

### Adipositas und kardiometabolische Risiken reduzieren

# Das EC-System als viel versprechender Interventionsansatz

**NEW ORLEANS** – Die steigende Rate an Adipositas in der Bevölkerung ist die treibende Kraft hinter der anhaltend hohen Prävalenz an kardiovaskulären Erkrankungen, zeigten sich Wissenschaftler am **Kongress des American College of Cardiology (ACC)** überzeugt. Gewichtsreduktion wird zum primären Interventionsziel. Die Modulierung des Endocannabinoid(EC)-Systems ist eine neue Möglichkeit, um der Adipositas entgegen zu wirken und darüber hinaus weitere kardiometabolische Risiken zu reduzieren.

Viele kardiovaskuläre Risikofaktoren können heute in der Bevölkerung besser kontrolliert werden, etwa das Rauchen oder hohe Cholesterin- und Blutdruckwerte. Doch im Gegenzug nimmt ein bedeutsamer kardiometabolischer Risikofaktor weltweit in seiner Prävalenz zu: die Adipositas. In den USA ist seit Ende der 80er Jahre die Rate der abdominalen Adipositas bei Frauen um 18 und bei den Männern sogar um 25 % gestiegen, berichtete **Professor Dr. Sidney C. Smith**, Chapel Hill, North Carolina, am Symposium von sanofi-aventis während der ACC-Tagung in New Orleans.

Die Adipositas und assoziierte kardiometabolische Risikofaktoren wie Dyslipidämie, Diabetes, Bluthochdruck und subklinische Entzündung sind die treibende Kraft hinter der anhaltend hohen Prävalenz an kardiovaskulären Erkrankungen, so Prof. Smith, welcher der Erstautor der US-amerikanischen Guidelines zur kardiovaskulären Prävention ist.

#### Adipositas als primäres Interventionsziel

Liegen mindestens drei der fünf Schlüsselkomponenten des Metabolischen Syndroms vor (abdominale Adipositas, hohe Triglyzeride, niedriges HDL-Cholesterin, hoher Blutdruck oder hohe Glukosespiegel) steigt das Risiko für Diabetes und KHK signifikant<sup>1</sup>. Das US-amerikanische NCEP-ATP-III empfiehlt, bei metabolischem Syndrom die abdominale Adipositas zum primären Interventionsziel zu machen<sup>2</sup>. Denn durch eine Gewichtsabnahme bessern sich in der Folge auch Triglyzeride, Blutdruck, Glukosespiegel und HDL-Cholesterin.

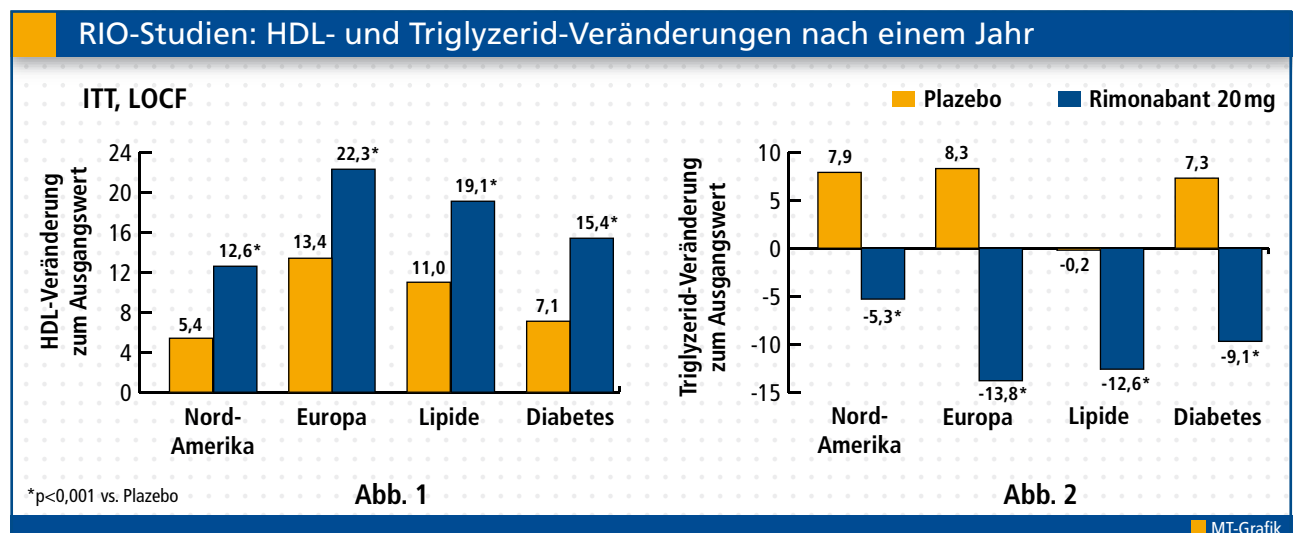
Betrachtete man das abdominale Fettgewebe früher als inertes Speicherorgan, hat sich diese Sicht heute geändert, erläuterte **Professor Dr. Jorge Plutzky**, Harvard Medical School, Boston. Immer deutlicher wird, dass es sich beim Fettgewebe um ein endokrines Organ handelt, das im Zentrum des pathologischen Prozesses steht, der wiederum Dyslipidämie, Insulinresistenz, Hypertonie und die Koagulopathie fördert und damit das Risiko für Diabetes und Atherosklerose erhöht. Dieses Risiko lässt sich durch gesunde Ernährung drastisch senken: nach epidemiologischen Daten um 45 %. Im Vergleich: Pharmakologische Interventionen wie ASS,

Statine und Betablocker bringen nur eine relative Risikoreduktion um ca. 20%, so Prof. Plutzky.

#### Intervention am überaktivierten EC-System

Eine neue spannende Möglichkeit, in diesen pathologischen Prozess einzugreifen, bietet nach seinen Worten das Endocannabinoid(EC)-System. Es steuert über Rezeptoren im Gehirn, im Gastrointestinaltrakt, der Leber, dem Fettgewebe und der Muskulatur den Energiehaushalt und die Nährstoffspeicherung. Es gibt Hinweise, dass bei Adipositas, Dyslipidämie und verminderter Insulinempfindlichkeit eine chronische Aktivierung des EC-Systems vorliegt.

Mit Rimonabant (Acomplia®), das den Cannabinoid-Rezeptor vom Typ 1 (CB1) blockiert, lässt sich dieser chronischen Überaktivierung entgegenwirken. Genetisch manipulierte Mäuse, denen es an CB1-Rezeptoren mangelt, entwickeln auch bei chronischer Überernährung keine



Unter Rimonabant steigt das HDL und die TG sinken im Laufe eines Jahres deutlich.

Adipositas und kein Metabolisches Syndrom.

#### Kardiometabolische Risiken umfassend reduziert

In einem umfassenden klinischen Studienprogramm mit mehr als 6000 Teilnehmern ist Rimonabant bei Menschen mit Adipositas, mit Dyslipidämie und mit Typ-2-Diabetes getestet worden<sup>3-7</sup>. Im Vergleich zu Placebo führte die 20 mg Dosis des Wirkstoffes nicht nur zu einer signifikant besseren Gewichtsabnahme und einem reduzierten Bauchumfang. Auch das HDL-Cholesterin stieg, die Triglyzeride sanken (Abb. 1) und der Blutdruck fiel – vor allem bei denjenigen Patienten, bei denen er zuvor zu

hoch war. Der Inflammationsmarker CRP nahm ab und das Adiponektin als Fettzellhormon, das positiv mit der Insulinempfindlichkeit korreliert, stieg an. Gleichzeitig wurde die Prävalenz eines Metabolischen Syndroms mehr als halbiert, berichtete Prof. Plutzky.

Insgesamt sei der CB1-Blocker dabei gut vertragen worden. Hauptnebenwirkungen waren Übelkeit, Depressionen, Stimmungsveränderungen und Angst. In den Studien, die über zwei Jahre gingen, war im zweiten Jahr keine erhöhte Nebenwirkungsrate mehr zu beobachten, so der Forscher.

Ungefähr zur Hälfte sind die günstigen Effekte von Rimonabant auf das kardiometabolische Risiko durch die Gewichtsreduktion zu erklären<sup>8</sup>.

Doch zu 50 % handelt es sich wahrscheinlich um unabhängige über das EC-System direkt vermittelte Effekte, berichtete Prof. Plutzky. Derzeit läuft mit CRESCENDO bereits eine Studie mit 17 000 Teilnehmern, die bestätigen soll, dass Rimonabant bei Adipositas die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität senkt.

#### Referenzen:

- 1 Calle EE et al. NEJM 1999; 341: 1097–1105
- 2 Grundy SM et al. Circulation 2004; 109: 433–438
- 3 Pi-Sunyer FX et al. JAMA 2006; 295: 761–775
- 4 Van Gaal LF et al. Lancet 2005; 365: 1389–1397
- 5 Despres JP et al. NEJM 2005; 353: 2121–2134
- 6 Scheen AJ et al. Lancet 2006; 368: 1660–1672
- 7 Iranmanesh A et al. Late-breaking trials. 19. Weltdiabetikerkongress; 3. bis 7. Dezember 2006; Kapstadt. Abstract 637b
- 8 Xavier Pi-Sunyer et al. präsentiert bei den American College of Cardiology 55th Annual Scientific Session, 11. bis 14. März 2006 in Atlanta, Georgia. J Am Coll Cardiol. 2006; 47 (4 suppl A): 362A. Abstract 849–853.
- 9 Sanyal et al. JAMA 2004; 291: 335–342

### Strategien gegen das gesamte kardiometabolische Risiko

## Gewichtsreduktion inklusive möglichem kardiovaskulärem Zusatznutzen

**NEW ORLEANS** – Besonders für übergewichtige Typ-2-Diabetiker besteht ein dringender Bedarf nach Therapiestrategien, die nicht nur antidiabetisch wirken, sondern auch das extrem hohe kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten senken. Rimonabant, das einerseits die Gewichtsabnahme fördert, andererseits auch weitere kardiometabolische Risiken reduziert, könnte eine solche Strategie sein.

Die kardiovaskuläre Gefährdung von Typ-2-Diabetikern ist extrem hoch. Das Risiko der Patienten beginnt bereits vor der Diabetesmanifestation im Stadium des Metabolischen Syndroms zu steigen. Auch wenn herkömmliche Medikamente zur kardiovaskulären Prävention in dieser Hochrisikogruppe in zahlreichen Studien ihre gute Wirksamkeit bewiesen haben, werden sie häufig nicht adäquat eingesetzt, so

**Professor Dr. Darren K. McGuire**, Dallas, Texas.

#### Zielbereich wird oft nicht erreicht

Er demonstrierte dies anhand von epidemiologischen Daten aus NHANES. Danach erhalten in den USA zwar zwischen 60 und 85 % der erwachsenen Diabetiker Medikamente zur Glukose-, Cholesterin- und Blutdrucksenkung, doch ganze 7 % erreichen tatsächlich in allen drei Bereichen auch die entsprechenden Behandlungsziele. Bis heute fehlt es zudem an Daten, die beweisen, dass sich die Blutglukosesenkung mit Antidiabetika tatsächlich günstig auf das kardiovaskuläre Risiko auswirkt, bemängelte der Wissenschaftler. **McGuire's Fazit:** Es besteht in der Praxis gerade für diese Patientengruppe ein dringender Bedarf an neuen, möglichst umfassend wirksamen kardiometabolischen Präventionsstrategien. Einen solchen neuen viel versprechenden Ansatz könnte nach seiner Meinung allerdings der CB1-Blocker Rimonabant bieten.

In zwei placebo-kontrollierten randomisierten klinischen Studien ist Rimonabant bei Typ-2-Diabetikern getestet worden:

- In RIO-Diabetes bei übergewichtigen Patienten, die zusätzlich ein orales Antidiabetikum wie Metformin oder einen Sulfonylharnstoff nahmen, und
- In SERENADE bei übergewichtigen Patienten mit Typ-2-Diabetes, die noch keine medikamentöse antidiabetische Vorbehandlung hatten.

#### Bei Studien erfolgreich

In beiden Studien, so berichtete McGuire, war die Behandlung mit 20 mg Rimonabant erfolgreich. Ein bedeutsamer Vorteil des CB1-Blockers war, dass er – im Gegensatz zu vielen anderen Antidiabetika etwa den Sulfonylharnstoffen, den Glitazonen oder dem Insulin – im Schnitt zu einer deutlichen Gewichtsabnahme führte und der Bauchumfang abnahm.

Ausgeprägt war auch die Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes, der um so stärker abnahm, je höher der Ausgangswert war. Gleichzeitig besserten sich unter

Rimonabant bei den Typ-2-Diabetikern weitere kardiometabolische Risikofaktoren: das HDL-Cholesterin stieg, die Triglyzeride sanken, Entzündungsparameter und Adiponektin besserten sich, die Insulinempfindlichkeit nahm zu (Abb. 2). Ebenso wie in den früheren Studien handelte es sich dabei etwa zur Hälfte um von der Gewichtsabnahme unabhängige Wirkungen des CB1-Blockers auf das kardiometabolische Risikoprofil, so der Wissenschaftler.

Diese Daten nähren die Hoffnung, dass mit Rimonabant ein Wirkansatz gefunden worden ist, über den die kardiovaskuläre Gefährdung dieser Risikopatienten signifikant reduziert werden kann. Weitere Studien bei insulin-behandelten Typ-2-Diabetikern und bei Patienten im prädiabetischen Stadium laufen.

#### IMPRESSUM

Idee und Konzeption:  
INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23,  
Postfach, 4002 Basel  
Information: sanofi-aventis (schweiz) ag  
Objektverantwortung: Dr. med. Christine Mücke  
Redaktion: Sonja Böhm, Winfried Powollik  
Layout: Patrik Brunner  
Produktion: Patrik Brunner

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages