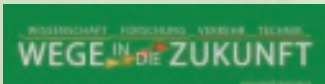




Medizinische Universität Graz

STYJOBS-Extension

Neue diagnostische, therapeutische und präventive
Maßnahmen zur Eindämmung der Adipositas-Epidemie und ihrer
Folgen, insbesondere Arteriosklerose und Typ II Diabetes.



ALLGEMEINES

STYJOBS (STYrian Juvenile OBesity Study)



Weltweit und vor allem in den westlichen Industriestaaten (USA, EU) besteht eine Fettleibigkeits-epidemie gewaltigen Ausmaßes. Nach aktuellen Zahlen der WHO gibt es derzeit mehr als eine Milliarde (!) übergewichtiger Menschen weltweit, davon ca. 300 Millionen krankhaft fettig sind. Kinder und Jugendliche sind besonders betroffen. Laut International Obesity Task Force sind derzeit weltweit ca. 155 Millionen Schulkinder übergewichtig, 30 bis 45 Millionen haben Fettleibigkeit (Adipositas). In den USA ist bereits jedes 2. Kind übergewichtig. In Österreich besteht ein Ost-West-Gefälle, d.h. in Tirol ist die Häufigkeit von Fettleibigkeit geringer als z.B. in Wien und dem Burgenland. In der Steiermark ist der Prozentsatz übergewichtiger Jugendlicher ebenfalls hoch (jeder 5. Jugendliche), wobei Buben an erster Stelle der Österreich-Statistik aufscheinen. Wenn nicht gehandelt wird, entwickeln sich 90% der adipösen Kinder zu adipösen Erwachsenen weiter – das Problem „wächst“ sich also definitiv nicht „von selbst aus“.

Allgemeine Aspekte von STYJOBS

Unsere Arbeiten tragen zu einem effektiven Präventivprogramm für Herzinfarkt, Schlaganfall und Krebserkrankungen bei. Weiters sollen die Ursachen für die weltweite Epidemie der Fettleibigkeit besser verstanden werden, um Übergewichtigen ein erfolgreicherer nachhaltiges Abnehmen zu ermöglichen. Hier wurde der Suchtfaktor bisher noch zu wenig berücksichtigt. Die Prävention von Herzinfarkt und Schlaganfall führt zu einer enormen finanziellen Entlastung des Gesundheitssystems. Der Angriffspunkt in der Frühphase der Stoffwechsel- und Gefäßveränderungen bei Jugendlichen erscheint besonders effektiv, weil die biologischen Systeme noch nachhaltig beeinflussbar sind. Eine flächendeckende, systematisch koordinierte Betreuung übergewichtiger steirischer Jugendlicher und junger Erwachsener durch unser Zentrum kann EU-weit und international als Vorzeigemodell für die Prävention von Arteriosklerose-, Typ 2 Diabetes und sonstigen Adipositas-assoziierten Folgeerkrankungen stehen.

Ein wichtiger Schwerpunkt von STYJOBS ist die Untersuchung von Adipokinen –

hormonähnlichen Substanzen, die vom Fettgewebe gebildet werden. Diese Botenstoffe steuern lebenswichtige Regelkreisläufe im Körper. Im Rahmen von STYJOBS wurde vor allem Adiponectin als zentraler gefäßwandschützender (Arteriosklerose-protektiver) Faktor erkannt. Interessanterweise wird dieses, für die Gefäßgesundheit essentielle Produkt der Fettzellen, bei Fettleibigkeit vermindert produziert. STYJOBS konnte aber zeigen, dass die Adiponectinverminderung mehr von der Fettverteilung als vom totalen Körpergewicht (bzw. BMI) bestimmt wird. Übergewichtige vom Birnentyp haben höheres Adiponectin und weniger Gefäßveränderung als solche vom Apfeltyp, wo vor allem die protektive hochmolekulare Subfraktion von Adiponectin vermindert ist. Es gibt Hochrisikopunkte in der subkutanen Fett-Topographie. Hier korreliert die Fettdicke besonders gut mit kritischen Stoffwechselfparametern (z.B.: Biomarker wie Resistin und Adiponectin).

Quellen:

- ▶ *World Health Organization Report 2003.*
- ▶ *Obesity Task Force Report 2004.*

Die gefährlichsten Folgen der Adipositas sind Typ 2 „Alters“-Diabetes und Arteriosklerose, eine schleichende, entzündliche Gefäßerkrankung. Die Arteriosklerose ist die Hauptursache für Herzinfarkt und Schlaganfall, „Killer Nummer 1“, in der westlichen Welt. Aber auch Krebserkrankungen kommen bei Übergewicht vermehrt vor.

Um dieser Entwicklung entgegen zu arbeiten und vor allem übergewichtigen jungen Menschen endlich effektiv zu helfen, wurde am Institut für Labormedizin und an der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz vom Forschungsteam um Univ.-Doz. Dr. med. Harald Mänge das STYJOBS-Konzept entwickelt. Dieses Projekt wird vom Zukunftsfonds Steiermark und vom Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend gefördert. Folgende Ziele werden verfolgt:

Styjobs Datenbank

Erarbeitung individueller Risikoprofile bei juveniler Adipositas. Hierfür werden ein breites Spektrum von Labordaten (Biomarker genetische Daten), das individuelle Fettverteilungsmuster (Lipometrie, Patent Med.-Uni Graz), Frühveränderungen des Gefäßsystems

(Karotissonographie) und Lebensstil- sowie sonstige klinische Eckdaten (z.B. BMI der Eltern, Geburtsgewicht) in einer elektronischen Datenbank biometrisch erfasst. Mit 280 Variablen pro Proband wird eine hohe Datendichte erreicht (STYJOBS-Datenbank).

Styjobs Intervention

Auf diese umfassende Datengrundlage aufbauend wird unter Bezugnahme auf die individuellen Risikoprofile eine innovative interdisziplinäre Intervention entwickelt (Vernetzung von Leistungsdiagnostik, Ernährungsberatung, Labordaten, Herzfrequenz gesteuertes Sportprogramm, individueller Trainingsplan). Weiters wird der „Sucht“-Faktor besonders berücksichtigt. Hier wird erstmals das Belohnungsmuster auf Nahrungsreize im mesolimbischen System mittels funktioneller Kernspintomographie untersucht (3Tesla MRT). Dieser völlig neue Ansatz soll Grundlagen für gezielte pharmakologische Therapien liefern (STYJOBS-Intervention).

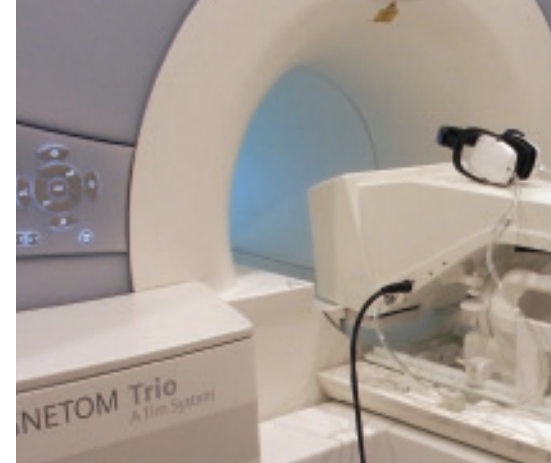
Styjobs Biobank

Es wird eine Biomaterial Ressource (Serum/Plasma/DNA) von adipösen Kindern und ihren Eltern (STYJOBS-Parents) aufgebaut – diese soll auch als Basis für den Start-up in-



Atherosklerose beginnt nach aktuellen Erkenntnissen aus STYJOBS definitiv bereits im Kindes- und Jugendalter.

ternationaler Kooperationen, z.B. Regionenvergleich innerhalb der EU, dienen (Benchmarking) oder die Erstellung von genetischen „Landkarten“ ermöglichen, um das individuell unterschiedliche Folgeerkrankungsrisiko bei Adipositas besser zu verstehen (STYJOBS-Biobank).



ESS-SUCHT – Fokus von STYJOBS Extension

Übergewicht und unkontrolliertes Essverhalten haben wahrscheinlich etwas mit Sucht zu tun. Nicht umsonst spricht man von „Ess-Sucht“. Es gibt Hinweise, dass zunehmender Stress, Angst und Spannung in unserer modernen Welt Suchtverhalten begünstigen. Jugendliche haben besonders in der Pubertät ein erhöhtes Suchtrisiko.



in spezifischen Hirnarealen (mesolimbisches System) „sichtbar“ gemacht werden. Veränderte Aktivitätsmuster in diesen Kerngebieten führen evt. zu unkontrollierbarem Essverhalten. Dies soll vor allem bei übergewichtigen Non-Respondern, welche aus dem ersten Abschnitt von STYJOBS bekannt sind, analysiert werden. Diese Non-Responder sind therapeutisch kaum beeinflussbar und leiden unter gefährlichen Gewichtsschwankungen. Nur über ein besseres Verständnis

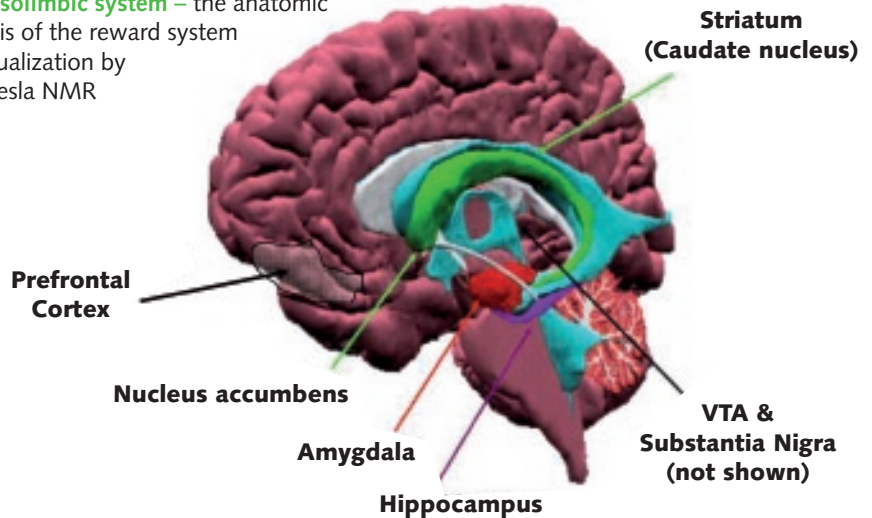
der Sucht-assoziierten Pathomechanismen können effektive Therapiemaßnahmen entwickelt werden.

Quellen:

- ▶ Mangge H, März W: STYJOBS (STYrian Juvenile Obesity Study), *Lipidjournal* Ausgabe 01/2006, ISSN 1815-5820.
- ▶ Volkow ND, Wise RA. How can drug addiction help us understand obesity? *Nat Neurosci* 2005; 8:555-60.
- ▶ Spiegel A, Nabel E, Volkow N, Landis S, Li TK. Obesity on the brain. *Nat Neurosci* 2005; 8:552-3.

Unsere Untersuchungen des Suchtverhaltens begründen auf der Tatsache, dass der Stimulierungsgrad von Nahrung durch Dopamin beeinflusst wird. Dopamin ist ein Botenstoff (Neurotransmitter), der den Belohnungswert von Sozialkontakten und Drogen vermittelt. Schneller Dopamintransport und/oder verminderte Dopamin-Signalwirkung scheinen auch in Zusammenhang mit Adipositas zu stehen. Mittels funktioneller Kernspintomographieuntersuchungen soll Suchtverhalten

Mesolimbic system – the anatomic basis of the reward system
Visualization by
3 Tesla NMR

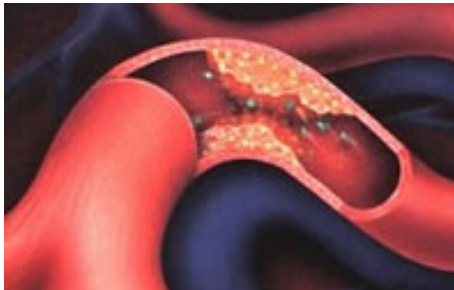


ARTERIOSKLEROSE

Die wichtigsten Folgeerkrankungen von Übergewicht und Fettsucht wie Herzinfarkt und Schlaganfall werden durch Arteriosklerose verursacht. Arteriosklerose ist eine schleichende Gefäßwandentzündung. Der bei Übergewicht fast immer entstehende Typ 2 „Alters“-Diabetes schädigt die Gefäßwand durch Blutzucker und Insulinschwankungen. Daher können Entzündungszellen aus dem Blut in die Gefäßwand eindringen und einen Entzündungsherd bilden. Die erhöhten Blutfette (Triglyzeride) und das verminderte „gute“ HDL-Cholesterin spielen bei der Entstehung dieser Gefäßwandentzündung ebenfalls eine wichtige Rolle. Arteriosklerose beginnt bereits im Kindesalter! Dies konnten wir mittels Ultraschalluntersuchungen der Halsschlagader in STYJOBS nachweisen.

Quellen:

- ▶ Pilz S, Mangge H: *Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponektin. J Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90(8):4796-6.
- ▶ Mangge H, et al. *Low grade inflammation in juvenile obesity and type 1 diabetes associated with early signs of atherosclerosis. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 112:378-82, 2004.



- ▶ Mangge H, März W: *STYJOBS (STYrian Juvenile OBesity Study), Lipidjournal Ausgabe 01/2006, ISSN 1815-5820.*
- ▶ Volkow ND, Wise RA. *How can drug addiction help us understand obesity? Nat Neurosci* 2005; 8:555-60.
- ▶ Spiegel A, Nabel E, Volkow N, Landis S, Li TK. *Obesity on the brain. Nat Neurosci* 2005; 8:552-3.

LIPOMETRIE

Mittels eines an der Medizinischen Universität Graz entwickelten und patentierten optischen Messsystems wird eine Lipometrie bei allen STYJOBS-Teilnehmern durchgeführt. Dieses Messverfahren ermöglicht eine rasche, noninvasive und präzise Messung der subkutanen Gesamtfett-Topographie. Anatomisch klar definierte Messpunkte ergeben

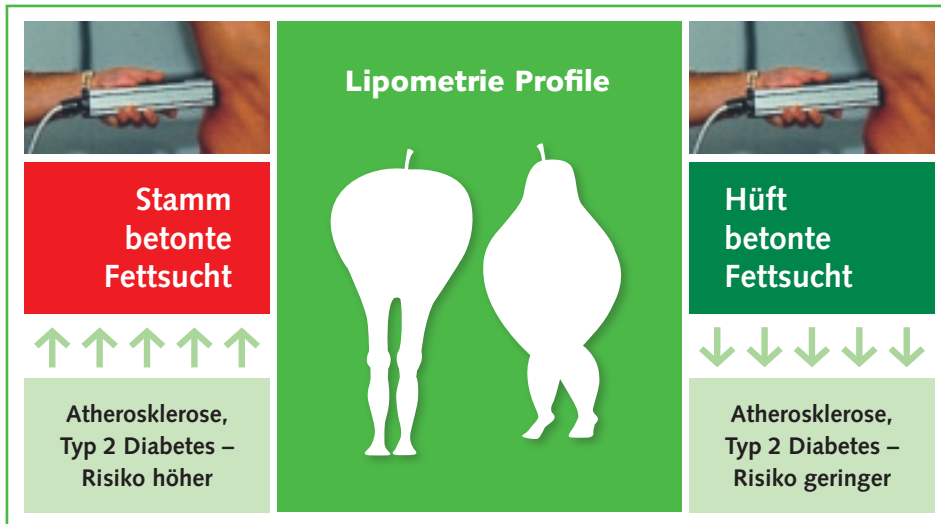
ein individuelles Profil der subkutanen Körperfettverteilung, also eine Art „Fingerabdruck“. Insbesondere die Korrelation der Lipometrie mit interventionsbedingten Gewichtsabnahmen, der Ultraschalluntersuchung der Halsschlagader (Karotissonographie), Lipid- und Biomarkerprofilen erlaubt eine völlig neue Erkennung von Hochrisikotypen für Folgeerkrankungen der Adipositas.

Quellen:

- ▶ Moeller R, et al. *Evaluation of risk profiles in juvenile obesity by adipose tissue topography with a patented optical device: Lipometer The STYrian Juvenile Obesity Study (STYJOBS). International Journal of Obesity*, 2006 submitted.
- ▶ Moeller R, et al. *Measurement of subcutaneous adipose tissue topography (SAT-top) by means of a new optical device, LIPOMETER, and the evaluation of standard factor coefficients in healthy subjects. Am J Hum Biol* 2000, 12: 231-239.

ERNÄHRUNG

Veränderte Lebensumstände und damit verbundene Verhaltensweisen in der westlichen Welt haben ehemals erfolgreiche biologische Grundprinzipien des Menschen außer Kraft gesetzt. Neben dem Mangel an Bewegung



zählt die zu starke Zufuhr von energiereicher Nahrung (hoher Gehalt an Zucker und gesättigten Fettsäuren) zu den Hauptursachen der Zunahme von Übergewicht und Fettsucht. Die Ernährungs- und Lebensstilintervention in STYJOBS beinhaltet die Erhebung des Ist-Zustandes mittels eines adaptierten Questionnaires. Darauf aufbauend wird eine maßgeschneiderte Strategie zur Veränderung der Nahrungszufuhr von ÄrztInnen mit den ProbandInnen und ihren Eltern erarbeitet. In regelmäßigen Einzel- und Gruppensitzungen

wird optimiertes Ernährungsverhalten unter besonderer Berücksichtigung der anabolen wachstumsbedingten Stoffwechsel-Situation vermittelt. Die Reduktion von gesättigten Fetten und ein niedriger glykämischer Index werden angestrebt.

Quellen:

- ▶ Moeller R, et al. *Evaluation of risk profiles in juvenile obesity by adipose tissue topography with a patented optical device: Lipometer The STYrian Juvenile Obesity Study (STYJOBS). International Journal of Obesity, 2006 submitted.*

- ▶ Moeller R, et al. *Measurement of subcutaneous adipose tissue topography (SAT-top) by means of a new optical device, LIPOMETER, and the evaluation of standard factor coefficients in healthy subjects. Am J Hum Biol 2000, 12: 231-239.*

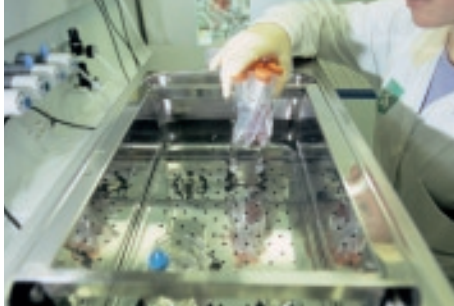
BEWEGUNG & SPORT

Mehr als 30% der Erwachsenen in Europa bewegen sich zu wenig. Insgesamt ist der moderne Alltag von zunehmender körperlicher Inaktivität geprägt. Beobachtungen in Großbritannien und Nordirland zeigten, dass es trotz einer ausgewogenen/konstanten Ernährung zu einer Zunahme von Adipositas kommt. Dies scheint auch für andere europäische Staaten zu gelten, wo ebenfalls steigende Adipositasraten vorliegen. In den Industriestaaten stellt sportliche Inaktivität eines der wichtigsten Gesundheitsrisikos neben dem Rauchen dar. Ein speziell adaptiertes Bewegungs/Sportprogramm ist ein zentrales Element von STYJOBS-Intervention. Das entscheidende Kriterium für eine langfristige Reduktion des Körperfettanteils stellt eine negative Energiebilanz dar. Diese kann durch Optimierung des Ernährungsverhaltens und mittels Erhöhung des Grundumsatzes durch

planmäßig angeleitetes Kraft- und Ausdauertraining erreicht werden. Vor Trainingsbeginn erfolgt eine umfassende sportmedizinische Leistungsdiagnostik. Anhand der Feststellung des aktuellen kardiopulmonalen Leistungszustandes und unter Bezugnahme auf Labor- und Lipometriedaten wird eine individuelle Trainingsplanung erstellt. Das Trainingsjahr ist in mehrwöchige Abschnitte (Makrozyklen) mit definierten Entwicklungs- und Ausprägungsphasen der sportlichen Aktivitäten unterteilt. Eine behutsame Leistungssteigerung kennzeichnet die erste Phase. Der Schwerpunkt des Krafttrainings liegt hier im Muskelaufbau mit dem Ziel einer Erhöhung des Energieverbrauches. Das Ausdauertraining führt zunächst zur Adaption des Muskelstoffwechsels mit der Intention der Verbesserung der Fettsäureoxidation. Zur Trainingskontrolle und zur Einschätzung der Effekte der Sportintervention kommen weitere Spiroergometrien und Maximalkrafttests zur Anwendung.

Quellen:

- ▶ <http://www.euro.who.int/document/Trt/Booklet.pdf>
- ▶ Mangge H, März W: STYJOBS (STYrian Juvenile Obesity Study), *Lipidjournal* Ausgabe 01/2006, ISSN 1815-5820.



Kooperationen

Nitrosativer Stress. Es gibt einen Zusammenhang zwischen Stickstoffmonoxid (NO), einem essentiellen Botenstoff bei vielen physiologischen Vorgängen und einer durch Übergewicht induzierten Insulin Resistenz. Nitrosativer Stress könnte demnach eine Schlüsselrolle bei durch Übergewicht induzierten metabolischen Erkrankungen wie Diabetes, Arteriosklerose, Bluthochdruck, Herzversagen und Schlaganfall einnehmen. Diese durch NO vermittelten Krankheitsprozesse spielen bereits im Jugendalter eine bedeutende Rolle mit Konsequenzen für das weitere Leben. (Forschungsteam: Prof. Dr. M. Truschnig, Dr. H. Gruber, Dr. C. Mayer, Sabine Pailer)

Quellen:

- ▶ Mangge H, März W: STYJOBS (STYrian Juvenile Obesity Study), *Lipidjournal* Ausgabe 01/2006, ISSN 1815-5820.

Kontakt



Univ.-Doz. Dr. med. Harald Mangge

Facharzt für Labormedizin
Facharzt für Kinder-
und Jugendheilkunde

Klinisches Institut für medizinische
und chemische Labordiagnostik und
Päd. Immunologie/Rheumatologie
Medizinische Universität Graz

Tel: 0316/385/83340

E-Mail: harald.mangge@meduni-graz.at

www.meduni-graz.at/styjobs