

Leptinresistenz

Multihormonmolekül stellt Wirkung des Leptin bei Adipositas wieder her

Wie die Wissenschaftler um Dr. Timo Müller vom Institut für Diabetes und Adipositas (IDO) am Helmholtz Zentrum München in Kooperation mit Kollegen von der Indiana University, USA, und der Firma Ambrx (San Diego, USA) zeigen konnten, kommt es bei fettleibigen Mäusen, die mit einem neuen Biomolekül behandelt wurden, welches gleichzeitig die Rezeptoren für Glukagon sowie für das Glukagon-ähnliche Peptid 1 (GLP-1) aktiviert, zu einer verbesserten Wirkung des Schlankheitshormons Leptin.

Leptin wird im Fettgewebe gebildet und besitzt eine Schlüsselfunktion bei der Regulation des Energiehaushalts. Es wird proportional zum Fettgewebe in den Blutkreislauf ausgeschüttet und vermittelt dem Gehirn so Informationen über die Masse an gespeicherten Fettreserven. Das Gehirn reagiert auf stei-

gende Leptinkonzentrationen, indem es die Nahrungsaufnahme hemmt sowie den Energieverbrauch erhöht. In der Folge sinkt das Körpergewicht. Bei fettleibigen Menschen kommt es jedoch zu einer Resistenz gegenüber Leptin, ausgelöst durch permanent stark erhöhte Leptinkonzentrationen. Daher ist eine auf Leptin basierende Therapie der Fettleibigkeit bislang nicht möglich.

Bisher konnte eine verbesserte Leptinsensitivität nur erreicht werden, wenn neben einer medikamentösen Behandlung auch fettarme Nahrung verabreicht wurde. Eine erhöhte Leptinempfindlichkeit trotz fettreicher Ernährung wäre ein entscheidender Schritt, um neue Medikamente gegen Fettsucht (Adipositas) zu entwickeln, ohne dabei die Lebensqualität durch veränderte Essgewohnheiten zu beeinflussen.

Neues Biomolekül erhöht Leptinsensitivität

Dies ist dem Münchner Wissenschaftlerteam nun gelungen. Trotz der fettreichen Nahrung konnte der Glukagon/GLP-1-Co-Agonist über eine erhöhte Leptinsensitivität einen nachhaltigen Gewichtsverlust im Tiermodell sowie eine Verbesserung des Zuckerstoffwechsels erwirken. „Wichtig ist es jetzt herauszufinden, ob sich diese Erkenntnisse auf den Menschen übertragen lassen“, sagt Dr. Timo Müller, Leiter des internationalen Teams. „Erweist sich dieser Ansatz als ein spezifischer und sicherer Weg, das Körpergewicht zu senken, wäre dies ein wichtiger Schritt auch auf dem Weg zur personalisierten Prävention und Therapie von Adipositas und seinen Folgeerkrankungen, wie Typ-2-Diabetes“, so Dr. Christoffer Clemmensen.

Pressemitteilung Helmholtz Zentrum München, 9.1.2014

Bild: Fotolia; Schliemer

Ergebnisse einer Längsschnittstudie

Zeitoptimiertes Muskeltraining gesundheitsökonomisch wirksam

Gesundheits- und Fitnesstraining sind gesundheitsökonomisch von hoher Relevanz. Richtig betrieben können sie maßgeblich zur Vermeidung stark verbreiteter Krankheiten wie Rückenschmerzen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes beitragen. Damit verbunden sind alleine in Deutschland jedes Jahr volkswirtschaftliche Einsparpotenziale in Milliardenhöhe. Zeitmangel ist ein Hauptargument für sportliche Inaktivität und gilt, bezogen auf Fitnesstraining, als einer der Hauptgründe für den Trainingsabbruch.

Die Studie

In einer Längsschnittstudie mit über 10000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern untersuchte das Institut für Sportökonomie und Sportmanagement, unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Christoph Breuer und Mitarbeit von Dr. Pamela

Wicker und Dipl.-Sportl. Niels Nagel, die Wirkung eines Fitnessprogramms, das systematisch auf zeitliche Effizienz zugeschnitten ist. Unterstützt wurde das Team um Prof. Breuer von der INLINE Unternehmensberatung, die mehr als 350 Fitnessstudios in Deutschland betreut. Die Studie ist, in Bezug auf die Probandenzahl, eine der größten Interventionsstudien zu diesem Thema. 316 Fitness-Clubs nahmen an der Studie teil, die vom 1. April bis zum 1. November 2013 durchgeführt wurde.

Die Ergebnisse

Die Ergebnisse belegen die gesundheitsökonomische Wirksamkeit des Trainings: Obwohl 35% der Teilnehmer zuvor aus zeitlichen Gründen kein Fitnesstraining ausübten, konnten sie ein zeitoptimiertes Fitnessprogramm in ihren Alltag integrieren. Nach dem vierwöchigen Training konnten die Probanden ihre Leistung beim Rudern im Sitz signifikant um 53,6% steigern, in der Beinpresse um 68,6%. Gesundheitliche Relevanz besitzt auch die signifikante Reduktion von Körpergewicht

und Body-Mass-Index (BMI), die mit der Durchführung des Trainingsprogramms einhergeht. Von Bedeutung ist zugleich, dass sich mit der Studienteilnahme eine signifikant positive Entwicklung der Zufriedenheit in zentralen Lebensbereichen eingestellt hat: Die Probanden waren nach dem vierwöchigen Trainingsprogramm in statistisch höchst signifikantem Maße zufriedener mit ihrem Leben, ihrer Freizeit, ihrer Gesundheit, ihrem Körper, ihrem Aussehen und ihrer Fitness.

Das Trainingsprogramm

Während des Trainingsprogramms absolvierten die Probanden über einen Zeitraum von 4 Wochen zweimal pro Woche ein 30-minütiges Krafttraining bestehend aus 6 Übungen. Die Trainingsintervention wurde von einem Eingangstest (Leistungserfassung beim Rudern im Sitz und in der Beinpresse) und Ausgangstest (Befragung) eingerahmt. Kontakt: E-Mail: breuer@dshs-koeln.de

Pressemitteilung Deutsche Sporthochschule Köln, 21.1.2014

Bild: Thieme Verlagsgruppe; O. Vogl



Endoskopisches System zur Therapie bei Typ-2-Diabetes und Adipositas

Duodenal-Jejunal Bypass Liner

Bei morbid Adipositas ist die bariatrische Chirurgie oft die einzig effektive Langzeitbehandlung zur Gewichtsreduktion und Remission der Folgeerkrankungen wie Typ-2-Diabetes. Aktuelle Studien zeigen beachtliche, teilweise hormonelle und von der Gewichtsabnahme unabhängige Effekte der Adipositaschirurgie auf den Stoffwechsel bei Typ-2-Diabetes. Verfahren der Wahl ist der Roux-Y-Magen-Bypass (RYGB). Ein neues endoskopisches Verfahren mit dem Ziel, den RYGB auf minimal-invasive und reversible Weise zu simulieren, ist der Duodenal-Jejunal Bypass Liner (DJBL). Die Überbrückung (Bypass) proximaler Darmabschnitte wird hier durch einen im Duodenum und proximalen Jejunum implantierten Membranschlauch erreicht.

Zulassung

Entwickler und Vermarkter ist das US-amerikanische Unternehmen GI-Dynamics Inc., welches sich die DJBL-Technologie mit der Wortmarke EndoBarrier® Gastrointestinal Liner patentieren ließ. Die Zulassung für die USA durch die Food and Drug Administration wird derzeit durchgeführt. Für den europäischen Raum wird die Zulassung seit 2010 durch die CE-Zertifizierung gewährleistet. Zu Indikationen und Kontraindikationen siehe Tabelle 1 und 2.

Wirkprinzip

Das System besteht aus einem Nitinol-Stent, der im Bulbus duodeni proximal der Papilla Vateri und unmittelbar nach dem Pylorus befestigt wird. Daran ist ein 60 cm langer Schlauch aus Fluoropolymer befestigt, der sich ins proximale Jejunum

Tab. 1 Indikation.

- > 18 Jahre
- Diabetes mellitus Typ 2
- Adipositas (BMI \geq 39 kg/m²)
- Ausschöpfung der konservativen Therapie

erstreckt. So entsteht eine physikalische Barriere zwischen der Nahrung, welche durch den Schlauch fließt, und den Verdauungsekreten aus Galle und Pankreas, welche an der Außenseite des Schlauchs distal fließen. Erst am Ende des Schlauchs, im distalen Jejunum, kommt der unverdaute Nahrungsbrei mit den Verdauungsekreten in Kontakt.

Implantation des Systems

Die Implantation des Systems erfolgt endoskopisch über ein drahtgestütztes Kathetersystem und erfordert in der Regel weniger als 30 Minuten in Allgemein-anästhesie. Dazu wird eine Kapsel in den Pylorus geschoben, welche den Stent und den zusammengerollten Schlauch enthält. Unter endoskopischer und radiologischer Kontrolle wird der Schlauch entfaltet und bei korrekter Positionierung über den Stent im Bulbus duodeni fixiert. In der ersten Woche nach dem Implantationsverfahren muss eine flüssige Kost eingehalten werden, in der zweiten wird zu pürierter und ab der dritten Woche zu leichter Vollkost übergegangen. Während des Verbleibs des EndoBarriers® muss auf scharfkantige und faserreiche Lebensmittel verzichtet werden. Feste Lebensmittel müssen gut gegart und zerkleinert bzw. gekaut werden. Große Portionen, fett- und zuckerreiche Speisen können zu gastrointestinalen Beschwerden

Tab. 2 Kontraindikationen.

Schwangerschaft oder Kinderwunsch
Anatomische Abnormalitäten des GIT
Therapie mit Antikoagulanzen oder NSAR
Entzündliche Erkrankungen des GIT
Heliobacter pylori positiv-Status
Unkontrollierte Refluxkrankheit
Pankreatitis
Infektionen
Eisenmangel/Eisenmangelanämie
Nieren- oder Gallensteine
Symptomatische KHK oder Erkrankung der Lunge
Historie einer Blutgerinnungsstörung
Blutungserkrankungen des oberen GIT
Historie einer Autoimmunerkrankung der Bindegewebe

führen. Das Konzept sieht eine parallel erfolgende Lebensstiländerung im Rahmen der Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie in darauf ausgerichteten Therapiezentren vor. Spätestens nach 12 Monaten muss der EndoBarrier® endoskopisch entfernt werden.

Sicherheit und unerwünschte Nebenwirkungen

Allgemeine interventionsassoziierte Ereignisse treten häufig auf. Die häufigsten Ereignisse sind Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöe, welche gewöhnlich in den ersten Wochen nach Positionierung des Systems auftreten und medikamentös behandelt werden. Die Verankerung im Bulbus duodeni, welche bis in die dort sehr vaskularisierte Submukosa greift, stellt die größte Sicherheit gegen Dislokation, aber auch eine Gefahr für Blutungen und Irritationen dar. Schwere Komplikationen in Form gastrointestinaler Blutungen traten selten auf. Komplikationsbedingt musste das System bei 24% der Patienten frühzeitig entfernt werden. Die häufigsten Gründe dafür sind Migration des Implantats, Blutungen und Obstruktion des Schlauchs. Die Fallzahl in der Literatur wird überwiegend durch Studien mit einem Prototypen geprägt. Durch Erfahrungswerte mit dem Instrument, spezielle Schulung der Endoskopiker, Verbesserung der Befestigungstechnologie und der Lokalisierung der Verankerung, konnten die Komplikationen in neueren

**Abb. 1** EndoBarrier® Gastrointestinal Liner.

Quelle: GI-Dynamics (2013)

Studien gesenkt werden. Allerdings liegen für die 2. Generation des EndoBarriers® ausschließlich beobachtende, einarmige Fallserien vor. Aufgrund kurzer Nachbeobachtungszeiten von maximal 6 Monaten nach der Explantation, liegt bislang keine Evidenz zur interventionsassoziierten Mortalität und langfristigen Sicherheit vor.

Effektivität bei Adipositas

Neue Studien mit der 2. Generation des Systems haben gezeigt, dass Patienten, die den EndoBarrier® 12 Monate lang tragen, einen Gewichtsverlust von 20% des Ausgangsgewichts bzw. einen Verlust an exzessivem Körpergewicht (EWL) von 47% erreichen [1–3].

Effektivität bei Typ-2-Diabetes

Es wird eine HbA_{1c}-Reduktion von im Mittel –1,5% nach 6 Monaten und –2,3% nach einem Jahr erreicht [2, 4, 5]. Studien zeigen ein rasches Absinken der Nüchtern- und postprandialen Glukosespiegel. Die Insulinsensitivität erhöht sich ab der 1. Woche und bleibt über die Implantationsdauer stabil. Im Gegensatz zum RYGB, bei dem eine stark erhöhte Insulinantwort beobachtet wird, bleibt die Insulinsekretion während und nach der DJBL-Implantation nahezu unbeeinflusst [2, 5]. Daher liegt die Vermutung nahe, dass die schnelle Verbesserung des Glukosemetabolismus aus einer erhöhten Insulinsensitivität und/oder erniedrigten hepatischen Glukoseproduktion resultiert, was hauptsächlich auf hormonelle Veränderungen im Gastrointestinaltrakt zurückgeführt wird.

Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und nicht-alkoholische Fettleber

Nach einjähriger EndoBarrier®-Behandlung wurden die Triglyzeridwerte um etwa 49mg/dl und das Cholesterin um 20–30mg/dl reduziert. Das LDL-Cholesterin wurde um ca. 25mg/dl reduziert, während das HDL nahezu unbeeinflusst blieb [1, 4, 5]. Der diastolische Blutdruck wurde nach 1 Jahr unter EndoBarrier®-Behandlung von 85 ± 1 auf 71 ± 2 mmHg und der systolische Blutdruck von 134 ± 3 auf 125 ± 2 mmHg reduziert [1]. De Moura et al. dokumentierten eine Reduktion des diastolischen Blutdrucks um durchschnittlich $-1,6 \pm 3,5$ mmHg ($p=0,65$) bei 22 adipösen Typ-2-Diabetikern [4]. Alle NAFLD-assoziierten Parameter wurden 3 Monate nach der DJBL-Implantation reduziert. Auch 6 Monate nach der Explantation blieben ALT, γ -GT und CK-18 reduziert, während sich die AST- und L-FABP-Spiegel wieder den Ausgangswerten annähernten [6].

Langzeitwirksamkeit

Der Langzeiteffekt, auch im Vergleich zu etablierten Therapien, kann aufgrund kurzer Nachbeobachtung und fehlender randomisiert-kontrollierter Studien bislang nicht beurteilt werden. Die Wirkung wird durch die zeitlich begrenzte Anwendung des EndoBarriers® limitiert. Daher wird der Nutzen einer Reimplantation eines zweiten Liners zum Gewichtserhalt diskutiert [1].

Gastrointestinale Hormone

An der Insulinresistenz bei Typ-2-Diabetes sind u. a. Störungen in der humoralen Verbindung zwischen Darm und endokrinem Pankreas beteiligt [7]. Ein Bypass jener Darmbereiche kann solche Abnormalitäten unterbrechen, wie die bariatrische

Chirurgie zeigt. Die Inkretine GLP-1 und GIP regen die β -Zellen des Pankreas zur Insulinsekretion an und sind für 50% der postprandialen Insulinausschüttung verantwortlich (Inkretineffekt). Patienten mit Typ-2-Diabetes zeigen einen gestörten Inkretineffekt, als wesentlicher Grund für postprandial verminderte Insulinspiegel und erhöhte Blutglukose. GIP wurde bei Patienten mit Adipositas und Typ-2-Diabetes in erhöhter Konzentration gemessen. Diskutiert wird eine GIP-Resistenz an den pankreatischen Inselzellen [8]. Wie beim RYGB liegt es nahe, dass durch die duodenal-jejunale Exklusion rasch hormonelle Veränderungen eintreten, die unabhängig von Gewichtsreduktion und Kalorienrestriktion einen Großteil der Stoffwechselverbesserungen erklären. Beobachtet wurde eine verminderte postprandiale Sekretion von GIP aus den enteroendokrinen Zellen im Duodenum und proximalem Jejunum und von Leptin aus dem Magen sowie eine gesteigerte Sekretion von GLP-1 und PYY (Peptide Tyrosine-Tyrosine) aus Ileum und Kolon. Die sekretorischen Veränderungen zeigen sich ab der ersten Woche postoperativ, bevor ein signifikanter Gewichtsverlust auftritt und werden mit einer Reduktion der Glukagonspiegel, Steigerung der Insulinsensitivität, Senkung der Plasmaglukose und Erhöhung der Sättigung während der EndoBarrier®-Implantation assoziiert [2, 9].

Wirkmechanismus

Die „Endo-Barriere“ unterbindet den Kontakt zwischen aufgenommener Nahrung und der duodenal-jejunalen Darmwand (Abb. 2). Duodenum und proximales Jejunum werden von der entero-insulären Achse und der Verdauung ausgeschlossen. In Duodenum und Jejunum werden in Abhängigkeit von Nahrung GIP und in geringerem Maße Ghrelin von Zellen der enteralen Schleimhaut sezerniert. Durch den unterbundenen Kontakt dieser Zellen mit der Nahrung wird somit die GIP- und Ghrelin-Sekretion verringert. Die Ghrelin-Konzentration schwankt, da der Magenfundus als Hauptproduktionsort weiterhin mit Nahrung in Kontakt kommt. Die deutliche GIP-Reduktion führt zu einer Normalisierung des Inkretin-Effekts beim zuvor GIP-resistenten Patienten mit Adipositas und Typ-2-Diabetes. Erst im distalen Jejunum und Ileum kommt es zum Kontakt des unverdauten Speisebreis mit den L-Zellen des distalen Ileums und Kolons, welche erhöhte Mengen PYY und GLP-1 sezernieren. Diese vermitteln über die Aktivierung appetithemmender Neuropeptide Sättigung im Hypothalamus. Zudem reduzieren sie die gastrale Motilität und Säureproduktion und verzögern die Magenentleerung und somit die Kohlenhydratabsorption, was in günstigen postprandialen Blutzuckerspiegeln resultiert. Durch den normalisierten Inkretineffekt, und die erhöhte GLP-1- und PYY-Konzentration wird die periphere Glukoseaufnahme gesteigert. Zudem wird eine Steigerung der β -Zellproliferation und Hemmung der β -Zell-Apoptose durch GLP-1 beschrieben [10]. Im Zusammenhang mit Veränderungen der postprandialen GLP-1- und GIP-Sekretion und dem normalisierten Inkretineffekt, steht ein signifikanter Rückgang der Glukagon-Spiegel während des Verbleibs des EndoBarriers® [9]. Letztlich können die schnellen Verbesserungen der Glukose- und Energiehomöostase mit dem EndoBarrier® auf die verringerte Stimulation der entero-insulären Achse im Duodenum und Jejunum (Foregut-Hypothese) und verstärkte Stimulation der Sekretion in Ileum und Kolon (Hindgut-Hypothese) zurückgeführt werden.

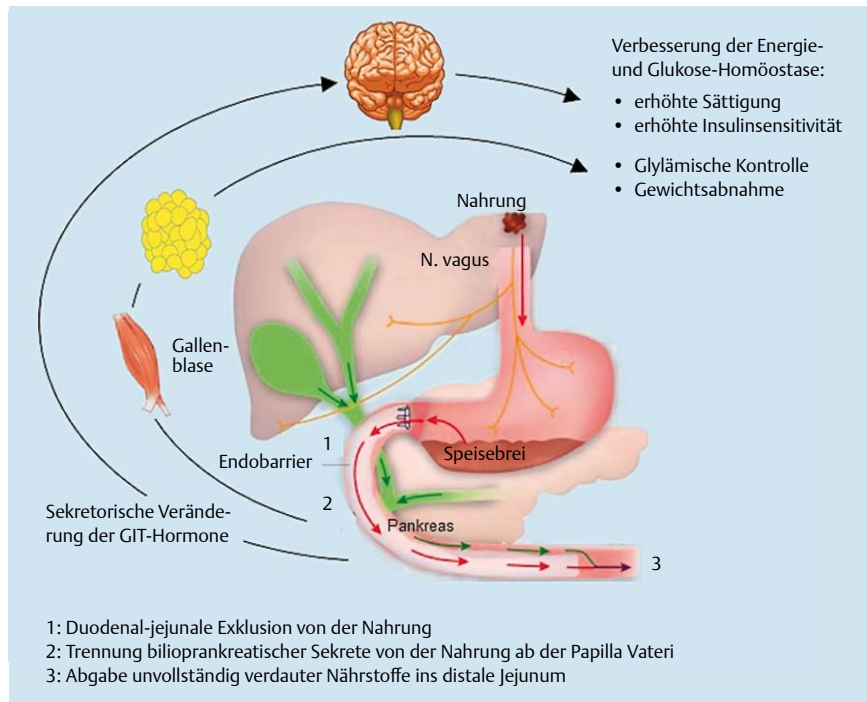


Abb. 2 Wirkmechanismus.

Quelle: modifiziert nach de Jonge et al. (2011)

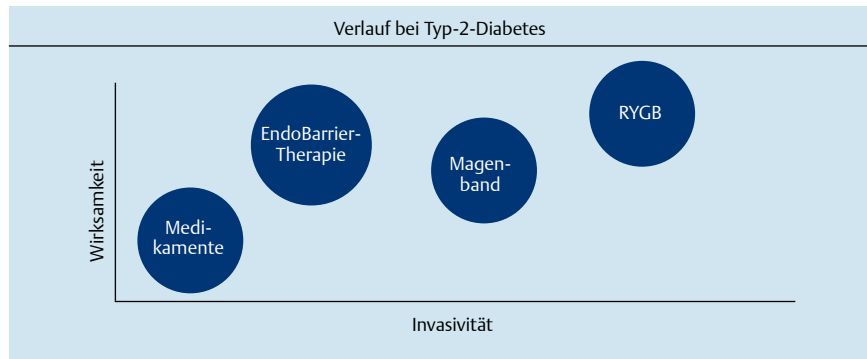


Abb. 3 Potenzieller Stellenwert des EndoBarriers® im Feld etablierter Therapien.

Quelle: In Anlehnung an: GI-Dynamics (2013)

Anwendungsbereich

Nachteil der bestehenden Therapie mit Antidiabetika und/oder Insulin ist ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämie und zusätzliche Gewichtszunahme. Bei unkontrollierbarem Typ-2-Diabetes und einem BMI > 30 kg/m² ist nach Scheitern der konventionellen Therapie ein bariatrischer Eingriff indiziert. Invasivität und Irreversibilität der Eingriffe in die Anatomie halten viele Patienten von einem bariatrischen Verfahren ab. Der EndoBarrier®, als minimal-invasives und wieder zu entfernendes Prinzip, stellt für diese Patienten eine Alternative dar (Abb. 3). Im Vergleich zum RYGB und anderen operativen Verfahren kommt es vermutlich seltener zu Resorptionsstörungen und Nährstoffdefiziten. Allerdings kann ein EndoBarrier® den RYGB hinsichtlich der Effektivität nicht ersetzen (Abb. 3).

Forschungsbedarf

Offen ist bisher die langfristige Sicherheit und die Effektivität hinsichtlich Gewichtsreduktion, Stoffwechselverbesserungen, Reduktion der Komorbiditäten, Mikroangiopathie, kardiovaskuläre Ereignisse und der Gesamtmortalität. Bariatrische Verfahren sind zum heutigen Zeitpunkt besser untersucht, vor allem durch Langzeitdaten über maximal 20 Jahre, wie der SOS-Studie. Zum EndoBarrier® laufen aktuell 2 groß angelegte Studien in Frankreich (ENDOMETAB Trial) und Großbritannien (REVISE Diabetes Study) mit einer geplanten Studiendauer von 2 und 3 Jahren an. Zudem wurde 2013 das so genannte Endo Trial in den USA gestartet, mit dessen Ergebnissen 2017 auch in den USA die FDA-Zulassung als kommerzielles Medizinprodukt erfolgen soll.

Fazit für die Praxis

Es handelt sich bei dem EndoBarrier® um ein innovatives und pathophysiologisch begründbares Therapieverfahren. Den Roux-Y-Magenbypass simulierend, ermöglicht das endoskopisch zu platzierende System ein weniger invasives und reversibles Verfahren. Zum jetzigen Zeitpunkt bestehen offene Fragen bezüglich des langfristigen Nutzens und der Verträglichkeit, die im Zuge randomisierter und kontrollierter Studien beantwortet werden müssen. Um nachhaltig wirksam zu sein, sollte der EndoBarrier® Teil eines multidisziplinären Ansatzes zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas sein.

Literatur

- 1 Escalona A et al. Weight Loss and Metabolic Improvement in Morbidly Obese Subjects Implanted for 1 Year with an Endoscopic Duodenal-jejunal Bypass Liner. *Annals of Surgery* 2012; 255 (6): 1080–5
- 2 de Jonge C et al. Endoscopic Duodenal-jejunal Bypass Liner Rapidly Improves Type 2 Diabetes. *Obesity Surgery* 2013; 23 (9): 1354–60
- 3 Muñoz R et al. Baseline glycated hemoglobin levels are associated with duodenal-jejunal bypass liner-induced weight loss in obese patients. *Surgical Endoscopy* 2013; Nov 7
- 4 de Moura EGH et al. Metabolic Improvements in Obese Type 2 Diabetes Subjects Implanted for 1 Year with an Endoscopically Deployed Duodenal-jejunal Bypass Liner. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2012; 14 (2): 1–7
- 5 Cohen RV et al. Pathophysiology Role of proximal gut exclusion from food on glucose homeostasis in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2013; Juni 26
- 6 De Jonge C et al. Endoscopic Duodenal-jejunal Bypass Liner Rapidly Improves Plasma Parameters of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013; 11 (11): 1517–20
- 7 Hickey MS et al. A New Paradigm for Type 2 Diabetes Mellitus Could It Be a Disease of the Foregut? *Annals of Surgery* 1998; 227 (5): 637–44
- 8 Gass M, Beglinger C, Peterli R. *Metabolic Surgery – principles and current concepts*. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2011; 396: 949–72
- 9 de Jonge C et al. The impact of the EndoBarrier on body weight and satiety hormones. Poster presentation 20th United European Gastroenterology Week (UEGW), 2012
- 10 Brubaker PL. Minireview: Update on incretin biology: focus on glucagon-like peptide-1. *Endocrinology* 2010; 151 (5): 1984–9

Korespondenz

B.Sc. Oec.troph. Laura Bolte
 cand. Oec.troph. Lisa Dicks
 Dr. med. Winfried Keuthage
 Diabetologische Schwerpunktpraxis
 48153 Münster
 E-Mail: kontakt@diabetes-praxis-muenster.de