

Diabetische Dyslipidämie, Adipositas und Adipositaschirurgie

U. C. Brödl, München, M. Lehrke, München, S. Rohrer, Bochum

Zwar ist LDL-Cholesterin ein etablierter Marker zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos. Das Risiko kann aber – besonders bei hohen Triglyzeridwerten – leicht unterschätzt werden, verlässt man sich nur aufs LDL-Cholesterin. Welche zusätzliche Relevanz andere Lipidparameter zur Risikobestimmung haben, diskutierten Experten beim ADA-Kongress in New Orleans. Umfassend besprochen wurden zudem mögliche Therapien für eine der Hauptursachen von Dyslipidämie und Typ-2-Diabetes, der Adipositas. Vorgestellt wurden verschiedene medikamentöse Ansätze und Verfahren die Adipositaschirurgie. Diese ist für viele Patienten eine letzte – oft erfolgreiche, jedoch nicht ungefährliche – Lösung.

In der Pathogenese atherosklerotischer Gefäßerkrankungen spielt LDL (Low density lipoprotein) eine zentrale Rolle. Christie M. Ballantyne, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, diskutierte im Rahmen der Session „Targeting apoB in Subjects with Increased Cardiometabolic Risk“ die Frage, ob bei Patienten mit diabetischer Dyslipoproteinämie im klinischen Alltag die Bestimmung von LDL-Cholesterin, Non-HDL-Cholesterin (berechnet als Gesamtcholesterin minus HDL-Cholesterin), Apolipoprotein B oder die Messung der LDL-Partikelzahl am besten für die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos geeignet ist.

Diabetische Dyslipidämie

Unter einer diabetischen Dyslipidämie versteht man typischerweise erhöhte Triglyzeride, erniedrigtes HDL-Cholesterin und vermehrte kleine, dichte LDL-Partikel bei variablem LDL-Cholesterin. LDL-Cholesterin ist ein etablierter Marker für kardiovaskuläres Risiko. Bei steigenden Triglyzeridwerten kann durch die Bestimmung von LDL-Cholesterin das kardiovaskuläre Risiko jedoch unterschätzt werden, da der Cholesteringehalt der LDL-Partikel abnimmt, so dass der LDL-Cholesterinspiegel die Anzahl kleiner, dichter, besonders atherogener LDL-Partikel nicht adäquat reflektiert. Die Bestimmung der LDL-Partikelzahl mittels NMR-Spektroskopie

scheint in ersten Studien ein besserer Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse zu sein, wenngleich diese Daten erst noch in weiteren Studien bestätigt werden müssen. Zudem ist die Messung der LDL-Partikelzahl bislang nicht routinemäßig verfügbar und sehr teuer, so dass dieser Parameter vorerst keine klinische Relevanz hat.

Die Bestimmung von Non-HDL-Cholesterin hingegen ist leicht und ohne zusätzliche Kosten möglich sowie der Messung der LDL-Partikelzahl mindestens ebenbürtig.

Auch Apolipoprotein B kann kostengünstig bestimmt werden, reflektiert die Gesamtzahl atherogener Partikel und spiegelt das kardiovaskuläre

Lipidzielwerte bei Patienten mit kardiometa-bolischem Risiko			
	Behandlungsziel		
	LDL-C (mg/dl)	Non-HDL-C (mg/dl)	ApoB (mg/dl)
Patienten mit höchstem CV-Risiko ¹	<70	<100	<80
Patienten mit erhöhtem CV-Risiko ²	<100	<130	<90

¹ Patienten mit bekannter kardiovaskulärer (CV-)Erkrankung oder Diabetiker mit ≥ 1 weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren inkl. Nikotinabusus, Hypertonus und positiver Familienanamnese
² Patienten mit ≥ 2 kardiovaskulären Risikofaktoren ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung oder Diabetes; Diabetiker ohne weitere o. g. kardiovaskuläre Risikofaktoren

Tab. 1: Lipidzielwerte der aktuellen Consensus-Empfehlung der ADA und des American College of Cardiology [Quelle: Brunzell JD et al., JACC 2009; 51: 1512 - 1524].

Risiko im Vergleich zu den anderen Parametern am besten wider. Die Zielwerte für LDL-Cholesterin, Non-HDL-Cholesterin und Apolipoprotein B bei Patienten mit kardiometabolischem Risiko wurden in einer aktuellen Consensus-Empfehlung der American Diabetes Association und des American College of Cardiology definiert (Tab. 1).

Zusammenfassend sind bei Patienten mit diabetischer Dyslipidämie (und hohen Triglyzeridwerten) Non-HDL-Cholesterin und Apolipoprotein B besser als LDL-Cholesterin geeignet, das kardiovaskuläre Risiko abzuschätzen. Daher sollte sich auch die lipidsenkende Therapie bei diesen Patienten bevorzugt an Non-HDL-Cholesterin oder Apolipoprotein B orientieren.

Aktuelle Therapien bei Übergewicht und Adipositas

Die drastische Zunahme übergewichtiger Patienten ist eine weltweite therapeutische Herausforderung. So sind mittlerweile 60 % der Amerikaner übergewichtig (Body-Mass-Index, BMI, über 25 kg/m²) oder fettleibig (BMI über 30 kg/m²), was mit einer entsprechenden Zunahme adipositasassoziierter Komplikationen wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Dyslipoproteinämie und kardiovaskulärer Erkrankungen einhergeht.

Rudolph Leibel von der Columbia-Universität, New York, veranschaulichte die Steuerkreisläufe der Gewichtsregulation: Während der Körper gegen Gewichtsverlust durch verschiedene Warnsysteme geschützt ist, sind vergleichbare Regulationssysteme zur Verhinderung von Übergewicht nicht ausgebildet – denn evolutionär war eine gute Nahrungsverwertung ein solitärer Vorteil.

Paradoxe Weise reduziert eine Gewichtsreduktion den Grundumsatz adipöser Menschen so stark, dass dieser anschließend unter dem Grundumsatz eines nicht-adipösen Vergleichskollektivs liegt. Dies erschwert eine dauerhafte Gewichtsreduktion und begünstigt eine erneute Gewichtszunahme, den sogenannten Jo-Jo-Effekt. Wird das Körpergewicht um zehn Prozent reduziert, vermindert sich der Grundumsatz um etwa 8 kcal/kg, insbesondere vermittelt über eine effizientere Muskelarbeit, eine Drosselung des sympathischen bei Steigerung des parasympathischen Nervensystems und ein vermehrtes Hungergefühl.

Auf zentraler Ebene wird dieser Gegenregulationsmechanismus wesentlich über das Hormon Leptin gesteuert. Nimmt eine Person ab, reduzieren sich die Leptin-Serumspiegel, was den Energieverbrauch drosselt und Hunger auslöst. Interessanterweise ist dies durch eine Leptin-Gabe komplett reversibel, so dass sowohl der Grundumsatz als auch das Hungergefühl normalisiert werden.

Somit könnte Leptin pharmakologisch zur Gewichtsstabilisierung nach einer erfolgreichen Gewichtsreduktion eingesetzt werden und einen Jojo-Effekt verhindern.

Therapien zur Gewichtsreduktion

Auch Louis Aronne von der Columbia-Universität, New York, informierte über neue medikamentöse Therapieansätze zum Erreichen einer Gewichtsreduktion. Während auf dem deutschen Markt zurzeit lediglich Sibutramin (zentral wirkender Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer) und Orlistat (Hemmstoff der intestinalen Lipasen) zugelassen sind, werden auf dem amerikanischen Markt zusätzlich Bupropion (zentral wirksamer Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer), Topiramate und Zonisamide – beide mit unbekanntem zentralen Mechanismus – angeboten. Des Weiteren besitzen GLP-1 Analoga wie Exenatide, das Amylin-Analogon Pramlintide und Metformin anorektische Wirkungen.

Neuere Ansätze setzen insbesondere auf eine Kombination verschiedener Substanzen. So werden Leptin und Pramlintide bzw. Pramlintide und Sibutramin jeweils als Kombination in klinischen Studien getestet. Diese Kombinationen führen jeweils zu einer Gewichtsreduktion von etwa 10 % des Ausgangsgewichtes. Allerdings ist die Wirkung auch bei diesen Präparaten auf den Zeitraum der Medikamenteneinnahme beschränkt.

Demgegenüber wurden die chirurgischen Möglichkeiten zur Behandlung einer Adipositas von Francesco Rubino von der Columbia-Universität, New York, vorgestellt. Restriktive bariatrische Verfahren wie das Magenband oder der Schlauchmagen sowie malabsorptive Verfahren wie der Roux-Y Magen-Bypass vermindern das exzessive Körperfett um 50 bis 70 %. Indiziert ist ein bariatrischer Eingriff nach dem Versagen konservativer Therapieansätze ab einem Body-Mass-Index (BMI) von 40 kg/m² bzw. einem BMI von 35 kg/m² bei zusätzlich bestehenden Komorbiditäten. Das Mortalitäts-Risiko durch die Operation wird bei restriktiven Verfahren mit 0,1 %, bei malabsorptiven Verfahren mit 0,5 bis 1 % angegeben.

Durch eine Operation kann bei bis zu 70 % der Diabetiker eine postoperative Diabetes-Remission erreicht werden. Des Weiteren verbessern sich bei etwa 60 % der Patienten Dyslipoproteinämie, arterielle Hypertonie oder ein Schlafapnoesyndrom, was letztlich zu einer 29 %igen Reduktion der Gesamtmortalität im Zehn-Jahres-Intervall führt. Somit stellt sich die Adipositaschirurgie als wirkungsvolle Therapie bei anhaltend stark übergewichtigen Patienten dar. Als Indikationen

Während der Körper gegen Gewichtsverlust durch Warnsysteme geschützt ist, sind solche Regulationssysteme zur Verhinderung von Übergewicht nicht ausgebildet.

für die Bariatrische Chirurgie gelten ein Body-Mass-Index (BMI) über 40 oder ein BMI über 35 mit Begleiterkrankungen.

Verfahren der bariatrischen Chirurgie

Unter dem Begriff „Bariatric Surgery“ werden hauptsächlich vier Operationsverfahren zusammengefasst (Tab. 2).

Grundsätzlich können alle Verfahren laparoskopisch durchgeführt werden, was für den Patienten oftmals schonender und weniger komplikationsbehaftet ist. Die BPD-DS (Biliopankreatische Diversion mit duodenalen Switch) wird jedoch nur an wenigen Kliniken weltweit minimal-invasiv operiert. Zudem sind BPD-DS und Roux-en-Y-Bypass als Ersteingriffe nicht unumstritten.

Die Wirkung der rein restriktiven Verfahren beruht darauf, die Zufuhr fester Nahrungsmittel zu begrenzen. Ein Zufuhr von Flüssignahrung kann nicht kontrolliert werden, weswegen die Patienten compliant sein sollten.

Die Techniken mit restriktiver und malabsorptiver Wirkung begrenzen einerseits die Nahrungszufuhr und führen andererseits über Verkürzung der Verdauungspassage zu einer gewollten Malabsorption.

Die Voraussetzungen für eine chirurgische Therapie sind:

- BMI über 40 oder BMI über 35 mit Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, Schlafapnoe, Arterielle Hypertonie usw.)
- Übergewicht seit mehr als drei Jahren
- Alter zwischen 18 und etwa 65 Jahren
- Ausgeschöpfte konservative Methoden (Ernährungsumstellung, Diäten, Rehabilitationen, Ernährungsberatung, Verhaltenstherapie usw.)
- Keine Depression (reaktive Depressionen aufgrund des Gewichtes ausgenommen)
- Keine Suchtsymptomatik (wegen der evtl. Gefahr der Suchtverlagerung)

Gewichtsverlust mit Adipositaschirurgie

Generell führen die malabsorptiven Verfahren zu einem stärkeren Gewichtsverlust als die rein restriktiven Verfahren.

So ergab eine Metaanalyse (Maggard MA, Shugartman LR, Suttrop M, et al., 2005, Universität Kalifornien, Los Angeles) mittlere Gewichtsreduktionen nach 36 Monaten je nach Verfahren:

- Biliopankreatische Diversion –53 kg
- Roux-en-Y-Bypass (RYGB) –41 kg
 - offen operiert –42 kg
 - laparoskopisch –38 kg

- Magenband –35 kg
- Gastroplastik nach Mason und Eckhout – 32 kg

Komplikationen

Allen adipositaschirurgischen Eingriffen gemeinsam ist die Notwendigkeit einer lebenslangen Substitution mit Vitaminen, Spurenelementen und Eiweiß. Bei den größeren Eingriffen (Roux-en-Y-Bypass und BPD-DS) ist das Operationsrisiko höher einzustufen und nimmt mit steigendem BMI zu (Letalität Roux-en-Y-Bypass: 0,3–0,5% vs. BPD-DS : 0,4–0,8%; Scopinaro et al., 1998)

Die wichtigsten spezifischen Komplikationen der einzelnen Eingriffe sind in Tabelle 3 dargestellt. Bei der RYGB sowie BPD-DS kommt es häufig im Rahmen einer gesteigerten Oxalatesorption im Intestinaltrakt zu einer vermehrten Oxalatekretion mit Nierensteinen und Gallensteinen. Daher wird in einigen chirurgischen Zentren die Gallenblase mitentfernt.

Kostenübernahme:

Adipositaschirurgische Eingriffe sind derzeit nicht im Regelleistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) enthalten, können aber als Einzelfall beantragt und von der Kasse finanziert werden (siehe Urteil des Bundessozialgerichts vom 19. Februar 2003, B 1 KR 1/02 R[1]).

Voraussetzung hierfür ist der Nachweis über das Ausschöpfen der sogenannten konservativen Methoden zur Gewichtsreduktion (www.adipositasgesellschaft.de/daten/Leitlinie-Chirurgie.pdf).

Die Techniken mit restriktiver und malabsorptiver Wirkung begrenzen die Nahrungszufuhr und führen zu einer gewollten Malabsorption.

Übersicht bariatrische Verfahren			
Deutsche Termini:	Internationale Termini:	Abkürzung:	Effekt:
Magenband	Adjustable Gastric Band	AGB	rein restriktiv
Gastroplastik nach Mason und Eckhout	Vertical Sleeve Gastroectomy	VSG	rein restriktiv
Roux-en-Y-Bypass	Roux-en-Y-Gastric Bypass	RYGB	restriktiv mit malabsorptiver Komponente
Biliopankreatische Diversion mit duodenalem Switch	Biliopankreatic Diversion with a Duodenal Switch	BPD-DS	malabsorptiv mit restriktiver Komponente

Tab. 2: Die vier wichtigsten Operationsverfahren der „Bariatric Surgery“.

Tab. 3: Die wichtigsten spezifischen Komplikationen der einzelnen bariatrischen Eingriffe.

Häufige Komplikationen unter den jeweiligen bariatrischen Eingriffen					
AGB	Infektionen oder Verwachsungen außen am Magen	Leckagen des Schlauchsystems	Verrutschen des Magenbandes (Slippage)	Vormagen-erweiterung (Pouchdilata-tion)	Probleme im Bereich des Ports (Infektion,etc.)
VSG	Infektionen	Dehizenz der Klammernähte			
RYGB	Infektionen	Dumping Syndrom	Gallensteine, Nierensteine	Ulzera	
BPD-DS	Infektionen	Gallensteine, Nierensteine	Ulzera		

Die aktuelle Studienlage

Studien wie die SOS (Swedish Obese Subjects 2005)-Studie konnten eine verringerte Mortalität bei abdominalchirurgisch therapierten Diabetikern nachweisen. Es handelte sich um eine prospektive, kontrollierte Studie mit 4047 Teilnehmern. Davon unterzogen sich 2010 (Surgery Group) einer abdominalchirurgischen Operation und 2037 (matched control group) wurden konventionell behandelt. Das durchschnittliche Follow-up betrug 10,9 Jahre. In der chirurgisch behandelten Gruppe wurden 101 Todesfälle verzeichnet, in der Kontrollgruppe 129. Haupttodesursachen waren Myokardinfarkt und Krebs. Die Hazard Ratio betrug 0,71 (p=0,01). Aktuelle Studien zeigten des Weiteren überaus positive Wirkungen dieser Verfahren auf Insulinsensitivität, Insulinsekretion/Betazellfunktion und Inkretineffekt.

INTERESSENSKONFLIKTE:

Die Autoren haben eine Reisekostenerstattung der Firma Sanofi-Aventis erhalten.

KORRESPONDENZADRESSEN:

PD Dr. med. Uli C. Brödl
 Medizinische Klinik und Poliklinik II
 Campus Großhadern
 Marchioninstr. 15
 81377 München
 E-Mail: Uli.Broedl@med.uni-muenchen.de

Dr. med. Michael Lehrke
 Medizinische Klinik und Poliklinik II
 Campus Großhadern
 Marchioninstr. 15
 81377 München
 E-Mail: michael.lehrke@med.uni-muenchen.de

Stefan Rohrer
 Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH,
 Medizinische Klinik I Allgemeine Innere Medizin
 Bürckle-de-la-Camp-Platz 1
 44789 Bochum
 E-Mail: Stefan.Rohrer@ruhr-uni-bochum.de

Aktuelle Studien zeigen positive Wirkungen dieser Verfahren auf Insulinsensitivität, Insulinsekretion/Betazellfunktion und Inkretineffekt.