



Text: Prof. Dr. B. L. Herrmann, Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie

Hormongesteuert: So regulieren Hormone Fettgewebe, Hunger und den Appetit

Warum ist es so, dass Freunde mit der gleichen wöchentlichen Sportdauer weniger oder mehr abnehmen als man selbst. Was regelt unseren Fettabbau und was beeinflusst den Appetit? – Wir sprachen mit Prof. Dr. med. Burkhard Herrmann, Internist, Endokrinologe (Hormonspezialist) und Diabetologe aus Bochum.

Wie werden Gewicht und Fettgewebe reguliert?

Die hormonellen Zusammenhänge des Fettgewebes sind sehr komplex und werden durch äußere Einflüsse wie Wachheitszustand, Stimmung, Temperatur, Hunger und Appetit reguliert. – Unsere Hirnrinde stimuliert und hemmt Vorgänge des zentralen Nervensystems mit Mittelhirn wie den Hypothalamus, der wiederum die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) reguliert. Diese beiden Hirnzentren werden insbesondere von Hormonen und Nervenverbindungen reguliert, die über den Magen für Appetit und Hungergefühl sorgen, das Fettgewebe steuern und somit für Gewichtszunahme und Abnahme verantwortlich sind.

Wie entsteht Appetit?

Bevor das erklärt wird, muss zwischen Appetit und Hunger unterschieden werden. Appetit wird durch visuelle, als auch Geruchs- und Geschmacksreize reguliert. – So wie beim s. g. Pawlowschen Hund (benannt nach Iwan P. Pawlow, Nobelpreisträger Medizin 1904), der durch klassische Konditionierung durch zeitgleichen Glockenton und Futtergabe Speichelfluss entwickelte, kann nach einiger Zeit der alleinige Glockenton Speichelfluss auslösen.¹ – Sinneswahrnehmungen, wie z. B. der Anblick eines Schokoladenstücks beeinflussen über das *limbische System* unseren Appetit. Dieses besteht aus Hirnkernen (*Basalganglien*) und Arealen (z. B.

Hippocampus und Thalamus) und übernimmt u. a. eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Emotion sowie Triebverhalten.

Und wie entsteht Hunger?

Hunger kann ein schmerzhafter Vorgang sein. Unser Hungerzentrum liegt im äußeren Bereich des *Hypothalamus*. Dieser liegt über dem Mittelhirn und wird durch Hormone reguliert, die aus Magenzellen (s. g. Belegzellen) gebildet werden und über die Blutbahn zum Hirn gelangen. Bei leerem Magen werden die Belegzellen des Magen angeregt, um *Ghrelin* zu produzieren. Lange Fastenperioden erhöhen somit die Ghrelinproduktion und unser Hungergefühl. Ghrelin steht für „Growth Hormone Release Inducing“, entsprechend „Wachstumshormonfreisetzung einleitend“. Ghrelin stimuliert somit zudem das Wachstumshormon aus der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse).

Inwiefern hat Wachstumshormon einen gewichtsbeeinflussenden Effekt?

Neben dem Effekt auf das Längenwachstum in der Pubertät kann Wachstumshormon den Fettabbau stimulieren und trägt somit zur Gewichtsabnahme bei. Somit nimmt Ghrelin und das damit korrespondierende Wachstumshormon Einfluss auf unser Körpergewicht. Im Schlaf werden diese Hormone vermehrt ausgeschüttet, sodass im umgekehrten Fall Schlafmangel zu einer Abnahme von Ghrelin und Wachstumshormon führt und die Gewichtszunahme und Adipositas begünstigt.

Sind hohe Wachstumshormonspiegel gesund?

Nein, denn zu hohe Wachstumshormonspiegel vergrößern in ungünstiger Art und Weise innere Organe wie Herz, Zunge und z. B. die Schilddrüse, was zu Herzfunktions- und Rhythmusstörungen sowie zu Schnarchen (Schlaf-Apnoe-Syndrom) und Knotenbildungen der Schilddrüse führen kann. Von Wachstumshormon als Dopingmittel für Muskelzuwachs und Fettabbau muss somit aufgrund der obigen Nebenwirkungen und der daraus resultierenden verkürzten Lebenserwartung abgeraten werden.

Was hat Insulin mit Gewicht zu tun?

Insulin wird in den *Beta-Zellen* der s. g. Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse nach Kohlenhydrat- bzw. Zuckeraufnahme ausgeschüttet und senkt den Blutzuckerspiegel, in dem es die Zellen, die Zucker brauchen, wie ein Schlüssel öffnet. Je mehr Zucker man isst, umso mehr Insulin wird produziert. Dies ist insofern von Nachteil, da Insulin den Fettabbau (*Lipolyse*) hemmt und somit die Fettmasse zunimmt. Dies erhöht das Gewicht und steigert das Risiko für Gefäßverkalkungen mit den bekannten Risiken für Schlaganfall und Herzinfarkt.

Was ist Insulinresistenz?

Je mehr man zunimmt, umso höher können die Insulinpiegel steigen. Dies beruht darauf, dass durch die Gewichtszunahme folglich an den Körperzellen das Insulin nicht mehr wirkt, also resistent ist. Der Blutzucker kann somit nicht in die Zelle hinein. Der Zelle fehlt somit die Energie. Durch daraus folgenden Blutzuckeranstiege wird mehr und mehr Insulin produziert. Die Fettmasse nimmt also weiter zu.

Welche Rolle spielt das gewichtreduzierende Hormon Leptin?

Leptin wird von den weißen Fettzellen des Bauches gebildet und gelangt über den Blutweg zum Hirn. Dort registrieren Teile des Hypothalamus, der s. g. *Nucleus arcuatus* und *Nucleus paraventricularis*, die Leptinkonzentration und hemmen bei hohen Leptinspiegeln die Nahrungsaufnahme, wahrscheinlich durch Appetitzügelung. Die appetitsteigernden Neurotransmitter *Neuropeptid AgRP* (agouti related protein) und *NPY* (Neuropeptid Y) werden durch Leptin gehemmt und die für die appetitzügelnde Hormone *POMC*, *Kokain- und Amphetamin-regulierendes Transcript* (CART) durch Leptin stimuliert.

Kann Leptin dann das Gewicht reduzieren?

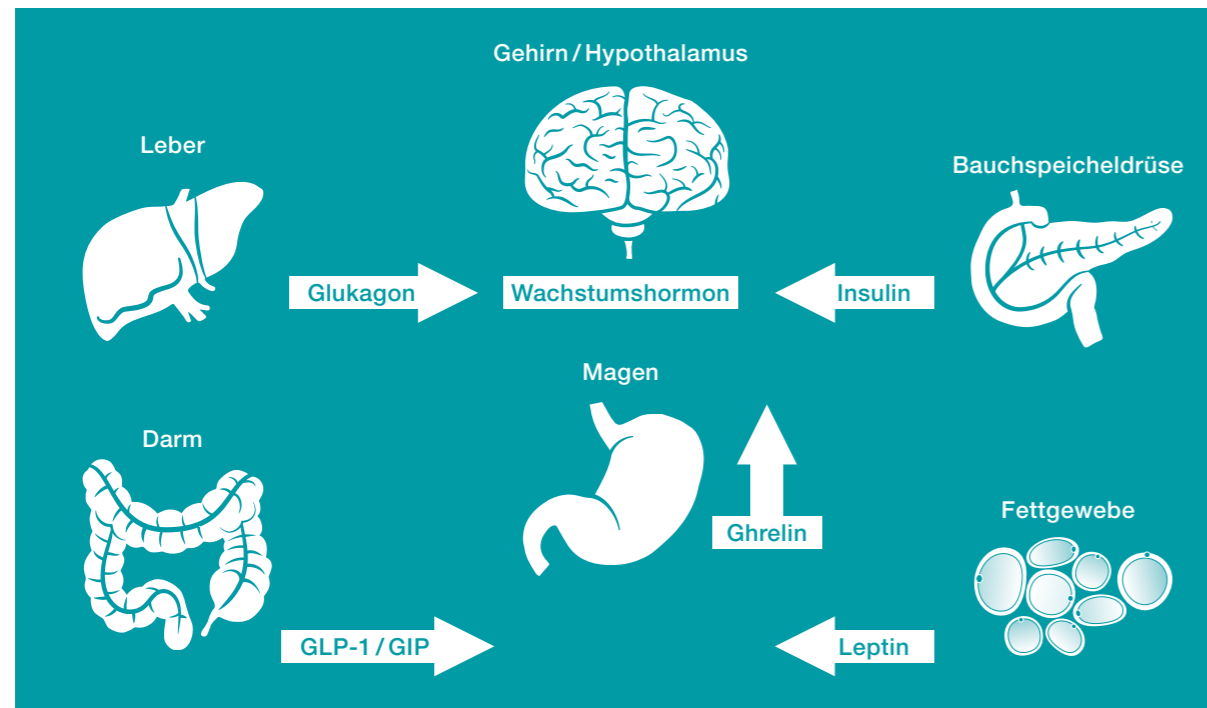
Dies erhofften sich auch Wissenschaftler, die initial über Leptin forschten. Leider wurde diese Hoffnung in den meisten Fällen nicht erfüllt. – Bei übergewichtigen/adipösen und damit Menschen mit gesteigertem Appetit fanden sich nämlich nicht wie erwartet niedrige, sondern hohe Leptinspiegel im Blut.²

Wie ist dies zu erklären?

Leptin muss zunächst die *Blutsschranke* überwinden, um ins Hirn zu gelangen. Dies ist bei Adipösen häufig gestört, sodass die Leptinspiegel im Blut zwar hoch, aber in der Hirnflüssigkeit niedrig ist. Diese Konstellation von hohen Leptinspiegeln im Blut und fehlender Wirkung am Zielorgan (Hirn, Hypothalamus) bezeichnet man als „*Leptinresistenz*“, also ähnlich wie bei der Insulinresistenz. Es kann mit einem eigentlich passenden Schlüssel (Leptin) für das korrespondierende Schlüsselloch (Leptinrezeptor) verglichen werden, der jedoch nicht passt, da das Schlüsselloch verrostet ist. Die Ursache der Leptinresistenz ist bis heute noch nicht vollständig geklärt.²

Wie kann dann Leptin besser ins Hirn gelangen?

Im Tierversuch war die Injektion von Leptin ins Hirnwasser (Liquor) erfolgreich. Durch eine intrathekale Injektion von Leptin hatten die Tiere weniger Appetit, fraßen weniger und nahmen ab. Dies ist beim Menschen jedoch keine probate Therapie. Die Sache wird noch



Regulation von Hunger, Appetit und Körpergewicht

komplexer. Es gibt sehr wenige Menschen, die kein Leptin produzieren können und ebenfalls adipös sind, da sie ungehemmt Hunger haben. Eine Genmutation im *ob-Gen* (Obesity-Gen) führt dazu, dass sie kein Leptin bilden können. Für diese wenigen Patienten steht der Wirkstoff *Metreleptin* zur Verfügung, welches von der Europäischen Union 2018 u. a. für diese Patienten zugelassen wurde.³

Reguliert Leptin nur den Appetit?

Nein, Leptin kann durch Aktivierung von Nervenfasern auch den Blutdruck, die Herzfrequenz und den Temperaturhaushalt (Thermogenese) erhöhen.

Was ist Thermogenese?

Die Thermogenese lässt sich plastisch mit Menschen veranschaulichen, die eine warme Haut haben, etwas unruhiger wirken und dünn sind. Sie erscheinen einem gelegentlich etwas unter Strom stehend. Eine Überfunktion der Schilddrüse steigert zum Beispiel die Thermogenese. Was folgt, sind z. B. Schwitzen, Unruhe und Gewichtsabnahme. Die Thermogenese wird durch das s. g. braune Fettgewebe reguliert, welches nur 100 g wiegt und an dem Schultergürtel und der Wirbelsäule anliegt. Die Zellen dieses braunen Fettgewebes stimulieren das s. g. UDP (uncoupling protein 1). Menschen mit einer großen Menge an braunem Fettgewebe und somit viel UDP verbrauchen durch die stimulierte Thermogenese mehr Kalorien und sind somit schlanker.

Warum nehmen Menschen nach dem Rauchen zu?

Auch dies lässt sich u. a. mit der dann reduzierten Thermogenese erklären. Nikotin steigert die Thermogenese und damit die Gewichtsreduktion. Fällt durch Beendigung des Rauchens dieser Effekt weg, sinkt die Thermogenese und man nimmt wieder zu.

Lässt sich das braune Fettgewebe durch Sport oder Ernährung beeinflussen?

Leider nicht, da die Menge des braunen Fettgewebes schon bei der Geburt angelegt ist. Dies erklärt ja auch, warum einige Menschen sehr leicht und einige nur sehr schwer abnehmen können.

Gibt es Abnehm-Medikamente?

Der Wirkstoff *Orlistat* hemmt die Fettaufnahme aus dem Darm. Somit wird Fett vermehrt mit dem Stuhlgang ausgeschieden. Die Gewichtsabnahme nach einem Jahr beträgt nach Studienlage ca. 10–12 kg. *Liraglutid* ist ein weiterer Wirkstoff eines Abnehm-Medikaments und wird täglich durch eine Spritze ins Unterhautfettgewebe gegeben.

Wie funktioniert das Abnehm-Medikament mit dem Wirkstoff Liraglutid?

Liraglutid ist ein s.g. GLP-1-Analogen. GLP-1 steht für Glucagon-like Peptid-1 und wird vorwiegend als potentes Diabetes-Medikament eingesetzt. Es muss täglich

oder in einigen Formulationen einmal pro Woche gespritzt werden. Nach einem Jahr nahmen die Studienteilnehmer ca. 10 % ihres Körpergewichts ab. Liraglutid hat vielfache Wirkungen. Es senkt den Appetit, beschleunigt die Magenentleerung, steigert die mahlzeitenabhängige Insulinausschüttung und verbessert die körpereigene Insulinwirkung an den Zielorganen an den Muskelzellen.

Ersetzen Medikamente andere Maßnahmen der Gewichtsreduktion?

Natürlich nicht, da Bewegung, Sport und Kalorienreduktion nach wie vor die ersten Maßnahmen der gewünschten Gewichtsabnahme sind. *Die Medikamente können additiv zum Einsatz kommen, wenn der Body-Mass-Index trotz dieser Maßnahmen weiter >30 kg/m² liegt.*

Was gibt es Neues aus der aktuellen Forschung?

Ziel der Forschung ist derzeit, die Wirkung verschiedener Hormone zu nutzen, um daraus ein hochwirksames Molekül herzustellen, das in ferner Zukunft als Medikament zur Gewichtsreduktion zur Verfügung stehen könnte. Man spricht von einem s. g. Polyagonisten, der eine Multihormonwirkung entfalten kann. Vielversprechend scheint derzeit der Ansatz, die Hormone aus verschiedenen Darmzellen als auch aus Zellen der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) zu kombinieren. Zu diesen drei Hormonen gehören GLP-1 (Glucagon-like Peptid-1), GIP (Glukoseabhängiges Insulinotropes Hormon) und Glukagon.

Was macht Glukagon?

Eigentlich erhöht Glukagon durch Stimulierung der Zuckerproduktion aus der Leber den Blutzucker. Es dient eigentlich zur Behandlung von Unterzuckerungen von Diabetikern, die sich versehentlich zu viel Insulin gespritzt haben. – In den letzten Jahren haben wir erfahren, dass auch der Effekt des Glukagon-auslösenden Fettabbaus und Hemmung des Fettaufbaus entscheidend ist. Zudem stimuliert Glukagon die Thermogenese (siehe oben) und verbessert der Herzleistung. In Tierversuchen nehmen Mäuse innerhalb weniger Wochen durch die Gabe von Polyagonisten, welches Glukagon enthält, rapide ab.

Fazit

Das Körpergewicht wird sehr komplex reguliert. Neben der genetischen Zusammensetzung und Verteilung verschiedener Fettzellen und Depot beeinflussen der Temperaturhaushalt (Thermogenese), körperliche Bewegung, Kalorienzufuhr, visuelle als auch insbesondere hormonelle Einflüsse unser Körpergewicht durch Stimulation und Hemmung von Hunger und Appetit. Das

Zusammenspiel von Hirn, Magen, Darm, Leber, Fettgewebe und Bauchspeicheldrüse regulieren diese Stoffwechselwege.

Tipp

Man kann selbst dazu beitragen, Hunger und Appetit eigenständig zu regulieren. Unseren Appetit hemmen wir dadurch, dass wir appetitanregenden Speisen wie z. B. Süßigkeiten, Chips und Salzwaren einfach nicht kaufen und diese in den Wohnräumen und Tischen nicht offen liegen lassen. Das durch die Magenfüllung abnehmende Hungergefühl können wir auch durch Wasser erreichen. Zwischenmahlzeiten wie Kuchen und Kekse bewahren wir uns nur für ein bis zwei Tage pro Woche auf. Mahlzeiten sollten auf zwei bis drei pro Tag reduziert werden. Wichtig ist zu lernen, das Hungergefühl richtig zu deuten. Das bedeutet, dass wir nur dann essen, wenn man wirklich Hunger hat und aufhört, wenn dieser gestillt ist. Der Alkoholkonsum sollte reduziert werden. Wenn Alkohol getrunken wird, sollte zwischen den Schlucken Wein immer wieder Wasser getrunken werden.



Prof. Dr. B. L. Herrmann, Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie: Zu seinen Spezialgebieten zählen unter anderem Schilddrüsenerkrankungen, Testosteronmangel, Hirnanhangsdrüsenerkrankungen, Übergewicht, Diabetes und die Innere Medizin. Der vielseitige Mediziner der Facharztpraxis in Bochum ist zudem als Gutachter verschiedener medizinischer Fachzeitschriften tätig, fungiert als Berater und ist Mitglied der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Essen.