtsartikels mit der Begriffsdefinition von Übergewicht und Adipositas, mit der Epidemiologie sowie mit Ursachen und Konsequenzen von übermässigem Körpergewicht beschäftigte, zeigt der vorliegende zweite Teil auf, inwieweit sich die mit der Fettleibigkeit einhergehenden kardiovaskulären Risiken durch eine Ernährungsumstellung reduzieren lassen. Teil 3, den Sie in der nächsten Ausgabe von ARS MEDICI lesen können, wird sich dann abschliessend mit der multimodalen Behandlungsstrategie befassen.

OTTO KNES UND SIGRUN CHRUBASIK-HAUSMANN

Mit der Nahrung werden dem Körper Kohlenhydrate, Proteine und Fette zugeführt und im Darm in ihre Bestandteile zersetzt. Die Kohlenhydrate werden in Monosaccharide metabolisiert, die Proteine in Aminosäuren und die Fette in Fettsäuren und Glycerin. Die Kalorienzufuhr verteilt sich im Allgemeinen auf mehr als 50 Prozent Kohlenhydrate, etwa 10 Prozent Proteine und weniger als 30 Prozent Fett (www.dge.de/modules.php?name=News&file=print&sid=920). Die Gesamtkalorienzufuhr muss individuell dem Übergewicht angepasst werden.

Merksätze

- ❖ Die Gesamtkalorienzufuhr muss individuell dem Übergewicht angepasst werden.
- ❖ Eine mediterrane Ernährung senkt das kardiovaskuläre Risiko.
- ❖ Anstelle der ungezielten exogenen Zufuhr grosser Dosen von Antioxidanzien über Nahrungsergänzungsmittel sollten besser die endogenen antioxidativen Mechanismen im Körper stimuliert werden. Die Zufuhr von Mikronährstoffen in höheren Dosierungen empfiehlt sich ausschliesslich nach entsprechender Laboranalytik.
- ❖ Die Zufuhr pflanzlicher Farbstoffe (Polyphenole) senkt das kardiovaskuläre Risiko.

Es besteht kein Zweifel daran, dass eine mediterrane Ernährung das kardiovaskuläre Risiko senkt. Bei mässigem Alkoholkonsum ist die mediterrane Ernährung reich an Obst und Gemüse, Nüssen, Olivenöl und Fisch und arm an rotem Fleisch, Fleischgerichten, Zucker und Vollfett-Milchprodukten. Bestandteile der mediterranen Ernährung korrelieren invers mit dem Body-Mass-Index (BMI), modulieren die Insulinresistenz, senken den Blutdruck und die Entzündungsmarker und bessern die atherogene Dyslipidämie beim metabolischen Syndrom (76). Durch tägliche Zufuhr von Nüssen (etwa 28–57 g/Tag) kann das LDL-Cholesterin um 2 bis 19 Prozent gesenkt werden (77, 78), nicht jedoch bei Adipösen mit metabolischem Syndrom (79).

Nur durch Abnahme des Fettgewebes kann die Stoffwechselsituation bei Adipösen gebessert werden, weshalb die Gewichtsabnahme bei Adipösen an erster Stelle stehen muss und nicht etwa der Versuch der Modulierung von Risikofaktoren durch die alleinige und pauschale Zufuhr von Nahrungsergänzungsmitteln (siehe unten). Bei Umstellung auf eine fettarme Ernährung, die wenig gesättigte Fettsäuren enthalten sollte, kann der Körper maximal profitieren (80). Erst wenn es misslungen ist, durch Reduktion der Kalorienzufuhr und vermehrte körperliche Aktivität das Gewicht zu reduzieren, sollten zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse Statine beziehungsweise Acetylsalicylsäure (Aspirin®) zur Blutverdünnung verabreicht werden (81).

Gute Erfahrungen liegen auch zur kohlenhydratarmen, eiweissreichen Diät vor, die über das vermehrte Sättigungsgefühl und eine negative Energiebalance zu bleibender Gewichtsabnahme führt (82).

Nahrungsergänzungsmittel

Verschiedene Vitamine besitzen eine antioxidative Wirkung, so zum Beispiel Vitamin C, β -Carotin und andere Carotinoide sowie Vitamin E, hauptsächlich α -Tocopherol (83, 84). Doch neuere Ergebnisse sind weniger euphorisch, was den tatsächlichen Nutzen der Gabe isolierter Vitamine anbelangt (siehe unten). Es wird vermutet, dass anstelle der ungezielten exogenen Zufuhr grosser Dosen von Antioxidanzien besser die endogenen antioxidativen Mechanismen im Körper stimuliert werden sollten (85).

Vitamin-A-Vorstufen und -Derivate

Während erste epidemiologische Studien eine kardioprotektive Wirkung der täglichen Zufuhr von Vitamin A und

Tabelle 2:

Empfohlene tägliche Zufuhr an B-Vitaminen bei Erwachsenen im Alter von 50 bis 65 Jahren (altersabhängige Details siehe DGE-Webpages)

Vitamine und ihre Synonyme	Tagesdosis (mg)	
	Frauen	Männer
B ₁ Thiamin	1,0	1,1
B ₂ Riboflavin	1,2	1,3
B ₃ Vitamin P Nicotinsäure Niacin	13	15
B ₅ Pantothensäure	6	6
B ₆ Pyridoxin	1,2	1,5
B ₇ Vitamin H Biotin	0,003–0,006	0,003–0,006
B ₉ Vitamin B ₁₁ Vitamin M Folsäure	0,4	0,4
B ₁₂ Cobalamin	0,003	0,003

β-Carotin vermuteten liessen (86), wurde nach Bekanntwerden der prooxidativen Wirkung des β-Carotins (87) beschrieben, dass die tägliche Zufuhr von Vitamin A und seiner Vorstufe β-Carotin bei Gesunden wie bei an verschiedenen Erkrankungen Leidenden die Lebenserwartung eher verkürzt als verlängert (88). Allerdings wurde auch bei diesem Cochrane-Review der tatsächliche Vitaminstatus der eingeschlossenen Patienten (ausreichende Vitaminzufuhr, Vitaminmangel) nicht berücksichtigt. Eine Analyse der Daten unter dem Aspekt Vitaminmangel zeigte nämlich, dass 7 der 8 Studien mit einem positiven Ergebnis bei primärer Prävention (Herabsetzung des Mortalitätsrisikos bei Gesunden) Bevölkerungsgruppen mit schlechter Ernährung einschlossen (89). Andere Vitamin A-Vorstufen sind α- und γ-Carotin sowie β-Cryptoxanthin.

Reich an Provitamin A sind alle gelben bis orangen Früchte und Gemüse (z.B. Kakis, Aprikosen, Papayas, Mangos, Nektarinen, Pfirsiche, Sanddorn, Süsskartoffeln, Kürbis) sowie dunkelgrünes Gemüse wie Spinat, Broccoli, Kresse und Sauerampfer. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfiehlt für gesunde Erwachsene eine tägliche Zufuhr von 0,8 (Frauen) bis 1 mg (Männer) Vitamin A. Das Provitamin β-Carotin dient als Vorstufe für das Vitamin A, die Umwandlungsrate ist quantitativ 6:1, das heisst, der Tagesbedarf an β-Carotin als Ersatz für Vitamin A wäre 6-fach höher. Sie ist jedoch besser als bei anderen Vitamin-A-Vorstufen äquivalente Mengen 12:1, (www.dge.de/modules.php?name=Content&pa=showpage&cpid=3&page=2). Dosen von 20 bis 30 mg β-Carotin pro Tag erhöhen bei Rauchern das Risiko für Lungen- und Magenkrebs (90). Auch Lutein (Lebensmittelfarbstoff E161b) ist ein Carotinoid, dem eine gewisse Kanzerogenität angelastet wurde (91), doch ist der Zusammenhang noch nicht endgültig belegt (92, 93). Zeaxanthin (Lebensmittelfarbstoff E161h) ist ein sauerstoffhaltiges Carotinoid, das in der Medizin noch ungenügend erforscht ist.

Lycopin, der rote Farbstoff der Tomate, gehört ebenfalls zur Carotinoidfamilie. Er wirkt antioxidativ und hemmt verschiedene Botenstoffe, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. Die Ergebnisse klinischer Studien sind aber wider-

sprüchlich und weitere Studien müssen klären, ob Lycopin wirklich zur Senkung des kardiovaskulären Risikos beiträgt. So konnte zwar bei gesunden Männern nach 8-wöchiger Einnahme von 6 beziehungsweise 15 mg Lycopin eine dosisabhängige Zunahme der Superoxiddismutaseaktivität und im Einklang damit eine Abnahme des Entzündungsparameters hs-CRP sowie der Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 im Blut nachgewiesen werden, aber die Partikelgrößen von LDL hatten bei den Männern, die 15 mg Lycopin eingenommen hatten, signifikant zugenommen (94). Ob das von Voroder Nachteil ist, bleibt in weiteren Untersuchungen zu klären. Kein Zweifel besteht daran, dass Produkte aus Tomaten (z.B. Saft, Paste, Püree, Ketchup und Extrakte) eine klinisch relevante antioxidative Wirkung besitzen, wobei das in Tomaten enthaltene Lycopin nicht erforderlich ist (95).

Vitamine der B-Gruppe

Als Vitamin-B-Komplex wird eine Gruppe verschiedener wasserlöslicher Substanzen zusammengefasst, die mit Fisch, Leber, Milchprodukten, Broccoli, Spinat und so weiter zugeführt werden. Sie fungieren als Coenzyme im Stoffwechsel. Die von der DGE empfohlene tägliche Zufuhr an B-Vitaminen ist in *Tabelle 2* zusammengefasst.

Vitamin B₁₂ (extrinsischer Faktor) kann im Dünndarm nur resorbiert werden, wenn es an ein von der Magenschleimhaut gebildetes Glycoprotein (intrinsischer Faktor) gebunden ist. Etwa 0,1 Prozent der Bevölkerung beziehungsweise fast 2 Prozent der Senioren über 60 Jahre leiden an einer autoimmunen atrophischen Gastritis mit ungenügender Produktion des intrinsischen Faktors. Aufgrund des Vitamin-B₁₂-Mangels entsteht in letzter Konsequenz eine perniziöse Anämie (96).

Da die Homocysteinkonzentration im Blut durch B-Vitamine reguliert wird (siehe oben), wurde versucht, durch hohe Vitamin-B-Dosen (Folsäure, Vitamin B₁₂ und B₆) erhöhte Homocysteinkonzentrationen im Blut zu senken. Das kardiovaskuläre Risiko wurde im Rahmen der Sekundärprävention dadurch jedoch nicht beeinflusst; der Regulationsmechanismus ist offenbar komplizierter (97, 98, 99).

Vitamin C

Ascorbinsäure, auch Vitamin C genannt, findet sich vor allem in Broccoli, Zitronen, Limonen, Orangen, Erdbeeren und so weiter. Die Toxizität von Vitamin C ist sehr gering. Allerdings wurde bei Zufuhr von mehr als 2 g Vitamin C pro Tag ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Oxalatsteinen in der Niere beobachtet (100). Es besteht kein Zweifel an der antioxidativen Wirkung von Vitamin C, jedoch daran, dass durch Vitamin-C-Zusatz ausreichende Vitamin-C-Konzentrationen am Wirkort erreicht werden können. Denn klinische Korrelate konnten bislang noch nicht verifiziert werden (101). Die Einnahme von Vitamin C beeinflusste weder die primäre oder die sekundäre Prävention noch die Mortalität (88). Die DGE empfiehlt die tägliche Zufuhr von 100 mg Vitamin C pro Tag (www.dge.de/modules.php?name=Content&pa=showpage&cpid=4&page=11)

Vitamin D

Das Steroid Cholecalciferol wird in der Haut durch ultraviolettes Licht aus 7-Dehydrocholesterol gebildet. Mit der

Tabelle 3:

Empfohlene tägliche Zufuhr von Spurenelementen bei Erwachsenen im Alter von 50 bis 65 Jahren (altersabhängige Details siehe DGE-Webpages)

Spurenelemente	Tagesdosis (mg)	
	Frauen	Männer
Selen	0,03–0,07	0,03–0,07
Magnesium	300	350
Kupfer	1–1,5	1–1,5
Mangan	2–5	2–5
Chrom	0,02–0,01	0,02–0,01
Molybdän	0,05–1	0,05–1
Zink	7	10
Jod	0,18	0,18

Nahrung wird es hauptsächlich durch fette Fische oder durch Nahrungsergänzungsmittel zugeführt. Cholecalciferol wird in der Niere bei erhöhten Parathormon-, niedrigen Kalzium- und Phosphatkonzentrationen im Blut in Calcitriol umgewandelt, das den Kalziumspiegel im Blut erhöht und den Knochenaufbau fördert. Obwohl der Körper in der Lage wäre, ausreichend Cholecalciferol zu produzieren, reicht die Sonnenexposition oft nicht aus. Die DGE hat deshalb Richtwerte für die tägliche Zufuhr von Vitamin D angegeben (<http://www.dge.de/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=4&page=12>). Danach sollen Säuglinge im ersten Lebensjahr täglich 10 µg (im Allgemeinen werden 12,5 µg [= 500 IE] verabreicht) und Kinder wie Erwachsene 20 µg Cholecalciferol mit der Nahrung aufnehmen.

Es wird vermutet, dass ein niedriger Vitamin-D-Spiegel im Blut ein weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor ist (102). Die tägliche Zufuhr von Vitamin D₃ (Cholecalciferol) hatte einen präventiven Effekt auf die Mortalität bei Erwachsenen. Pro 161 Behandelte konnte ein Todesfall verhindert werden (103). Bei Zufuhr von Vitamin D₂ (Ergocalciferol) oder der aktiven Vitamin-D-Analoga Alfacalcidol und Calcitriol war kein präventiver Effekt nachweisbar. Wurde Cholecalciferol zusammen mit Kalzium eingenommen, war das Risiko für die Entstehung von Nierensteinen erhöht. Die Alfacalcidol- und Calcitrioleinnahme ging mit einer erhöhten Kalziumkonzentration im Blut einher (103).

Vitamin E

Unter dem Begriff «Vitamin E» werden 8 verschiedene Tocopherole und Tocotrienole zusammengefasst, wovon α-Tocopherol am besten untersucht ist. Wie neuere Untersuchungen jedoch gezeigt haben, trägt auch γ-Tocopherol wesentlich zur antioxidativen und antientzündlichen Vitamin-E-Wirkung bei (104, 105).

Viel Vitamin E enthalten Avocados, Spargel, pflanzliche Öle und grünes Gemüse. Vitamin E hemmt die Oxidation von LDL und Membranphospholipiden (106). Aber je nach zellulärem Milieu besitzt Vitamin E auch eine stimulierende Wirkung auf die Sauerstoffradikalbildung (107). Erste Studien liessen vermuten, dass die tägliche Zufuhr hoher Dosen

an Vitamin E das kardiovaskuläre Risiko senkt (86, 101), doch aus einem Cochrane-Review, das Daten von Tausenden von Patienten analysiert hat, geht hervor, dass die tägliche Vitamin-E-Einnahme bei Gesunden wie bei an verschiedenen Erkrankungen Leidenden mit einer gesteigerten Mortalität einherging (88). Es wird vermutet, dass dieses Ergebnis mit der selektiven Zufuhr von α-Tocopherol in Zusammenhang stehen könnte (104, 108).

Die DGE empfiehlt für gesunde Erwachsene eine tägliche Zufuhr von 12 mg (Frauen) beziehungsweise 13 mg Vitamin E (Männer) mit folgenden Umrechnungsäquivalenzen: 1 mg α-Tocopherol = 1,1 mg α-Tocopherylacetat = 2 mg β-Tocopherol = 4 mg γ-Tocopherol = 100 mg δ-Tocopherol = 3,3 mg α-Tocotrienol = 1,49 mg all-rac-α-Tocopherylacetat (www.dge.de/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=4&page=13).

Spurenelemente

Zur optimalen Funktion des Stoffwechsels benötigt der Körper auch geringe Mengen an Spurenelementen (Tabelle 3). Werden zu hohe Mengen davon zugeführt, hat das nachteilige Folgen auf das Herz-Kreislauf-System und die Krebsentstehung (109). Für manche Indikationen konnte der Beleg der Wirksamkeit nicht erbracht werden, zum Beispiel für die Behandlung von Muskelkrämpfen mit Magnesium (110).

Beim Selen erhöht ein Mangel die Mortalität und verschlechtert die Immunlage und die kognitiven Funktionen. Ein ausreichender Selenstatus wirkt antiviral und reduziert das Risiko für das Auftreten einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung. Zur krebspräventiven Wirkung ist die Datenlage widersprüchlich. Vermutlich stehen positive Berichte mit einem Selenmangel in Zusammenhang. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die tägliche Zufuhr von Selen zur primären und sekundären Prävention von kardiovaskulären Ereignissen beiträgt (88), doch sind weitere Untersuchungen hierzu notwendig. Denn wird Selen trotz eines gesättigten Selenstatus eingenommen, könnte dies das Risiko für Typ-2-Diabetes erhöhen (111). Grundsätzlich lässt sich hier feststellen, dass die Supplementation von Vitaminen, Spurenelementen und Antioxidanzien einer entsprechenden vorgängigen Laboranalytik bedarf und bei adäquater Versorgung von einer Supplementation Abstand genommen werden sollte.

Coenzym Q10

Ubichinon 10 (Coenzym Q10) ist strukturell mit Vitamin K und Vitamin E verwandt, kann aber vom Körper selbst produziert werden. Q10 ist ein Elektronen- und Protonenüberträger zwischen Komplex I beziehungsweise II und dem Komplex III der Atmungskette (siehe Teil 1). Q10 wirkt pro- und antioxidativ. Über die Nahrung nehmen wir täglich etwa 3 bis 5 mg Q10 auf. Bei erhöhtem Q10-Bedarf, etwa unter Statintherapie, kann eine Nahrungsergänzung das Defizit ausgleichen. Allerdings ist noch nicht endgültig bewiesen, dass die statinbedingte Myopathie wirklich durch einen Mangel an Q10 ausgelöst wird (112, 113). Die empfohlene Dosierung von Q10 beträgt 12 mg/kg/Tag. Diese Dosis wurde aus einem Tierexperiment bei Ratten ermittelt. Der «no observed adverse effect level» bei Ratten nach Verabreichung von 1200 mg/kg/Tag über 52 Wochen entspricht einer Dosis von 720 mg/Tag bei Menschen mit einem Gewicht von

60 kg. In klinischen Studien wurden sogar höhere Dosen bis 1200 mg/Tag ohne Auftreten unerwünschter Ereignisse vertragen (114). Allerdings konnte kein reproduzierbarer Effekt auf das Körpergewicht, die Fettmasse oder die diabetogene Stoffwechsellage erzielt werden (115). Weitere Studien sind erforderlich, um das mögliche Ausmass der blutdrucksenkenden Wirkung von Q10 zu ermitteln (116).

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Obwohl lange vermutet wurde, dass die Zufuhr der mehrfach ungesättigten Omega-6-Fettsäuren einschliesslich Linolensäure (LA = n-6 PUFA) das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen senkt, wurde diese Vermutung infrage gestellt, nachdem bekannt wurde, dass die bei der Verstoffwechslung der LA entstehenden Eicosanoide eine proinflammatorische Wirkung besitzen und dass LA die Synthese antiinflammatorischer Eicosanoide aus Eicosapentaensäure (EPA) und/oder Docosahexaensäure (DHA, beides Omega-3-Fettsäuren = n-3 PUFA) hemmt. Doch hat sich in klinischen Studien ein Anstieg der Entzündungsparameter im Blut durch Zufuhr von LA nicht bestätigt (117). Sowohl EPA und/oder DHA beziehungsweise n-3 PUFA senkten den Entzündungsparameter CRP wie auch LA (n-6 PUFA) (118).

Viel α -Linolensäure (n-3 PUFA) ist unter anderem in Leinöl, Rapsöl und Sojaöl enthalten, EPA und DHA in fetten Fischen (z.B. Makrele, Lachs, Thunfisch). Obwohl die Zufuhr von EPA und DHA in Dosen von mehr als 1 g pro Tag über mindestens 3 Monate bei Patienten mit metabolischem Syndrom die Triglyceridspiegel im Serum um 7 bis 25 Prozent senkte, lässt sich noch keine klare Aussage machen, wie viel, wie lange und bei welchen klinischen Gegebenheiten n-3 PUFA zugeführt werden sollte (119, 120) und wie sich die selektive Zufuhr von EPA und DHA klinisch manifestiert (121). Vielversprechende therapeutische Interaktionen ergeben sich aus experimentellen Untersuchungen (122).

Makrophagen werden durch nekrotische Adipozyten ange lockt und hüllen diese ein. Zusammen mit den hypertrophen Adipozyten sezernieren die Makrophagen eine Anzahl proinflammatorischer Adipokine (z.B. TNF- α , IL-6, IL-1 β) und das monozytenchemotaktische Protein 1 (MCP-1), die die Entstehung der Insulinresistenz einleiten. Die ungesteuerte Bildung von proinflammatorischen Leukotrienen (LT) B4 und von Leptin zusammen mit dem Mangel an antiinflammatorischen Mediatoren wie Resolvin (Rv) D1, Protectin (PD) 1 und Adiponectin trägt zum schwelenden Entzündungsprozess bei.

Im Fettgewebe aktivieren die schützenden Mediatoren in den Adipozyten die Prozesse, die die Insulinempfindlichkeit erhöhen, zum Beispiel durch vermehrte Sekretion von Adiponectin, AMP-aktivierter Proteinkinase und Insulinrezeptor-Signalprotein 1 sowie Glukosetransporterprotein 4. Die M2-Polarisation wird über die Produktion von Arginase 1, IL-10, «chitinase3-like3» und resistinähnliche Moleküle (RELM- α und CD206) gefördert, während die M1-Marker TNF- α , IL-6 und MCP-1 in den Makrophagen gehemmt werden (123). In der Leber schützen diese Metabolite die Hepatozyten vor der durch oxidativen Stress verursachten DNA-Schädigung und dämpfen den Entzündungsprozess durch Hemmung von TNF- α , LTB-4 und Zyklooxygenase 2 in den Kupffer-Zellen (123).

Polyphenolhaltige Nahrungsmittel

Pflanzliche Farbstoffe (insbesondere blaue, rote, violette und schwarze) besitzen eine starke antioxidative Wirkung und wirken antiatherogen (124). Es besteht kein Zweifel daran, dass die Zufuhr dieser Pflanzenstoffe (Polyphenole) invers mit dem kardiovaskulären Risiko korreliert (125, 126). Es wird vermutet, dass die paradoxe Situation der geringen kardiovaskulären Mortalität trotz Zufuhr grosser Mengen gesättigter Fettsäuren in Frankreich auf den täglichen Genuss von Rotwein zurückgeführt werden kann (127). Polyphenolhaltige Nahrungsmittel besitzen eine mehr oder weniger ausgeprägte cholesterinsenkende, blutdrucksenkende, die endotheliale Funktion bessernde und die Thrombozytenaggregation hemmende Wirkung (128).

Granatapfelsaft enthält bis zu 1 Prozent Polyphenole sowie Anthocyane und Anthoxanthine, die beide zur Wirksamkeit beitragen. Der Granatapfelwirkstoff verhindert, dass sich die Makrophagen durch den oxidativen Stress in Schaumzellen umwandeln, die die arteriosklerotische Gefässumbildung einleiten. Der Wirkstoff hemmt nicht nur die Oxidation von LDL, sondern stimuliert Prozesse, die bereits gebildetes oxLDL wieder zu LDL reduzieren und die die Cholesterinkonzentration in den Makrophagen durch Hemmung der Cholesterinaufnahme, der oxLDL-Aufnahme und Hemmung der Cholesterinsynthese reduzieren, u.a. auch durch beschleunigte HDL-induzierte Cholesterinexkretion. Darüber hinaus hemmt der Wirkstoff die Triglyceridbiosynthese und die Akkumulation der Triglyceride in den Makrophagen (129).

Der Wirkstoff schwarzer Beeren gehört zu den stärksten antioxidativ wirksamen Stoffen. Für manche Produkte wie etwa Extrakt und Saft aus Aronia (130) und Heidelbeere (131) weisen klinische Studien auf die antiatherogene Wirkung. Auch wenn die Qualität der Studien nicht dem heutigen Standard entspricht, sprechen objektive Parameter wie der Anstieg der antioxidativen Kapazität im Plasma sowie die Senkung von Cholesterin, Triglyceriden, Nüchternblutzucker und Blutdruck für sich.

Auch zur kardioprotektiven Wirkung von Grapefruitsaft gibt es klinische Evidenz. Neben der direkten antihypertensiven Wirkung (132, 133) interagiert der Grapefruitwirkstoff am Cytochrom P450 mit synthetischen Blutdrucksenkern, sodass geringere Dosen der Synthetika zur Blutdrucksenkung ausreichen (134). Grapefruitsamenextrakt senkte den systolischen Blutdruck um 1,54 mmHg und die Herzfrequenz um 1,42 Schläge pro Minute. Der diastolische Blutdruck, der Lipidspiegel und das CRP wurden durch den pflanzlichen Blutdrucksenker nicht beeinflusst (135).

Durch tägliches Trinken von 330 ml Tomatensaft pro Tag über 20 Tage konnten bei übergewichtigen Frauen die Entzündungsparameter IL-6, IL-8 und TNF- α im Blut gesenkt werden (136). Nach Zufuhr von 96 g Tomatenpüree pro Tag über 3 Wochen stiegen der Lycopin-, β -Carotin- und der Luteinspiegel im Plasma an, die antioxidative Kapazität, die Vitamin-C-Konzentration und die Konzentrationen von Kupfer, Selen und Zink im Blut wurden aber nicht beeinflusst (137). Weitere Untersuchungen müssen die Bedeutung des Lycopins bei der Gesunderhaltung klären (138).

Frisch zubereiteter Grüntee (2,5 g in 250 ml als Aufguss) enthält 240 bis 320 mg Catechine, hauptsächlich Epigallocatechin-3-gallat (EGCG), aber auch Koffein. Die in Tierver-

suchen demonstrierten vielversprechenden Wirkungen des Grünteewirkstoffs auf die Fettsorption, den Lipidmetabolismus, die vermehrte Glukoseaufnahme und die antioxidative Wirkung haben den Umsatz von Grünteeprodukten in Amerika im Jahr 2008 auf 5,5 Millionen US-Dollar ansteigen lassen (139). Dabei sind weder das Ausmass der Wirkung des Grünteewirkstoffs auf das kardiovaskuläre Risiko und die Prävention des metabolischen Syndroms noch die täglich einzunehmende optimale Dosis bekannt (140). Das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Wirkungen im Zusammenhang mit dem Trinken von Grüntee ist zwar selten, aber im Einzelfall kam es zur Leberschädigung nach Trinken von Grüntee beziehungsweise Einnahme von Grünteeextrakten (141, 142). Als Ursache der Leberschädigung konnte ein hoher EGCG-Gehalt identifiziert werden (143).

Andere Nahrungsmittel und Pflanzenextrakte

Knoblauch besitzt ein blutdrucksenkendes und kardioprotektives Wirkprinzip (144). Darüber hinaus greift Knoblauch positiv in den Fettstoffwechsel ein und bessert nicht nur die Insulinresistenz, sondern auch diabetesbedingte Komplikationen, obwohl das Ausmass der cholesterinsenkenden and antidiabetogenen Wirkungen noch in konfirmativen Studien belegt werden muss (145, 146). Ausserdem wurde für Knoblauch eine protektive Wirkung auf die Nieren demonstriert (147).

Extrakt aus den Bättern von Ginkgo biloba besitzt eine starke antioxidative und antientzündliche Wirkung (148). Der Wirkstoff, der Flavonglykoside und Terpenoide enthält, hemmt unter anderem die oxLDL-induzierte Produktion von Fibronectin in isolierten Gefässzellen (149) sowie die oxLDL- und 4-Hydroxynonenal-induzierte Produktion von MMP-1 in glatten Muskelzellen aus Koronararterien (150)

und die durch oxLDL ausgelöste endotheliale Dysfunktion (151). Nach Einnahme von 240 mg Ginkgoextrakt EGb 761 über 2 Monate hatte die mittels Ellipsometrie gemessene Nanoplaquebildung um 14 Prozent abgenommen (152, 153). Dennoch konnte in einer Langzeitstudie, in die initial 3069 Teilnehmer im Alter über 75 Jahre einbezogen wurden, nach Einnahme von 240 mg Extrakt EGb 761 pro Tag keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität demonstriert werden (154).

Pflanzliche Cholesterinsenker

Die in Leinsamen, Flohsamen, Hafer, Hagebuttenpulver und Guarmehl enthaltene Pflanzenfasern binden Cholesterin und tragen zur Senkung der Cholesterinkonzentrationen im Blut und so zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei (155). Das in der Hagebutte enthaltende Tilirosid hemmt darüber hinaus die Fettsorption (156). Ingwer senkt die Serumkonzentration von LDL-Cholesterin und erhöht das HDL-Cholesterin (157).

Gewürze

Ob Gewürze einen klinisch relevanten Effekt auf Stoffwechselprozesse besitzen, ist umstritten (158, 159). ❖

Otto Knes^{1,3} und Sigrun Chrubasik-Hausmann^{2,4}

¹Human Nutrition and Metabolism Research and Training Center, A-8010 Graz

²Institut für Rechtsmedizin, Universität Freiburg, Albertstrasse 9, D-79104 Freiburg

³SwissAnalysis AG, 8274 Tägerwil

⁴Medizinisches Zentrum, 7310 Bad Ragaz

Das Literaturverzeichnis ist beim Verlag erhältlich.

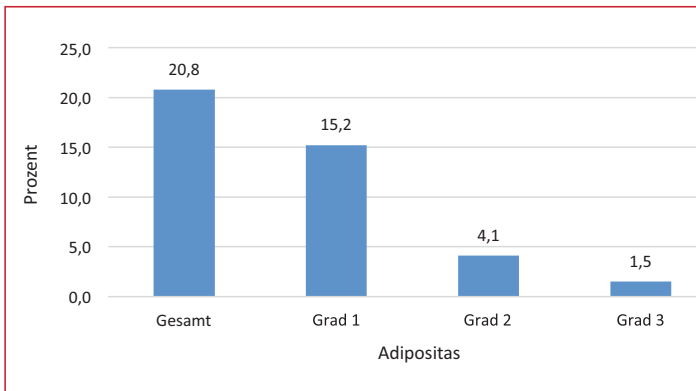


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der deutschen Bevölkerung mit Übergewicht und Adipositas Grad I (BMI 30–34,9 kg/m²), Grad II (BMI 35–39,9 kg/m²), Grad III (BMI > 40 kg/m²) (www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=40)

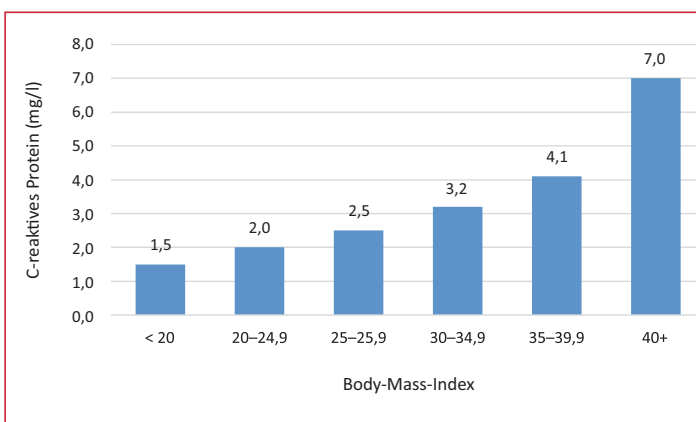


Abbildung 2: Je höher der BMI, umso höher ist das C-reaktive Protein im Blut (Mittelwerte der CRP-Konzentrationen in mg/l der einzelnen BMI-Bereiche; Daten aus der Datenbank des Instituts für angewandte Biochemie, IABC, aus dem Jahr 2006, n = 10 166).

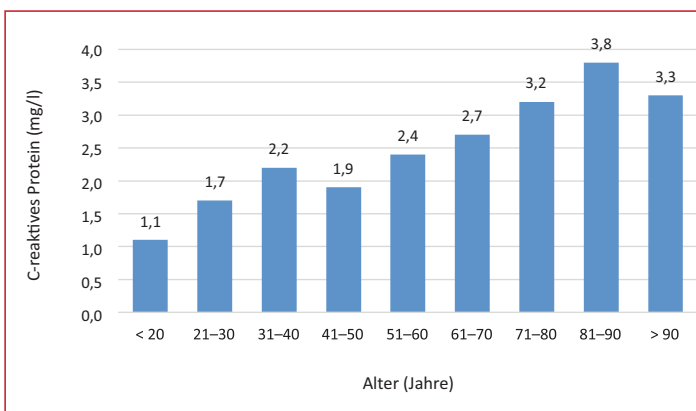


Abbildung 3: Einfluss des Alters auf die CRP-Konzentration im Blut (Mittelwerte der CRP-Konzentrationen in mg/l der einzelnen Altersdekaden; Daten aus der Datenbank des Instituts für angewandte Biochemie, IABC, aus dem Jahr 2006, n = 10 162)

In der Schweiz war gemäss einer Erhebung aus dem Jahr 2002 ein Drittel der Bevölkerung übergewichtig (Anteil der Adipösen: 7,7%) (3). Zunehmend sind auch Kinder von Übergewicht betroffen, in der Schweiz nahezu jedes fünfte

Kind (Anteil adipöser Kinder: ≤5%) (4). Die durch Übergewicht entstandenen Kosten betragen im Jahr 2001 2,69 Milliarden Schweizer Franken. Der grösste Teil davon entfiel auf die Behandlung von Komplikationen durch das Übergewicht. Nur 1,6 Prozent der Kosten beinhalteten eine Behandlung des Übergewichts (3). In den USA betragen im Jahr 2006 die durch Adipositas verursachten Gesundheitskosten fast 120 Milliarden Dollar (5).

Konsequenzen

Bei abdomineller Fettleibigkeit entwickeln sich klinisch mit der Zeit eine Hyperinsulinämie (erhöhte Insulinresistenz) und in weiterer Folge ein Typ-2-Diabetes, eine Dyslipidämie (die Blutfettwerte verändern sich), eine Hypertonie (Bluthochdruck) und/oder Gicht infolge erhöhter Harnsäure im Blut. Diese veränderte Stoffwechselsituation, das sogenannte metabolische Syndrom, wirkt atherogen und verdoppelt das kardiovaskuläre Risiko (6). Ein erhöhter Bauchumfang (bei Frauen > 80 cm, bei Männern > 94 cm) ist zwar ein empfindlicher, aber kein spezifischer Risikofaktor für die Folgekrankheiten des Übergewichts, spezifisch ist der Nachweis des metabolischen Syndroms (7). Neben diesen klassischen Risikofaktoren des metabolischen Syndroms als Indikatoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse sind unabhängig davon auch die sogenannten proatherogenen Biomarker im Blut verändert, zum Beispiel C-reaktives Protein (CRP), Homocystein, Harnsäure, Fibrinogen, Lipoprotein(a), oxidiertes LDL-Cholesterin und andere (siehe unten). Der im Fettgewebe schwelende, chronische Entzündungsprozess erklärt die pathologischen Veränderungen, zum Beispiel die zunehmende Insulinresistenz (8), die Bildung arteriosklerotischer Plaques (9) und die Fettablagerungen in der Leber (hepatische Steatose) (10). Die zellulären Vorgänge im Fettgewebe ähneln denen in der Gefässwand vor der Bildung arteriosklerotischer Plaques. Auch im Gefäss beginnt der Umbau mit einer komplexen Interaktion zwischen den regionalen Zellen (Endothelzellen und glatten Muskelzellen), Lymphozyten und Makrophagen (11). Die durch die chronische Entzündung im Fettgewebe ausgelöste Immunantwort verstärkt die Entzündungsreaktion in der Gefässwand und beschleunigt den Arterioskleroseprozess (12).

Biomarker der chronischen Fettgewebeerkrankung

C-reaktives Protein

Das CRP ist ein Protein, das hauptsächlich in der Leber gebildet und bei entzündlichen Erkrankungen als unspezifischer Parameter in das Blut abgegeben wird. Aber die Konzentration des CRP im Blut ist nicht nur ein Marker für die Beurteilung und die Verlaufskontrolle akuter, vor allem bakterieller Entzündungen. Seit der Verfügbarkeit der empfindlichen analytischen Methoden, durch die geringe Veränderungen der CRP-Konzentrationen im Blut erfasst werden können, lässt sich die CRP-Bestimmung auch zur Beurteilung chronischer Entzündungsprozesse wie Rheuma (13), entzündliche Darmerkrankungen (14), maligne Tumoren (15), chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (16) und chronische Periodontitiden (17) nutzen. So wurde erkannt, dass auch bei Übergewichtigen das CRP im Blut erhöht ist (18, 19). Das vom Fettgewebe sezernierte CRP (20) korreliert mit dem viszeralen Fettanteil, dem Taillenumfang und dem BMI (21, 22)

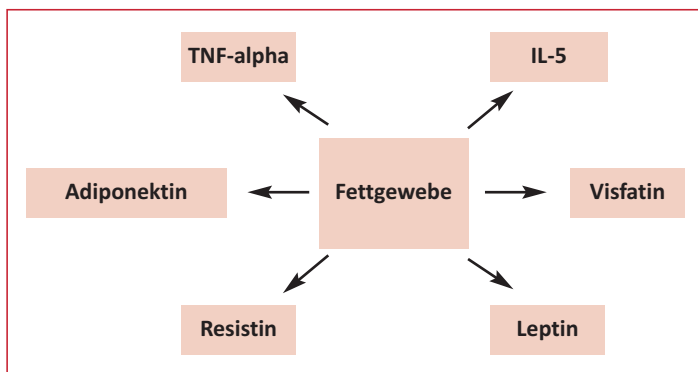


Abbildung 4: Das Fettgewebe als endokrines Organ (modifiziert nach [32])

Tabelle:

Vom Fettgewebe sezernierte Botenstoffe

Familie	Beispiele	Literatur
Chemokine	MCP-(1,3,4), RANTES	(44)
Interleukine	IL-6, IL-8, IL-10, IL-18	(45) (33)
Interferone	IP10	(12)
Tumornekrosefaktor	TNF- α	(46)
Wachstumsfaktoren	VEGF, TGF- β	(47)
Andere	Leptin	(34)

RANTES: Regulated And Normal T cell Expressed and Secreted
 VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor, TGF: Tumour Growth Factor
 IP10: Interferon- γ -inducible Protein 10
 MCP: Makrophagen-Chemoattraktorprotein

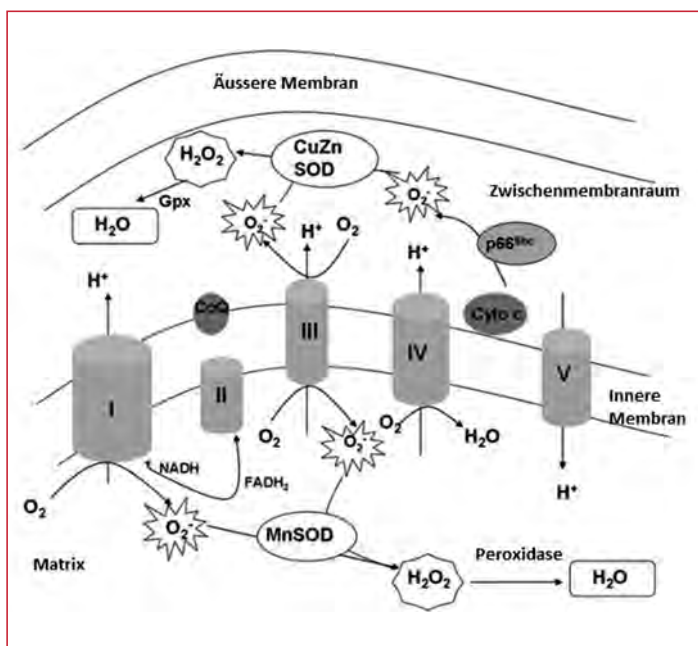


Abbildung 5: Darstellung der Elektronentransportkette bei der Produktion freier Sauerstoffradikale in den Mitochondrien (Gpx: Glutathionperoxidase, CuZnSOD: Kupfer-Zink-Superoxiddismutase, MnSOD: Mangansuperoxiddismutase, CoQ: Coenzym Q, Cyto c: Cytochrom C; modifiziert nach [49])

(Abbildung 2), vor allem bei Frauen und mit zunehmendem Alter (Abbildung 3) (22, 23, 24), und wird vom Fettgewebe sezerniert (24).

CRP ist nicht nur ein Marker für die kardiovaskuläre Morbidität, sondern auch ein Modulator bei der Entstehung von Gefässverschlüssen durch Förderung der Thrombenbildung, denn es korreliert nur minimal mit der Bildung arteriosklerotischer Plaques (25). Der hochsensitive CRP-Test unterscheidet 3 Konzentrationsbereiche, die Aufschluss über das relative kardiale Risiko geben (26):

- ◆ < 1 mg/l (normales Risiko)
- ◆ 1 bis 3 mg/l (mässig erhöhtes Risiko = Grenzbereich)
- ◆ > 3 mg/l (deutlich erhöhtes kardiales Risiko).

Doch im Individualfall beträgt die Variabilität des CRP hauptsächlich aufgrund genetischer Faktoren, Ernährung, Bewegung und/oder Nikotinabusus bis zu 40 Prozent (26, 27). Die derzeitige Datenlage reicht deshalb noch nicht aus, um im Einzelfall das individuelle kardiovaskuläre Risiko anhand der hs-CRP-Konzentration im Blut abschätzen zu können (28), vor allem nicht in kurzen Zeiträumen (29) und insbesondere auch, da das CRP mit der Gesamtmortalität und der Mortalität aufgrund von Krebserkrankungen korreliert (30).

Andere Mediatoren

Die Fettzellen und die in das Fettgewebe infiltrierenden Makrophagen (31) sezernieren eine grosse Anzahl verschiedener Substanzen: Hormone, Entzündungsmediatoren und immunschwächende Substanzen (Abbildung 4) (32, 33). Zu den Gewebeshormonen zählen das proinflammatorische Leptin (34) und das antiinflammatorische Adiponektin (erhöht die Insulinempfindlichkeit [35]). Auch Visfatin (36) und Resistin (37) erhöhen die Insulinresistenz, während Omentin (38) ein Insulin-Sensitizer ist (39). Zu den Entzündungsmediatoren zählen die Akutphaseproteine, unter anderem der Plasminogenaktivatorinhibitor PAI1, der die Plasminogenaktivatoren Urokinase und Vitronectin hemmt (40) und die Insulinresistenz erhöht (41), sowie Haptoglobin, Amyloid A (42) und verschiedene Zytokine (Tabelle). Freie Fettsäuren und Tumornekrosefaktor-(TNF-) α koordinieren parakrin den Entzündungsprozess (31).

Oxidativer Stress

Bei Übergewicht und Bewegungsmangel besteht ein Ungleichgewicht zwischen den im viszeralen und subkutanen Fettgewebe produzierten freien Sauerstoffradikalen und der antioxidativen Kapazität im Blut (47, 48). Die freien Sauerstoffradikale aktivieren prothrombotische und proentzündliche Mediatoren, die zur endothelialen Dysfunktion und zur Bildung arteriosklerotischer Plaques beitragen (49). Zusammen mit den proinflammatorischen Zytokinen erhöhen die freien Sauerstoffradikale daher das kardiovaskuläre Risiko. Eine diabetogene Stoffwechsellage und ein Nikotinabusus verstärken den oxidativen Stress, gemessen am Marker 8-epi-PGF2 α im Urin (PGF: Prostaglandin F) (48).

Die in der Atmungskette im Rahmen der oxidativen Phosphorylierung von NADH zu Komplex I (NADH-Ubichinon-Reduktase) und FADH₂ zu Komplex II (Succinat-Ubichinon-Reduktase) entstehenden Elektronen reduzieren Sauerstoff zu Wasser. Prinzipiell können dabei an Komplexen auch

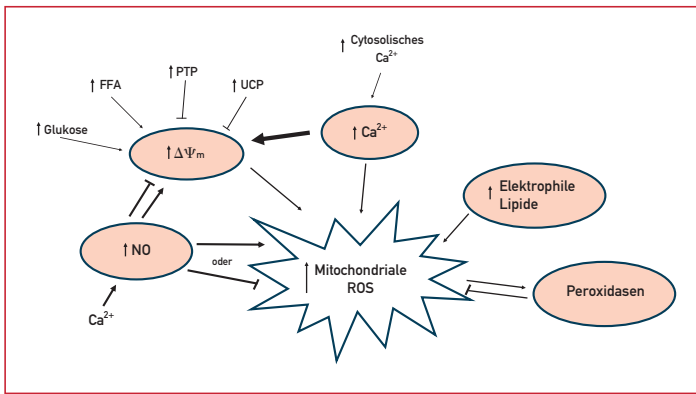


Abbildung 6: Die Hauptregulatoren der mitochondrialen Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) sind Stickoxid (NO), Kalzium, das mitochondriale Membranpotenzial ($\Delta\Psi_m$) und elektrophile Lipide (UCP: Entkopplungsprotein, PTP: Permeabilitätspore, FFA: freie Fettsäuren; modifiziert nach [49]).

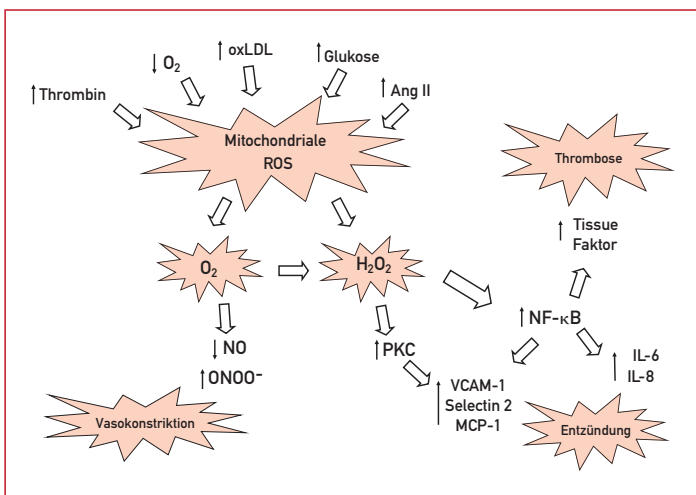


Abbildung 7: Die durch kardiovaskuläre Stressoren ausgelöste Freisetzung von Sauerstoffradikalen und Entzündungsmediatoren manifestiert sich in Vasokonstriktion, Entzündung und Thromben. Die resultierende endotheliale Dysfunktion leitet die arteriosklerotische Gefäßwandveränderung ein (Ang II: Angiotensin II, NO: Stickoxid, ONOO⁻: Peroxynitrit, PKC: Proteinkinase C, VCAM-1: vaskuläres zelluläres Adhäsionsmolekül, MCP-1: Chemokin-1, IL: Interleukin; modifiziert nach [49]).

Sauerstoffradikale entstehen, und zwar an den Komplexen I und III (Cytochrom-C-Reduktase) und am Komplex IV (Cytochrom-C-Oxidase). Bei diesem Prozess ist das Adapterprotein p66Shc beteiligt (Abbildung 5). Sauerstoff wird in der Matrix durch die Mangansuperoxiddismutase (MnSOD) und im Zwischenmembranraum durch die Kupfer-Zink-Superoxiddismutase (CuZnSOD) zu H₂O₂ reduziert, das mit mitochondrialen Proteinen oder durch lokale Peroxidasen, Coenzym Q (CoQ)/Ubiquinon oder Cytochrom C zu Wasser reduziert wird (Abbildung 5).

Die Regulation der Sauerstoffradikalbildung und die Beseitigung der Sauerstoffradikale obliegen einem komplexen Mechanismus (Abbildung 6). Darin integriert sind neue mito-

chondrienspezifische Wege, zum Beispiel $\Delta\Psi_m$ -Dismutase und -Peroxidase, Signalauslöser der Kaskade wie Stickoxid (NO) und Kalzium.

Viele der Mediatoren, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, induzieren auch die vermehrte Sauerstoffradikalbildung in den Mitochondrien der Gefäßendothelzellen, zum Beispiel Thrombin, oxidiertes LDL, erhöhte Glukose- und Angiotensin-II-Konzentrationen im Blut (Abbildung 7). Die so stimulierte Radikalfreisetzung reduziert die Bioverfügbarkeit von NO und aktiviert NF- κ B und Proteinkinase C, was wiederum die Expression von Adhäsionsmolekülen (z.B. ICAM-1 [interzelluläres Adhäsionsmolekül 1], P-Selectin, E-Selectin) stimuliert. Wenn der mitochondriale Glutathionspeicher aufgebraucht ist, werden in dem nun herrschenden proinflammatorischen Gewebemilieu E-Selectin und VCAM-1 (vaskuläres zelluläres Adhäsionsmolekül) exprimiert, was Monozyten an die Gefäßwand lockt, die ihrerseits proinflammatorische Zytokine (z.B. IL-6 und IL-8) sowie den prothrombotischen Gewebefaktor sezernieren. Das manifestiert sich in Vasokonstriktion, Entzündung und Thromben. Die Endothelzellen beginnen, die Gefäßwand im Sinne arteriosklerotischer Veränderungen umzustrukturieren.

Verschiedene Marker im Serum weisen auf einen erhöhten oxidativen Stress hin:

- ❖ Der totale antioxidative Status (TAS) zeigt an, wie gut der Organismus freie Radikale abfangen kann. Es werden antioxidativ wirksame Serumbestandteile erfasst (z.B. Harnsäure, Vitamin C, Vitamin E, β -Carotin, sekundäre Pflanzenstoffe). Zur Bestimmung des antioxidativen Status wird eine Serumprobe des Patienten mit einer definierten Menge an Sauerstoffradikalen inkubiert. Je länger die Serumprobe diese Radikale abfangen kann, desto höher ist die antioxidative Kapazität der Serumprobe.
- ❖ Die Superoxiddismutase (SOD) wandelt Sauerstoffradikale in Wasserstoffperoxid (H₂O₂) um. Dazu benötigt die SOD1 Zink und Kupfer und die SOD2 Mangan als Kofaktoren (siehe oben).
- ❖ Das von der SOD gebildete Wasserstoffperoxid, aus dem sich Hydroxylradikale bilden können, oder Fettsäurehydroperoxide werden unter anderem durch die Glutathionperoxidase (Gpx) zu Wasser abgebaut. Dieser Prozess benötigt Selen. Dabei wird das Peptid Glutathion (GSH) von seiner reduzierten Form (GSHred) in die oxidierte Form (GSHox) umgewandelt. GSHox wird durch die Glutathionreduktase wieder reduziert, sodass es erneut als Radikalfänger zur Verfügung steht.
- ❖ Die Konzentration an Malondialdehyd (MDA) im Plasma ist ein Mass für Lipidperoxidation und Zellschädigung.
- ❖ Auch der Redoxzustand von humanem Serumalbumin ist ein Biomarker des Oxidationsstresses im Körper, wobei Mercaptalbumin (HMA) die reduzierte Form des Albumins ist und Non-Mercaptalbumin (HNA) die oxidierte Form (50, 51). Die Datenlage ist noch nicht ausreichend, um die Verschiebungen im Redoxzustand von Serumalbumin mit Erkrankungen in einen Zusammenhang zu bringen.
- ❖ Isoprostane sind Prostaglandinisiomere, die ohne Cyclooxygenase direkt aus Arachidonsäure gebildet werden können. Das am besten untersuchte und am häufigsten

quantifizierte Isoprostan ist der Vasokonstriktor 8-Isoprostaglandin-F₂α (8-Isoprostan). Isoprostan zirkuliert als LDL-Phospholipidester und als freie Säure.

Biomarker der Arteriosklerose

Das durch freie Radikale oxidierte LDL (oxLDL) gilt als Arteriosklerosemarker (52, 53). Der Anstieg von oxLDL im Plasma generiert sich wahrscheinlich durch Rückdiffusion aus den Makrophagen und den atherosklerotisch veränderten Gefässwänden, denn das intrazelluläre oxLDL korreliert nicht mit den oxLDL-Werten im Plasma (54). Kürzlich wurden Rezeptoren für oxLDL identifiziert, die die Aufnahme von oxLDL in die Gefässwände regulieren (55). Die intrazelluläre oxLDL-Akkumulation stimuliert die Expression verschiedener proentzündlicher Mediatoren. Diese leitet adaptiv eine Immunantwort der T-Lymphozyten ein, durch die verschiedene Botenstoffe freigesetzt werden (Interleukine, Interferone; siehe unten). Aber auch B-Lymphozyten werden stimuliert und bilden gegen oxLDL gerichtete Autoantikörper, die zunächst die weitere Aufnahme von oxLDL in die Gefässzellen verhindern (56, 57, 58), bevor der Prozess eskaliert.

Lipoprotein(a) (Lp[a]) besitzt in seinem Aufbau eine grosse Ähnlichkeit zum LDL-Cholesterin. Eine hohe Lp(a)-Konzentration im Blut gilt als ein zusätzlicher unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall. Das geht aus einer Metaanalyse hervor (59). Die Lp(a)-Konzentration sollte bei Risikopatienten unter 30 mg/dl liegen, kann aber wegen der genetischen Determinierung schlecht beeinflusst werden (60).

Homocystein entsteht beim Abbau von Eiweiss aus der Aminosäure Methionin und wird entweder durch Vitamin B₆ zu Cystein metabolisiert oder durch Folsäure und Vitamin B₁₂ zu Methionin remethyliert. Ein Anstieg des Homocysteins im Blut um 5 μmol/l (Normalwert: <10 μmol/l) erhöht bei Übergewichtigen das Thromboserisiko um etwa 20 Prozent (61, 62).

Harnsäure entsteht bei der Verstoffwechslung von Purinnukleotiden. Bei Gicht oder bei Übergewichtigen im Rahmen des metabolischen Syndroms (zunehmende Insulinresistenz [63]) ist die Harnsäure im Blut erhöht. In physiologischen Konzentrationen besitzt Harnsäure eine antioxidative Wirkung (siehe unten). Erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut stehen aber auch mit erhöhten CRP- und Interleukin-6-Konzentrationen in Zusammenhang (64). Gemeinsam mit CRP eignet sich die Harnsäurekonzentration zur Risikobewertung für kardiovaskuläre Ereignisse (65). Harnsäure (wie auch Bilirubin) wirkt jedoch auch antioxidativ (66) und

verhindert als wasserlösliches Molekül im Unterschied zum fettlöslichen α-Tocopherol Radikalschäden im hydrophilen Milieu (67).

Fibrinogen wird bei der Blutgerinnung zu Thrombin transformiert. Das in der Leber produzierte Akutphaseprotein ist wie CRP ein Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Beide Biomarker, CRP und Fibrinogen, korrelierten mit der viszeralen und der subkutanen Fettmasse, vor allem bei Frauen und unabhängig davon, ob eine Insulinresistenz nachweisbar war (68).

Mortalität

Übergewichtige Raucher haben ein besonders hohes kardiovaskuläres Risiko (69). Nichtraucherinnen leben nicht nur mindestens 6 Jahre länger, sondern profitieren auch von einer besseren Lebensqualität ohne Behinderungen im Alltag (2, 70). Ergebnisse aus der Framingham-Studie im Zeitraum von 1948 bis 1990 zeigen, dass Adipositas bei 40-jährigen, nicht rauchenden Frauen die Lebenserwartung durchschnittlich um 7 Jahre, bei Männern um 6 Jahre reduziert (71). Aus der von der Schweizer Rückversicherungsanstalt Swiss Re durchgeführten 25 Jahre dauernden Beobachtungsstudie, in die 22 875 Männer einbezogen wurden, geht hervor, dass die Mortalität bei Übergewichtigen 138 Prozent und bei Adipösen 185 Prozent (Grad I) beziehungsweise 311 Prozent (Grad II) im Vergleich zu Normalgewichtigen (Mortalität 100%) betrug (72) – dies vor allem bei Jüngeren (<55 Jahre), denn bei älteren Erwachsenen steigt die relative Mortalität aufgrund anderer Ursachen mit dem Alter an. Im Einklang damit korrelierte das Übergewicht bei unter 50 Jahre alten Personen mit später auftretenden Organschäden an Niere und Herz (73). Bei den Übergewichtigen (Gesamtpopulation) kam es vor allem zu einem Anstieg von kardiovaskulären Todesursachen; dabei dominieren Herzinfarkt und Schlaganfall (74). Besonders gefährdet waren übergewichtige Hypertoniker, Raucher und solche mit Stoffwechselstörungen (72), wie auch eine andere Studie zeigte (75). ❖

Otto Knes^{1,3} und Sigrun Chrubasik-Hausmann^{2,4}

¹Human Nutrition and Metabolism Research and Training Center, A-8010 Graz

²Institut für Rechtsmedizin, Universität Freiburg, Albertstrasse 9, D-79104 Freiburg

³SwissAnalysis AG, 8274 Tägerwil

⁴Medizinisches Zentrum, 7310 Bad Ragaz

Das Literaturverzeichnis ist beim Verlag erhältlich.