

Adipositas bei Kindern



© Agnieszka/depositphotos.com

Die Rolle des Leptins

Prof. Dr. med. Martin Wabitsch

Als sogenanntes Hungerhormon ist Leptin in den letzten Jahren in den Fokus der Forschung gerückt. Bei der Entstehung von Übergewicht und Adipositas im Kindesalter spielt es eine entscheidende Rolle.

Bisherige Therapien bei der Behandlung von stark übergewichtigen Kindern und Jugendlichen sind häufig nicht erfolgreich. Eine genetische Diagnose bei jungen Menschen mit extremer Adipositas könnte Aufschluss darüber geben, ob möglicherweise die biologischen Anlagen dafür verantwortlich sind. So ist etwa bei jedem fünften stark übergewichtigen Kind wahrscheinlich die genetische Disposition für eine gestörte Sättigungsregulation Ursache für die Adipositas.

Entdeckt wurde Leptin erst 1994. Sein Name leitet sich vom griechischen *leptos* ab und bedeutet

dünn. Leptin ist ein Hormon mit einer Proteinstruktur (Proteohormon), das hauptsächlich im Fettgewebe von Fettzellen (Adipozyten) gebildet wird. Bei gefüllten Energiespeichern steigt der Leptinspiegel im Blut. Im Gehirn bindet es an Leptinrezeptoren, die über eine Signalkaskade mit Hilfe verschiedener Neurotransmitter eine stark sättigende Wirkung vermitteln. Gleichzeitig signalisiert Leptin, dass genug Energiereserven vorhanden sind. So stimuliert es den Energieverbrauch des Körpers, in dem es den Blutdruck erhöht, die Herzfrequenz steigert und die Wärmeentwicklung in den Zellen ankurbelt. Wenn Leptin fehlt oder die

Fettzellen zu wenig davon bilden, löst dies ein starkes Hungergefühl aus, der Energieverbrauch wird heruntergefahren und die Einlagerung von Fett stimuliert. Allerdings steigt der Leptinspiegel nicht direkt nach dem Essen. Vielmehr korreliert der Leptinspiegel im Blut mit der Fettmasse des Körpers und wirkt so eher langfristiger.

Zu viel oder zu wenig?

Ein niedriger Leptinspiegel im Blut erzeugt nicht nur ein Hungergefühl und versetzt den Körper in einen Energiesparmodus. Auch die Gedanken verändern sich: Bei einem zu niedrigem Leptinspiegel denkt man nur noch an Essen und sucht den ganzen Tag nach Nahrung. Am deutlichsten ist dieser Zustand zu sehen bei Kindern mit angeborenem Leptinmangel (extrem selten) oder bei Kindern mit angeborenem Fettgewebemangel (Lipodystrophie), der ebenfalls nur sehr selten vorkommt. Leptin ist zwar nicht das einzige Hormon, das Hunger- und Sättigung reguliert. Während andere Hormone wie Insulin aber eher kurzfristig wirken, sorgt Leptin langfristig für die Balance zwischen Hunger

und Sättigung. Somit hat es den bedeutendsten Einfluss auf die Regulation des Körpergewichts, wenn es gar nicht gebildet wird. Vor allem Ghrelin ist als Gegenspieler des Leptins bekannt. Es ist das einzige Hormon, dessen Ausschüttung direkt ein Hungergefühl vermittelt.

Über die Regulation von Hunger und Sättigung hinaus wirkt Leptin auf alle hormonellen Regulationszentren, hat also eine umfassende Wirkung auf den Stoffwechsel. Dies ist gut nachvollziehbar, weil es die Energiereserven meldet, die für alle Prozesse im Körper notwendig sind, insbesondere für Wachstum und Entwicklung.

Unbewusste Regulation

Nachdem Leptin vor 25 Jahren entdeckt wurde, konnte nach und nach der Mechanismus der hormonellen Regulation des Körpergewichts aufgeklärt werden. Heute wissen wir: Das homöostatische System, welches hauptsächlich durch Hirnzentren im Hypothalamus und Hirnstamm reguliert wird, operiert auf unbewusster Ebene. Botenstoffe aus dem Körper signalisieren den aktuellen Nährstoffstatus. Hier spielt Leptin als langfristig wirkender Signalgeber aus dem energiespeichernden Fettgewebe eine bedeutende Rolle, aber auch für kurzfristige Hunger- und Sättigungssignale aus dem Magen-Darm-Trakt. So kommt es zum Beispiel bei verringerter Fettmasse zu einem erniedrigten Leptinspiegel, was zu einem permanent erniedrigten Bewegungsdrang sowie einem erhöhten Hungergefühl führt. Nur bei einer Magendehnung oder nach Ausschüttung von gastrointestinalen Hormonen und



Signal zum Energiesparen

Bei dauerhaft mangelnder Nahrungszufuhr und leeren Fettdepots bildet der Körper weniger Leptin. Das Gehirn erhält das Signal, dass der Körper zu wenig Energie hat, und weiß nun, dass es sparsam mit der Energie umgehen muss. Es reagiert so:

- Die Körpertemperatur wird nach unten reguliert.
- Der Energieumsatz wird verringert.
- Es wird mit spontaner körperlicher Bewegung gespart.
- Das Längenwachstum wird verlangsamt.
- Die Pubertätsentwicklung wird ausgesetzt.
- Die Fähigkeit zur Fortpflanzung (Fertilität) wird blockiert.

Insulin nach einer Mahlzeit kommt es zu einem vorübergehenden Sättigungsgefühl.

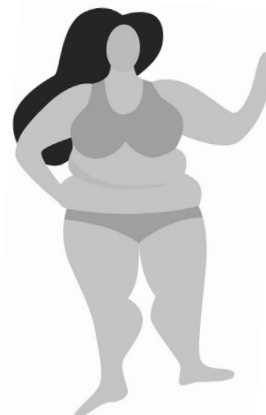
Das nicht-homöostatische oder hedonische System wird durch übergeordnete Hirnzentren reguliert und operiert auf bewusster Ebene. Hier werden die homöostatischen Signale mit Reizen aus der Umwelt, wie Anblick, Geruch und Geschmack der Nahrung, Erfahrungen und Emotionen kombiniert. Auch der soziale Kontext spielt eine Rolle, und mit zunehmendem Alter der Jugendlichen nimmt die rationale Bewertung der Reize zu. So werden zum Beispiel Vorsätze, weniger oder gesünder zu essen, berücksichtigt.

Das homöostatische und das hedonische System interagieren miteinander. Dabei unterliegt jedoch das kognitiv-emotionale System dem starken Einfluss der homöostatischen Regelkreise. Dies führt dazu, dass das Körpergewicht insgesamt sehr stabil gehalten wird und willentlich nur geringfügig verändert werden kann. Deshalb ist die extreme Adipositas, die im frühen Lebensalter auftritt, kein Verschulden der Eltern oder des Kindes oder gar ein selbstgewählter Zustand, sondern das Ergebnis einer Fehlregulation des Hungers.

Die allermeisten Kinder mit Adipositas haben aber keinen erniedrigten Leptinspiegel, sondern einen relativ hohen. Denn aufgrund des stark erhöhten Fettanteils produziert das Fettgewebe überreichlich Leptin. Bei ihnen wirkt es nicht mehr so, wie es soll. Es liegt eine Leptinresistenz vor.

Ursache Leptinresistenz

Tatsächlich empfinden die betroffenen Kinder und Jugendlichen trotz hoher Leptinspiegel ein dauerhaft erhöhtes Hungergefühl. Die Ursache für eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Leptin konnten Wissenschaftler:innen bislang noch nicht abschließend klären. Möglicherweise führt bei Übergewichtigen die dauerhaft erhöhte Leptinkonzentration im Blut dazu, dass die Zahl der Leptinrezeptoren vermindert oder die Signalweitergabe im Gehirn an Neurotransmitter gestört ist. Vor wenigen Jahren haben Forschende zudem einen Gendefekt bei Kindern entdeckt, die von Geburt an an einer frühkindlichen Adipositas erkrankt sind. Krankheitsverursachend ist hier eine Genvariante,





die einen Funktionsverlust der Leptinrezeptoren verursacht. Dadurch bleibt das Hungergefühl selbst nach einer vollständigen Mahlzeit aus. Betroffene weisen bereits im Säuglingsalter extreme Gewichtszunahmen auf.

Verhaltenstherapeutische Maßnahmen mit einer kalorienreduzierten Ernährung und gleichzeitiger Bewegungssteigerung und selbst operative Magenverkleinerungen zeigen hier in der Regel keine dauerhaften Therapieerfolge. Wissenschaftler forschen intensiv daran, zu verstehen, wie dieser Zustand behandelt werden kann. Ein Ansatz ist zum Beispiel, den Leptinrezeptor mit aktivierenden Antikörpern anzuregen. Erfolge zeigen auch Versuche mit einer medikamentösen Therapie bei Patienten mit einem genetischen Leptinrezeptordefekt. Das Medikament *Setmelanotide* greift in den Leptin-Melanocortin-Signalweg ein und führte bei den Probanden zum Eintritt der Sättigung, einer reduzierten Nahrungsaufnahme und schließlich zur deutlichen Gewichtsreduktion.

Stigmatisierung beenden

Die Adipositas bei Kindern ist nur teilweise und oft nicht nachhaltig willentlich zu beeinflussen. Denn durch sehr effektive hormonelle und neuronale Regelkreise wehrt sich der Körper gegen eine langfristige Gewichtsabnahme und zeigt die Tendenz, ein einmal erreichtes Höchstgewicht wiederzuerlangen. Dieses Wissen gilt es, in der Therapie und im Umgang mit den Patienten zu berücksichtigen.

Es ist davon auszugehen, dass die meisten Eltern den Mechanismus, wie das Körpergewicht reguliert wird, nicht nachvollziehen können.

Denn selbst mehr als 50 Prozent der Mitarbeiter:innen im Gesundheitssystem sind nicht darüber informiert, dass Adipositas kein selbstgewählter Zustand ist, sondern als behandlungsbedürftige Krankheit zu sehen ist. Oft wird deshalb den Betroffenen die Schuld an ihrer Fettleibigkeit zugesprochen. Die heranwachsenden Kinder leiden oft massiv an einem verminderten Selbstwertgefühl; sie bekommen signalisiert, dass sie ja immer alles falsch machen, weil sie zu viel essen und sich zu wenig bewegen. Neben der Stigmatisierung gehen sie oft durch eine Odyssee an unnötigen Untersuchungs- und Behandlungsmaßnahmen, die meist erfolglos und frustrierend verlaufen. Das heißt im Umkehrschluss nicht, dass die Familien nichts tun sollen. Trotz der Erkenntnisse gilt es, einen gesunden Lebensstil mit viel Bewegung zu erreichen.

Keine Frage des Willens

Die Therapie der Adipositas muss fraglos verbessert werden. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse zeigen, dass unsere bisherigen Vorstellungen zur Entstehung und zu den Therapiemöglichkeiten der Adipositas falsch sind und den Patient:innen bis heute Unrecht getan wird. Adipositas kann nicht durch Willenskraft und Eigenverantwortung behandelt werden, ebenso wenig wie jemand durch Willenskraft und Eigenverantwortung seinen Blutdruck oder ein Kind seine Körpergröße beeinflussen kann. Kinder und Jugendliche mit Adipositas werden diskriminiert – innerhalb familiärer Beziehungen, aber auch in der medizinischen Versorgung. Der Inhalt der Diskriminierung ist dabei häufig die Zuschrei-



bung der persönlichen Verantwortung für die Gewichtsentwicklung, aus der Versagens- und Schamgefühle resultieren sowie eine Beeinträchtigung des Selbstwertgefühls. Wie bei anderen chronischen Erkrankungen ist eine lebenslange Behandlung erforderlich.

Anschrift des Verfassers:
Prof. Dr. Martin Wabitsch, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Universitätsklinik Ulm Eythstraße 4, D-89075 Ulm
Martin.Wabitsch@uniklinik-ulm.de

Literatur

Giannopoulos E, et al. (2021). Genetic Obesity in Children: Overview of Possible Diagnoses with a Focus in SH2B1 Deletion. *Horm Res Paediatr*

Koerber-Rosso I, Wabitsch M et al. (2021). A fresh look to the phenotype in mono-allelic likely pathogenic variants of the leptin and the leptin receptor gene. *Mol Cell Pediatr* 2021, 8(1):10

Nunziata A, Wabitsch M et al. (2018). Functional and phenotypic characteristics of human leptin receptor mutations. *Journal of the Endocrine Society* 2018, 3(1):27-41

Herrmann G, Wabitsch M, von Schnurbein J (2018). Monogene Formen der Adipositas beim Menschen. Adipositas – Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie 2018, 12(04):162-167

Von Schnurbein J, Wabitsch M (2017). Monogene Adipositas. Pathophysiologie – Diagnostik – Therapieoptionen. *Medgen* 29: 348-359

Wabitsch M (2022). „Bei jedem fünften stark übergewichtigem Kind liegt wahrscheinlich eine genetische Adipositas vor.“ Interview Deutsches Ärzteblatt. 14.06.2022

Zorn S, Wabitsch M et al. (2022). Measuring hyperphagia in patients with monogenic and syndromic obesity. *Appetite* 178:106161

Zorn S, Schnurbein J, Wabitsch M et al. (2021). Extreme Adipositas durch Leptinrezeptordefekt. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, doi.org/10.1007/s00112-020-01100-w



Professor Dr. med. **Martin Wabitsch**, ist Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Diabetologe und seit 2014 Sektionsleiter der pädiatrischen Endokrinologie und Diabetologie an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Ulm. Schwerpunkte seiner Arbeit sind unter anderem die Regulation von Wachstum und Gewicht bei Kindern und Jugendlichen sowie Genetik, Epigenetik und Pathophysiologie endokriner Erkrankungen.