

JOURNAL FÜR ERNÄHRUNGSMEDIZIN

LECHLEITNER M

Ernährung und Medikamente - Einfluß auf das Körpergewicht

*Journal für Ernährungsmedizin 2004; 6 (1) (Ausgabe für
Österreich), 14-16*

*Journal für Ernährungsmedizin 2004; 6 (1) (Ausgabe für Schweiz)
17-19*

Homepage:

**[www.kup.at/
ernaehrungsmedizin](http://www.kup.at/ernaehrungsmedizin)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Mit Nachrichten der



**INTERDISZIPLINÄRES ORGAN FÜR PRÄVENTION UND
THERAPIE VON KRANKHEITEN DURCH ERNÄHRUNG**

Ernährung und Medikamente – Einfluß auf das Körpergewicht

M. Lechleitner

Unterschiedliche medikamentöse Therapieformen können Gewichtsveränderungen hervorrufen. Für die klinische Praxis ist dabei vor allem ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von Übergewicht und Adipositas zu berücksichtigen, insbesondere unter Therapie mit verschiedenen Antiepileptika, wie Valproat, und Psychopharmaka. Gewichtskontrolle und Beratungen bezüglich des Lebensstils sowie eine entsprechende Therapieanpassung sind empfehlenswert, um die Gewichtszunahme zu verringern. Sibutramin, ursprünglich als Antidepressivum entwickelt, findet aufgrund einer dosisabhängigen Gewichtsabnahme und entsprechenden klinischen Studiendaten routinemäßig Einsatz in der Adipositas therapie. Die potentielle Gewichtsabnahme unter antikonvulsiver Therapie mit Topiramate und Zonisamid war Anlaß für klinische Untersuchungen über die Effektivität und Sicherheit dieser Medikamente in der gewichtsreduzierenden Behandlung adipöser Patienten.

Schlüsselwörter: Medikation, Körpergewicht, Adipositas therapie

Nutrition and Medication – Influences on Weight. Various forms of medication might be associated with weight modification. An increased risk for weight gain and the development of obesity can occur as a side-effect of various antipsychotic and antiepileptic substances, including valproate. Weight control and life-style recommendations, as well as a treatment modification, should be offered to the patients to minimize weight gain. Sibutramine, developed as an antidepressive substance, causes a dose related reduction in body weight, and, according to the results of clinical studies, is now routinely used in the treatment of obesity. The weight loss observed as a side-effect under antiepileptic therapy with topiramate and zonisamide was the background for clinical studies about the efficacy and safety in the treatment of obesity. *J Ernährungsmed* 2004; 6 (1): 14–6.

Key words: medication, weight, treatment of obesity

Übergewicht und Adipositas zeigen in der Gesamtbevölkerung eine stark ansteigende Häufigkeit. Für eine langfristig erfolgreiche Therapie sind eine grundlegende Umstellung der Ernährungsgewohnheiten und eine individuell angepaßte Steigerung der körperlichen Aktivität erforderlich. Neben Fehlernährung und Bewegungsmangel kann allgemein eine Gewichtsveränderung auch als Nebenwirkung einer medikamentösen Therapie beobachtet werden. Als gewichtsreduzierende Pharmaka gelangen derzeit Orlistat und Sibutramin zur klinischen Anwendung [1, 2]. Orlistat hemmt die intestinale Lipase und reduziert damit die Fettresorption aus der Nahrung. Sibutramin, ein Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Hemmer, vermindert den Appetit und steigert den Energieverbrauch. Verschiedene Medikamentenklassen können jedoch eine Gewichtszunahme begünstigen, wie z. B. die Steroide oder Formen der Hormonsubstitution [3], Betablocker [4], psychotrope Substanzen und Antiepileptika [5, 6]. Diese unterschiedlichen Pharmaka führen infolge komplexer, häufig ungeklärter Mechanismen zur Gewichtszunahme. So wird unter anderem eine Modulation zentraler Regulationssysteme für Appetit- und Sättigungsgefühl sowie Energiehaushalt diskutiert [7] (Abb. 1). Unter Behandlung mit psychotropen Substanzen werden aber auch grundlegende Änderungen im Eßverhalten (Kohlenhydrat-Craving) beobachtet. Die möglichen sedativen Effekte psychotroper Medikamente und die damit verbundene geringere körperliche Aktivität tragen ebenfalls zur Gewichtszunahme bei. Rezente Studien behandeln den direkten Effekt psychotroper Substanzen auf die Insulinsensitivität [8] und damit auf das kardiovaskuläre Risikoprofil der Patienten. Insbesondere bei Dauertherapieformen, wie bei einer Behandlung mit Antiepileptika oder Psychopharmaka, kann eine deutliche Gewichtszunahme nicht nur zur Verschlechterung der Compliance der Medikamenteneinnahme führen,

sondern über die Folgeerkrankungen der Adipositas, wie Hypertonie und Diabetes mellitus, sich auch das kardiovaskuläre Risiko deutlich erhöhen [9]. Eine Gewichtskontrolle sollte deshalb in das therapeutische Management inkludiert werden.

Antidepressiva und Antipsychotika

Die besondere Problematik der Gewichtszunahme unter psychotropen Substanzen ergibt sich aus dem Umstand, daß rund 60 % der betroffenen Patienten bereits vor Therapiebeginn übergewichtig waren [10]. Unter antidepressiver Behandlung (Tab. 1), insbesondere mit Trizyklika, wird eine zum Teil ausgeprägte Gewichtszunahme beobachtet, die typischerweise in der Initialphase der Therapie am ausgeprägtesten ist.

Bei älteren Antipsychotika standen als Nebenwirkungen extrapyramidal-motorische Störungen im Vordergrund, während neue, atypische Antipsychotika vor allem zur Gewichtszunahme und zu metabolischen Komplikationen

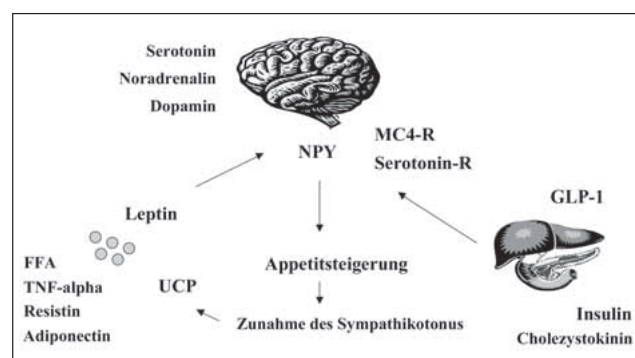


Abbildung 1: Zentrale Mechanismen zur Gewichtsregulation

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Monika Lechleitner, Univ.-Klinik für Innere Medizin, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35;

E-Mail: monika.lechleitner@uibk.ac.at

führen können (Tab. 2) [11]. Innerhalb der Gruppe der atypischen Antipsychotika ist bei einer Behandlung mit Ziprasidon die geringste Gewichtszunahme zu beobachten, gefolgt von Risperidon, Sertindol, Olanzapin und Clozapin, die im Durchschnitt 4,5 kg Gewichtszunahme nach 10wöchiger Therapie bewirken [11]. Als weitere Folge kann unter einer Behandlung mit atypischen Antipsychotika eine Verschlechterung der Glukosetoleranz und damit ein erhöhtes Diabetesrisiko beobachtet werden [12].

Bezüglich der genetischen Disposition zur Gewichtszunahme unter psychiatrischer Medikation fand sich eine positive Korrelation mit dem Serotoninrezeptor-Gen, dem Histaminrezeptor, dem Genort für das Zytochrom P 450, dem alphaadrenergen Rezeptor und dem Tumor-Nekrose-Faktor- α [13]. Diese Genorte sind für die Regulation von Sättigung und Energiehaushalt von Bedeutung, wie auch für die Entwicklung einer Insulinresistenz.

Antiepileptika

Antiepileptika können sowohl eine Gewichtszunahme hervorrufen (Valproat, Gabapentin, Carbamazepin, Tiagabin, Vigabantrin) als auch eine Gewichtsreduktion bewirken (Topiramat, Felbamate) [14]. Als gewichtsneutral gelten Lamotrigin, Levetiracetam und Phenytoin [14].

Eine Reihe von Studien konnte eine Gewichtszunahme und begleitende metabolische Veränderungen unter Valproattherapie belegen [15–17]. Die Zunahme des Body-Mass-Index (BMI) wird dabei von einem Anstieg der Serumleptinwerte und der Nüchterninsulinspiegel gefolgt. Bei Frauen ist unter Valproattherapie das Risiko für die Entwicklung eines polyzystischen Ovarsyndroms erhöht. Darüber hinaus weist eine Zunahme der postprandialen Insulinsekretion unter Valproat auf eine Modulation der pankreatischen Insulinsekretion hin (Abb. 2).

Tabelle 1: Antidepressive Psychopharmakotherapie

Substanzklasse	Wirkstoff	Handelsnamen
Serotonin-Reuptake-Hemmer	Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Trazodon	Seropram®, Fluctine®, Floxyfrol®, Seroxat®, Gladem® (Tresleen®), Trittico®
Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Hemmer	Milnacipran, Venlafaxin	Ixel®, Efectin®
Serotonin-Reuptake-Enhancer	Tianeptin	Stablon®
Noradrenalin- und Serotonin-spezifisch	Mirtazapin	Remeron®
MAO-Hemmer	Moclobemid	Aurorix®
Dual serotoninerge Antidepressiva	Nefazodon	Dutonin®
Serotonin-modulatoren	Trazodon	Trittico®
Andere	Mianserin, Trizyklika	Tolvon® (z.B. Saroten®)

Tabelle 2: Gewichtszunahme unter Neuroleptika (Antipsychotika); nach [11]

Substanzklasse	Handelsnamen	Zunahme (kg)
Chlorpromazin (Phenothiazin)	Largactil®	6,2 (5,8–6,5)
Clozapin (Dibenzidiazepin)	Leponex®	4,4 (4,0–4,7)
Fluphenazin (Phenothiazin)	Dapotum®	1,53 (0,73–1,17)
Olanzapin (Thiobenzodiazepin)	Zyprexa®	1,53 (1,49–1,57)
Haloperidol (Butyrophenon)	Haldol®	0,18 (0,02–0,34)

Unter Therapie mit Topiramat kann eine Gewichtsabnahme beobachtet werden, die umso ausgeprägter ist, je stärker das Übergewicht zu Beginn der Behandlung war. Topiramat findet als Antiepileptikum, aber auch aufgrund seiner analgetischen und stimmungsstabilisierenden Effekte breite klinische Anwendung. Aus tierexperimentellen Untersuchungen geht hervor, daß Topiramat den peripheren Energieverbrauch beeinflussen kann [18, 19]. Unter der Verabreichung von Topiramat wurde weiters eine verminderte Expression des Rezeptors für Neuropeptid Y, der stärksten appetitstimulierenden Substanz, beobachtet (Abb. 3) [20].

Die Gewichtszunahme unter einer medikamentösen Dauertherapie muß als schwerwiegende Nebenwirkung gesehen werden, da vor allem ein Anstieg der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität die Folge sein kann. Deshalb sind Gewichtskontrollen sowie Bestimmungen der Blutzucker- und Plasmalipidwerte in das therapeutische Regime aufzunehmen. Durch Lebensstilmaßnahmen, wie Ernährung- und Bewegungsprogramme, aber auch

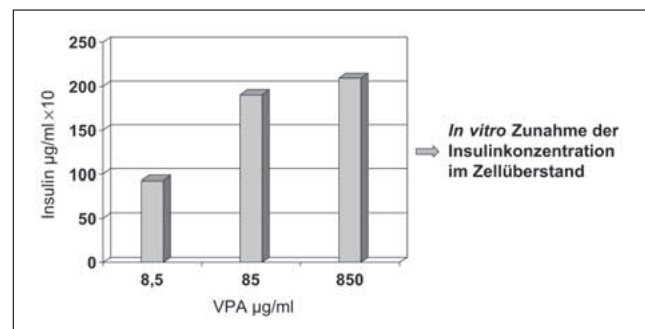


Abbildung 2: Inkubation von humanen Pankreasinzellen mit VPA

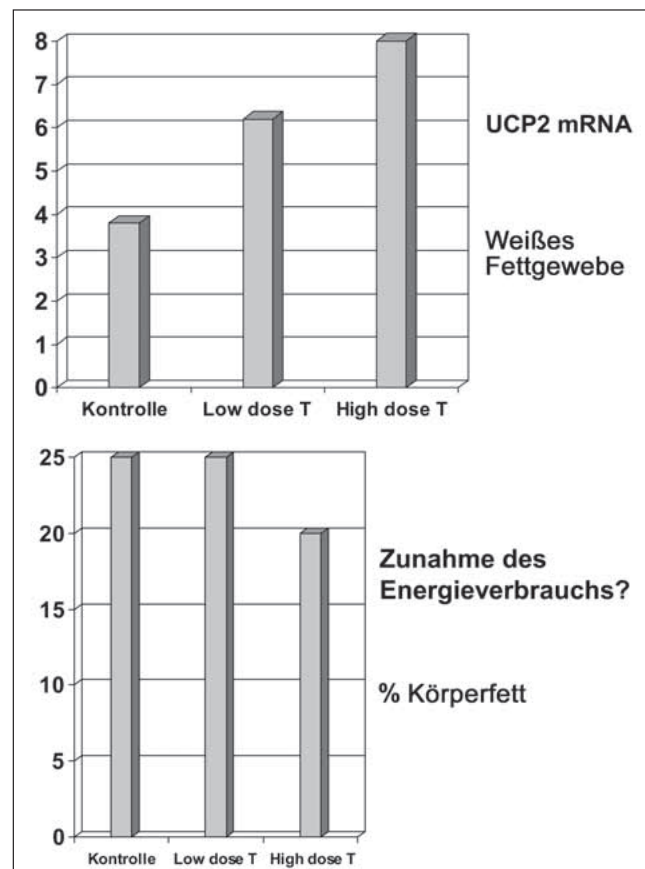


Abbildung 3: Uncoupling protein (UCP) unter Topiramat (T); modifiziert nach [20]

durch eine Modifikation der medikamentösen Therapie sollte versucht werden, der Gewichtszunahme entgegenzuwirken. Inwieweit spezifische Therapieformen, wie die Verabreichung gewichtsreduzierender Pharmaka, erfolgreich sind, werden die Ergebnisse derzeit laufender Studien zeigen.

Literatur:

- Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, Heimburger DC, Lucas CP, Robbins DC, Chung J, Heymsfield SB. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. *J Am Med Ass* 1999; 281: 235–42.
- Stock MJ. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 25–9.
- van Seumeren I. Weight gain and hormone replacement therapy: are women's fears justified? *Maturitas* 2000; 34: 3–8.
- Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain. *Hypertension* 2001; 37: 250–4.
- Fernstrom MH. Drugs that cause weight gain. *Obes Res* 1995; 4: 435–9.
- Pittsburgh Study of Maintenance Therapy in Bipolar Disorders. *J Clin Psych* 2002; 63: 528–33.
- Schwarz MW, Woods SC, Porte D jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661–4.
- Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, Kühn M, Uhr M, Haack M, Pollmächer T. Effects of antidepressant on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: a longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacol* 2000; 23: 13–9.
- Bray GA. Health hazards of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 907–19.
- Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 37–41.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686–90.
- Hedenmalm K, Hagg S, Stahl M, Mortimer O, Spigset O. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Saf* 2002; 25: 1107–16.
- Basile VS, Masellis M, McIntyre RS, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J Clin Psych* 2001; 62: 45–66.
- Jallon P, Picard F. Body weight gain and anticonvulsants: a comparative review. *Drug Saf* 2001; 24: 969–75.
- Isojarvi JL, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39: 579–84.
- Verrotti A, Basciani F, Morresi S, deMartino M, Morgese G, Chiarelli F. Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999; 53: 230–2.
- Luef G, Abraham I, Hoppichler F, Trinka E, Unterberger I, Bauer G, Lechleitner M. Increase in postprandial serum insulin levels in epileptic patients with valproic acid therapy. *Metabolism* 2002; 51: 1247–8.
- Shank RJ, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics and mechanism of action. *Epilepsia* 2000; 41: 3.
- Gordon A, Price LH. Mood stabilization and weight loss with topiramate. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 968.
- York DA, Singer L, Thomas S, Bray JA. Effect of topiramate on body weight and body composition of Osborne-Mendel rats fed a high-fat diet: alterations in hormones, neuropeptide, and uncoupling-protein mRNAs. *Nutrition* 2000; 16: 967–75.