

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II
PROFESSOR DR. LARS MAIER

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

GENDERSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE BEI ADIPOSITAS UND KARDIOMETABOLISCHEM
SYNDROM VOR DER THERAPEUTISCHEN GEWICHTSREDUKTION

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Katharina Waldmann

2016

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II
PROFESSOR DR. LARS MAIER

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

GENDERSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE BEI ADIPOSITAS UND KARDIOMETABOLISCHEM
SYNDROM VOR DER THERAPEUTISCHEN GEWICHTSREDUKTION

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Katharina Waldmann

2016

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Marcus Fischer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Loew

Tag der mündlichen Prüfung: 07.06.2017

***Meinem Vertrauen in jeder Situation
Meiner enormen und selbstlosen Unterstützung
Meinem Stolz und großem Vorbild***

-Meiner lieben Mama-

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	3
1.1	Adipositas in Deutschland	3
1.2	Geschlechtsspezifität der Adipositasfaktoren	4
1.2.1	Ernährungssituation	4
1.2.2	Körperliche Inaktivität	5
1.2.3	Genetische Disposition	5
1.3	Definition des kardiometabolischen Syndroms	5
1.3.1	Metabolische Risikofaktoren / Metabolisches Syndrom	7
1.3.2	Kardiologische Risikofaktoren	8
1.4	Ziele und Fragestellungen	9
2	Methoden	10
2.1	Studienpopulation	10
2.2	Gewichtsreduktionsprogramm Optifast-52	10
2.3	Phänotypisierung	11
2.3.1	Anthropometrische Datenerhebung	11
2.3.2	BIA	12
2.3.3	Indirekte Kalorimetrie	13
2.3.4	6-Minuten-Gehtest	13
2.3.5	Ruhe-EKG	13
2.3.6	Echokardiographie und A. carotis Doppler	13
2.4	Laborparameter	14
2.4.1	Parameter des Fettstoffwechsels	14
2.4.2	Parameter des Glukose - Insulinstoffwechsels	14
2.4.3	Adipozytokine, Marker der Inflammation und der endothelialen Dysfunktion	15
2.5	Statistische Auswertung	15
3	Ergebnisse	17
3.1	Körperkomposition	17
3.2	Kardiovaskuläre Parameter	19
3.3	Parameter der indirekten Kalorimetrie	21
3.4	Parameter des Fettstoffwechsels	22
3.5	Insulin- und Glukosestoffwechsel	26
3.6	Metabolisches Syndrom	27
3.7	Adipozytokine, Marker der Inflammation und der endothelialen Dysfunktion	34
3.8	Kardiale Geometrie und Funktion	39
4	Diskussion	45
5	Zusammenfassung und Ausblick	51
6	Tabellenverzeichnis	52
7	Abbildungsverzeichnis	53

8	Formelverzeichnis.....	56
9	Abkürzungsverzeichnis.....	57
10	Literatur	59
11	Anhang	64
12	Danksagung	78
13	Lebenslauf	79

1 Einführung

In den letzten Jahrzehnten konnte man in vielen Ländern ansteigende Übergewichts- und Adipositasprävalenzen feststellen. Dieser Trend wurde auch in Schwellen- und Entwicklungsländern beobachtet [1]. In Deutschland liegen die Prävalenzen auf einem hohen Niveau und bis jetzt konnte keine Stagnation dieser Entwicklung oder eine Tendenzumkehr verzeichnet werden [2].

Nach wie vor zählt Übergewicht sowie Adipositas zu einem zunehmenden Gesundheitsproblem des sowohl nationalen als auch internationalen Ausmaßes [1–3], was laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) als „globale Adipositasepidemie“ bezeichnet wird.

Nach WHO Angaben waren im Jahr 2008 weltweit 1,4 Milliarden Menschen vom Übergewicht betroffen, davon litten 0,2 Milliarden Männer und 0,3 Milliarden Frauen an Adipositas [2, 4].

Neben Einschränkungen in der individuellen Lebensqualität und Bewegungsfreiheit bringt Übergewicht auch wirtschaftliche Konsequenzen mit sich. Die Kosten für Adipositas und Begleiterkrankungen beliefen sich für das deutsche Gesundheitssystem im Jahr 2010 auf circa 17 Milliarden Euro [4].

Zu den häufigsten Folgeerkrankungen der Fettleibigkeit werden Herz-Kreislauf Krankheiten, Diabetes mellitus Typ II (D.m. II) wie auch bestimmte Karzinome gezählt, wie zum Beispiel Kolon-, Pankreas-, Nieren-, Mamma- und Zervixkarzinom [1, 3, 4]. Die erhöhte Neigung zu solchen Erkrankungen spiegelt sich in der niedrigeren Lebenserwartung adipöser Personen im Vergleich zu den Normalgewichtigen wider [4]. Laut WHO Bericht wurden im Jahr 2005 weltweit über 2,5 Millionen Todesfälle der Adipositas und Folgeerkrankungen zugewiesen [3].

1.1 Adipositas in Deutschland

Adipositas ist definiert als eine übermäßige Zunahme des Körperfettanteils [5]. Eine weit verbreitete Beurteilungsgrundlage für Übergewicht und Adipositas stellt Body Mass Index (BMI) dar [4], der nach folgender Formel berechnet wird:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht (kg)}}{\text{Größe (m}^2\text{)}}$$

Formel 1: BMI Berechnung

Anhand des BMI wird das Körpergewicht in folgende Kategorien unterteilt:

BMI (kg/m ²)	Kategorie
<18,5	Untergewicht
18,5-24,9	Normalgewicht
25,0-29,9	Übergewicht
≥30,0	Adipositas
30,0-34,9	Grad I
35,0-39,9	Grad II
≥40	Grad III

Tabelle 1: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen mittels BMI modifiziert nach WHO, 2000 [5]

Wie man der Tabelle 1 entnehmen kann, liegt das Normalgewicht bei Kaukasiern bei einem BMI von 18,5 bis 24,9 vor. Nächsthöhere Werte zählen somit zum Übergewicht. Die Kategorie mit einem BMI von 25,0 bis 29,9 wird als Präadipositas bezeichnet und ab einem BMI von 30,0 und darüber liegt laut WHO Klassifikation Adipositas vor [1, 4].

In den letzten Jahren konnte in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland eine gleich bleibende Übergewichtsprävalenz festgestellt werden, während der Anteil der Adipöser besonders in den jüngeren Altersgruppen deutlich zugenommen hat [1].

Dabei verzeichnet man vor allem die Zunahme der Prävalenz von Adipositas Grad II und Grad III. Besonders anfällig dafür sind Personen, die bereits an Prä- oder Adipositas Grad I leiden [2].

Nach Daten der bundesweiten „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1), die von 2008 bis 2011 durchgeführt wurde, sind unter den 18- bis 79-Jährigen 67,1% der Männer und 53,0% der Frauen übergewichtig, wobei 23,3% der Männer und 23,9% der Frauen adipös sind [1, 4]. Das bedeutet eine deutliche Zunahme der Adipositas gegenüber dem Jahr 1998, in dem 18,9% adipöser Männer und 22,5% adipöser Frauen registriert wurden [1].

Demzufolge überschreiten heutzutage sieben von zehn Männern und fünf von zehn Frauen die mittels BMI festgelegten Normalgewichtsgrenzen [4].

Hierbei kann man eine Korrelation zwischen der Gewichtszunahme und steigendem Alter beobachten. Während Männer bereits in jungen Jahren zum Übergewicht neigen, zeigen Frauen erst ab dem mittleren Lebensalter Tendenzen dazu. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass die Normalgewichtigen bei Männern über 30 Jahren und bei Frauen über 55 Jahren laut dem 12. Ernährungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Ernährung nur in der Minderheit vertreten sind.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Mehrheit der Erwachsenen ihr Gewicht bis ins hohe Alter schlecht kontrollieren kann [2].

1.2 Geschlechtsspezifität der Adipositasfaktoren

Die Entstehung von Übergewicht wird im Wesentlichen durch eine enge Interaktion folgender Faktoren bestimmt:

- unausgewogene Ernährungsweise mit einer über dem Energiebedarf liegenden Energiezufuhr
- körperliche Inaktivität und
- genetische Disposition [2, 4]

1.2.1 Ernährungssituation

Im Durchschnitt konsumieren die Deutschen verhältnismäßig mehr Lebensmittel des tierischen als pflanzlichen Ursprungs und erreichen daher nicht die lebensmittelbezogenen Orientierungswerte der deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE).

Sowohl der Fettanteil in den Lebensmitteln als auch die Fettsäurezusammensetzung entsprechen bei beiden Geschlechtern nicht den Richtwerten der DGE. Mit überwiegendem Anteil an gesättigten Fettsäuren übersteigt der Fettanteil die empfohlenen 30% der Energiezufuhr. Der Proteinkonsum liegt dagegen mit 14 Energy% (En%) bei Männern und Frauen im tolerablen Bereich. Für die Kohlenhydratzufuhr gilt: Männer liegen mit 45 En% unter dem Richtwert von über 50 En%, Frauen nähern sich ihm mit 49 En% an. Der Orientierungswert für die Ballaststoffzufuhr von mindestens 30 g/Tag wird weder von Frauen noch von Männern erreicht.

Dabei lässt sich feststellen, dass Männer aus den meisten Lebensmittelgruppen mengenmäßig mehr als Frauen verzehren. Es wird von Männern beispielsweise doppelt so viel Fleisch, Fleischerzeugnisse und Wurstwaren, außerdem mehr tierische und pflanzliche Fette, Brot und Backwaren als von Frauen konsumiert. Frauen achten mehr auf eine bewusster Ernährung mit ausreichend Obst und rohem Gemüse [2].

Man findet auch unterschiedliche Lebensmittelpräferenzen in verschiedenen Altersgruppen vor. Im Gegensatz zu der jüngeren Generation kann bei beiden Geschlechtern im Alter von über 51 Jahren eine vorteilhaftere Lebensmittelauswahl festgestellt werden [2].

Allgemein gilt, dass ein gesundheitsbewusster Lebensstil, ein hoher sozioökonomischer Status und vorhandenes Ernährungswissen zu einer bewussteren Lebensmittelauswahl führt und folglich mit einer günstigeren Nährstoffzufuhr verbunden ist.

Bei sportlich nicht Aktiven, Rauchern oder Personen, die über geringe Ernährungskennntnisse verfügen, ist eine ungünstigere Lebensmittelauswahl zu beobachten. Sie konsumieren verhältnismäßig mehr Fleisch, Fleischerzeugnisse und Wurstwaren als Gemüse und Obst [2].

1.2.2 Körperliche Inaktivität

Heutzutage wird das Alltagsleben durch körperliche Inaktivität und Bewegungsmangel geprägt, was von der WHO als der viertwichtigste Risikofaktor für Mortalität und Krankheitsentstehung bezeichnet wird.

Die empfohlene, mindestens zehn Minuten am Stück dauernde Mindestaktivitätszeit von 2,5 Stunden pro Woche in mäßig anstrengender Intensität oder 75 Minuten pro Woche bei starker Anstrengung werden oft nicht eingehalten.

Immerhin ist laut den DEGS1 Ergebnissen etwa ein Drittel der 18- bis 79-Jährigen körperlich aktiv und etwa ein Viertel trainiert regelmäßig mindestens 2 Stunden pro Woche. Das bedeutet eine signifikante Zunahme der sportlichen Aktivität in den letzten 10 Jahren.

Im Vergleich zu den Ergebnissen aus Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98) ist der prozentuelle Anteil sportlich aktiver Männer von 22,6% auf 29,3% gestiegen und bei Frauen kam es auch zur Zunahme von 15,1% auf 21,6%. Dabei ist besonders der Anteil sportlich aktiver Frauen zwischen 60- und 69-Jährigen im Vergleich zu den Männern gestiegen.

Die WHO-Empfehlung wird also von einem Viertel der Männer und einem Fünftel der Frauen erfolgreich umgesetzt, was aber im Umkehrschluss bedeutet, dass drei Viertel der Männer und vier Fünftel der Frauen bewegungsarme Lebensweise in Beruf und Freizeit führen.

Dabei ist die bewusste Integration von körperlichen und sportlichen Aktivitäten in den Alltag wichtig und führt zur Verringerung von gesundheitlichen Schäden und Steigerung des allgemeinen Wohlbefindens [6].

1.2.3 Genetische Disposition

Seit längerem sind die Geschlechtsunterschiede in der Regulierung der Körperfettverteilung bekannt. Das beste Maß dafür ist das Taillen-/Hüftverhältnis. Mittels einer Meta-Analyse wurden 13 neue Gene identifiziert, die mit dem Index assoziiert sind. Dabei unterschieden sich diese Gene von denjenigen, die BMI und Adipositasrisiko beeinflussen, was für eine Unabhängigkeit der Fettverteilung von der Gesamtadipositas auf genetischer Ebene spricht.

Bei sieben von 13 Genorten wurde ein ausgeprägter Geschlechtsunterschied mit einer stärkeren genetischen Wirkung auf das Taillen-/Hüftverhältnis bei Frauen als bei Männern vermerkt. Die genetische Mitwirkung wurde auch in anderen Studien stärker bei Frauen gesehen [7].

1.3 Definition des kardiometabolischen Syndroms

Eine der wichtigsten Folgeerkrankungen von Adipositas ist das kardiometabolische Syndrom. Dieses setzt sich, wie aus der Abb. 1 ersichtlich, aus den kardiologischen und metabolischen Risikofaktoren / Metabolischem Syndrom (MetS) zusammen [8].

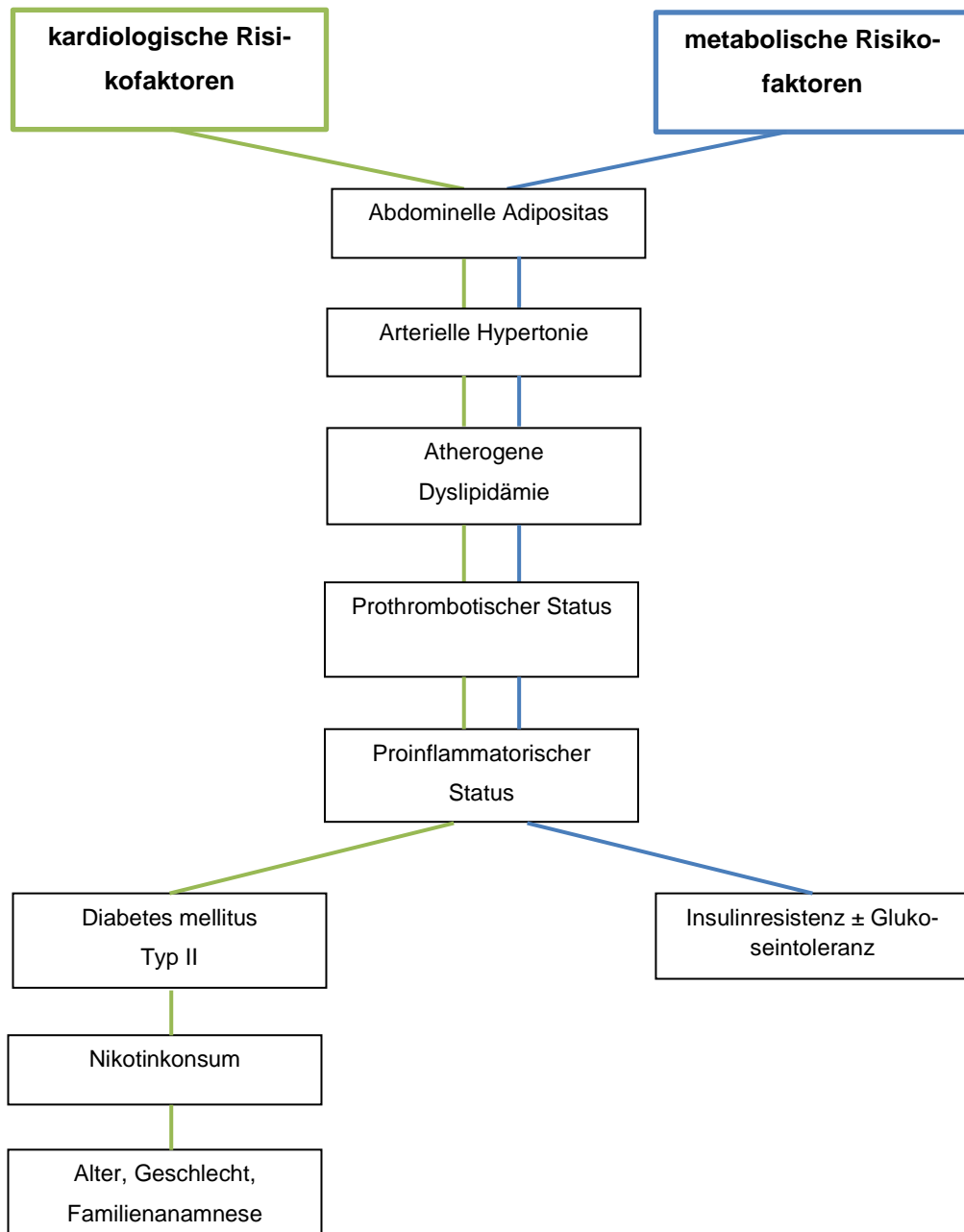


Abb. 1: Zusammenhänge zwischen kardiologischen und metabolischen Risikofaktoren

1.3.1 Metabolische Risikofaktoren / Metabolisches Syndrom

In letzten Jahren wurde eine Prävalenzzunahme des MetS festgestellt [9, 10], begleitet von einer Verschiebung des Manifestationsalters in Richtung jüngerer Altersgruppen [10]. Außerdem wird seit längerem in vielen internationalen Studien die Altersabhängigkeit des MetS mit steigender Häufigkeit des Syndroms im Alter beschrieben [10–13]. Dabei sind in jeder Altersgruppe weniger Frauen als Männer betroffen [10].

Von den verschiedenen Risikofaktoren, die zur Entstehung des MetS beitragen, werden folgende zur dessen Definition ausgewählt:

- Abdominelle Adipositas
- Arterielle Hypertonie
- Atherogene Dyslipidämie
- prothrombotischer Status
- proinflammatorischer Status
- Insulinresistenz ± Glukoseintoleranz

Adipositas liegt allen kardiometabolischen Risikofaktoren zugrunde. Dabei spielt nicht nur das Übergewicht an sich, sondern die Körperfettverteilung die entscheidende Rolle bei der Entstehung kardiologischer und Stoffwechselerkrankungen: vor allem Fettdepots um Bauch und Taille steigern das Risiko dafür [3]. Aufgrund einer starken Korrelation des Taillenumfanges mit der viszeralen Adipositas wird für die MetS Definition eine Messung des Abdomenumfanges statt der BMI Bestimmung vorgenommen [14]. Außerdem korreliert der Taillenumfang mit Insulinresistenz [14–16] sowie Entwicklung von koronarer Herzkrankheit (KHK) und D.m. II [14].

Die oben genannte metabolische Störung namens Insulinresistenz ist eng mit MetS assoziiert und führt zur Minderung der Gewebeempfindlichkeit gegenüber Insulin. Sie wird unter anderem bei den dafür genetisch prädestinierten Personen durch erworbene Faktoren wie überschüssiges Fettgewebe und körperliche Inaktivität hervorgerufen.

Allerdings kann Insulinresistenz genauso wie Thrombose- und proinflammatorische Neigung bei allgemeiner klinischer Untersuchung nicht erkannt werden, auch wenn diese Komponenten des MetS bei abdominellern Übergewicht oft vorhanden sind. Demzufolge werden diese bei der Diagnose des MetS nicht berücksichtigt [8].

In der wissenschaftlichen Literatur findet man viele verschiedene Definitionen des metabolischen Syndroms mit stark variierenden Grenzwerten für seine Komponenten [15].

In dieser Arbeit finden zwei Definitionen Verwendung und zwar eine, die durch National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) veröffentlicht wurde und eine überarbeitete Version von der International Diabetes Federation (IDF) [14, 16].

Beiden Definitionen zufolge ist für eine MetS Diagnose das gleichzeitige Vorkommen von mindestens drei der fünf in der Tabelle 2 dargestellten Komponenten notwendig [8, 17].

Komponente	Messwert	
	NCEP-ATP III	r-IDF
Abdominelle Adipositas	Taillenumfang	
<i>Männer</i>	≥ 102 cm	≥ 94 cm
<i>Frauen</i>	≥ 88 cm	≥ 80 cm
Triglyceride	≥ 150 mg/dl	
HDL-Cholesterin		
<i>Männer</i>	< 40 mg/dl	
<i>Frauen</i>	< 50 mg/dl	
Arterieller Blutdruck	≥ 130/85 mmHg	
Nüchternglukose	≥ 110 mg/dl	≥ 100 mg/dl

Tabelle 2: Definition des metabolischen Syndroms nach NCEP-ATP III (2001) und r-IDF Kriterien (2009)

Zu den Komponenten mit den gleichen Grenzwerten zählt man eine Dyslipidämie mit Triglyzeridspiegeln gleich oder über 150 mg/dl, arterielle Hypertonie mit den Blutdruckwerten ab 130/85 mmHg und HDL-Cholesterin, der geschlechtsspezifische Grenzwerte aufweist [16, 17]. Bei Frauen mit MetS beobachtet man eine moderate HDL-Cholesterin Konzentrationsreduktion [18], so dass die Werte unter 50 mg/dl schon als positiv gewertet werden [8, 16]. Bei Männern sind erst die Konzentrationsspiegel unter 40 mg/dl häufiger mit der Insulinresistenz assoziiert und dementsprechend für die Diagnose bedeutend [8].

Für das abdominelle Übergewicht und Nüchtern glukose werden je nach Definition unterschiedliche Grenzwerte verwendet. Während sich der Taillenumfang von über 102 cm bei Männern und über 88 cm bei Frauen nach NCEP Definition als kritisch erweist, ist er für die Experten der IDF schon ab 94 cm bei Männern und ab 80 cm bei Frauen auffällig.

Die strengereren Einschlusskriterien der IDF gelten auch für die Nüchtern glukose und zwar wird der Wert über 100 mg/dl als hoch angesehen, während NCEP von einer Konzentration über 110 mg/dl ausgeht [16].

Die Probanden mit einem BMI ≥ 30 kg/m² ohne weitere MetS Kriterien nach NCEP-ATP III wurden in dieser Arbeit zu einer Gruppe gesunder adipöser Studienteilnehmer zusammengefasst. Eine Unterteilung erfolgte in Abhängigkeit vom Blutdruckwert in zwei Kategorien:

- „strict“ Kategorie bei den RR-Werten unter 135/85mmHg
- „less strict“ Kategorie bei den RR-Werten unter 140/ 90mmHg.

1.3.2 Kardiologische Risikofaktoren

Die im vorherigen Kapitel genannten Faktoren tragen zur Entstehung von MetS bei, das laut mehreren prospektiven Kohortenstudien mit einem 2-3-fach hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist [15, 19]. Dabei begünstigt die steigende Zahl seiner Komponenten die Krankheitsentstehung und Progression [16]. Demzufolge lässt sich laut den klinischen Untersuchungen das Risiko für KHK durch Änderung der drei wichtigen Komponenten des MetS: atherogene Dyslipidämie, Hypertonie und Thromboseneigung reduzieren [8].

Dennoch besteht bei Personen mit MetS auch bei fehlenden kardialen Vorschädigungen eine erhöhte koronare, kardiovaskuläre und Gesamtmortalität [15].

Eine erhöhte Mortalitätsrate und eine schlechtere Prognose nach einem Herzinfarkt droht auch den Personen, die an D.m. II erkrankt sind, da es oft mit MetS einhergeht und zur Entstehung einer koronaren Herzkrankheit beiträgt [8, 15]. Frauen sind dabei stärker als Männer betroffen, da sie ein höheres KHK-Risiko aufweisen [8].

Neben den beeinflussbaren Faktoren wie Adipositas, Hypertonie, Diabetes und Dyslipidämie spielt noch der Nikotinkonsum eine große Rolle bei der KHK Entstehung [20, 21] und kann zum frühzeitigem Herzinfarkt führen.

Das Zigarettenrauchen erhöht maßgeblich das KHK-Risiko und trägt zu den anderen Formen von koronaren Gefäßerkrankungen bei [22, 23]. Das Verhältnis von Nikotinkonsum und kardiovaskulären Krankheiten (KVK) ist dosisabhängig und wird geschlechtsübergreifend verzeichnet. Beobachtungsdaten weisen darauf hin, dass Raucherentwöhnung das KVK Risiko senkt und der Risikorückgang bereits während der ersten Monate stattfindet [8].

Zu den unbeeinflussbaren KHK-Risikofaktoren werden Alter, Geschlecht und Vorkommnisse in der Familienanamnese gezählt [20, 21].

Dabei steigt mit voranschreitendem Alter das Risiko eine KHK zu entwickeln unabhängig vom Geschlecht. Das lässt sich dadurch erklären, dass die Personen im höheren Alter häufiger an Atherosklerose leiden, was die Plaque Entwicklung begünstigt und dementsprechend zu KHK führen kann.

Die Erhöhung des absoluten KHK Risikos mit dem Alterungsprozess ist am meisten bei den Männern Mitte 40 und bei den prämenopausalen Frauen klinisch signifikant [8]. Zudem haben Männer in je-

dem Alter ein höheres Risiko für KHK als Frauen [24], die meistens ca. 10 bis 15 Jahre später als Männer betroffen sind. Die Ursache für diese geschlechtlichen Unterschiede ist nicht ganz verstanden. Ein Teil kann durch früheres Auftreten der Risikofaktoren bei den Männern erklärt werden, z.B. Anstieg von LDL-Cholesterin und Blutdruck, aber auch niedrigere HDL-Cholesterin Spiegel. Dennoch hat die Framingham Heart Study gezeigt, dass die Unterschiede im absoluten Risiko zwischen den Geschlechtern nicht gänzlich durch Standard Risikofaktoren geklärt werden können.

Eine wichtige Rolle spielt die positive Familienanamnese, die laut mehreren prospektiven Studien [19, 22, 25, 26] einen unabhängigen Risikofaktor darstellt. Da KHK zu Häufungen in Familien neigt [8], ist das relative KHK-Risiko bei erstgradigen Verwandten 2 bis 12 mal so hoch wie in der üblichen Bevölkerung [27, 28]. Zusätzlich werden bei diesen Personen häufiger und mehr Risikofaktoren nachgewiesen [29, 30]. Dabei wird es bei beiden Geschlechtern demonstriert. Das Risiko erhöht sich mit der Zahl von betroffenen Angehörigen und bei Ausbruch der Erkrankung im jungen Alter [8].

1.4 Ziele und Fragestellungen

In der Mehrzahl der bisherigen Studien bestand der Großteil des Studienkollektivs aus Männern. Mittlerweile liegen bei vielen Krankheitsbildern Daten vor, welche auf geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich Symptomatik, Diagnostik und Therapie hindeuten.

Eine umfangreiche Charakterisierung morbider Adipöser hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede beim Metabolischen Syndrom ist in der Literatur kaum untersucht, genauso wie die Darstellung der Unterschiede zu zahlreichen Folgeerkrankungen der Adipositas unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Körperkompositionen.

In Anbetracht der lediglich rudimentären Erkenntnisse auf diesem Gebiet ist das Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit die Aufdeckung und Beschreibung der tatsächlichen geschlechtsspezifischen Unterschiede der kardiometabolischen Parameter und Risikofaktoren mit einer genauen Darstellung der Unterschiede bei schlanken Personen und Adipösen jedes einzelnen Grades.

In den folgenden Kapiteln wird die Fragestellung untersucht welche metabolischen Parameter bei Männern und Frauen die spezifischen Unterschiede aufweisen und ob die Biomarker eine Gewichtsabhängigkeit zeigen.

2 **Methoden**

2.1 **Studienpopulation**

Das untersuchte Studienkollektiv besteht aus den Teilnehmern der „Weight Loss Studie“, einer prospektiven longitudinalen bis heute noch andauernden Studie, die seit dem Jahr 2007 an der Uniklinik Regensburg, in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II in Kooperation mit der Abteilung für Psychosomatik durchgeführt wird.

Ziel dieser Studie ist die Untersuchung des überschüssigen Fettgewebes auf das pathogene Potential bei der Entstehung kardiometabolischer Krankheit und Einschätzung der Effekte der erheblichen Gewichtsabnahme.

Die Probanden wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie entweder an dem standardisierten multimodalen Gewichtsreduktionsprogramm „Optifast-52“ (Nestlé Health Care Nutrition GmbH, Germany) teilgenommen haben oder ihre Gewichtsreduktion mittels Diät kombiniert mit regelmäßigem Training im Fitnesscenter erreicht haben. In der aktuellen Analyse wurden beide Gruppen berücksichtigt (n=301).

Ferner waren folgende Kriterien für die Teilnahme ausschlaggebend:

- Alter zwischen 18-65 Jahren
- BMI>30 kg/m²
- konstantes Gewicht in den letzten 3 Monaten
- unterschriebene Einverständniserklärung

Bei den Ausschlusskriterien wurden folgende Punkte berücksichtigt:

- Verlust von mehr als 10% des Körpergewichtes in den letzten 6 Monaten
- maligne Tumorerkrankungen
- Schwangerschaft
- sekundäre Diabetesformen (pankreooprive und Steroiddiabetes, Akromegalie)
- primäre endokrinologische Erkrankungen
- bekannte koronare Herzerkrankung
- bekannte chronische Niereninsuffizienz und Lebererkrankungen
- Drogen- und Alkoholabhängigkeit

Die Referenzgruppe wurde aus gesunden normalgewichtigen Probanden (BMI 20-24,9 kg/m²) gebildet (n=76). Die Genehmigung der Studie durch die lokale Ethikkommission lag vor. Alle Teilnehmer wurden aufgeklärt und haben ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie abgegeben [17].

2.2 **Gewichtsreduktionsprogramm Optifast-52**

Optifast-52 (Nestlé Health Care Nutrition GmbH) ist ein 52 Wochen dauerndes medizinisches Gewichtsreduktionsprogramm, das sich an stark übergewichtige Erwachsene mit einem BMI von mindestens 30 kg/m² richtet. Zu den wesentlichen Bestandteilen dieses multimodalen Gewichtsinterventionsprogrammes gehören Formula-Diät, sportliche Betätigung, Lebensstiländerung sowie Änderung des Essverhaltens. Dabei spielt die persönliche Betreuung durch geschultes klinisches Personal und individuelle psychologische Beratung eine tragende Rolle.

Optifast Teilnehmer bekommen während der ersten Abnehmphase laufende medizinische Überwachung und werden sowohl in den Ernährungsfragen als auch in sportlichen Aktivitäten unterstützt und beraten. Besonders in der Initialphase beobachtet man einen schnellen Verlust des signifikanten Ge-

wichtsanteils (im Durchschnitt 26 kg in 22 Wochen), welcher eine Senkung von Blutdruck, Cholesterin- und Glukosespiegel zur Folge hat [31].

Die aktive Gewichtsreduktionsphase dauert drei Monate. In dieser Zeit nehmen die Teilnehmer nur Wasser und proteinreiche Formula-Diät ein. Die Kost ist portioniert, auf 800 kcal pro Tag abgestimmt und enthält alle wichtigen Mineral-, Nährstoffe und Vitamine, die von United States Department of Agriculture (USDA) empfohlen werden. Der niedrige Kohlenhydrat- und Fettinhalt begünstigen das Fettverbrennen, während der hohe Proteingehalt schwere negative Stickstoffbilanz verhindert, die beim Hungern entstehen kann.

Nach dieser Phase der aktiven Gewichtsreduktion kommt die sechswöchige Übergangsphase, in der es zur schrittweisen Ergänzung mit ausgewogenen Mahlzeiten kommt. Dabei bekommen die Teilnehmer gezielte Anleitung zu einer gesunden Ernährung, nützliche Informationen und Lebensmittelempfehlungen, die bei der Umstellung helfen sollen.

Erst wenn die Übergangsphase abgeschlossen ist, beginnt das Langzeitgewicht Management Programm, dessen Ziel es ist eine gesunde Einstellung zum Essen zu fördern und das Verhalten positiv zu verändern. Dabei hilft regelmäßige Bewegung, ausgewogene Ernährung und schrittweise Gewohnheitsanpassung das erreichte Gewicht langfristig zu halten.

Anpassung des Leistungsplans an den Trainingszustand jedes Einzelnen ist ein Teil des Optifast Programms und wird als wesentlicher Bestandteil eines erfolgreichen Gewichtsreduktionsmanagements angesehen [17, 32].

2.3 Phänotypisierung

Die Probanden wurden einer ausführlichen Phänotypisierung unterzogen, welche neben einer körperlichen Untersuchung und anthropometrischen Charakterisierung aus einem 12-Kanal EKG, einer Echokardiographie mit einer Duplex-Sonographie der Halsgefäße, einer Bioimpedanzanalyse, einer indirekten Kalorimetrie, sowie einem 6-Minuten-Gehtest bestand.

Die umfangreiche Phänotypisierung fand vor Beginn einer dreimonatigen standardisierten Formula-Diät, unmittelbar danach sowie am Ende des Programms (ein Jahr nach Programmstart) statt. In dieser Arbeit werden ausschließlich die Daten der Erstuntersuchung verwendet.

Bei jeder der drei Untersuchungen haben die Probanden einen Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand erhalten, wobei der Schwerpunkt auf das körperliche und seelische Wohlbefinden der letzten vier Wochen gelegt wurde (SF-36).

Außerdem wurde bei der Erstuntersuchung eine genaue Eigen- und Familienanamnese erhoben. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die begleitenden Erkrankungen gerichtet wie Diabetes mellitus, Hypertonie, koronare Herzkrankheit, pAVK, zerebrovaskuläre Erkrankungen, arterielle und venöse Embolie, Nephropathie und Dyslipidämie. Zusätzlich wurden die Dauermedikation, Ernährung und körperliche Belastung in der Anamnese dokumentiert.

2.3.1 Anthropometrische Datenerhebung

Alle Probanden wurden nach einer 12-stündigen Nahrungskarenz am frühen Morgen zwischen 7:00 und 9:00 Uhr untersucht. Dabei wurden die anthropometrischen Messungen mittels standardisierter Methoden durchgeführt.

Größe und Gewicht wurden bei leicht bekleideten und barfüßigen Studienteilnehmern erfasst. Die Körpergröße wurde mit einem portablen Stadiometer (Seca® 704s) gemessen und für die Körpergewichtsbestimmung verwendete man eine geeichte elektronische Waage (Seca® 704s). Daraus wurde nach der allgemein gültigen, vorhin beschriebenen Formel der BMI berechnet (vgl. S. 3 Formel 1).

Der Taillenumfang (engl. waist) wurde beim stehenden Probanden in der Mitte zwischen der untersten Rippe und dem Beckenkamm am Ende der Expiration gemessen, während der Hüftumfang (engl. hip) auf der Höhe des größten Diameters der Glutealmuskulatur bestimmt wurde.

Mittels dieser Parameter wurde die Waist-to-Hip-Ratio (WHR) folgendermaßen berechnet:

$$\text{WHR} = \frac{\text{Waist (cm)}}{\text{Hip (cm)}}$$

Formel 2: WHR Berechnung

Blutdruck und Herzfrequenz wurden nach einer fünfminütigen Ruhepause jeweils dreimal an beiden Armen mit einer nach Größe angepassten Blutdruckmanschette (Welch Allyn®) gemessen. Dabei wurden vorschriftsgemäß die 60 Sekunden Pausen zwischen den Messungen eingehalten.

Der Ankle Brachial Index (ABI) wurde unter Verwendung von bosco ABI 100 System (Bosch and Sohn, Germany) ermittelt. Mittels dieses Systems konnte der Blutdruck an allen vier Extremitäten gleichzeitig gemessen werden, was eine genaue und sichere ABI Berechnung ermöglichte. Die Messung erfolgte oszillometrisch und Variationen in den Messungszeiten wurden durch das intelligente Aufpumpsystem und Regulation von Luftablassen minimiert. Der ABI wurde mittels folgender Formel berechnet:

$$\text{ABI} = \frac{\text{RR systolisch am Knöchel (mmHg)}}{\text{RR systolisch am Arm (mmHg)}}$$

Formel 3: ABI Berechnung

Im Folgenden sind die ABI-Grenzwerte dargestellt, die sowohl den physiologischen als auch den pathologischen Zustand der Gefäße widerspiegeln [33].

ABI-Wert	Schweregrad der pAVK
> 1,3	Verdacht auf Mediasklerose
>0,9-1,2	Normalbefund
0,75-0,9	leichte PAVK
0,5-0,75	mittelschwere PAVK
< 0,5	schwere PAVK

Tabelle 3: ABI-Kategorien zur Abschätzung des Schweregrades einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) [33]

2.3.2 BIA

Die Körperzusammensetzung wurde durch die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) mittels Nutri-guard®-Impedance Analysis Apparatus (Data Input GmbH Darmstadt, Germany) ermittelt [34].

In der BIA wird die Leitfähigkeit des geringen Wechselstroms durch den Körper gemessen. Da die Leitfähigkeit hauptsächlich durch das Wassergehalt bestimmt wird, was nur in der fettfreien Masse vorhanden ist, erlaubt die Impedanzanalyse die Bestimmung der fettfreien Masse und durch die Differenz vom Körpergewicht auch der absoluten Fettmasse [35] und folglich kann eine Fett/fettfreie Masse Ratio gebildet werden. Bei der Kenntnis des Körpergewichtes wird der prozentuelle Anteil der Fettmasse bestimmt.

Analog der BMI Berechnung erfolgt auch die Bestimmung von Fat Mass Index (FatI, FATMI) mit Verwendung der absoluten Fettmasse zu Körpergröße im Quadrat [34].

Für diese Messung wurden vier Gelelektroden benötigt, davon zwei Spannungs- und zwei Stromelektroden, die auf dem rechten Fuß und Handgelenk eines in der Rückenlage liegenden Probanden platziert wurden.

Für die weitere Analyse wurden die BIA Variablen Resistenz R und Reaktanz (X_c) berücksichtigt und der Bioimpedanzindex berechnet. Für die Messung wurde das Gerät regelmäßig überprüft und kalibriert [17].

2.3.3 Indirekte Kalorimetrie

Der Grundumsatz wurde durch indirekte Kalorimetrie mittels Deltatrac TM System (Datex Ohmeda) in einer ruhigen Umgebung gemessen. Es erfolgte die Bestimmung von Sauerstoffverbrauch und Kohlenstoffdioxidbildung für 30 Minuten bei einem auf dem Rücken liegenden Probanden. Daraus wurde der Energieverbrauch abgeleitet. Um die Richtigkeit der Messung des Gerätes zu gewährleisten wurde dieses regelmäßig überprüft und vor jeder Messung mit einer Gasmischung aus 95% CO₂ und 5% O₂ kalibriert [17].

2.3.4 6-Minuten-Gehtest

In einem sechsminütigen Gehtest wurde die körperliche Fitness und Leistungsfähigkeit der Teilnehmer unterhalb der anaeroben Schwelle überprüft. Sie wurden aufgefordert im maximal hohen Tempo eine möglichst lange Strecke innerhalb von sechs Minuten gehend zurückzulegen. Im Anschluss wurde die Distanz vom elektronischen Meter Zähler abgelesen und die Herzfrequenz gemessen [36].

2.3.5 Ruhe-EKG

Bei jeder der drei Untersuchungen wurde nach klinischem Standard ein 12-Kanal-Ruhe-EKG im Liegen geschrieben.

2.3.6 Echokardiographie und A. carotis Doppler

Die Echokardiographie wurde mit dem standardisierten Ultraschallgerät (Philips iE33, Philips Medical Systems, Hamburg, Germany) durchgeführt [36].

Die transmitralen Flussgeschwindigkeiten wurden mittels Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler) gemessen. Dabei konnten zwei Flussprofile während der Diastole und beim Sinusrhythmus dokumentiert werden: die E- und die A-Welle. Die E-Welle entspricht der Geschwindigkeit der frühdiastolischen, passiven LV-Füllung und die A-Welle der durch die atriale Kontraktion hervorgerufenen spätdiastolischen aktiven LV-Füllung. Zusätzlich wurde das Verhältnis beider Geschwindigkeiten (E/A-Ratio) ermittelt [36, 37].

Mittels des Tissue Doppler Imaging (TDI) konnten die langsameren Geschwindigkeiten der Ventrikelwand dargestellt werden. Das Messvolumen des Gewebedopplers wurde dabei auf der Höhe des lateralen Mitralanulus platziert, sodass eine laterale früh- (e') und spätdiastolische (a') Mitralanulusgeschwindigkeiten gemessen werden konnten. Weiterhin wurde das e'/a' -Verhältnis berechnet.

Außerdem wurde das E/ e' -Verhältnis zwischen der maximalen Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils (E) und der lateralen frühdiastolischen Mitralanulusgeschwindigkeit (e') ermittelt [38].

Im Folgenden wurde die Differenz zwischen der Dauer der Pulmonalvenenflussgeschwindigkeitsumkehrung zum Zeitpunkt der Systole (Ard) und der Dauer der A-Welle im Mitralisdoppler (Ad) ermittelt.

Weiterhin wurden der linksatriale Durchmesser und die Fläche des linken Vorhofs bestimmt. Die Berechnung von LV mass Index erfolgte folgendermaßen: LV mass/BSA (body surface area) und wurde in g/m² gemessen [36].

Die oben genannten Parameter bilden die Komponenten des Left Ventricular Diastolic Dysfunction (LVDD). Der Diagnosestellung einer linksventrikulären Dysfunktion wird die Erfüllung folgender Kriterien vorausgesetzt: Vorliegen einer normalen oder nur geringgradig eingeschränkten linksventrikulären systolischen Funktion mit EF > 50% und Vorhandensein von mindestens zwei Kriterien, die mit einer verzögerten linksventrikulären Relaxation, verlangsamter Füllung, verminderter Dehnbarkeit und/oder erhöhter Steifigkeit des linken Ventrikels vereinbar sind.

Dazu gehören: $E/e' > 8$, $E/A < 0.8$ und Deceleration Time (DT) > 200 ms oder $E/A > 2$ und $DT < 160$ ms, $e' < 10$ cm/s, $e'/a' < 0.9$, systolischer < diastolischer Pulmonalvenenfluss, $Ard-Ad > 0$ ms, LV-mass Index > 149 g/m² (bei Männern), > 122 g/m² (bei Frauen) oder eine Vergrößerung des linken Vorhofes mit left atrial area > 20 cm² oder left atrial diameter > 48 mm [34, 36].

Mittels Isovolumetric Relaxation Time (IVRT), Isovolumetric Contraction Time (IVCT) und Ejection Time (ET) wurde nach folgender Formel das myocardial performance index (MPI) ausgerechnet:

$$MPI = \frac{(IVCT + IVRT)}{ET}$$

Formel 4: MPI Berechnung

Die epikardiale Fettdicke wurde in der Enddiastole an der freien Wand des rechten Ventrikels aus Sicht der parasternalen Langachse gemessen [34].

Die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) erfolgte auf der Grundlage der Methode nach Simpson [36].

Die Ultraschalluntersuchungen der A. carotis wurden mittels hochauflösendem B-Mode Großrechner (Philips iE33) mit einem L11-3 MHz-Linear-Schallkopf durchgeführt. Beide Aa. carotides wurden laut dem Standardprotokoll untersucht.

Die Intima-Media-Thickness (IMT) wurde an der A. carotis Hinterwand gemessen. Für die detaillierte Analyse wurde die Messung in Form eines 5 sek dauernden Videos gespeichert und enthielt Darstellung der A. carotis im Verlauf bis zur Bifurkation. Zur besseren Erfassung der maximalen IMT erfolgte die Messung ca.10 mm von der Bifurkation entfernt [17].

2.4 Laborparameter

Bei jedem Teilnehmer wurde nach einer 12-stündigen Nahrungskarenz eine ausführliche Blutabnahme durchgeführt, die sowohl das Routine Blutbild, als auch die im Folgenden dargestellten Biomarker umfasste. Zusätzlich wurde die Blutgasanalyse und Urinuntersuchung durchgeführt. Dabei wurden sowohl Blut- als auch Urinproben bei -70°C eingefroren.

2.4.1 Parameter des Fettstoffwechsels

Für die Untersuchung von Triglyceriden, High und Low Density Lipoproteinen (HDL-, LDL-Cholesterin), Gesamtcholesterin und freien Fettsäuren wurde das automatische Analysegerät (ADVIA; Siemens) verwendet, während die Bestimmung von Apolipoprotein A1, Apolipoprotein A2, Apolipoprotein B, Apolipoprotein B48 und Lipoprotein (a) mittels Nephelometrie (Nephelometer BN ProSpec; Siemens) erfolgte [17].

2.4.2 Parameter des Glukose - Insulinstoffwechsels

Die Bestimmung von Nüchtern-Plasma-Glukose und Insulin erfolgte mit Standardmethoden im zertifizierten Labor der Universitätsklinik. Die Insulinresistenz wurde anhand des homeostasis model assessment index (HOMA-IR) abgeschätzt, der nach der folgenden Formel berechnet wurde [36]:

$$HOMA - IR = \frac{\text{Nüchtern - Insulin} \left(\frac{mU}{l} \right) * \text{Nüchtern - Glukose} \left(\frac{mg}{dl} \right) * 0,0555}{22,5}$$

Formel 5: HOMA-IR Berechnung

Der Index diente der Abschätzung der Insulinresistenz bei den Probanden und wurde wie folgt interpretiert:

HOMA-Index	Interpretation
≤ 1	Normal
> 2	Hinweis auf eine Insulinresistenz
$> 2,5$	Insulinresistenz sehr wahrscheinlich
$> 5,0$	Durchschnittswert bei Typ 2-Diabetikern

Tabelle 4: Interpretation von HOMA-Index [39]

2.4.3 Adipozytokine, Marker der Inflammation und der endothelialen Dysfunktion

Nüchtern-Plasma Adiponektin, Leptin und Resistin wurden mittels Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) gemessen.

Die Konzentrationsbestimmung vom hochsensitiven C-reaktiven Protein (CRP) wurde mittels Nephelometrie (Nephelometer BN ProSpec; Siemens) durchgeführt.

Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) Messung erfolgte unter Zuhilfenahme von Chemolumineszens (Immulite; Siemens) [17].

Der lösliche CD40 Ligand, Selectin, das soluble Intercellular Adhesion Molecule (sICAM) und soluble Vascular Cell Adhesion Molecule (sVCAM) sowie Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9), GDF-15 Konzentrationen, FABP4, Activin A, Serotonin, MBL Spiegel und Homocystein wurden mittels ELISA (Quantikine, R&D Systems Europe, Wiesbaden, Germany) gemessen [36]. Für die immunchemische Bestimmung des Letzteren wurde Ethylendiamintetraacetat (EDTA) Material verwendet.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels JMP Version 9, SAS Institute, Cary, NC, USA.

Für die Präsentation der Ergebnisse wurden in nachfolgenden Unterkapiteln unter anderem folgende Abbildungen verwendet:

- *Analyse der Parameter auf geschlechtsspezifische Unterschiede (vgl. S. 17 Abb. 2)*

Bei dieser Methode wurden Parameter mittels t-Test bei angenäherter Normalverteilung und mittels Wilcoxon-Test bei schiefer Verteilung auf signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede sowohl in der Referenzgruppe, bestehend aus schlanken Probanden als auch bei Adipösen, aufgeteilt nach 3 Graden untersucht. Dabei wurden die Ergebnisse als Mittelwerte mit ihren 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

- *Darstellung der geschlechtsspezifischen Unterschiede vor und nach der Adjustierung auf Alter, Größe und Körperkomposition (vgl. S. 20 Abb. 7)*

Für die Aufdeckung geschlechtsspezifischer Unterschiede wurden einige Parameter nach den Einflussfaktoren: Alter, Größe und Fettmasse/fettfreie Masse Index adjustiert.

Die Probanden aller Adipositasgrade wurden zusammengefasst und mit der Referenzgruppe vor und nach der Adjustierung mittels multivariater Varianzanalyse verglichen. Die Ergebnisse wurden als Kleinstquadrat-Mittelwerte mit ihren Standardfehlern präsentiert.

- *Korrelationsprüfung der Parameter (vgl. S. 18 Abb. 4)*

Einige Parameter wurden einer Prüfung auf Korrelation mit BMI, Fettmasse/ fettfreie Masse Index und Fettmasse Index unterzogen. Das Probandenkollektiv bestand aus adipösen und schlanken Teilnehmern. Die Darstellung der Korrelationskoeffizienten mit den Signifikanzniveaus erfolgte stratifiziert für die Geschlechter.

- *Geschlechts- und gewichtsspezifischer Vergleich der Biomarker (vgl. S. 25 Tabelle 6)*

In den Tabellen wurden die Biomarker geschlechtsspezifisch stratifiziert nach vorhandener Adipositas mittels t-Test verglichen. Dafür wurden die Referenzgruppe und Gruppe mit übergewichtigen Studienteilnehmern nach Geschlecht unterteilt. Die Präsentation der Ergebnisse erfolgte mittels Mittelwert und Standardabweichung.

- *Darstellung der geschlechtsspezifischen Unterschiede in der kardialen Funktion (vgl. S. 42 Abb. 50, S. 43 Abb. 52)*

Die systolische und diastolische kardiale Funktion wurde bei beiden Geschlechtern in der Referenzgruppe, bestehend aus schlanken Probanden und bei Studienteilnehmern, aufgeteilt nach 3 Grade

untersucht. Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte mit den 95%-Konfidenzintervallen und Standardabweichungen dargestellt und mittels einer Varianzanalyse verglichen (vgl. S. 42 Abb. 50). Mittels Boxplots wurden Minimum, 25%- Quantile, Median, 75%-Quantile, Maximum visualisiert (vgl. S. 43 Abb. 52).

Dabei wurden Ergebnisse als signifikant bezeichnet, wenn folgende p-Werte erzielt wurden:

* $p < 0,05$; † $p < 0,01$; ‡ $p < 0,001$; § $p < 0,0001$

3 Ergebnisse

Im Weiteren folgt die Darstellung der Ergebnisse aus dem Erstbesuch der Probanden.

	non-obese			obese		P Value non- vs. obese	
	female	male		female	male		
n	48	28		180	121		
Age (yrs.)	44±15	38±9	n.s.	43±12	45±12	n.s.	n.s.
BMI (kg/m ²)	25.0±3.6	24.1±2.7	n.s.	39.6±7.4	41.4±8.4	n.s.	<0.0001
Obesity							
Grade 1 (n, %)	0	0		63 (35%)	29 (24%)	n.s.	
Grade 2 (n, %)	0	0		45 (25%)	37 (31%)	n.s.	
Grade 3 (n, %)	0	0		72 (40%)	55 (45%)	n.s.	

Tabelle 5: Geschlechterverteilung der Studienpopulation mit Darstellung von Alter und BMI mittels Mittelwert und Standardabweichung

Wie man der Tabelle 5 entnehmen kann, sind in der Studienpopulation sowohl in der Referenzgruppe als auch in der Adipositasgruppe mehr Frauen als Männer vertreten. In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 180 adipösen Frauen im Alter von Ø 43 J. und 121 adipösen Männern im Alter von Ø 45 J. ausgewertet. Es wurde eine Aufteilung nach Adipositasgraden vorgenommen, wobei der Schweregrad III mit BMI ≥ 40 kg/m² mit einem Frauenanteil von 40% und Männerquote von 45% am stärksten vertreten war.

Zur Beurteilung der gewonnenen Erkenntnisse wurde eine Referenzgruppe aus gesunden normalgewichtigen Probanden gebildet, in die 48 Frauen mit BMI von 25,0 ± 3,6 kg/m² und 28 Männern mit BMI von 24,1 ± 2,7 kg/m² eingeschlossen waren.

3.1 Körperkomposition

Als Grundlage für die weiteren Untersuchungen steht die Beurteilung der Körperkomposition im Vordergrund.

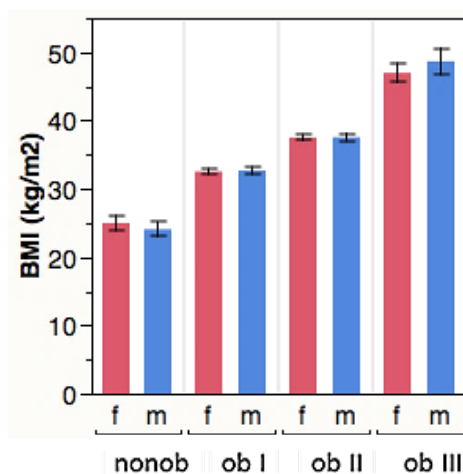


Abb. 2: Geschlechtsverteilung nach Adipositasschweregraden

(f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

Aus der Abb. 2 geht hervor, dass es innerhalb der Adipositasstadien keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in Bezug auf den BMI gibt. Sowohl in der Referenzgruppe als auch in der Studienpopulation zeigen beide Geschlechter gleich hohe Werte.

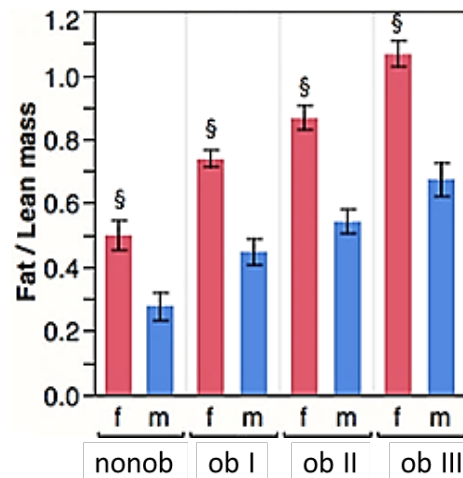


Abb. 3: Geschlechtsspezifische Analyse von Fettmasse/fettfreie Masse Index

(§ $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

Signifikant höhere Werte bei den Frauen zeigten sich, wie erwartet, beim absoluten und prozentualen Fettanteil (vgl. S. 64 Abb. 56, Abb. 57), Fettmasse Index (vgl. S. 65 Abb. 58) und Fettmasse/fettfreie Masse Index (vgl. S. 18 Abb. 3). Während der absolute Fettmassenanteil bei Allen, außer Adipösen des 3. Grades signifikante Geschlechtsunterschiede zeigte, waren die übrigen Parameter, besonders Fettmasse/fettfreie Masse bei allen untersuchten Gruppen höchstsignifikant.

Der Tatsache zufolge, dass die Frauen einen höheren Anteil am Körperfett haben, konnte bei den Männern ein signifikant höherer Anteil an fettfreier Masse nachgewiesen werden (vgl. S. 65 Abb. 59).

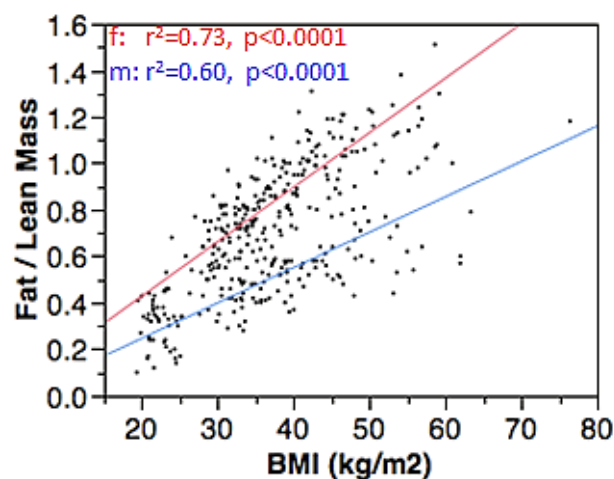


Abb. 4: Korrelation zwischen Fettmasse/fettfreie Masse Index und BMI aufgeteilt nach Geschlecht

(f: Frauen; m: Männer)

Bei der Korrelationsprüfung zwischen BMI und absoluter Fettmasse, fettfreier Masse (vgl. S. 66 Abb. 61, Abb. 62) sowie derer Ratio (vgl. S. 18 Abb. 4) konnte separat für beide Geschlechter eine höchstsignifikante positive Korrelation festgestellt werden.

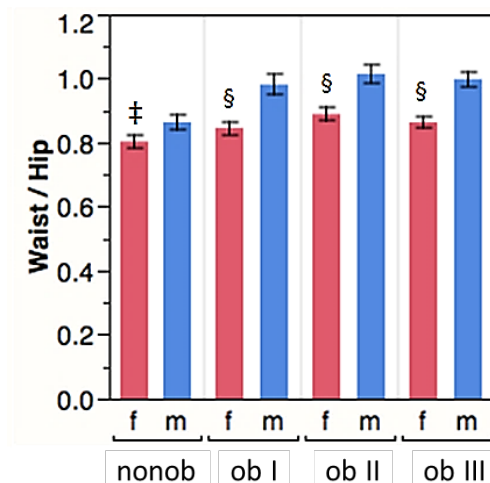


Abb. 5: Geschlechtsspezifische Analyse der Taille/Hüft Ratio

($‡p < 0,001$; $§p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

Zudem zeigten sich der Taillenumfang (S. 65 Abb. 60) und das Taillen/Hüftverhältnis (vgl. S. 19 Abb. 5) bei Männern signifikant höher als beim anderen Geschlecht.

Dieselben Parameter wurden auf Korrelation mit BMI geprüft.

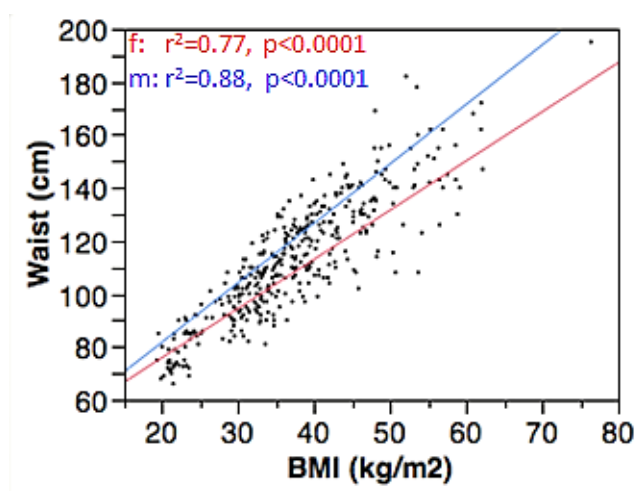


Abb. 6: Korrelation zwischen Taillenumfang und BMI aufgeteilt nach Geschlecht

(f: Frauen; m: Männer)

Dabei wurde vor allem beim Taillenumfang eine starke signifikante Korrelation erzielt (vgl. S. 19 Abb. 6). Die Korrelation zwischen Taillen/Hüftverhältnis und BMI zeigte sich zwar auch signifikant, aber deutlich schwächer (vgl. S. 66 Abb. 63).

3.2 Kardiovaskuläre Parameter

Beim systolischen und diastolischen Blutdruck konnte kein signifikanter Geschlechterunterschied vermerkt werden (vgl. S. 67 Abb. 64, Abb. 65), wobei die daraus berechnete Blutdruckamplitude bei Männern des ersten und dritten Adipositasgrades signifikant höher als bei Frauen war (vgl. S. 68 Abb. 66).

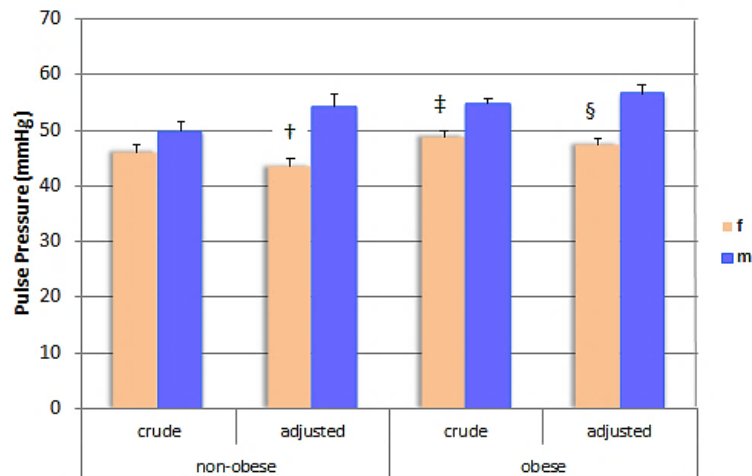


Abb. 7: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von Blutdruckamplitude ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index
 († $p < 0,01$; ‡ $p < 0,001$; § $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer)

Nach der Adjustierung von der Blutdruckamplitude wurde der zuvor fehlende geschlechtsspezifische Unterschied bei schlanken Probanden sichtbar. Bei adipösen Studienteilnehmern wurde der Unterschied durch die Adjustierung auch deutlicher und signifikanter (vgl. S. 20 Abb. 7).

Der ABI Wert zeigte eine fehlende Signifikanz bei den Geschlechtsunterschieden (vgl. S. 68 Abb. 67). Die gewichtigen Unterschiede in der Herzfrequenz wurden nur bei Adipösen des ersten Grades festgestellt. Hierbei hatten Frauen höhere Werte als Männer (vgl. S. 69 Abb. 68).

Anders zeigten sich die Messergebnisse der Intima-Media-Dicke. Bei Adipösen aller Schweregrade wurden signifikant höhere Werte beim männlichen Geschlecht festgestellt (vgl. S. 69 Abb. 69).

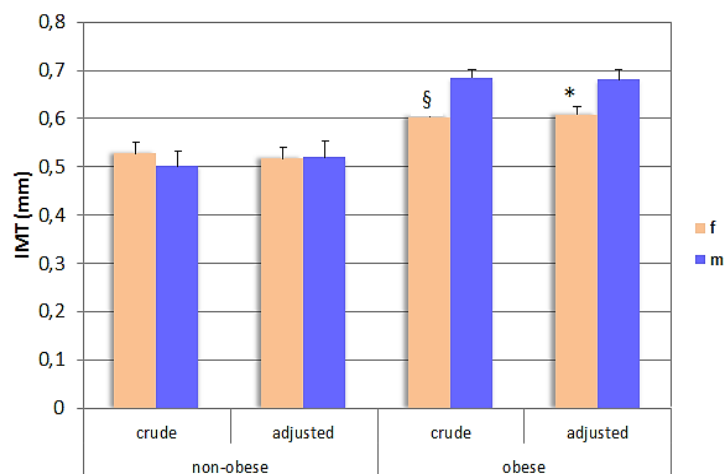


Abb. 8: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von Intima-Media-Dicke ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index
 (* $p < 0,05$; § $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer)

Nach der Adjustierung ist die Signifikanz erhalten geblieben. Im Gegensatz dazu bestand bei den Probanden aus der Referenzgruppe weder ohne noch mit der Adjustierung kein geschlechtsspezifischer Unterschied (vgl. S. 20 Abb. 8).

Die beschriebenen Parameter zeigten in der nachfolgenden Korrelationsprüfung mit dem Fettmasse Index eine sehr schwache Wechselwirkung. Dabei konnte beim systolischen Blutdruck, Herzfrequenz

und IMT eine zwar schwache, aber signifikante Korrelation bei beiden Geschlechtern festgestellt werden (vgl. S. 69 Abb. 70, S. 70 Abb. 72, S. 71 Abb. 74).

Der diastolische Blutdruck zeichnete sich dagegen durch eine stärkere und signifikantere Wechselwirkung bei Frauen als bei Männern aus (vgl. S. 70 Abb. 71). Im Vergleich hierzu war bei ABI geschlechtsunabhängig eine fehlende Interaktion mit dem Fettmasse Index erkennbar (vgl. S. 70 Abb. 73).

3.3 Parameter der indirekten Kalorimetrie

Der wichtigste Parameter, der mittels indirekter Kalorimetrie gemessen wurde, ist der Grundumsatz.

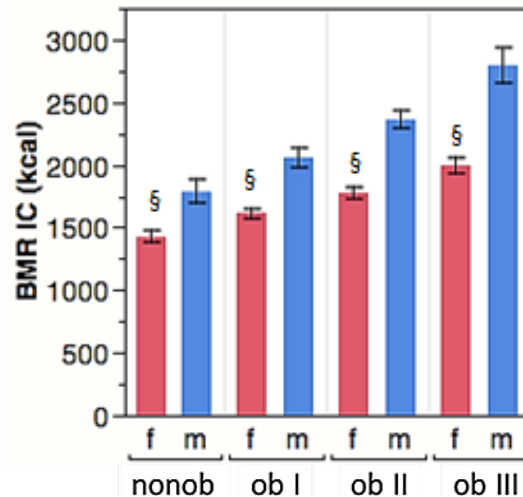


Abb. 9: Geschlechtsspezifische Analyse von Grundumsatz

(§ $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

Aus der Abb. 9 ist ersichtlich, dass der Grundumsatz bei Männern signifikant höher als bei Frauen ist. Diese Erkenntnis betrifft sowohl die schlanken als auch die adipösen Probanden.

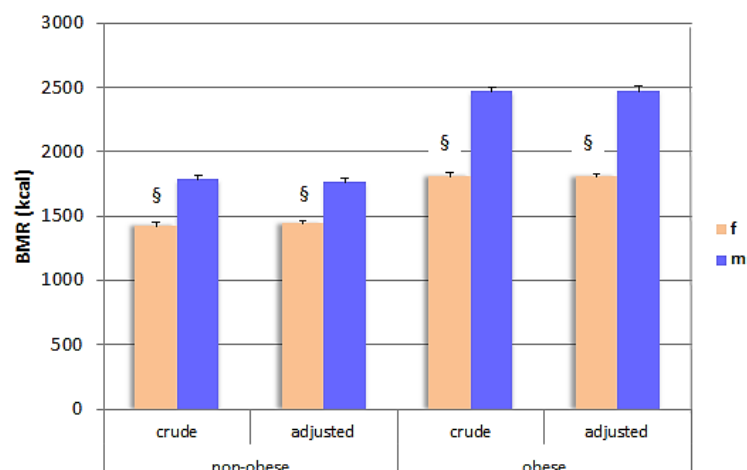


Abb. 10: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von Grundumsatz ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index

(§ $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer)

Auch nach der Adjustierung blieb der geschlechtsspezifische Unterschied im Grundumsatz weiterhin unverändert signifikant (vgl. S. 21 Abb. 10).

3.4 Parameter des Fettstoffwechsels

In diesem Unterkapitel folgt die Darstellung der Ergebnisse der untersuchten Fettstoffwechselfparameter.

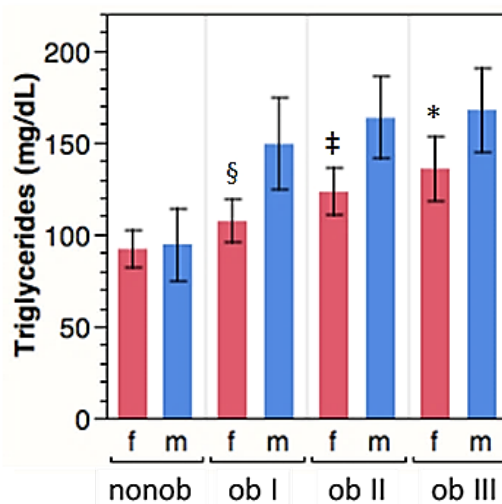


Abb. 11: Geschlechtsspezifische Analyse von Triglyceriden

(* $p < 0,05$; ‡ $p < 0,001$; § $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

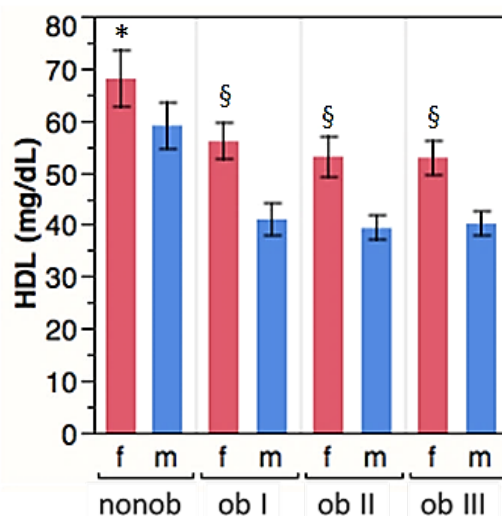


Abb. 12: Geschlechtsspezifische Analyse von HDL-Cholesterin

(* $p < 0,05$; § $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

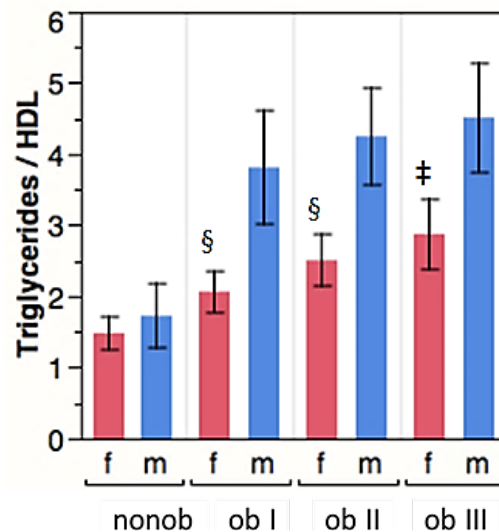


Abb. 13: Geschlechtsspezifische Analyse von Triglycerid/HDL-Cholesterin Ratio

($^{\dagger}p < 0,001$; $^{\S}p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

Als signifikant unterschiedlich zeigten sich Triglyceride, HDL-Cholesterin und die Triglycerid/HDL-Cholesterin Ratio (vgl. S. 22 Abb. 11, Abb. 12, S. 23 Abb. 13). Dabei ist anzumerken, dass die Triglyceride und Triglycerid/HDL-Cholesterin Ratio nur bei adipösen Probanden einen geschlechtsspezifischen Unterschied gezeigt haben. Die HDL-Cholesterinwerte zeichneten sich dagegen auch in der Referenzgruppe durch einen signifikanten Unterschied aus.

Während der HDL-Cholesterinspiegel höher bei Frauen als bei Männern war, wiesen Männer höhere Triglyceridwerte auf.

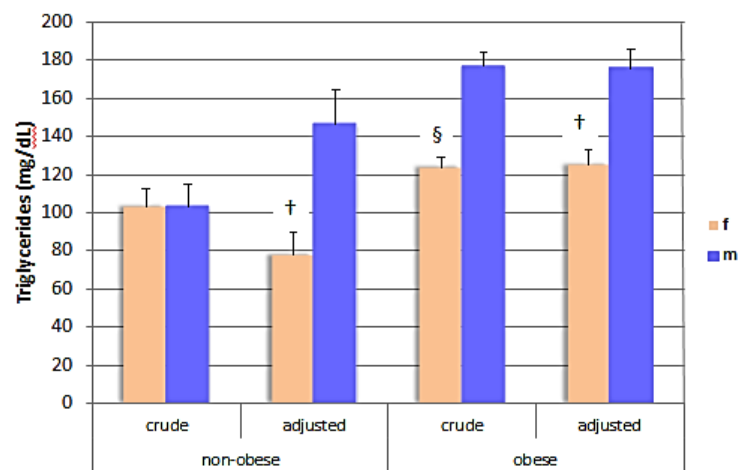


Abb. 14: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von Triglyceriden ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index

($^{\dagger}p < 0,01$; $^{\S}p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer)

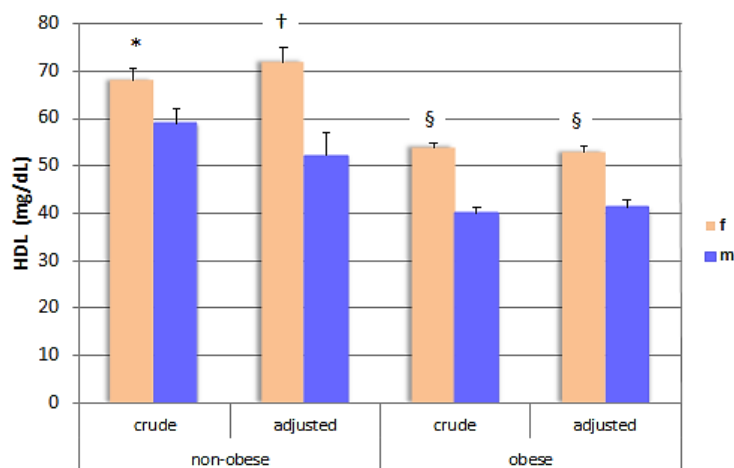


Abb. 15: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von HDL-Cholesterin ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index
 (* $p < 0,05$; † $p < 0,01$; § $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer)

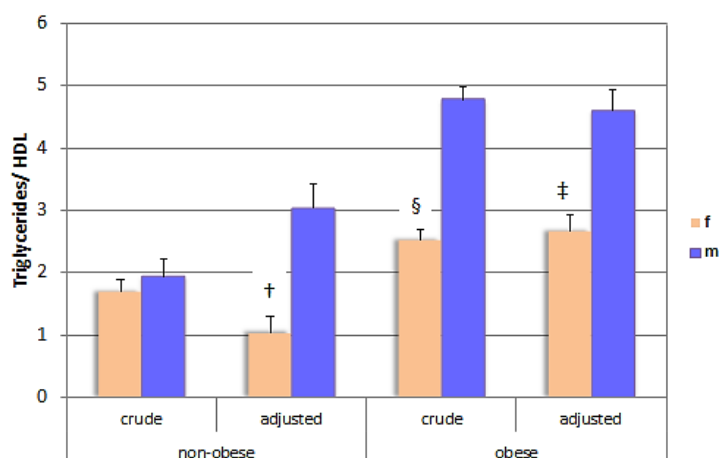


Abb. 16: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von Triglycerid/HDL-Cholesterin Ratio ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index
 († $p < 0,01$; ‡ $p < 0,001$; § $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer)

Durch die Adjustierung von Triglycerid-, HDL-Cholesterinwerten und Triglycerid/HDL-Cholesterin Ratio wurden ausschließlich bei der Referenzgruppe signifikante Unterschiede dokumentiert (vgl. S. 23 Abb. 14, S. 24 Abb. 15, Abb. 16). Die Unterschiede bei den Adipösen sind unverändert geblieben.

Des Weiteren fanden sich signifikante Unterschiede bei Apo AI, Apo BI und Apo B48 (vgl. S. 71 Abb. 75, S. 72 Abb. 77, S. 73. Abb. 78). Sowohl bei Apo BI als auch bei Apo B48 hatten Männer mit Adipositas Grad I höhere Werte als Frauen, bei Apo B48 waren auch Adipöse des III. Grades betroffen. Apo AI Werte waren dagegen bei allen Gruppen signifikant und die Frauen haben höhere Werte als Männer gezeigt.

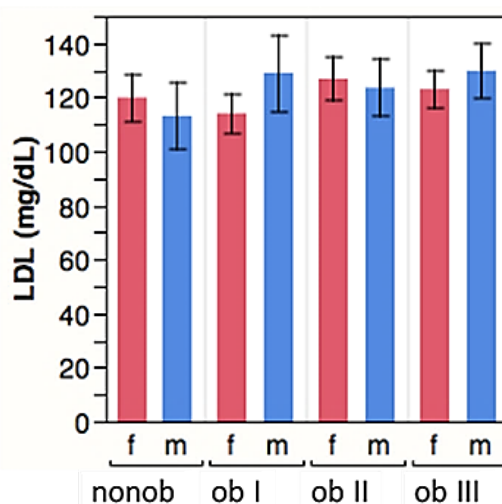


Abb. 17: Geschlechtsspezifische Analyse von LDL-Cholesterin

(f: Frauen, m: Männer, nonob: nicht-adipöse Kontrollen, ob I: Adipositas Grad I, ob II: Adipositas Grad II, ob III: Adipositas Grad III)

Zu den Parametern mit fehlenden Signifikanzen konnten LDL-Cholesterin, APO AII und Gesamtcholesterin gezählt werden (vgl. S. 25 Abb. 17, S. 72 Abb. 76, S. 73 Abb. 79).

	non-obese			obese		P Value non- vs. obese	
	female	male		female	male		
Total Chol. (mg/dL)	210±42	193±33	n.s.	198±33	198±40	n.s.	n.s.
ApoA1 (mg/dL)	185±32	167±23	0.013	162±30	139±19	0.0001	0.0001
ApoA2 (mg/dL)	38±8	35±5	n.s.	34±7	33±7	n.s.	0.0001
ApoB (mg/dL)	94±25	86±23	n.s.	98±21	105±22	n.s.	0.0007
ApoB48 (mg/dL)	7.4±4.0	9.5±4.4	0.050	7.3±0.5	9.9±4.2	0.0008	n.s.
FFA (mmol/L)	0.81±0.42	0.73±0.52	n.s.	0.78±0.33	0.70±0.33	n.s.	n.s.
Lp(a) (mg/dL)	33±24	45±36	n.s.	33±26	33±26	n.s.	n.s.

Tabelle 6: Geschlechtsspezifischer Vergleich der Lipoproteine beim adipösen Studienkollektiv und in der Referenzgruppe

Wie der Tabelle 6 zu entnehmen ist, besteht beim Cholesterin nicht nur in den Gruppen, sondern auch zwischen den Gruppen kein Unterschied. Fehlen von jeglicher Signifikanz ist auch bei freien Fettsäuren und Lipoprotein a festzustellen.

Der zuvor beim Apo AI gesehene geschlechtsspezifische Unterschied konnte auch im Vergleich zwischen den Gruppen erkannt werden, was für eine Gewichtsabhängigkeit des Parameters spricht. Bei Apo B48 wurde dagegen nur innerhalb von Gruppen eine Signifikanz festgestellt. Zwischen den schlanken und adipösen Probanden fehlte der Unterschied gänzlich.

Trotz des fehlenden Geschlechtsunterschiedes bei Apo AII und einen auf die Adipöse des I. Grades beschränkten Unterschiedes bei Apo BI konnte bei diesen Parametern ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen gesehen werden.

3.5 Insulin- und Glukosestoffwechsel

Im Weiteren folgt die Ergebnisdarstellung von Parametern des Insulin- und Glukosestoffwechsels.

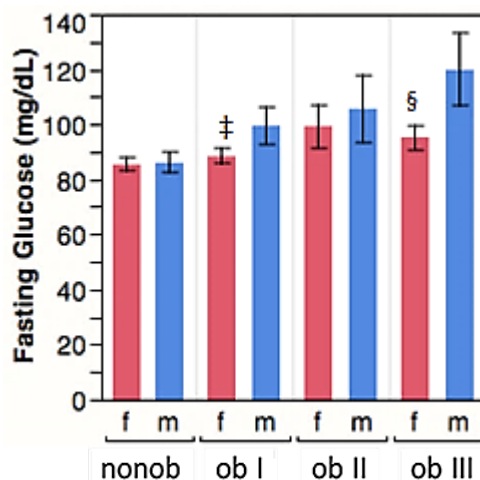


Abb. 18: Geschlechtsspezifische Analyse von Nüchternglukose

(* $p < 0,001$; § $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

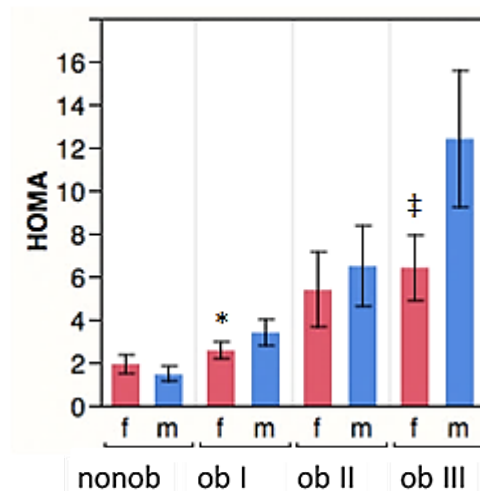


Abb. 19: Geschlechtsspezifische Analyse von HOMA-IR

(* $p < 0,05$; ‡ $p < 0,001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

Sowohl bei der Nüchternglukose (vgl. S. 26 Abb. 18) als auch bei Nüchterninsulin (vgl. S. 74 Abb. 80) und HOMA-Index (vgl. S. 26 Abb. 19) findet man vor allem bei Männern mit Adipositas Grad III signifikant höhere Werte.

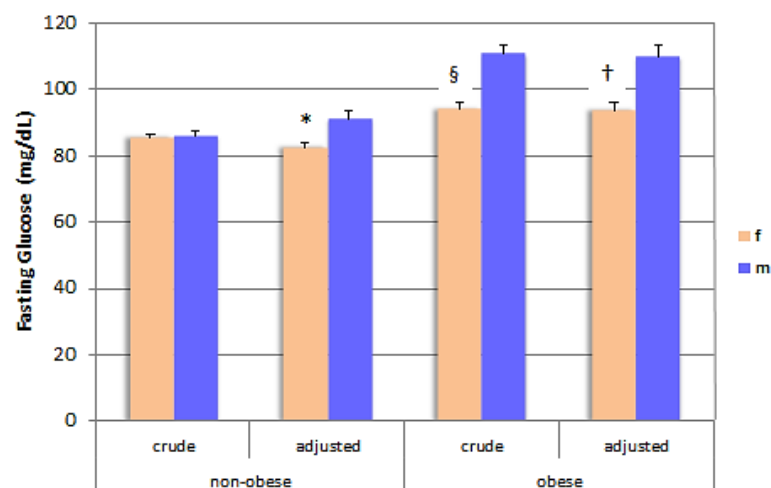


Abb. 20: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von Nüchtern glukose ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index
 (* $p < 0,05$; † $p < 0,01$; § $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer)

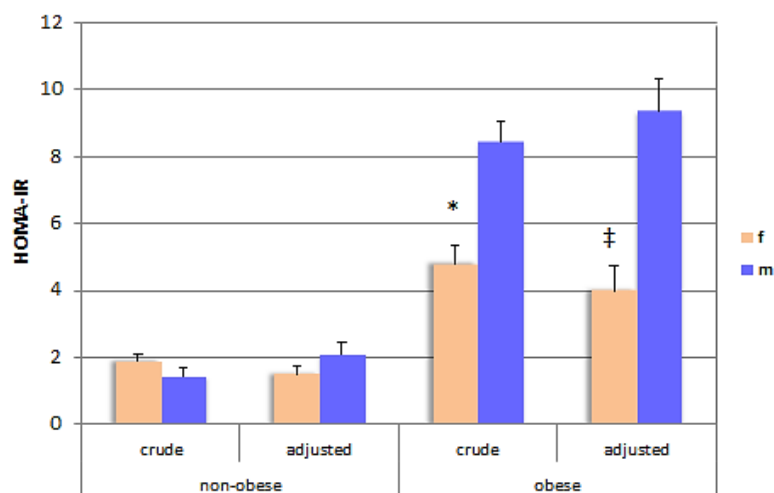


Abb. 21: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von HOMA-IR ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index
 (* $p < 0,05$; ‡ $p < 0,001$; f: Frauen; m: Männer)

Von allen drei Parametern zeigte nach der Adjustierung nur die Nüchtern glukose die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der nicht-adipösen Referenzgruppe (vgl. S. 27 Abb. 20). Die Unterschiede bei den adipösen Studienteilnehmern waren dagegen bei allen Parametern weiterhin signifikant (vgl. S. 27 Abb. 21, S. 74 Abb. 81).

Im Weiteren wurden alle Parameter einer Korrelation mit dem Fettmasse Index unterzogen. Dabei konnte eine schwache, aber hochsignifikante Korrelation festgestellt werden (vgl. S. 75 Abb. 82 - Abb. 84).

3.6 Metabolisches Syndrom

Bei der Beurteilung der Häufigkeit des Syndroms wurde zunächst keine gewichtsabhängige Trennung vorgenommen.

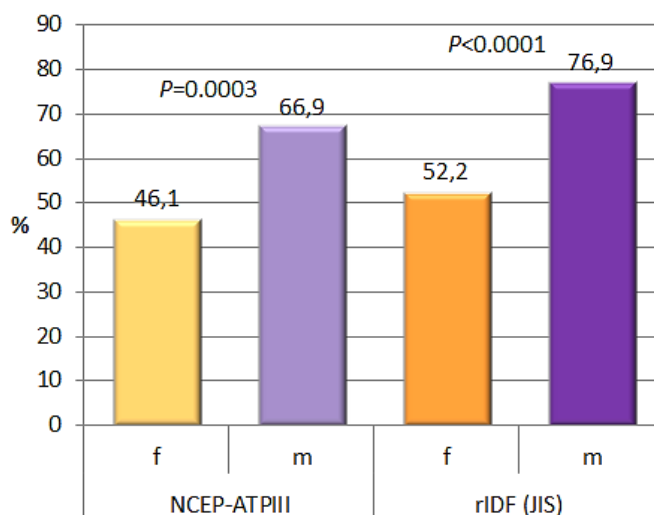


Abb. 22: Relative Häufigkeit des metabolischen Syndroms in Anlehnung an die NCEP-ATP III und die überarbeiteten IDF Kriterien aufgeteilt nach Geschlecht
(f: Frauen; m: Männer)

Mittels der oberen graphischen Darstellung werden die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Häufigkeit des metabolischen Syndroms deutlich (vgl. S. 28 Abb. 22). Unabhängig davon, ob man die NCEP-ATP III oder strengere IDF Kriterien anwendet, zeigen Männer ein signifikant häufigeres Auftreten des MetS. Dabei findet man wie erwartet höhere Prozentzahlen bei der Definition des Syndroms nach IDF Kriterien.

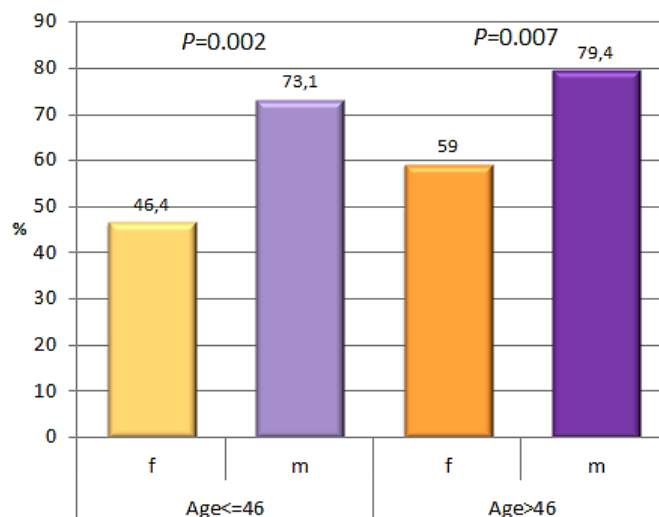


Abb. 23: Häufigkeit des metabolischen Syndroms in Anlehnung an die überarbeiteten IDF Kriterien aufgeteilt nach Geschlecht und Alter mit cut-off von 46 Jahren
(f: Frauen; m: Männer)

Auch nach Stratifizierung in prä- (Alter \leq 46 Jahre) und postmenopausale (Alter $>$ 46 Jahre) Frauen lässt sich der Gendereffekt weiterhin beobachten. Beide Geschlechter zeigen in der höheren Altersgruppe ein häufigeres Vorkommen des MetS (vgl. S. 28 Abb. 23).

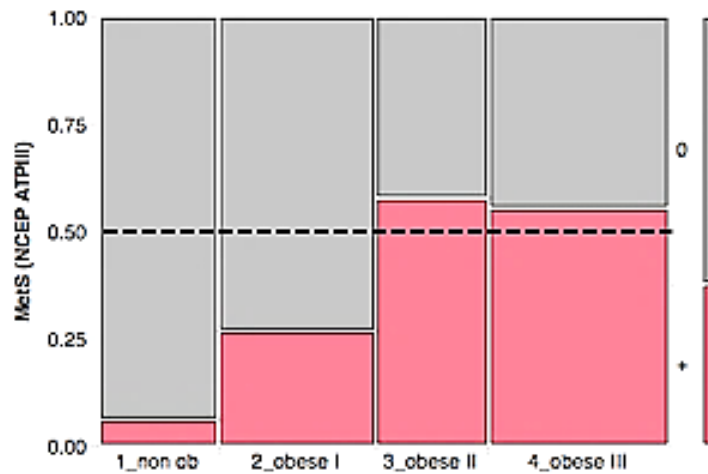


Abb. 24: Relative Häufigkeitsverteilung des metabolischen Syndroms bei Frauen in Abhängigkeit von Adipositasgrad

(1_non ob: nicht-adipöse Kontrollen; 2_obese I: Adipositas Grad I; 3_obese II: Adipositas Grad II; 4_obese III: Adipositas Grad III; rot (+): Anteil der Probanden mit MetS; grau (0): Anteil der Probanden ohne MetS)

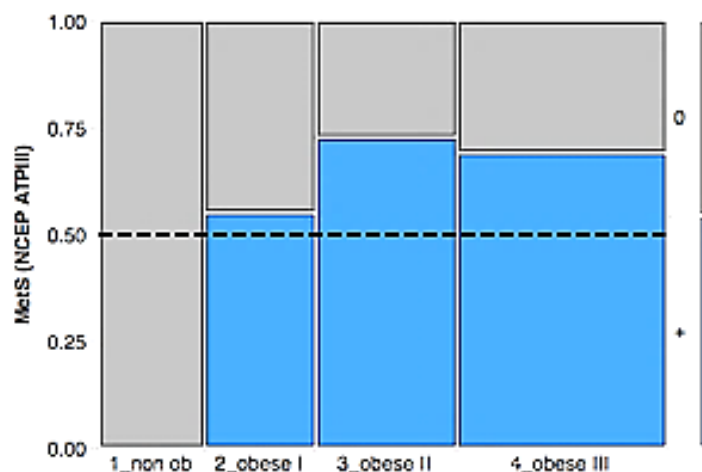


Abb. 25: Relative Häufigkeitsverteilung des metabolischen Syndroms bei Männern in Abhängigkeit von Adipositasgrad

(1_non ob: nicht-adipöse Kontrollen; 2_obese I: Adipositas Grad I; 3_obese II: Adipositas Grad II; 4_obese III: Adipositas Grad III; blau (+): Anteil der Probanden mit MetS; grau (0): Anteil der Probanden ohne MetS)

Durch die Berücksichtigung der Gewichtsklassen konnte der Zusammenhang zwischen steigendem Gewicht und dem Auftreten des metabolischen Syndroms verdeutlicht werden (vgl. S. 29 Abb. 24, Abb. 25).

Bei Männern kam das MetS bereits in der Gruppe der Probanden mit Adipositas Grad I in mehr als der Hälfte der Fälle vor, während bei Frauen das MetS vor allem erst bei Adipositas Grad II und III auftrat.

Bei schlanken Frauen wurde hingegen ein metabolisches Syndrom selten festgestellt, bei Männern kam es in unserem Kollektiv gar nicht vor.

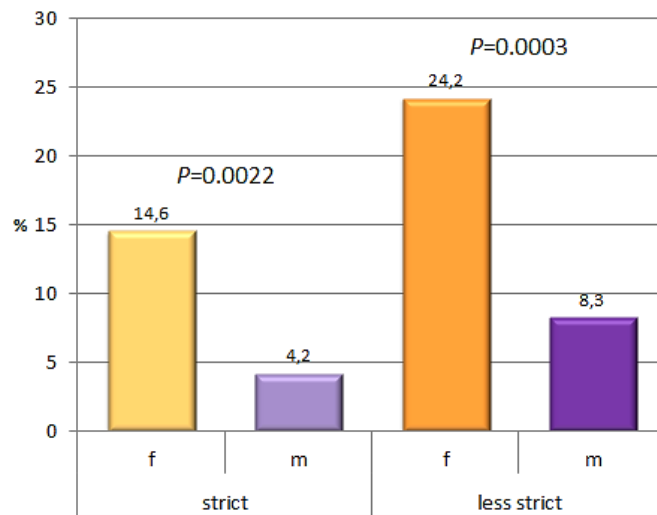


Abb. 26: Häufigkeitsverteilung gesunder Adipöser aufgeteilt nach Geschlecht und Auswahlkriterien
(strict: RR-Werte < 135/85 mmHg; less strict: RR-Werte < 140/90 mmHg; f: Frauen; m: Männer)

Die Abb. 26 stellt einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung gesunder adipöser Probanden mit einem BMI ≥ 30 kg/m² aber keinen weiteren MetS Kriterien nach NCEP-ATP III dar. Dabei wird ein signifikant häufigeres Vorkommen gesunder adipöser Frauen als Männer verdeutlicht und zwar unabhängig von den Blutdruckgrenzwerten.

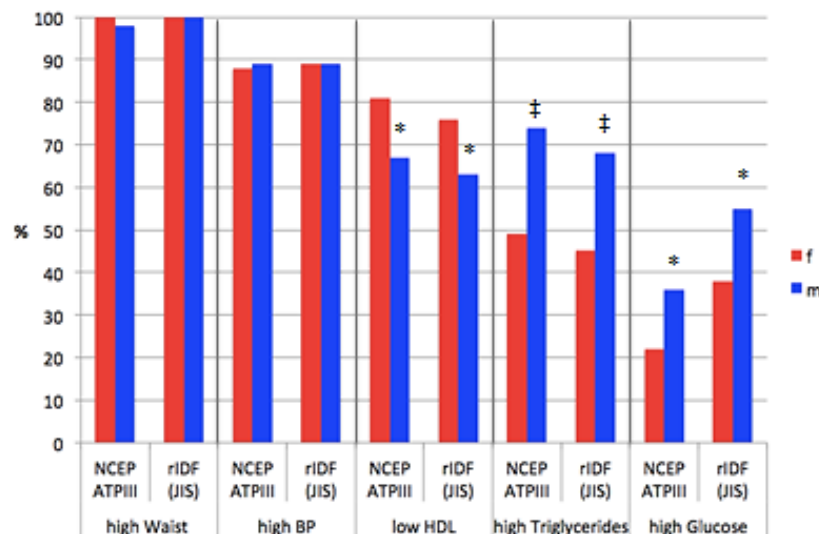


Abb. 27: Relative Häufigkeit der Komponenten des metabolischen Syndroms bei Betroffenen nach NCEP-ATP III und IDF Kriterien aufgeteilt nach Geschlecht
(* $p < 0,05$; ‡ $p < 0,001$; f: Frauen; m: Männer)

Wie aus Abb. 27 zu entnehmen ist, zeigen auch die Einzelkomponenten des metabolischen Syndroms ähnliche Ergebnisse bei der Verwendung der NCEP-ATP III und IDF Kriterien. Drei der fünf Kriterien zeigen signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede. Dazu gehört ein niedriger HDL-Cholesterinspiegel, der häufiger die Frauen betrifft und hohe Triglycerid- und Glukosewerte, die eher bei den Männern festgestellt werden. Ein großer Taillenumfang und hohe Blutdruckwerte sind dagegen gleich häufig bei beiden Geschlechtern.

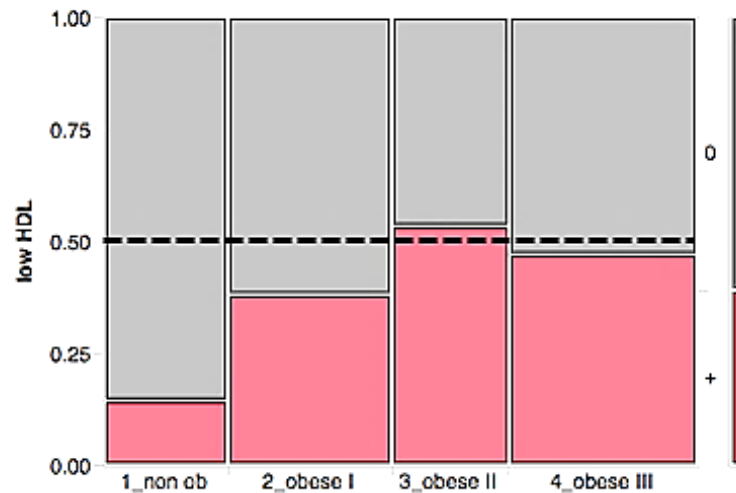


Abb. 28: Relative Häufigkeitsverteilung der niedrigen HDL-Cholesterinspiegel bei Frauen in Abhängigkeit von Adipositasgrad

(1_non ob: nicht-adipöse Kontrollen; 2_obese I: Adipositas Grad I; 3_obese II: Adipositas Grad II; 4_obese III: Adipositas Grad III; rot (+): Anteil der Probanden mit HDL-Cholesterin < 50 mg/dl; grau (0): Anteil der Probanden mit HDL-Cholesterin ≥ 50 mg/dl)

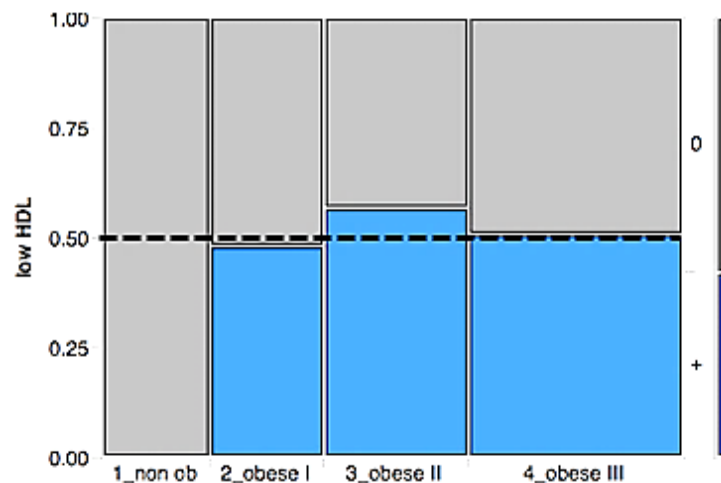


Abb. 29: Relative Häufigkeitsverteilung der niedrigen HDL-Cholesterinspiegel bei Männern in Abhängigkeit von Adipositasgrad

(1_non ob: nicht-adipöse Kontrollen; 2_obese I: Adipositas Grad I; 3_obese II: Adipositas Grad II; 4_obese III: Adipositas Grad III; blau (+): Anteil der Probanden mit HDL-Cholesterin < 40 mg/dl; grau (0): Anteil der Probanden HDL-Cholesterin ≥ 40 mg/dl)

Nach Definition werden die HDL-Cholesterinwerte unter 50 mg/dl bei Frauen und unter 40 mg/dl bei Männern als pathologisch niedrig betrachtet.

Bei der Häufigkeitsaufteilung der niedrigen HDL-Cholesterinspiegel nach Gewichtsklassen findet man Unterschiede vor allem in der nicht-adipösen Referenzgruppe. Während auch bei schlanken Frauen HDL-Werte unter 50 mg/dl beobachtet werden, werden beim männlichen Geschlecht in der entsprechenden Vergleichsgruppe HDL-Werte unter 40 mg/dl praktisch nicht festgestellt (vgl. S. 31 Abb. 28, Abb. 29). Ab einem Adipositas Grad II kommen niedrige HDL-Werte geschlechtsunabhängig bei der Hälfte der Probanden vor.

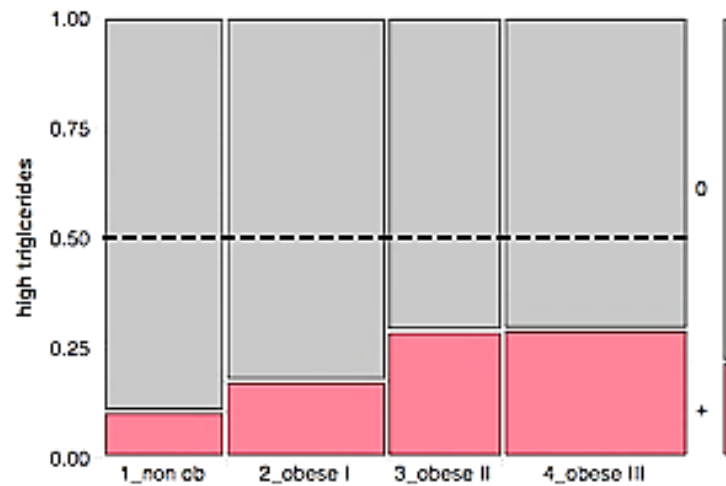


Abb. 30: Relative Häufigkeitsverteilung hoher Triglyceridwerte bei Frauen in Abhängigkeit von Adipositasgrad

(1_non ob: nicht-adipöse Kontrollen; 2_obese I: Adipositas Grad I; 3_obese II: Adipositas Grad II; 4_obese III: Adipositas Grad III; rot (+): Anteil der Probanden mit Triglyceridwerten ≥ 150 mg/dl; grau (0): Anteil der Probanden mit Triglyceridwerten < 150 mg/dl)

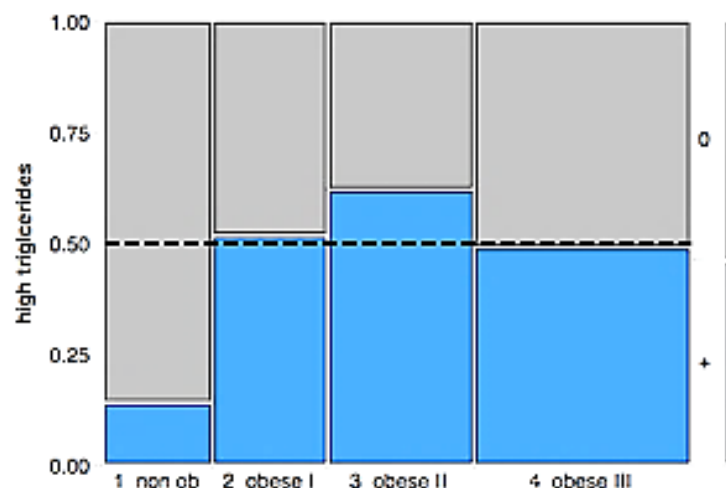


Abb. 31: Relative Häufigkeitsverteilung hoher Triglyceridwerte bei Männern in Abhängigkeit von Adipositasgrad

(1_non ob: nicht-adipöse Kontrollen; 2_obese I: Adipositas Grad I; 3_obese II: Adipositas Grad II; 4_obese III: Adipositas Grad III; blau (+): Anteil der Probanden mit Triglyceridwerten ≥ 150 mg/dl; grau (0): Anteil der Probanden mit Triglyceridwerten < 150 mg/dl)

Beim Vergleich erhöhter Triglyceridwerte stellt sich heraus, dass diese bei adipösen Männern jedes Adipositasgrades häufiger vorkommen (vgl. S. 32 Abb. 31), als das bei Frauen der Fall ist (vgl. S. 32 Abb. 30). Dabei werden bei Männern die pathologischen Werte früher, d.h. in einem hohen Prozentsatz bereits bei einem Adipositas Grad I erreicht.

Bei Frauen lässt sich ein stufenweiser Anstieg in der Häufigkeit erhöhter Triglyceride feststellen. Dabei überschreitet die Häufigkeit kaum 25% pro Adipositasklasse. In der Referenzgruppe kommen die Werte ab 150 mg/dl bei beiden Geschlechtern eher selten vor.

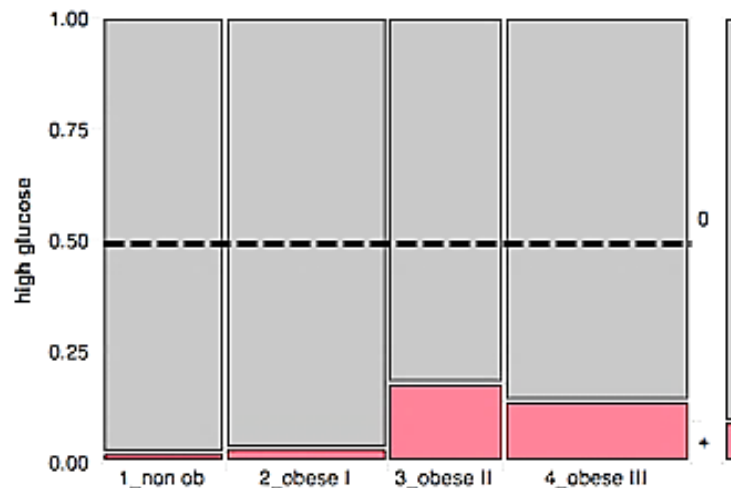


Abb. 32: Relative Häufigkeitsverteilung hoher Nüchtern glukosewerte bei Frauen in Abhängigkeit von Adipositasgrad

(1_non ob: nicht-adipöse Kontrollen; 2_obese I: Adipositas Grad I; 3_obese II: Adipositas Grad II; 4_obese III: Adipositas Grad III; rot (+): Anteil der Probanden mit Nüchtern glukosewerten ≥ 110 mg/dl; grau (0): Anteil der Probanden mit Nüchtern glukosewerten < 110 mg/dl)

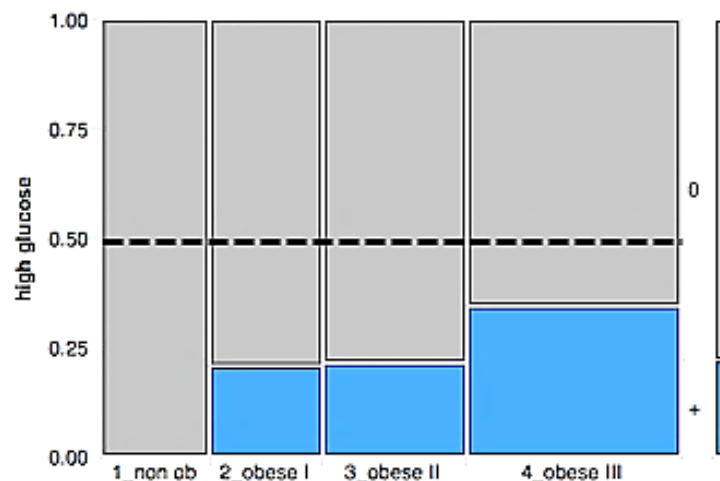


Abb. 33: Relative Häufigkeitsverteilung hoher Nüchtern glukosewerte bei Männern in Abhängigkeit von Adipositasgrad

(1_non ob: nicht-adipöse Kontrollen; 2_obese I: Adipositas Grad I; 3_obese II: Adipositas Grad II; 4_obese III: Adipositas Grad III; blau (+): Anteil der Probanden mit Nüchtern glukosewerten ≥ 110 mg/dl; grau (0): Anteil der Probanden mit Nüchtern glukosewerten < 110 mg/dl)

Auffällig ist der Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens erhöhter Glukosewerte bei beiden Geschlechtern. Glukosewerte über 110 mg/dl kommen bei den Frauen bis einschließlich Adipositas Grad I selten vor. Mit zunehmendem Adipositas Schweregrad nimmt bei den Frauen die Häufigkeit erhöhter Nüchtern glukosewerte auf ca. 20% zu (vgl. S. 33 Abb. 32).

Beim männlichen Geschlecht zeigen sich erhöhte Werte bei allen Adipositasgraden deutlich häufiger als beim weiblichen Geschlecht. Auch hier findet sich ein eindeutiger Zusammenhang mit dem Adipositas Schweregrad und die Häufigkeit pathologischer Nüchtern glukosewerte übersteigt bereits ab einem BMI ≥ 40 kg/m² die 25% Werte deutlich (vgl. S. 33 Abb. 33).

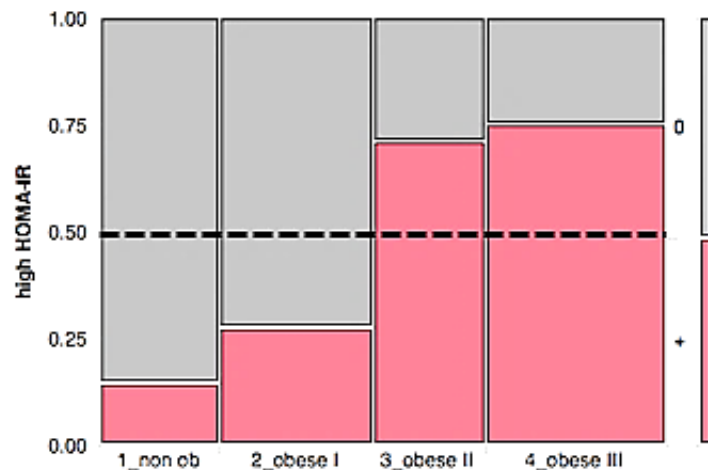


Abb. 34: Relative Häufigkeitsverteilung hoher HOMA-IR Werte bei Frauen in Abhängigkeit von Adipositasgrad

(1_non ob: nicht-adipöse Kontrollen; 2_obese I: Adipositas Grad I; 3_obese II: Adipositas Grad II; 4_obese III: Adipositas Grad III; rot (+): Anteil der Probanden mit HOMA-IR Werten > 2,5; grau (0): Anteil der Probanden mit HOMA-IR Werten ≤ 2,5)

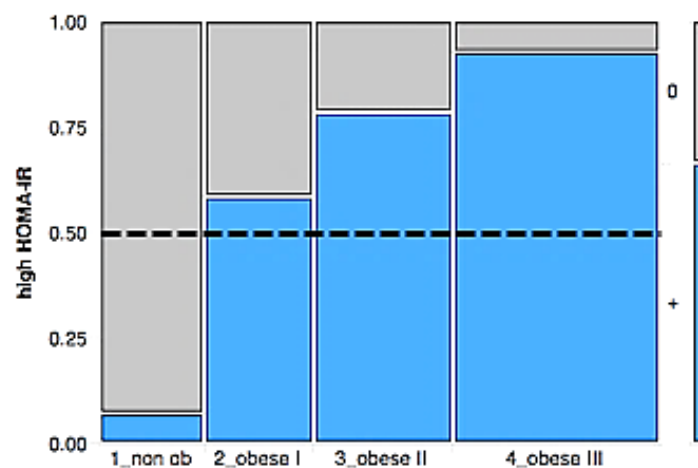


Abb. 35: Relative Häufigkeitsverteilung hoher HOMA-IR Werte bei Männern in Abhängigkeit von Adipositasgrad

(1_non ob: nicht-adipöse Kontrollen; 2_obese I: Adipositas Grad I; 3_obese II: Adipositas Grad II; 4_obese III: Adipositas Grad III; blau (+): Anteil der Probanden mit HOMA-IR Werten > 2,5; grau (0): Anteil der Probanden mit HOMA-IR Werten ≤ 2,5)

Entsprechend war beim männlichen Geschlecht eine Insulinresistenz (HOMA-IR > 2,5) deutlich häufiger zu beobachten; insbesondere bei Adipositas Grad I zeigte sich ein deutlicher Genderunterschied (vgl. S. 34 Abb. 34, Abb. 35).

3.7 Adipozytokine, Marker der Inflammation und der endothelialen Dysfunktion

Im Folgenden werden die Ergebnisse einer Reihe von Adipokinen und Entzündungsmarkern dargestellt.

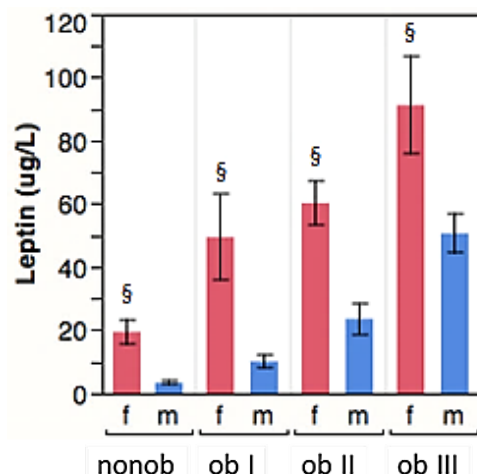


Abb. 36: Geschlechtsspezifische Analyse von Leptin

(§ $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

Leptin zeigte hochsignifikante geschlechtsspezifische Unterschiede mit deutlich höheren Werten bei den Frauen als bei den Männern sowohl in der nicht-adipösen Referenzgruppe als auch im adipösen Studienkollektiv (vgl. S. 35 Abb. 36).

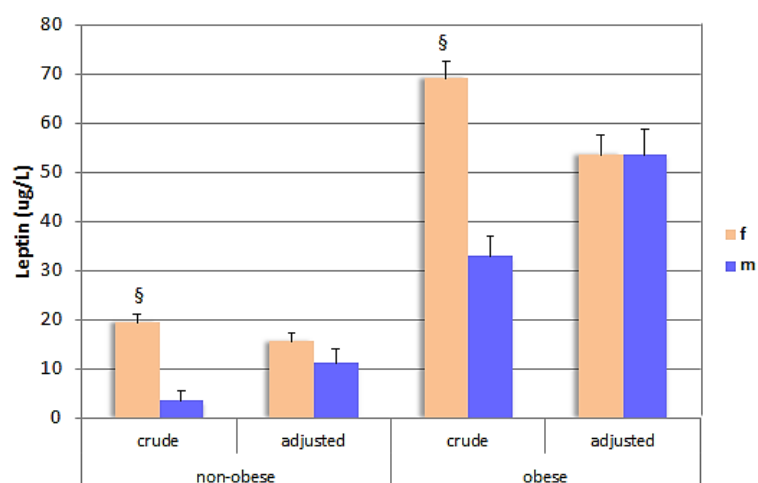


Abb. 37: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von Leptin ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index

(§ $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer)

Nach Adjustierung für Alter, Größe und Körperkomposition wurden die ausgeprägten Unterschiede komplett aufgehoben, so dass man keinen Geschlechtseffekt mehr erkennen konnte (vgl. S. 35 Abb. 37).

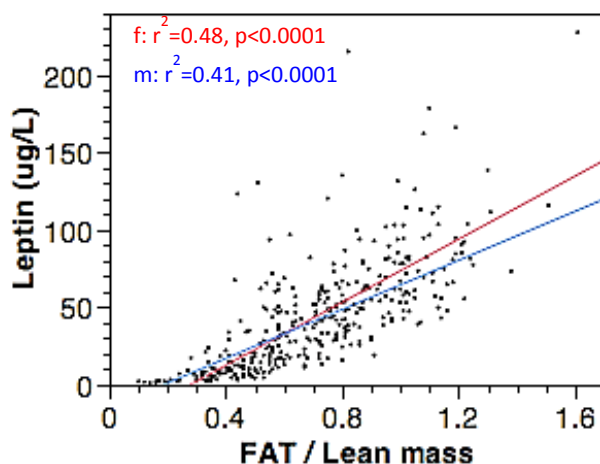


Abb. 38: Korrelation zwischen Leptin und Fettmasse/fettfreie Masse Index aufgeteilt nach Geschlecht
(f: Frauen, m: Männer)

Bei der Korrelationsprüfung zwischen Leptin und der Fettleibigkeit war eine mittelstarke, aber hochsignifikante Korrelation festzustellen, so dass Leptinspiegel ein Maß für die Adipositas zu sein scheint (vgl. S. 36 Abb. 38).

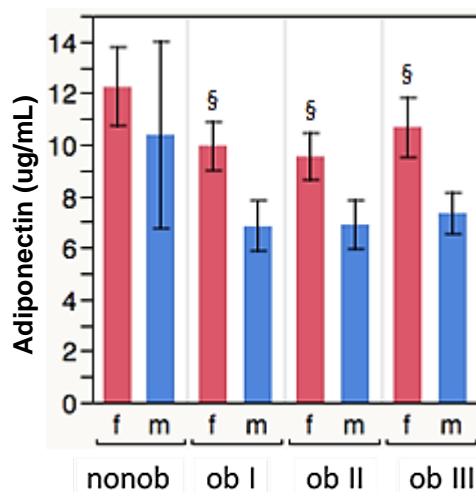


Abb. 39: Geschlechtsspezifische Analyse von Adiponektin

(§ $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

Die Prüfung von Adiponektin auf die Geschlechtsspezifität ergab signifikante Unterschiede bei Adipösen aller Schweregrade. Dabei fielen deutlich höhere Werte beim weiblichen Geschlecht auf (vgl. S. 36 Abb. 39).

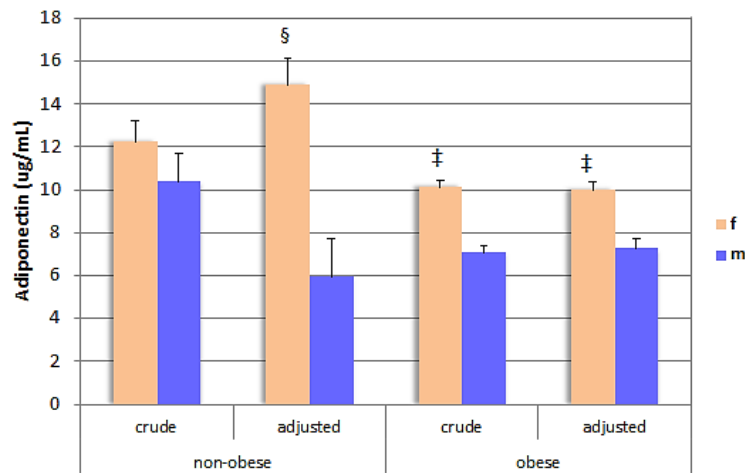


Abb. 40: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von Adiponektin ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index
 († $p < 0,001$; § $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer)

Auch bei den nicht-adipösen Probanden kam nach der Adjustierung ein Geschlechtsunterschied zum Vorschein. Die zuvor festgestellten Unterschiede im adipösen Studienkollektiv konnten auch nach Adjustierung bestätigt werden (vgl. S. 37 Abb. 40). Somit zeigte sich anders als beim Leptin ein signifikanter Gendereffekt für das Adiponektin, und zwar unabhängig von der Körperkomposition.

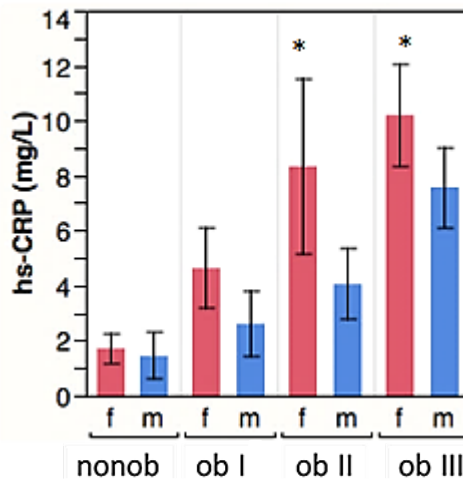


Abb. 41: Geschlechtsspezifische Analyse von CRP

(* $p < 0,05$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

Bei der Untersuchung des hochsensitiven CRP's konnten signifikante Unterschiede bei Adipösen von Grad II und III festgestellt werden (vgl. S. 37 Abb. 41).

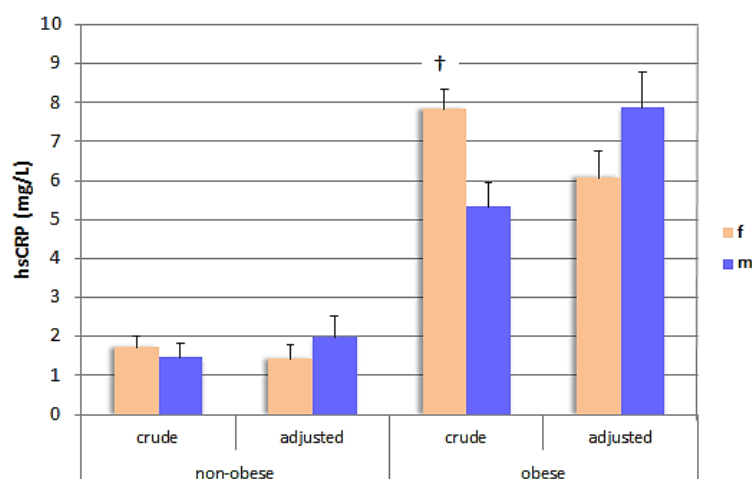


Abb. 42: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von CRP ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index
(† $p < 0,01$; f: Frauen; m: Männer)

Durch die Adjustierung konnte die Annahme der Geschlechtsspezifität des Parameters bei Adipösen und Vorhandensein der höheren Werte beim weiblichen Geschlecht nicht bestätigt werden. Es wurden weder in der nicht-adipösen Referenzgruppe noch bei den adipösen Studienteilnehmern signifikante Unterschiede gesehen (vgl. S. 38 Abb. 42).

	non-obese			obese		P Value non- vs. obese	
	female	male		female	male		
Serotonin ($\mu\text{g/L}$)	116 \pm 57	96 \pm 54	n.s.	104 \pm 71	88 \pm 37	0.027	n.s.
FABP4 (ng/mL)	22 \pm 13	17 \pm 9	n.s.	39 \pm 15	43 \pm 16	n.s.	0.0001
Activin A (pg/mL)	303 \pm 15	296 \pm 21	n.s.	358 \pm 123	366 \pm 128	n.s.	0.0005
TNF α (pg/mL)	8.7 \pm 2.9	9.7 \pm 4.5	n.s.	9.2 \pm 3.6	10.1 \pm 3.9	0.049	n.s.
Resistin (pg/mL)	5.7 \pm 3.1	6.0 \pm 2.5	n.s.	7.2 \pm 5.0	6.1 \pm 3.9	0.048	n.s.
IL6 (pg/mL)	3.6 \pm 1.6	2.9 \pm 0.5	n.s.	4.5 \pm 3.5	4.4 \pm 2.0	n.s.	n.s.
sCD40L (pg/mL)	7.2 \pm 2.2	8.9 \pm 3.7	0.016	7.9 \pm 3.0	7.8 \pm 3.5	n.s.	n.s.
MMP9 (pg/mL)	484 \pm 206	583 \pm 271	n.s.	635 \pm 330	623 \pm 299	n.s.	0.006
oxLDL (U/L)	51 \pm 20	48 \pm 19	n.s.	56 \pm 23	58 \pm 27	n.s.	0.023
E-Selectin (pg/L)	33 \pm 14	39 \pm 14	n.s.	43 \pm 24	50 \pm 23	0.016	0.0001
sICAM (ng/mL)	216 \pm 74	206 \pm 61	n.s.	244 \pm 84	256 \pm 97	n.s.	0.002
sVCAM (ng/mL)	678 \pm 204	711 \pm 289	n.s.	614 \pm 177	649 \pm 280	n.s.	0.037
MBL (ng/mL)	1140 \pm 983	1274 \pm 999	n.s.	1310 \pm 1085	1500 \pm 751	n.s.	n.s.
GDF-15 (pg/mL)	521 \pm 176	447 \pm 146	n.s.	616 \pm 404	733 \pm 408	0.016	0.0005
Homocystein ($\mu\text{mol/L}$)	9.5 \pm 2.3	11.0 \pm 2.4	0.006	10.1 \pm 3.0	12.0 \pm 5.8	0.0002	n.s.

Tabelle 7: Geschlechts- und gewichtsspezifischer Vergleich der Adipozytokine, Marker der Inflammation und der endothelialen Dysfunktion

Einige weitere Adipozytokine und Blutmarker sind in der Tabelle 7 dargestellt. Aus dieser Tabelle ist zu entnehmen, dass die geschlechtsspezifischen Unterschiede sowohl bei Schlanken als auch bei Adipösen nur bei Homocystein vorhanden sind. Dabei besteht kein gewichtsspezifischer Unterschied zwischen diesen Gruppen.

Im Vergleich dazu zeigen sich Unterschiede bei den Biomarkern wie FABP 4, Activin A, MMP 9, LDL-Cholesterin, ICAM, VCAM nur zwischen adipösen und nicht-adipösen Probanden, jedoch ohne Geschlechtereffekt.

Eine Reihe von Parametern lässt Differenzen nur in der Referenzgruppe erfassen, wie z.B. CD 40 oder ausschließlich im Studienkollektiv wie z.B. Serotonin, TNF alfa und Resistin. Bei Selectin und GDF 15 lassen sich Ungleichheiten in der Gruppe mit Adipösen Teilnehmern und zwischen den Gruppen erkennen.

3.8 Kardiale Geometrie und Funktion

In diesem Abschnitt werden zahlreiche Untersuchungsergebnisse der kardialen Geometrie und Funktion näher beschrieben.

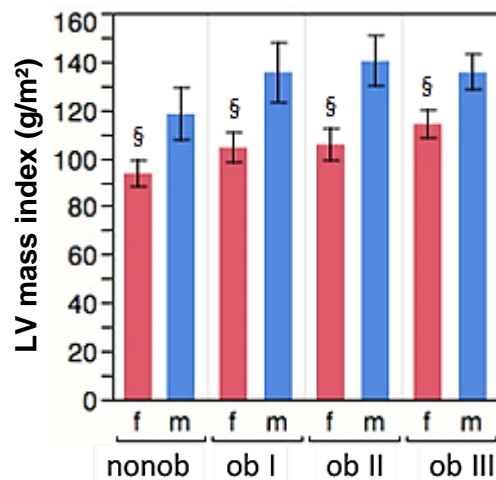


Abb. 43: Geschlechtsspezifische Analyse von LV mass index

(§ $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

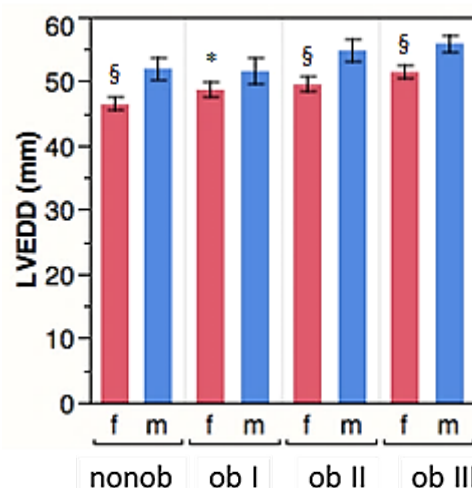


Abb. 44: Geschlechtsspezifische Analyse von LVEDD

(* $p < 0,05$; § $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

Bei der Betrachtung von LV mass Index, LVEDD und Parametern wie Aortenwurzeldurchmesser, Septumdicke, posteriore Wanddicke, LVESD findet man signifikant höhere Werte beim männlichen Geschlecht sowohl bei den schlanken als auch bei den adipösen Probanden aller Adipositas Schweregrade (vgl. S. 39 Abb. 43, Abb. 44, S. 76 Abb. 85 - Abb. 88).

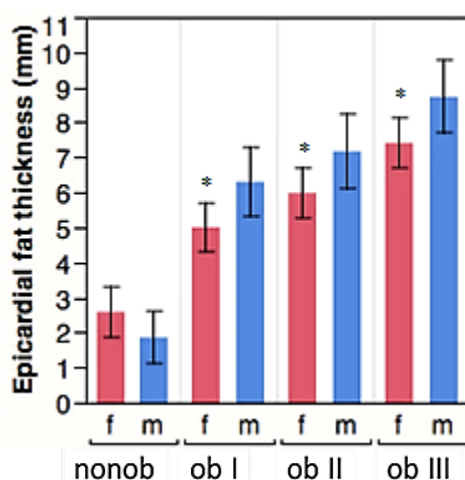


Abb. 45: Geschlechtsspezifische Analyse der epikardialen Fettdicke

(* $p < 0,05$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

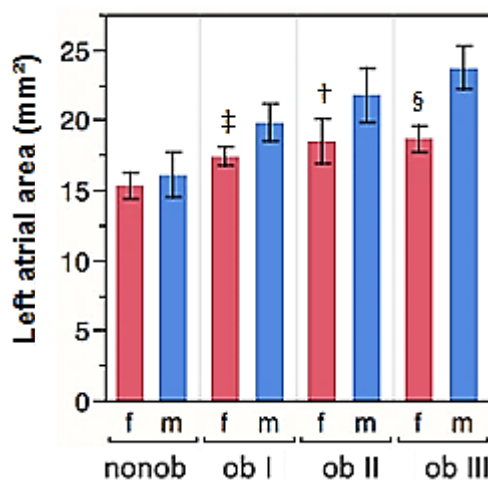


Abb. 46: Geschlechtsspezifische Analyse der Fläche des linken Vorhofes

(† $p < 0,01$; ‡ $p < 0,001$; § $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

Im Vergleich dazu betreffen die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der epikardialen Fettdicke und in der Fläche des linken Vorhofes nur die übergewichtigen Studienteilnehmer, dafür aber aller Adipositas Schweregrade (vgl. S. 40 Abb. 45, Abb. 46).

Gleichbleibend ist dabei der Vorrang des männlichen Geschlechtes gegenüber dem Weiblichen.

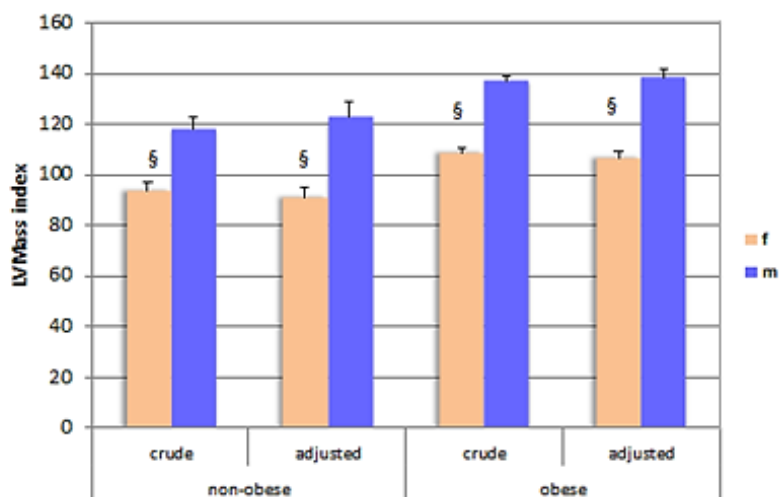


Abb. 47: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von LV mass index ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index
 (§ $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer)

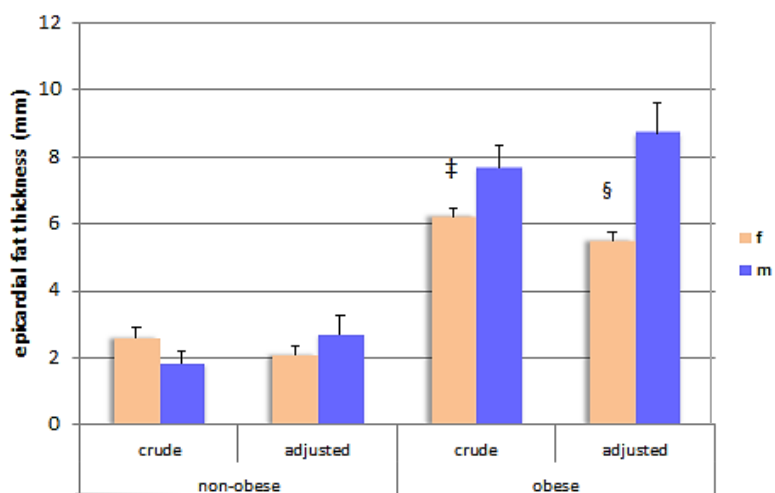


Abb. 48: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede in der epikardialen Fettdicke ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index
 (‡ $p < 0,001$; § $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer)

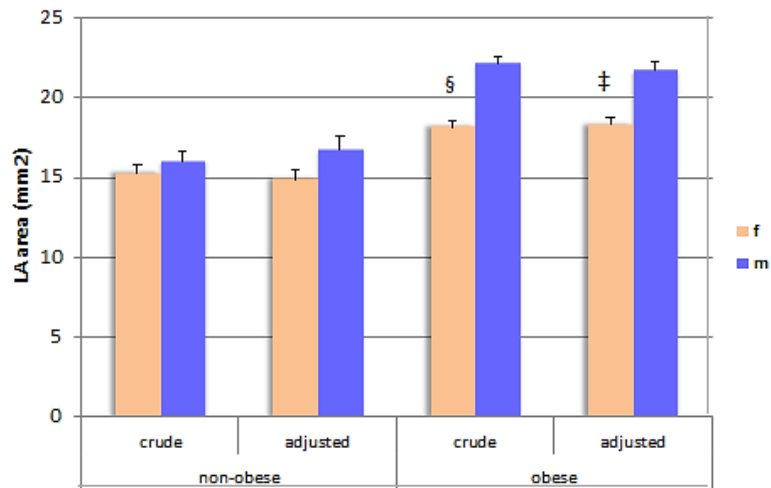


Abb. 49: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Fläche des linken Vorhofes ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index
 (* $p < 0,001$; § $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer)

Durch die Adjustierung von Parametern wie LV mass index, epikardialer Fettdicke und Fläche des linken Vorhofes kam es zu keiner Änderung der vorher festgestellten geschlechtsspezifischen Unterschiede (vgl. S. 41 Abb. 47, Abb. 48, S. 42 Abb. 49).

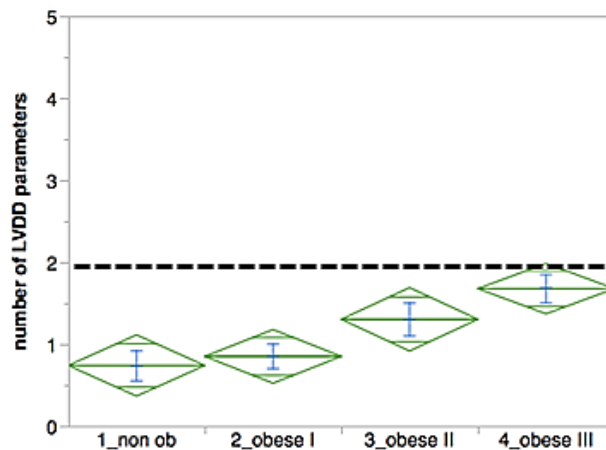


Abb. 50: Darstellung der kardialen diastolischen Dysfunktion bei Frauen anhand der Anzahl der vorhandenen Komponenten in Abhängigkeit von Gewicht

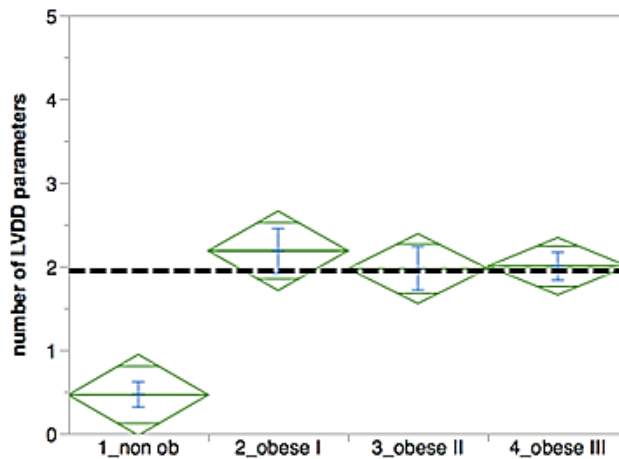


Abb. 51: Darstellung der kardialen diastolischen Dysfunktion bei Männern anhand der Anzahl der vorhandenen Komponenten in Abhängigkeit von Gewicht

Wie die oben gezeigten Abbildungen demonstrieren, steigt die Anzahl verschiedener Messparameter der kardialen diastolischen Dysfunktion bei den Frauen mit zunehmendem Gewicht an (vgl. S. 42 Abb. 50).

Beim männlichen Geschlecht wurde das Auftreten von durchschnittlich mindestens zwei Parametern der diastolischen Dysfunktion bereits früher beobachtet, nämlich schon ab einem Adipositas Grad I. Mit zunehmender Adipositas kam es bei den Männern zu keiner weiteren Zunahme der Anzahl an diastolischen Dysfunktionsparametern (vgl. S. 42 Abb. 51).

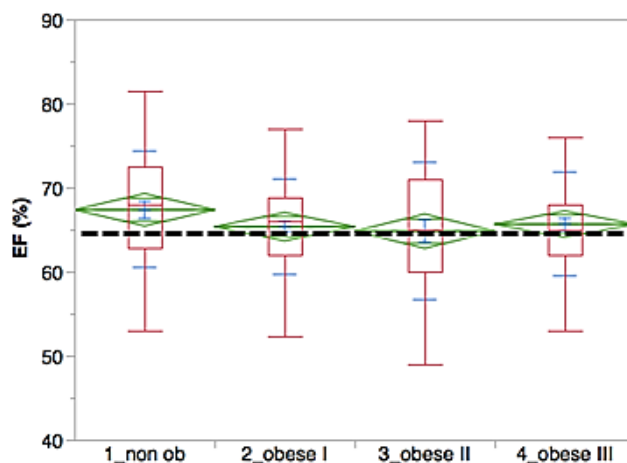


Abb. 52: Darstellung der kardialen systolischen Dysfunktion bei Frauen anhand der Ejektionsfraktion in Abhängigkeit von Gewicht

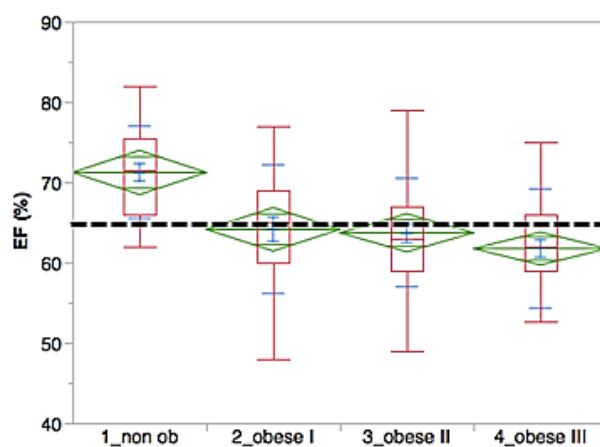


Abb. 53: Darstellung der kardialen systolischen Dysfunktion bei Männern anhand der Ejektionsfraktion in Abhängigkeit von Gewicht

Die Ejektionsfraktion (EF) der Frauen zeigt keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zum männlichen Geschlecht. Sie ist gewichtsunabhängig und lag im Kollektiv im Normbereich (vgl. S. 43 Abb. 52).

Beim männlichen Geschlecht hingegen zeigt sich tendentiell eine Abnahme der Ejektionsfraktion mit zunehmendem Gewicht, wobei die Unterschiede zwischen den Gruppen und zwischen Normgewichtigen und Adipösen in unserem Kollektiv nicht signifikant waren (vgl. S. 43 Abb. 53).

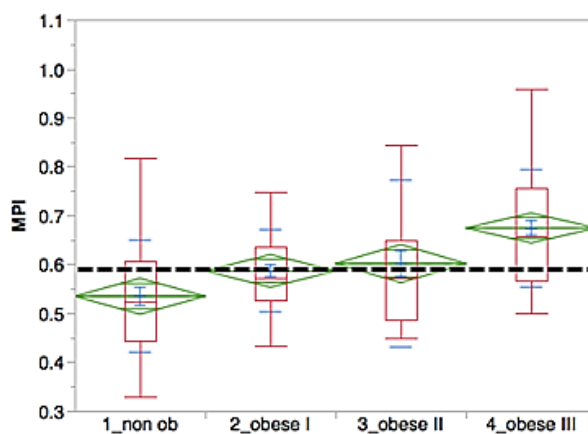


Abb. 54: Darstellung von MPI bei Frauen in Abhängigkeit von Gewicht

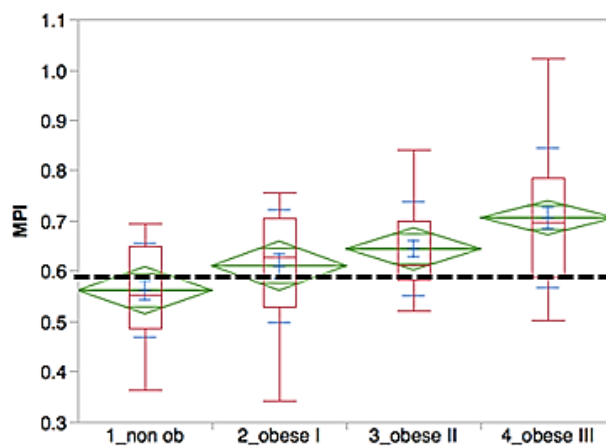


Abb. 55: Darstellung von MPI bei Männern in Abhängigkeit von Gewicht

Die Ergebnisse der Auswertung vom myocardial performance index (MPI) sind bei beiden Geschlechtern sehr ähnlich (vgl. S. 44 Abb. 54, Abb. 55). Es besteht ein Anstieg des Parameters mit dem steigenden Gewicht und eine signifikante Differenz zwischen den Adipösen des zweiten und dritten Grades, so dass man von einer Gewichtsabhängigkeit des Parameters ausgehen kann.

4 Diskussion

Angesichts der steigenden Adipositasprävalenz ist das metabolische Syndrom auch aufgrund seiner kardiovaskulären Begleiterkrankungen von sozio-ökonomischer Bedeutung [15, 19, 40–43]. Obwohl hiervon beide Geschlechter betroffen sind, gibt es wenige größere Kohortenanalysen, welche die morbide Adipositas und das MetS geschlechtsspezifisch analysieren [44].

Demensprechend war das Ziel der vorliegenden Arbeit phänotypische Parameter der Adipositas und kardiometabolische Risikofaktoren in einem Hochrisikokollektiv adipöser Probanden, bestehend aus den Teilnehmern der Regensburger „Weight Loss Studie“, geschlechtsspezifisch zu untersuchen. Besondere Berücksichtigung fand dabei die von Natur aus unterschiedliche Körperkomposition bei Männern und Frauen mit bekannt vermehrter Fettmasse bei Frauen. Da viele kardiometabolische Parameter, insbesondere die Adipozytokine, vom Fettgewebe abhängen bzw. im Fettgewebe produziert werden, wurden alle untersuchten Parameter neben Alter und Körpergröße auch für die Körperkomposition adjustiert.

Es wurden insgesamt 180 adipöse Frauen und 121 adipöse Männer untersucht. Bei gleichem BMI wiesen Frauen einen höheren Fettmassenanteil als Männer auf. Dies war unabhängig von der Körperkomposition, betraf also sowohl Frauen aller Adipositas Schweregrade als auch gesunde normalgewichtige Probandinnen aus der Kontrollgruppe.

Im Vergleich zu den Frauen, die einen höheren Körperfettanteil haben, konnte bei den Männern ein signifikant höherer Anteil an fettfreier Masse bestätigt werden [40], der sich analog zur Fettmasse gewichtsunabhängig auch bei schlanken Kontrollpersonen zeigte.

In unserem Kollektiv konnte außer dem bereits erwähnten physiologisch höheren Körperfettanteil bei Frauen auch das unterschiedliche Fettverteilungsmuster beider Geschlechter bestätigt werden. Frauen entwickeln bekanntermaßen häufiger eine periphere Adipositas, während Männer für eine zentrale Fetteinlagerung anfällig sind [40, 41, 45].

Diese zentrale viszerale Adipositas steht mit einer Reihe metabolischer Stoffwechselveränderungen in Verbindung wie einer gestörten Glukosetoleranz, verminderten Insulinsensitivität und ungünstigen Lipidspiegeln, die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse und D.m. II darstellen. Vor diesem Hintergrund dienen die Bestimmungen von Taillenumfang und WHR der Abschätzung der abdominalen Adipositas und der damit verbundenen kardiovaskulären Risiken und erhöhten Mortalität und sind im Vergleich zum BMI diesbezüglich bessere Prädiktoren [46–48].

Hinsichtlich des Taillenumfanges und der WHR konnten in unserem Kollektiv unabhängig von der Körperkomposition höhere Werte bei Männern festgestellt werden.

Der BMI als eine Messgröße des Körperfettanteils zeigte bei der Auswertung eine positive Korrelation mit dem Taillenumfang.

Wie zuvor erwähnt, geht eine gesteigerte viszerale Fettmasse mit metabolischen Alterationen einher [41]. Das Fettgewebe, insbesondere das viszerale Fett dient nicht nur als Speicherorgan, sondern nimmt die Funktion eines endokrinen Organs ein. Zu seinen vielfältigen Aufgaben zählt die Regulierung der Energiehomöostase, Insulinsensitivität, endokriner und reproduktiver Systeme, inflammatorischer Prozesse [49]. Im Fall der viszeralen Adipositas kommt es zur Adipozytendysfunktion mit Freisetzung von Adipokinen und bioaktiven Mediatoren, was die Entstehung und Entwicklung von MetS begünstigt [41, 50].

Während schlanke Probanden vom metabolischen Syndrom nicht betroffen waren, zeigte sich das MetS bei schwerer Adipositas in unserem Kollektiv geschlechtsunabhängig hochprävalent. Hierbei waren die Studienteilnehmer des II. und III. Adipositasgrades am häufigsten betroffen. Lediglich bei Adipösen des I. Grades konnte ein Geschlechtsunterschied mit häufigerer Prävalenz bei Männern verzeichnet werden. Eine mögliche Erklärung dafür könnte die geringere Neigung des weiblichen Geschlechtes zur zentralen Fetteinlagerung sein [51].

Die Prävalenz des MetS ist nach Definition und Bevölkerungsgruppe unterschiedlich [13]. Hierbei spielen neben den Definitionskriterien Alter, Geschlecht, Ethnizität der Studienteilnehmer eine Rolle. In der vorliegenden Arbeit wurde die MetS Prävalenz nach NCEP-ATP III und den strengeren IDF Kriterien verglichen. Unabhängig von der Definition trat das MetS bei Männern häufiger auf [41].

Die bereits in mehreren Studien beschriebene Altersabhängigkeit des MetS konnte in unserem Kollektiv bestätigt werden [10–13]. Allerdings ist allgemein die Tendenz zu beobachten, dass das MetS zunehmend in jüngerem Alter auftritt [52]. Von der steigenden MetS Prävalenz sind nicht nur westliche Länder, sondern auch die Länder Lateinamerikas, Südostasiens, des nahen und mittleren Ostens und südlich der Sahelzone betroffen [9, 53].

Untersucht man die einzelnen Komponenten des MetS, finden sich geschlechtsspezifische Unterschiede in Hinsicht auf HDL-Cholesterin, Triglycerid- und Glukosespiegel. Niedrige HDL-Cholesterinspiegel zeigten sich öfter bei Frauen mit MetS als bei Männern [54], was eventuell durch den geschlechtsspezifischen cut-off Wert teilweise erklärbar ist. Eine umgekehrte Geschlechtsverteilung registrierte man zudem bei zwei anderen Parametern: Hypertriglyceridämie und Hyperglykämie. Diese waren stärker durch das männliche Geschlecht vertreten.

Die übrigen Komponenten des MetS: ein großer Taillenumfang und hoher Blutdruck waren bei beiden Geschlechtern mit MetS gleich oft zu finden und stellten die häufigsten Parameter des Syndroms dar, gefolgt von niedrigen HDL-, hohen Triglycerid- und Glukosespiegeln.

Wie oben beschrieben, zeichnete sich das MetS durch eine höhere Prävalenz beim männlichen Geschlecht aus. Im Gegensatz dazu war die untersuchte Gruppe gesunder Adipöser zum größten Teil weiblich. Das Untersuchungsergebnis kann mit einer vorteilhafteren Fettverteilung der Frauen in Zusammenhang gebracht werden, da sie im Vergleich zu den Männern eine geringere Neigung zur Akkumulation vom Viszeralfett haben, welches sich begünstigend auf die frühe Entwicklung von Insulinresistenz, Dyslipidämie und Hypertonie auswirken kann [49].

Auch der erhöhte Spiegel der freien Fettsäuren und abweichende Adipokinwerte können zur Entstehung von Insulinresistenz und MetS beitragen [41, 49, 55]. Es wird vermutet, dass Insulinresistenz eine vorrangige Rolle in der Verbindung verschiedener Komponenten des MetS hat und einen wichtigen Bestandteil des Syndroms darstellt [56].

Die Auswertungen haben gezeigt, dass adipöse Männer im Vergleich zu den Frauen eine ausgeprägtere Insulinresistenz haben. Dabei steigen die HOMA Indexwerte bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Gewicht an und erreichen ihr Maximum bei Adipösen des dritten Grades. Das bestätigt die Assoziation des Viszeralfettes mit Insulinresistenz, die in kürzlich publizierter Arbeit von Lee JA et al. (2016) auch bei Jugendlichen beschrieben wurde [57].

Überdies zeigten adipöse Männer eine stärkere Anfälligkeit für hohe Nüchtern glukose und Nüchterninsulinpiegel als adipöse Frauen. Dabei konnte man die geschlechtsspezifischen Unterschiede in Bezug auf Nüchtern glukose auch bei schlanken Männern feststellen, was insbesondere nach Adjustierung für Alter, Größe und Fettmasse/fettfreie Masse Index sichtbar wurde.

Wiederholt wurde der Zusammenhang zwischen Adipositas und Diabetes Entstehungsrisiko sowohl in Querschnittstudien [58] als auch in prospektiven Studien festgestellt [59]. Das Risiko für Diabetes bei Erwachsenen steigt kontinuierlich mit der zunehmenden Adipositas und sinkt entsprechend mit dem Gewichtsverlust [46]. Diese Erkenntnis wurde eindrucksvoll von Yang XY et al. (2016) demonstriert. In seiner Studie wurde der Einfluss von BMI, Taillenumfang und Taillen/Hüftverhältnis auf die Entstehung von Typ 2 Diabetes bei 11,643 Probanden in einem Zeitraum von 6,01 Jahren untersucht. Dabei betrug das Risiko für Diabetesentwicklung dargestellt mittels Hazard Rate (HR) (95% KI) in der Gruppe mit übergewichtigen Probanden 2.05 (1.62-2.59), adipösen Probanden 3.01 (2.33-3.90), Personen mit einem vergrößerten Taillenumfang 2.34 (1.89-2.90) sowie einem vergrößerten Taillen/Hüftverhältnis 2.88 (2.21-3.74) signifikant höher, als in der Kontrollgruppe mit normalen Messwerten. Am höchsten war das Diabetesrisiko mit einem HR (95% KI) von 3,32 (2,50-4,40) bei Personen, bei denen alle drei Parameter außer dem Normbereich lagen [60].

Das Risiko der Diabetesentstehung zeigte sich allerdings reversibel und konnte durch die Normalisierung von Taillenumfang und/oder Taillen/Hüftverhältnis gesenkt werden [60].

Dennoch soll die Erkrankung angesichts möglicher Komplikationen nicht unterschätzt werden. Interessanterweise führt Typ 2 Diabetes zu verhältnismäßig größerem Anstieg von kardiovaskulärem Risiko mit nachfolgenden Komplikationen bei an Diabetes erkrankten Frauen als Männern, was in vielen Studien mehrmals demonstriert werden konnte [61–64]. Laut den Untersuchungen von Lundberg V. et al. (1997) weisen weibliche Diabetikerinnen ein 7-fach und männliche Diabetiker ein 4-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko nach einem Myokardinfarkt [65]. Diese Beobachtung bestätigten Pan W-H. et al. (1986) in einem Kollektiv der Chicago Heart Association Detection Project, bestehend aus 11.220 Männern und 8.030 Frauen. Dabei zeigten Frauen mit Diabetes sowie mit einer asymptomatischen Hyperglykämie ein höheres relatives Mortalitätsrisiko nach einer KHK als Männer [66].

Aber nicht nur ein manifester Diabetes, sondern auch das MetS ist mit einer hohen Prävalenz an kardiovaskulären Ereignissen wie KHK, Myokardinfarkt, Apoplex und Herzinsuffizienz assoziiert [15, 19, 40–43]. Man vermutet, dass die Geschlechtsunterschiede in der Pathophysiologie vom MetS zu den Geschlechtsunterschieden in den kardiovaskulären Ereignissen beitragen können [40, 41].

Diabetes und arterieller Hypertonus spielen in der Pathogenese der Herzinsuffizienz eine Rolle. Bei der diastolischen Herzinsuffizienz mit normaler systolischer Funktion handelt es sich um eine Frühmanifestation. Besonders Frauen neigen zu einer diastolischen Dysfunktion [42, 43, 67]. Männer hingegen entwickeln bereits in früherem Alter eine koronare Herzerkrankung und eine systolische Herzinsuffizienz mit der reduzierten Ejektionsfraktion [42, 43, 62].

Diese Feststellung, dass die Frauen häufiger von der diastolischen Dysfunktion betroffen sind und die Männer eher an der reduzierten systolischen Auswurfleistung leiden, wurde von Regitz-Zagrosek V. et al. (2008) in einer Übersichtsarbeit [42] herausgearbeitet. Sie zitierte Ergebnisse der Framingham Studie, die einen Zeitraum von 50 Jahren umfasste. In unserem Studienkollektiv hingegen wurde die Beeinträchtigung der diastolischen kardialen Funktion vor allem bei adipösen Männern als bei gleichaltrigen adipösen Frauen registriert.

Zusätzlich waren Männer aber auch von der Abnahme der systolischen Auswurfleistung während der Gewichtszunahme stärker betroffen als Frauen. Schlanke Männer der Kontrollgruppe hatten eine höhere Ejektionsfraktion, als adipöse Studienteilnehmer. Mögliche Erklärung dafür bietet die oben aufgeführte Übersichtsarbeit von Regitz-Zagrosek V. et al. (2008) [42]. Dabei wurde verdeutlicht, dass obwohl physiologischerweise die linksventrikuläre Masse bei Männern größer als bei Frauen ist, führt erhöhte Druckbelastung vor allem bei Männern mit der Zeit zur Ventrikeldilatation und eingeschränkter Pumpleistung [42, 68].

Trotz der häufigeren Inzidenz der diastolischen Dysfunktion bei Männern, zeigten Frauen in unserem Kollektiv auch eine gewichtsabhängige Zunahme der Beeinträchtigung der Ventrikelrelaxation. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die Entwicklung einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie bei zunehmender Adipositas sein, welche die diastolische Dysfunktion bei Frauen verschlechtern würde.

Im Vergleich zu diesen Parametern war MPI, als eine Messgröße für systolische und diastolische kardiale Funktion [69] bei beiden Geschlechtern gewichtsabhängig und zeigte steigende Werte bei zunehmender Adipositas. Laut der Studie von Årnlöv J. et al. (2004), die in einem Kollektiv von 552 70-jährigen Probanden durchgeführt wurde, ermöglicht MPI im Vergleich zu EF und anderen echokardiographischen Parametern auch nach der Adjustierung für eine Reihe typischer Risikofaktoren wie Alter, Hypertonie, D.m. II, Dyslipidämie etc. eine genaue Risikoeinschätzung mit HR (95% KI) von 4,72 (1.75-12.76, $p=0.002$) für die Entwicklung von Herzinsuffizienz [70].

Die Relevanz der viszeralen Adipositas zeigte sich auch bei den Parametern der epikardialen Fettdicke und der mittels A. carotis Doppler gemessenen IMT. Die beiden Parameter waren bei adipösen Männern signifikant höher als bei Frauen. Die schlanken Personen zeigten dagegen keinen geschlechtsspezifischen Unterschied.

Bekanntermaßen gehen Diabetes und MetS mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher. Eine Komponente des MetS, die hierfür verantwortlich sein könnte, ist die Dyslipidämie mit hohen Triglycerid- und niedrigen HDL-Cholesterinspiegeln [71, 72].

In den klinischen Studien zeigte der Anstieg von Serumtriglyceriden eine hohe Korrelation mit der zentralen Adipositas [8]. Das konnte auch in dieser Arbeit gezeigt werden, da bei adipösen Männern sowohl der größere Taillenumfang als Ausdruck der viszeralen Adipositas als auch signifikant höhere Triglyceridwerte festgestellt wurden. Darüber hinaus konnte der geschlechtsspezifische Unterschied des Parameters nach der Adjustierung für Alter, Größe und Fettmasse/fettfreie Masse Index auch bei schlanken Männern ermittelt werden.

Im Gegensatz dazu wiesen Frauen unabhängig von der Körperkomposition höhere HDL-Cholesterinwerte als Männer auf. Der geschlechtsspezifische Unterschied von HDL-Cholesterin wurde in der aktuellen Publikation von Anagnostis P et al. (2016) bestätigt. Dabei war der Menopausenstatus der Frauen für die Höhe des Parameters entscheidend: die prämenopausalen Frauen zeigten höhere HDL-Cholesterinwerte während postmenopausale Frauen und Männer zu den niedrigeren Werten neigten [73].

Hohe HDL-Cholesterinwerte sind mit hohen Apolipoprotein AI (Apo AI) Spiegeln assoziiert und umgekehrt, was darauf zurückzuführen ist, dass Apo AI ein Bestandteil von HDL-Cholesterin ist [8]. Diesen Zusammenhang beider Parameter findet man in der vorliegenden Arbeit wieder: sowohl HDL-Cholesterinspiegel als auch Apo AI Werte zeigten sich bei Frauen gewichtsunabhängig höher als bei Männern. Zur gleichen Erkenntnis kamen Anagnostis P et al. (2016), die Konzentrationen von Apolipoproteinen in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und Menopausenstatus bei 109 prä-, 252 postmenopausalen Frauen und 307 Männern untersucht haben. Apo AI Spiegeln waren am höchsten bei postmenopausalen Frauen und am niedrigsten bei den Männern (Median 144 g/l vs 119g/l, $p < 0.001$) [73]. Darüber hinaus konnte in dieser Arbeit ein signifikanter Unterschied von Apo AI Konzentrationen zwischen adipösen und schlanken Personen festgestellt werden.

Dieser signifikante Gewichtsunterschied wurde auch bei Apolipoproteinen AII (Apo AII) und B (Apo B) verzeichnet. Im Vergleich zu Apo AI konnte aber bei diesen Parametern in der vorliegenden Arbeit kein Geschlechtsunterschied festgestellt werden. Allerdings ist die Datenlage zur Bewertung der Geschlechtsspezifität dieser Biomarker in der Literatur nur unzureichend und die bereits publizierten Ergebnisse beziehen sich oft auf den Menopausenstatus. So zeigten die Auswertungen der oben beschriebenen Studie von Anagnostis P et al. (2016) signifikant unterschiedliche Apo AII Werte beim Vergleich der Männergruppe mit der Gruppe der prämenopausalen Frauen (36,5 g/l vs 32,9 g/l, $p < 0.001$) sowie der postmenopausalen Frauen (36,5 g/l vs 40,3 g/l, $p < 0.001$) [73]. Der anfänglich festgestellte Geschlechtsunterschied bei Apo B mit höchsten Werten bei Männern war mit steigendem Alter der Frauen und Eintritt in die Menopause nicht mehr nachweisbar [73].

Anders präsentierte sich Apo B48. Bei fehlender Gewichtsabhängigkeit des Parameters haben Männer jeder Körperkomposition höhere Werte als Frauen. Ähnliches Ergebnis zeigte eine Studie von Leonard A. et al. (2014), die Messungen von Apo B48 bei 49 Teilnehmern mit D.m. II und 60 Kontrollpersonen vor der Mahlzeit, 2, 4 und 6 Stunden postprandial beinhaltete. Dabei konnte demonstriert werden, dass Apo B48 bei den postprandialen Messungen in der Kontrollgruppe höhere Werte bei Männern als bei Frauen zeigte [74].

Trotz der Annahme, dass LDL- und Gesamtcholesterin bei Frauen im Vergleich zu den Männern höher sind [45], wurden bei diesen Parametern als auch bei den freien Fettsäuren und Lipoprotein a, weder Geschlechts- noch Gewichtsunterschiede verzeichnet.

Außer Dyslipidämie sind Personen mit MetS durch ein abnormes Adipokinprofil gekennzeichnet [75]. Einer der wichtigsten Adipozytokine ist Leptin, dessen Regulation bei vielen Übergewichtigen gestört ist. Durch die Entwicklung einer Leptinresistenz kommt es zur gesteigerten Akkumulation von Triglyceriden und Insulinresistenz [50].

Da dieses Adipozytokin vom Fettgewebe sezerniert wird, korrelieren seine Spiegel stark mit der Körperfettmenge, was in der vorliegenden Arbeit mittels einer positiven Korrelation zwischen Leptin und Fettmasse/fettfreier Masse nachgewiesen wurde. Aufgrund eines höheren Fettanteils bei Frauen scheinen die Leptinspiegel bei ihnen dementsprechend höher zu sein als bei Männern [76]. Dabei gilt dies sowohl für schlanke als auch für adipöse Studienteilnehmerinnen. Erst nach der Adjustierung für Alter, Größe und Fettmasse/fettfreie Masse Index sind keine Geschlechtsunterschiede mehr zu erkennen. Somit ist der Leptinspiegel ein Maß für den Fettmassenanteil.

Unterschiedlich zu anderen Adipozytokinen stellt sich Adiponektin dar, dessen Spiegel im reziproken Verhältnis zu Taillenumfang, viszeralem Fett, Triglyzeridkonzentration, Nüchtern glukose, Insulinresistenz und Blutdruck steht [77, 78]. Die bei Insulinresistenz bestehenden hohen Insulinspiegel können Adiponektinwerte senken und dadurch die Resistenz verstärken [75, 79]. Darüber hinaus sind die niedrigen Adiponektinspiegel stark mit D.m. II, MetS und koronaren arteriellen Krankheiten assoziiert [41, 50, 78, 80].

Physiologischerweise scheinen Frauen höhere Adiponektin Konzentrationen als Männer zu haben, was in der Arbeit von Ryo M. et al. (2004) bestätigt wurde. Die Untersuchung von 479 Männern im Alter von 53 ± 10 Jahren und 182 Frauen im Alter von 56 ± 10 Jahren zeigte, dass für BMI adjustierte Frauen signifikant höhere Adiponektin Konzentrationen als Männer aufweisen. Hierbei ergaben sich Mittelwerte von $8.2 \mu\text{g/ml}$ bei weiblichen Probanden vs $5.4 \mu\text{g/ml}$ bei männlichen Studienteilnehmern. Die Prävalenz von der Hypoadiponektämie war dabei mit 22,8% bei Männern und mit 8,8% bei Frauen vertreten [78]. Die Erkenntnisse findet man in dieser Arbeit wieder, wobei sich Adiponektin Konzentrationen sowohl bei adipösen, als auch bei schlanken Frauen höher als bei Männern zeigten.

Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen CRP und BMI wurde in der kürzlich erschienenen Publikation von Clark DO et al. (2016) dargestellt. Es wurde eine signifikant stärkere Korrelation von BMI und CRP beim weiblichen, als beim männlichen Geschlecht festgestellt mit höheren CRP Werte bei adipösen Frauen als bei adipösen Männern unabhängig von der Ethnizität der Probanden [81].

Diese Annahme konnte in der vorliegenden Arbeit nach der Adjustierung des Parameters nicht bestätigt werden. Aus der geschlechtsspezifischen Sicht konnte weder bei Kontrollprobanden noch bei Adipösen ein Unterschied bei CRP festgestellt werden.

Ein weiterer Biomarker, welcher der Prüfung auf die Geschlechtsspezifität unterzogen wurde, ist Homocystein. Laut einigen Studien kann Homocysteinerhöhung ein Risikofaktor für KHK-Entwicklung darstellen [82–84]. Dies könnte durch seine atherogene und prothrombotische Eigenschaften wie z.B. Homocystein-induzierte endotheliale Dysfunktion durch Erhöhung der Intimadicke, Hypertrophie der glatten Muskulatur, Aktivierung von Blutgerinnungsfaktoren und Thrombozytenaggregation erklärt werden [85–87].

In unserem Kollektiv zeigten sich gleiche Homocysteinwerte bei Adipösen und Schlanken, jedoch wiesen Männer unabhängig von der Körperkomposition höhere Werte auf als Frauen. Zum gleichen Ergebnis kamen Björck J et al. (2006), die Nüchternhomocysteinspiegel von 537 Männern und 571 Frauen bestimmten. Es zeigten sich dabei höhere Werte beim männlichen (11.0 micromol/L) im Vergleich zum weiblichen Geschlecht (9.7 micromol/L) mit einer Signifikanz von < 0.001 [88].

In einer anderen Studie, in der auch eine Korrelation zwischen Homocysteinspiegeln und männlichem Geschlecht festgestellt wurde, beschrieben Catena C. et al. (2015) einen Zusammenhang zwischen hohen Homocysteinspiegeln und erhöhter Prävalenz von MetS, KHK und kardiovaskulären Erkrankungen [89].

Darüber hinaus gibt es weitere Publikationen, die den Zusammenhang zwischen Hyperhomocysteinämie und MetS bestätigen und auf die Korrelation zwischen hohen Homocysteinwerten und Insulinresistenz zurückführen [88, 90, 91]. Dazu gehört die oben erwähnte Studie von Björck J et al. (2006), in der bei 999 Probanden eine starke positive alters- und geschlechtsunabhängige Korrelation ($p=0,003$) zwischen Homocystein und Insulinspiegeln festgestellt wurde. Ähnlich zeigte sich der Zusammenhang zwischen Homocystein und Insulinresistenz [88]. Laut Wang X et al. (2014) kann Hyperhomocysteinämie Insulinresistenz hervorrufen [91] und somit eventuell zur Entstehung und Aufrechterhaltung von MetS beitragen.

Im Gegensatz dazu gibt es eine Reihe von Studien, die aufgrund von fehlenden Unterschieden zwischen Homocysteinspiegeln bei Probanden mit oder ohne MetS keinen Zusammenhang feststellen konnten [92, 93]. Auch die Adjustierung für folgende mögliche Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Rauchen, BMI, körperliche Aktivität und Ernährung ergab keine neuen Erkenntnisse [93]. Ähnlich waren die Ergebnisse einer Studie von Zhao M.J. et al. (2016). Die Prüfung des Zusammenhanges zwischen Homocystein und MetS sowie seinen Komponenten in einem Kollektiv von 948 Männern konnte

keine signifikante Korrelation zeigen [94]. Dementsprechend bleibt es unklar, ob Hyperhomocysteinämie eine begleitende Funktion hat oder einen Risikofaktor für das MetS darstellt.

Diese Erkenntnisse verdeutlichen, dass Untersuchungen der kardiometabolischen Erkrankungen die unterschiedlichen Körperkompositionen von Frauen und Männern zwingend berücksichtigen müssen, da momentan trotz der Datenfülle von Unterschieden das Geschlecht im klinischen Alltag nicht ausreichend Beachtung findet [44].

5 Zusammenfassung und Ausblick

Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit war die Analyse geschlechtsspezifischer Unterschiede von kardiometabolischen Parametern in einem Hochrisikokollektiv adipöser Studienteilnehmer unter Berücksichtigung der für beide Geschlechter typischen Körperkomposition.

Das Probandenkollektiv bestand aus den Teilnehmern der Regensburger „Weight Loss Studie“. Dabei erfolgte die Untersuchung vor der Gewichtsreduktion. In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 180 adipösen Frauen im Alter von $\bar{43}$ J. mit BMI von $39,6 \pm 7,4$ kg/m² und 121 adipösen Männern im Alter von $\bar{45}$ J. mit BMI von $41,4 \pm 8,4$ kg/m² ausgewertet. Dabei war der Adipositas Grad III mit einem Frauenanteil von 40% und Männerquote von 45% am stärksten vertreten.

Zur Beurteilung der gewonnenen Erkenntnisse wurde eine Referenzgruppe aus gesunden normalgewichtigen Probanden mit 48 Frauen und 28 Männern gebildet. Dabei betrug BMI $25,0 \pm 3,6$ kg/m² bei Frauen und $24,1 \pm 2,7$ kg/m² bei Männern.

Bei allen Probanden wurde eine ausführliche Phänotypisierung durchgeführt, die unter anderem aus einer anthropometrischen Charakterisierung, einer Echokardiographie mit einer Duplex-Sonographie der Halsgefäße, einer Bioimpedanzanalyse und einer laborchemischen Untersuchung bestand.

Bei der Auswertung konnte bestätigt werden, dass die Frauen beim gleichen BMI einen höheren Fettmassenanteil aufweisen. Das betraf sowohl schlanke Frauen als auch Adipöse aller Schweregrade.

Trotz des niedrigeren Fettmassenanteils zeigten Männer des mittleren Alters häufiger das MetS. Im Fall einer schweren Adipositas mit BMI > 35 kg/m² war das Syndrom aber bei beiden Geschlechtern hochprävalent.

Diese diskrepanten Befunde lassen sich durch die bei Männern häufigere viszerale Adipositas mit einem größeren Taillenumfang und epikardialer Fettdicke sowie durch niedrigere Adiponektinspiegel erklären.

Außerdem zeigten Männer mit MetS häufiger eine Hypertriglyceridämie, erhöhte Nüchtern glukose Werte und Insulinresistenz. Dabei waren diese Unterschiede mit Ausnahme der Insulinresistenz unabhängig von der Körperkomposition.

Zudem zeigten adipöse Männer mittleren Alters eher Beeinträchtigungen der systolischen und diastolischen Funktion als gleichaltrige Frauen und hatten eine höhere IMT.

Für die Abklärung, ob sich die dargestellten Genderunterschiede in höherem Lebensalter, bzw. postmenopausal angleichen, müssen die Parameter in größeren Kollektiven mit entsprechender Altersverteilung untersucht werden.

Derzeit wird eine Langzeit-Follow up-Untersuchung durchgeführt. Dementsprechend folgen diesen Ergebnissen weitere Auswertungen nach einer dreimonatigen standardisierten Diät sowie ein Jahr nach erfolgter Stabilisierungs- und Umstellungsphase des Gewichtsreduktionsprogrammes. Dadurch wird eine Analyse des Einflusses einer Gewichtsreduktion auf die kardiometabolischen Parameter und relevanten Variablen über die Zeit ermöglicht.

Erkenntnisse daraus können sowohl für die Gestaltung von Präventionsansätzen von großer Bedeutung sein, als auch eine Rolle im Rahmen der medizinischen Versorgung spielen, da Übergewicht und Adipositas eine unverändert hohe Public-Health-Relevanz besitzen [44] und zu metabolischen, inflammatorischen und kardiovaskulären Folgeerkrankungen mit erhöhtem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko führen.

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen mittels BMI modifiziert nach WHO, 2000 [5]	3
Tabelle 2: Definition des metabolischen Syndroms nach NCEP-ATP III (2001) und r-IDF Kriterien (2009)	7
Tabelle 3: ABI-Kategorien zur Abschätzung des Schweregrades einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) [33].....	12
Tabelle 4: Interpretation von HOMA-Index [39].....	14
Tabelle 5: Geschlechterverteilung der Studienpopulation mit Darstellung von Alter und BMI mittels Mittelwert und Standardabweichung	17
Tabelle 6: Geschlechtsspezifischer Vergleich der Lipoproteine beim adipösen Studienkollektiv und in der Referenzgruppe	25
Tabelle 7: Geschlechts- und gewichtsspezifischer Vergleich der Adipozytokine, Marker der Inflammation und der endothelialen Dysfunktion	38

7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Zusammenhänge zwischen kardiologischen und metabolischen Risikofaktoren.....	6
Abb. 2: Geschlechtsverteilung nach Adipositasstadien	17
Abb. 3: Geschlechtsspezifische Analyse von Fettmasse/fettfreie Masse Index	18
Abb. 4: Korrelation zwischen Fettmasse/fettfreie Masse Index und BMI aufgeteilt nach Geschlecht..	18
Abb. 5: Geschlechtsspezifische Analyse der Taille/Hüft Ratio	19
Abb. 6: Korrelation zwischen Taillenumfang und BMI aufgeteilt nach Geschlecht.....	19
Abb. 7: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von Blutdruckamplitude ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index	20
Abb. 8: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von Intima-Media-Dicke ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index	20
Abb. 9: Geschlechtsspezifische Analyse von Grundumsatz	21
Abb. 10: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von Grundumsatz ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index	21
Abb. 11: Geschlechtsspezifische Analyse von Triglyceriden	22
Abb. 12: Geschlechtsspezifische Analyse von HDL-Cholesterin	22
Abb. 13: Geschlechtsspezifische Analyse von Triglycerid/HDL-Cholesterin Ratio.....	23
Abb. 14: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von Triglyceriden ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index	23
Abb. 15: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von HDL-Cholesterin ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index	24
Abb. 16: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von Triglycerid/HDL-Cholesterin Ratio ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index	24
Abb. 17: Geschlechtsspezifische Analyse von LDL-Cholesterin	25
Abb. 18: Geschlechtsspezifische Analyse von Nüchternblutzucker	26
Abb. 19: Geschlechtsspezifische Analyse von HOMA-IR	26
Abb. 20: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von Nüchternblutzucker ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index	27
Abb. 21: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von HOMA-IR ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index	27
Abb. 22: Relative Häufigkeit des metabolischen Syndroms in Anlehnung an die NCEP-ATP III und die überarbeiteten IDF Kriterien aufgeteilt nach Geschlecht	28
Abb. 23: Häufigkeit des metabolischen Syndroms in Anlehnung an die überarbeiteten IDF Kriterien aufgeteilt nach Geschlecht und Alter mit cut-off von 46 Jahren.....	28
Abb. 24: Relative Häufigkeitsverteilung des metabolischen Syndroms bei Frauen in Abhängigkeit von Adipositasgrad.....	29
Abb. 25: Relative Häufigkeitsverteilung des metabolischen Syndroms bei Männern in Abhängigkeit von Adipositasgrad.....	29
Abb. 26: Häufigkeitsverteilung gesunder Adipöser aufgeteilt nach Geschlecht und Auswahlkriterien .	30
Abb. 27: Relative Häufigkeit der Komponenten des metabolischen Syndroms bei Betroffenen nach NCEP-ATP III und IDF Kriterien aufgeteilt nach Geschlecht	30
Abb. 28: Relative Häufigkeitsverteilung der niedrigen HDL-Cholesterinspiegel bei Frauen in Abhängigkeit von Adipositasgrad.....	31
Abb. 29: Relative Häufigkeitsverteilung der niedrigen HDL-Cholesterinspiegel bei Männern in Abhängigkeit von Adipositasgrad.....	31
Abb. 30: Relative Häufigkeitsverteilung hoher Triglyceridwerte bei Frauen in Abhängigkeit von Adipositasgrad.....	32
Abb. 31: Relative Häufigkeitsverteilung hoher Triglyceridwerte bei Männern in Abhängigkeit von Adipositasgrad.....	32
Abb. 32: Relative Häufigkeitsverteilung hoher Nüchternblutzuckerwerte bei Frauen in Abhängigkeit von Adipositasgrad.....	33

Abb. 33: Relative Häufigkeitsverteilung hoher Nüchternglukosewerte bei Männern in Abhängigkeit von Adipositasgrad.....	33
Abb. 34: Relative Häufigkeitsverteilung hoher HOMA-IR Werte bei Frauen in Abhängigkeit von Adipositasgrad.....	34
Abb. 35: Relative Häufigkeitsverteilung hoher HOMA-IR Werte bei Männern in Abhängigkeit von Adipositasgrad.....	34
Abb. 36: Geschlechtsspezifische Analyse von Leptin.....	35
Abb. 37: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von Leptin ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index	35
Abb. 38: Korrelation zwischen Leptin und Fettmasse/fettfreie Masse Index aufgeteilt nach Geschlecht	36
Abb. 39: Geschlechtsspezifische Analyse von Adiponektin.....	36
Abb. 40: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von Adiponektin ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index	37
Abb. 41: Geschlechtsspezifische Analyse von CRP	37
Abb. 42: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von CRP ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index	38
Abb. 43: Geschlechtsspezifische Analyse von LV mass index.....	39
Abb. 44: Geschlechtsspezifische Analyse von LVEDD	39
Abb. 45: Geschlechtsspezifische Analyse der epikardialen Fettdicke	40
Abb. 46: Geschlechtsspezifische Analyse der Fläche des linken Vorhofes	40
Abb. 47: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von LV mass index ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index	41
Abb. 48: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede in der epikardialen Fettdicke ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index	41
Abb. 49: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Fläche des linken Vorhofes ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index.....	42
Abb. 50: Darstellung der kardialen diastolischen Dysfunktion bei Frauen anhand der Anzahl der vorhandenen Komponenten in Abhängigkeit von Gewicht	42
Abb. 51: Darstellung der kardialen diastolischen Dysfunktion bei Männern anhand der Anzahl der vorhandenen Komponenten in Abhängigkeit von Gewicht	42
Abb. 52: Darstellung der kardialen systolischen Dysfunktion bei Frauen anhand der Ejektionsfraktion in Abhängigkeit von Gewicht	43
Abb. 53: Darstellung der kardialen systolischen Dysfunktion bei Männern anhand der Ejektionsfraktion in Abhängigkeit von Gewicht	43
Abb. 54: Darstellung von MPI bei Frauen in Abhängigkeit von Gewicht.....	44
Abb. 55: Darstellung von MPI bei Männern in Abhängigkeit von Gewicht.....	44
Abb. 56: Geschlechtsspezifische Analyse der absoluten Fettmasse.....	64
Abb. 57: Geschlechtsspezifische Analyse der prozentualen Fettmasse	64
Abb. 58: Geschlechtsspezifische Analyse von Fettmasse Index	65
Abb. 59: Geschlechtsspezifische Analyse der fettfreien Masse	65
Abb. 60: Geschlechtsspezifische Analyse des Taillenumfanges	65
Abb. 61: Korrelation zwischen absoluter Fettmasse und BMI aufgeteilt nach Geschlecht.....	66
Abb. 62: Korrelation zwischen fettfreier Masse und BMI aufgeteilt nach Geschlecht.....	66
Abb. 63: Korrelation zwischen Taillen/Hüftverhältnis und BMI aufgeteilt nach Geschlecht.....	66
Abb. 64: Geschlechtsspezifische Analyse des systolischen Blutdrucks	67
Abb. 65: Geschlechtsspezifische Analyse des diastolischen Blutdrucks.....	67
Abb. 66: Geschlechtsspezifische Analyse der Blutdruckamplitude	68
Abb. 67: Geschlechtsspezifische Analyse von ABI.....	68
Abb. 68: Geschlechtsspezifische Analyse der Herzfrequenz	69
Abb. 69: Geschlechtsspezifische Analyse von IMT	69
Abb. 70: Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und Fettmasse Index aufgeteilt nach Geschlecht	69
Abb. 71: Korrelation zwischen dem diastolischen Blutdruck und Fettmasse Index aufgeteilt nach Geschlecht.....	70

Abb. 72: Korrelation zwischen dem Puls und Fettmasse Index aufgeteilt nach Geschlecht	70
Abb. 73: Korrelation zwischen dem ABI und Fettmasse Index aufgeteilt nach Geschlecht	70
Abb. 74: Korrelation zwischen der Intima Media Dicke und Fettmasse Index aufgeteilt nach Geschlecht.....	71
Abb. 75: Geschlechtsspezifische Analyse von APO AI	71
Abb. 76: Geschlechtsspezifische Analyse von APO AII	72
Abb. 77: Geschlechtsspezifische Analyse von APO BI	72
Abb. 78: Geschlechtsspezifische Analyse von APO B48	73
Abb. 79: Geschlechtsspezifische Analyse vom Gesamtcholesterin	73
Abb. 80: Geschlechtsspezifische Analyse von Nüchterninsulin.....	74
Abb. 81: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von Nüchterninsulin ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index	74
Abb. 82: Korrelation zwischen der Nüchtern glukose und Fettmasse Index aufgeteilt nach Geschlecht	75
Abb. 83: Korrelation zwischen dem Insulin und Fettmasse Index aufgeteilt nach Geschlecht.....	75
Abb. 84: Korrelation zwischen dem HOMA-IR und Fettmasse Index aufgeteilt nach Geschlecht	75
Abb. 85: Geschlechtsspezifische Analyse von Aortenwurzeldurchmesser	76
Abb. 86: Geschlechtsspezifische Analyse von Septumdicke.....	76
Abb. 87: Geschlechtsspezifische Analyse von Herz hinterwanddicke.....	77
Abb. 88: Geschlechtsspezifische Analyse von LVESD.....	77

8 Formelverzeichnis

Formel 1: BMI Berechnung	3
Formel 2: WHR Berechnung	12
Formel 3: ABI Berechnung	12
Formel 4: MPI Berechnung	14
Formel 5: HOMA-IR Berechnung	14

9 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABI	Ankle Brachial Index
Apo	Apolipoprotein
BGS98	Bundes-Gesundheitssurvey 1998
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
BMR IC	Basal Metabolic Rate (indirect Calorimetry)
BSA	Body Surface Area
CRP	C-reaktives Protein
CVD	Cardiovascular Disease
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
D.m. II	Diabetes mellitus Typ II
DT	Deceleration Time
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EF	Ejection Fraction
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
En%	Energy%
ET	Ejection Time
F	Frau
FABP4	Fatty Acid Binding Protein 4
FatI, FATMI	Fat Mass Index
FFA	Free Fatty Acids
GDF-15	Growth differentiation factor 15
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment Index
IL-6	Interleukin-6
IMT	Intima-Media-Thickness
IVCT	Isovolumetric Contraction Time
IVRT	Isovolumetric Relaxation Time

KHK	Koronare Herz Krankheit
KVK	Kardiovaskuläre Krankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
Lp (a)	Lipoprotein a
LVDD	Left Ventricular Diastolic Dysfunction
LVEDD	Left Ventricular End-Diastolic Dimension
LVESD	Left Ventricular End-Systolic Dimension
M	Mann
MBL	Mannose-Binding Lektin
MetS	Metabolisches Syndrom
MMP-9	Matrix Metalloproteinase 9
MPI	Myocardial Performance Index
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PW-Doppler	Pulsed-Wave-Doppler
rIDF	revised International Diabetes Federation
sCD40L	soluble CD40 Ligand
sICAM	soluble Intercellular Adhesion Molecule
sVCAM	soluble Vascular Cell Adhesion Molecule
TDI	Tissue Doppler Imaging
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
USDA	United States Department of Agriculture
WHO	World Health Organization
WHR	Waist to Hip Ratio

10 Literatur

1. Mensink G, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Bundesgesundheitsbl. 2013; 56(5-6): 786–794.
2. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (Hrsg): 12. Ernährungsbericht 2012. <http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=1275> (Stand 19.06.2014).
3. WHO Global InfoBase team. The SuRF Report 2. Surveillance of chronic disease risk factors: country-level data and comparable estimates. World Health Organization, Geneva 2005.
4. Restemeyer S Presseinformation der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V.: 03/2013, Werden wir immer dicker ? - Übergewicht in Deutschland.
5. Deutsche Adipositas Gesellschaft e.V. (Hrsg): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“ (Version 2.0 vom April 2014). <http://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=344> (Stand 15.06.2015).
6. Krug S, Jordan S, Mensink G, Müters S, Finger J, Lampert T. Körperliche Aktivität. Bundesgesundheitsbl. 2013; 56(5-6): 765–771.
7. Heid IM, Jackson AU, Randall JC et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. Nature genetics 2010; 42(11): 949–960.
8. NHLBI. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106(25): 3143–3421.
9. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. BMC Med 2011; 9: 48.
10. S. Schipf , D. Alte , H. Völzke , N. Friedrich , R. Haring , T. Lohmann Prevalence of Metabolic Syndrome in Germany: Results from the “Study of Health in Pomerania” (SHIP). Diabetologie und Stoffwechsel 2010; 5(3): 161-168.
11. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinol Metab Clin North Am 2004; 33(2): 351-75.
12. Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. J Diabetes 2010; 2(3): 180–193.
13. Cornier M, Dabelea D, Hernandez TL et al. The metabolic syndrome. Endocr Rev 2008; 29(7): 777–822.
14. Alberti, K George M M, Zimmet P, Shaw J . The metabolic syndrome--a new worldwide definition. Lancet (London, England) 2005; 366(9491): 1059–1062.
15. Lakka H, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288(21): 2709–2716.
16. Alberti, K G M M, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009; 120(16): 1640–1645.
17. Strack C, Baessler A, Wagner F, Bruxmeier J, Yaroslavskii O, Rouseva E, Loew T, Riegger G, Schmitz G, Fischer M. Mannose-binding lectin in obesity with different degrees of metabolic syndrome abnormalities: association with atherogenic and metabolic traits. J Atheroscler Thromb. 2012; 19(6): 539–551.
18. Nilsson PM, Lind L, Pollare T, Berne C, Lithell H. Differences in insulin sensitivity and risk markers due to gender and age in hypertensives. J Hum Hypertens 2000; 14(1): 51–56.
19. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24(4): 683–689.
20. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. Journal of the American College of Cardiology 2004; 43(5): 900–921.
21. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for

- Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002; 106(3): 388–391.
22. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. *Circulation* 1992; 86(5): 1664–1669.
 23. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D, on behalf of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994; 110(2): 121–161.
 24. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998; 97(18): 1837–1847.
 25. Li R, Bensen JT, Hutchinson RG, Province MA, Hertz-Picciotto I, Sprafka JM, Tyroler HA. Family risk score of coronary heart disease (CHD) as a predictor of CHD: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study and The NHLBI Family Heart Study. *Genet Epidemiol* 2000; 18(3): 236–250.
 26. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Bensen JT, Higgins M, Chamberlain RM, Ware J, Hopkins PN. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol* 2001; 87(2): 129–135.
 27. Phillips RL, Lilienfeld AM, Diamond EL, Kagan A. Frequency of coronary heart disease and cerebrovascular accidents in parents and sons of coronary heart disease index cases and controls. *Am J Epidemiol* 1974; 100(2): 87–100.
 28. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area (North Karelia, Finland). *Br Heart J* 1979; 42(3): 294–303.
 29. Becker DM, Becker LC, Pearson TA, Fintel DJ, Levine DM, Kwiterovich PO. Risk factors in siblings of people with premature coronary heart disease. *Journal of the American College of Cardiology* 1988; 12(5): 1273–1280.
 30. Becker DM, Raqueno JV, Yook RM, Kral BG, Blumenthal RS, Moy TF, Bezirdjian PJ, Becker LC. Nurse-mediated cholesterol management compared with enhanced primary care in siblings of individuals with premature coronary disease. *Arch Intern Med* 1998; 158(14): 1533–1539.
 31. Avenell A, Brown TJ, McGee MA et al. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association* 2004; 17(4): 317–335.
 32. Erfolgsbausteine des Optifast Programms <http://www.optifasthome.de/Alles-zu-Optifast/Default.htm> (Stand 09.06.2014).
 33. Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin (Hrsg): Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-003.html> (Stand 09.06.2014).
 34. Fenk S, Fischer M, Strack C et al. Successful weight reduction improves left ventricular diastolic function and physical performance in severe obesity. *International heart journal* 2015; 56(2): 196–202.
 35. Deurenberg P, Andreoli A, Borg P et al. The validity of predicted body fat percentage from body mass index and from impedance in samples of five European populations. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55(11): 973–979.
 36. Baessler A, Lamounier-Zepter V, Fenk S et al. Adipocyte fatty acid-binding protein levels are associated with left ventricular diastolic dysfunction in morbidly obese subjects. *Nutr Diabetes* 2014; 4: e106.
 37. Meierhenrich R, Schütz W, Gauss A. Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion. *Anaesthesist* 2008; 57(11): 1053–1068.
 38. Genger M, Binder T. Leitlinie zur Beurteilung der Füllungsdrücke und der diastolischen Funktion des linken Ventrikels. *Journal of Cardiology* 2014; 21(1-2): 14–19.
 39. Laborlexikon. HOMA-Index. <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotext/h/HOMA-Index.htm> (Stand 09.06.2014).
 40. Derby CA, Zilber S, Brambilla D, Morales KH, McKinlay JB. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study. *Clinical endocrinology* 2006; 65(1): 125–131.

41. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Weickert MO. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2006; 95(3): 136–147.
42. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Lehmkuhl H. Herzinsuffizienz – geschlechtsspezifische Aspekte? *Internist* 2008; 49(4): 422–428.
43. Regitz-Zagrosek V, Brokat S, Tschope C. Role of gender in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Progress in cardiovascular diseases* 2007; 49(4): 241–251.
44. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. *Science & Society Series on Sex and Science. EMBO reports* 2012; 13(7): 596–603.
45. Williams CM. Lipid metabolism in women. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2004; 63(1): 153–160.
46. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva 2008.
47. Seidell JC. Waist circumference and waist/hip ratio in relation to all-cause mortality, cancer and sleep apnea. *European journal of clinical nutrition* 2010; 64(1): 35–41.
48. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk--a review of the literature. *European journal of clinical nutrition* 2010; 64(1): 16–22.
49. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21(6): 697–738.
50. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)* 2008; 14(11-12): 741–751.
51. Krotkiewski M, Björntorp P, Sjöström L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *The Journal of clinical investigation* 1983; 72(3): 1150–1162.
52. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001; 286(10): 1195–1200.
53. Azimi-Nezhad M, Herbeth B, Siest G et al. High prevalence of metabolic syndrome in Iran in comparison with France: what are the components that explain this? *Metabolic syndrome and related disorders* 2012; 10(3): 181–188.
54. Abda E, Hamza L, Tessema F, Cheneke W. Metabolic syndrome and associated factors among outpatients of Jimma University Teaching Hospital. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy* 2016; 9: 47–53.
55. Gallagher EJ, Leroith D, Karnieli E. Insulin resistance in obesity as the underlying cause for the metabolic syndrome. *The Mount Sinai journal of medicine, New York* 2010; 77(5): 511–523.
56. Smith DO, Leroith D. Insulin resistance syndrome, pre-diabetes, and the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Clinical cornerstone* 2004; 6(2): 7.
57. Lee JA, Laurson KR. Obesity and Insulin Resistance Screening Tools in American Adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2010. *Canadian journal of diabetes* 2016; 40(4): 311-317.
58. Shaten BJ, Smith GD, Kuller LH, Neaton JD. Risk factors for the development of type II diabetes among men enrolled in the usual care group of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes care* 1993; 16(10): 1331–1339.
59. Cassano PA, Rosner B, Vokonas PS, Weiss ST. Obesity and body fat distribution in relation to the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. A prospective cohort study of men in the normative aging study. *American journal of epidemiology* 1992; 136(12): 1474–1486.
60. Yang XY, Zhang M, Luo XP et al. Body mass index, waist circumference and waist-to-height ratio associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]* 2016; 50(4): 328–333.
61. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ (Clinical research ed.)* 2006; 332(7533): 73–78.
62. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine* 2006; 355(3): 251–259.

63. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes care* 1998; 21(8): 1236–1239.
64. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al. Obesity and the risk of heart failure. *The New England journal of medicine* 2002; 347(5): 305–313.
65. Lundberg V, Stegmayr B, Asplund K, Eliasson M, Huhtasaari F. Diabetes as a risk factor for myocardial infarction: population and gender perspectives. *Journal of internal medicine* 1997; 241(6): 485–492.
66. Pan WH, Cedres LB, Liu K et al. Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. *American journal of epidemiology* 1986; 123(3): 504–516.
67. Simone G de, Devereux RB, Chinali M et al. Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the Strong Heart Study. *Journal of hypertension* 2010; 28(2): 353–360.
68. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275(20): 1557–1562.
69. Karatzis EN, Giannakopoulou AT, Papadakis JE, Karazachos AV, Nearchou NS. Myocardial Performance Index (Tei Index): Evaluating its Application to Myocardial Infarction. *Hellenic J. Cardiol* 2009; 50(1): 60-65.
70. Arnlöv J, Ingelsson E, Risérus U, Andrén B, Lind L. Myocardial performance index, a Doppler-derived index of global left ventricular function, predicts congestive heart failure in elderly men. *European heart journal* 2004; 25(24): 2220–2225.
71. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *The Journal of clinical investigation* 2000; 106(4): 453–458.
72. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ordovas JM et al. Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. *Journal of lipid research* 1994; 35(5): 871–882.
73. Anagnostis P, Stevenson JC, Crook D, Johnston DG, Godsland IF. Effects of gender, age and menopausal status on serum apolipoprotein concentrations. *Clinical endocrinology* 2016; 85(5): 733-740.
74. Leonard A, Tun TK, Gaffney R, Sharma J, Gibney J, Boran G. Factors influencing elevated serum apolipoprotein B48 in diabetic and control participants. *British journal of biomedical science* 2014; 71(4): 145–150.
75. Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010; 1212: E1-E19.
76. Huang K, Lin, R C Y, Kormas N et al. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 2004; 28(4): 470–475.
77. Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature medicine* 2001; 7(8): 941–946.
78. Ryo M, Nakamura T, Kihara S et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2004; 68(11): 975–981.
79. Basu R, Pajvani UB, Rizza RA, Scherer PE. Selective downregulation of the high molecular weight form of adiponectin in hyperinsulinemia and in type 2 diabetes: differential regulation from nondiabetic subjects. *Diabetes* 2007; 56(8): 2174–2177.
80. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet (London, England)* 2002; 360(9326): 57–58.
81. Clark DO, Unroe KT, Xu H, Keith NR, Callahan CM, Tu W. Sex and Race Differences in the Relationship between Obesity and C-Reactive Protein. *Ethnicity & disease* 2016; 26(2): 197–204.
82. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99(1): 178–182.
83. Whincup PH, Refsum H, Perry IJ et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease: prospective study in middle aged men. *Heart (British Cardiac Society)* 1999; 82(4): 448–454.

84. Giles WH, Croft JB, Greenlund KJ, Ford ES, Kittner SJ. Association between total homocyst(e)ine and the likelihood for a history of acute myocardial infarction by race and ethnicity: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American heart journal* 2000; 139(3): 446–453.
85. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1994; 91(14): 6369–6373.
86. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R. Homocystinemia. Vascular injury and arterial thrombosis. *The New England journal of medicine* 1974; 291(11): 537–543.
87. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocystine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *The Journal of clinical investigation* 1976; 58(3): 731–741.
88. Björck J, Hellgren M, Råstam L, Lindblad U. Associations between serum insulin and homocysteine in a Swedish population—a potential link between the metabolic syndrome and hyperhomocysteinemia: the Skaraborg project. *Metabolism: clinical and experimental* 2006; 55(8): 1007–1013.
89. Catena C, Colussi G, Nait F, Capobianco F, Sechi LA. Elevated Homocysteine Levels Are Associated With the Metabolic Syndrome and Cardiovascular Events in Hypertensive Patients. *American journal of hypertension* 2015; 28(7): 943–950.
90. Meigs JB, Jacques PF, Selhub J et al. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham offspring study. *Diabetes care* 2001; 24(8): 1403–1410.
91. Wang X, Ye P, Cao R et al. The association of homocysteine with metabolic syndrome in a community-dwelling population: homocysteine might be concomitant with metabolic syndrome. *PLoS one* 2014; 9(11): e113148.
92. Garcin J, Cremades S, Garcia-Hejl C et al. Is hyperhomocysteinemia an additional risk factor of the metabolic syndrome? *Metabolic syndrome and related disorders* 2006; 4(3): 185–195.
93. Nabipour I, Ebrahimi A, Jafari SM, Vahdat K, Assadi M, Movahed A, Moradhaseli F, Obeidi N, Sanjdideh Z. The metabolic syndrome is not associated with homocysteinemia: the Persian Gulf Healthy Heart Study. *J Endocrinol Invest.* 2009; 32(5): 406–410.
94. Zhao M, Yang Y, Zhou S et al. Serum homocysteine and metabolic syndrome in middle-aged and elderly men. *Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology* 2016; 22(2): 138–142.

11 Anhang

- Körperkomposition

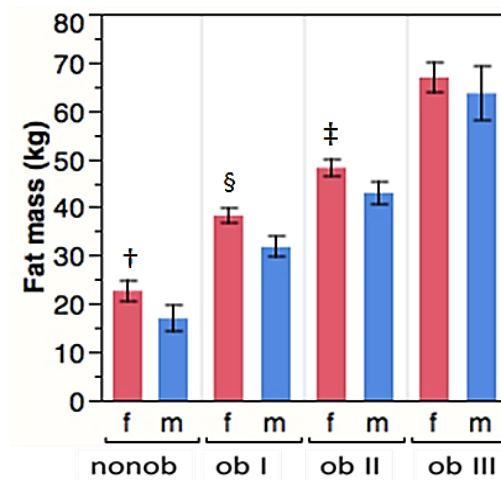


Abb. 56: Geschlechtsspezifische Analyse der absoluten Fettmasse

(† $p < 0,01$; ‡ $p < 0,001$; § $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

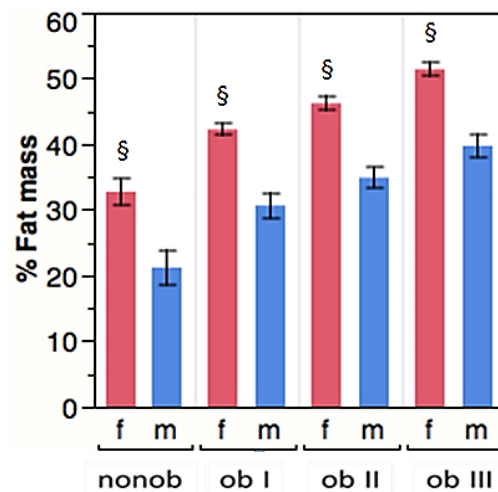


Abb. 57: Geschlechtsspezifische Analyse der prozentualen Fettmasse

(§ $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

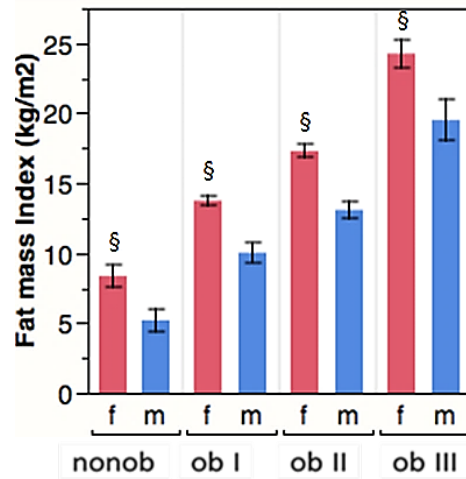


Abb. 58: Geschlechtsspezifische Analyse von Fettmasse Index

(§ $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

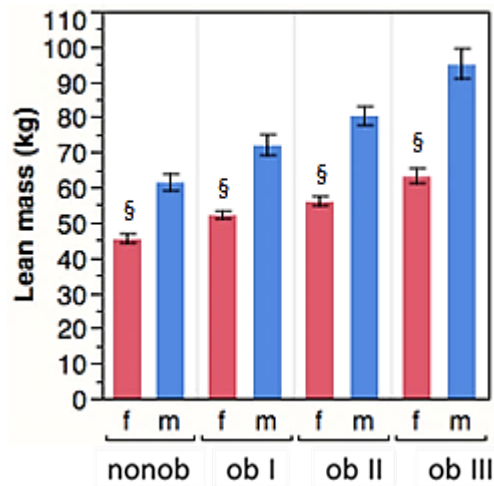


Abb. 59: Geschlechtsspezifische Analyse der fettfreien Masse

(§ $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

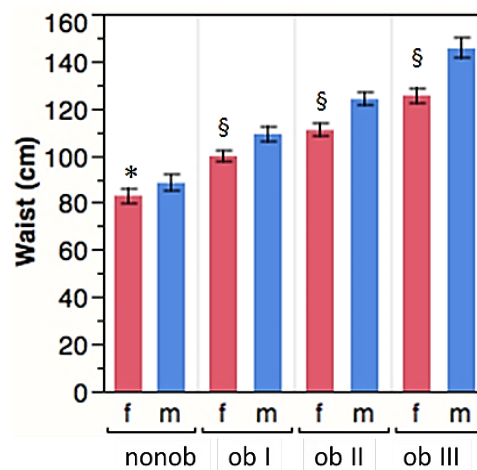


Abb. 60: Geschlechtsspezifische Analyse des Taillenumfanges

(* $p < 0,05$; § $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

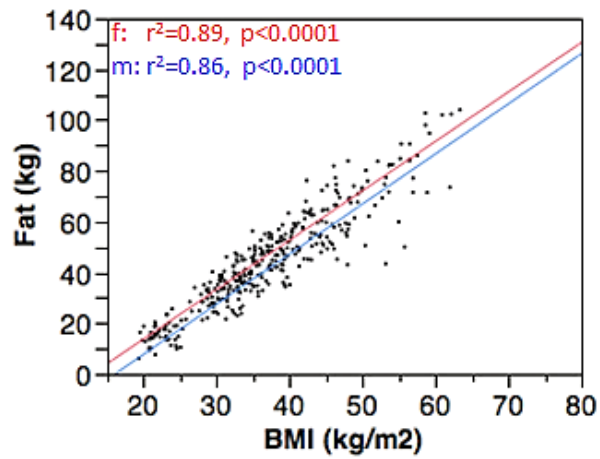


Abb. 61: Korrelation zwischen absoluter Fettmasse und BMI aufgeteilt nach Geschlecht
(f: Frauen, m: Männer)

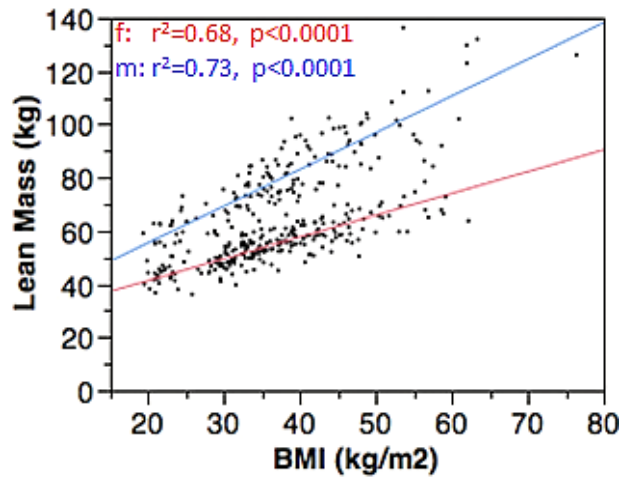


Abb. 62: Korrelation zwischen fettfreier Masse und BMI aufgeteilt nach Geschlecht
(f: Frauen, m: Männer)

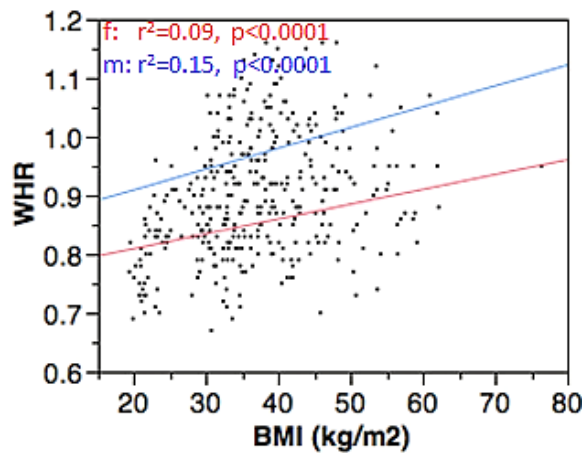


Abb. 63: Korrelation zwischen Taillen/Hüftverhältnis und BMI aufgeteilt nach Geschlecht
(f: Frauen, m: Männer)

- **Kardiovaskuläre Parameter**

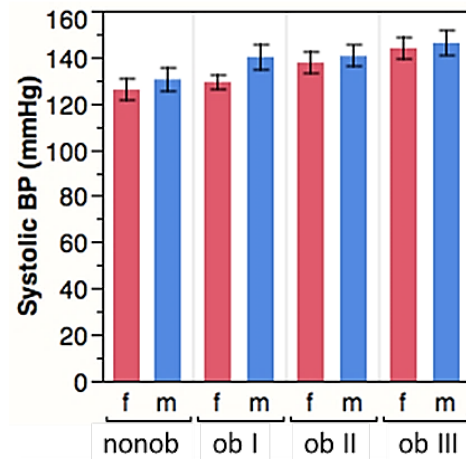


Abb. 64: Geschlechtsspezifische Analyse des systolischen Blutdrucks

(f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

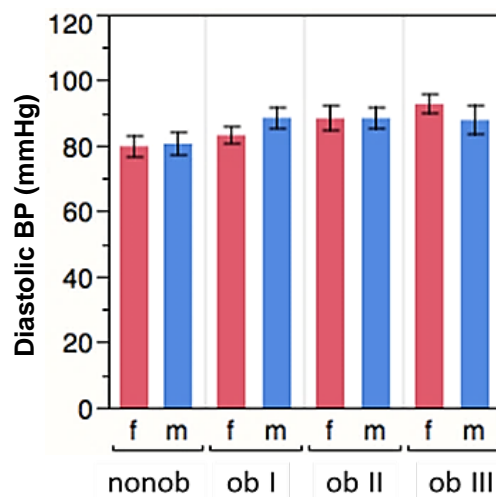


Abb. 65: Geschlechtsspezifische Analyse des diastolischen Blutdrucks

(f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

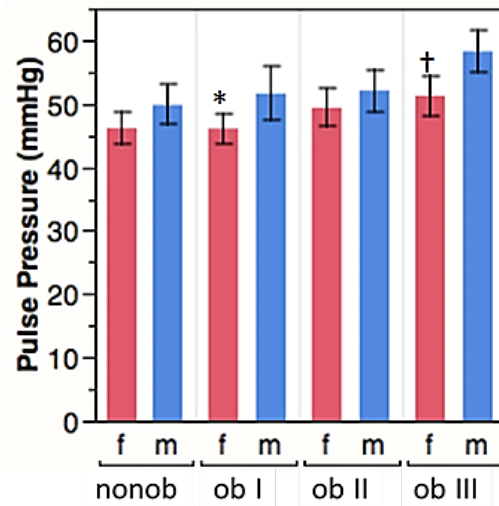


Abb. 66: Geschlechtsspezifische Analyse der Blutdruckamplitude

(* $p < 0,05$; † $p < 0,01$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

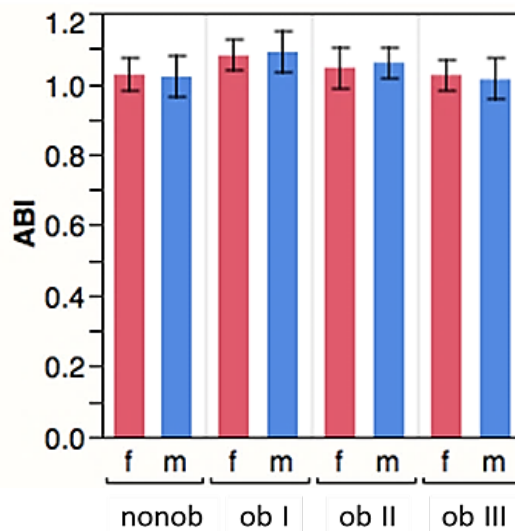


Abb. 67: Geschlechtsspezifische Analyse von ABI

(f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

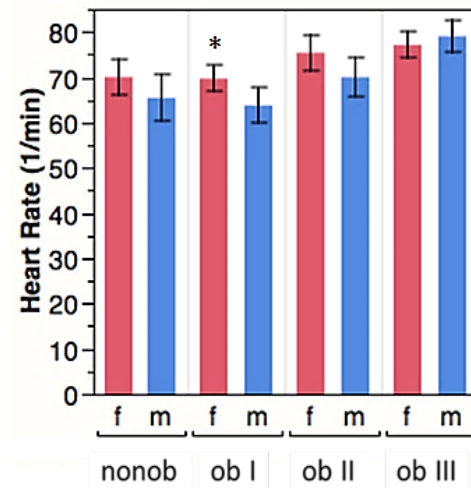


Abb. 68: Geschlechtsspezifische Analyse der Herzfrequenz

(* $p < 0,05$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

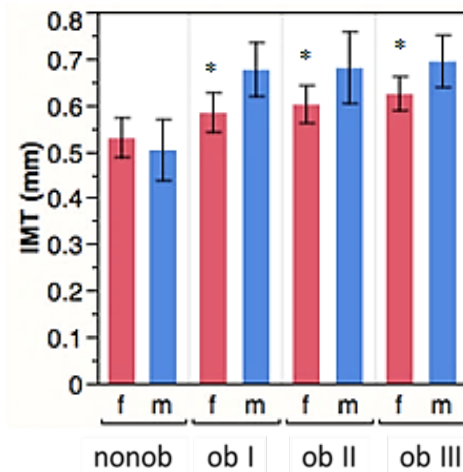


Abb. 69: Geschlechtsspezifische Analyse von IMT

(* $p < 0,05$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

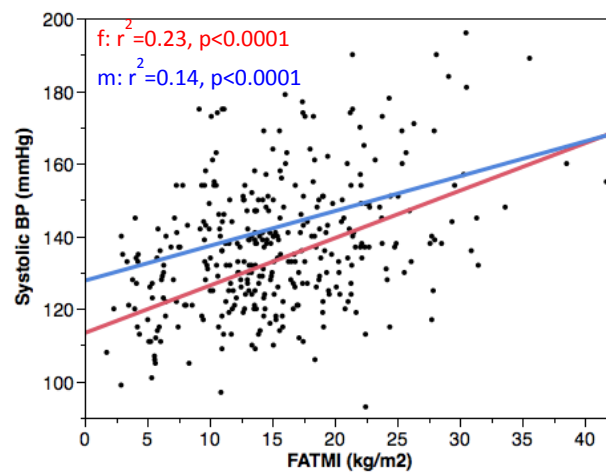


Abb. 70: Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und Fettmasse Index aufgeteilt nach Geschlecht
 (f: Frauen, m: Männer)

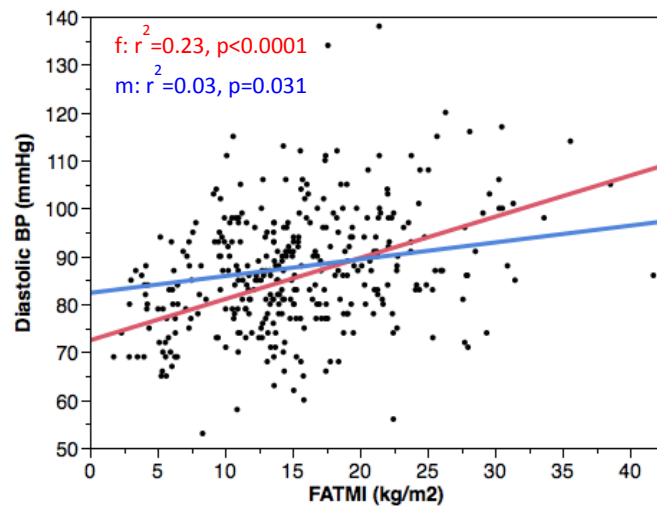


Abb. 71: Korrelation zwischen dem diastolischen Blutdruck und Fettmasse Index aufgeteilt nach Geschlecht
(f: Frauen, m: Männer)

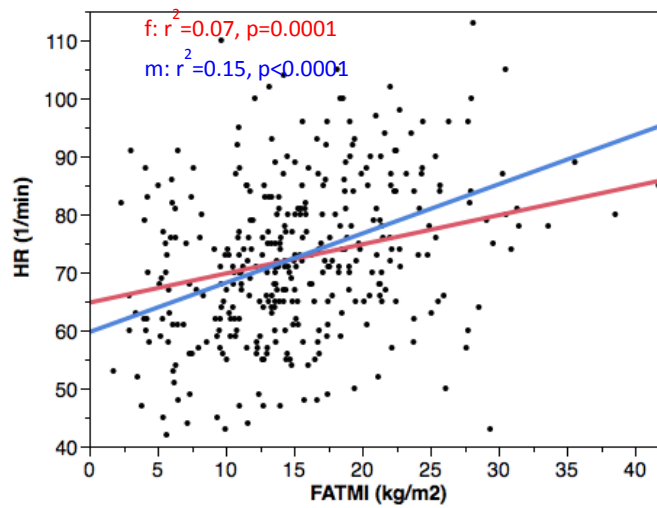


Abb. 72: Korrelation zwischen dem Puls und Fettmasse Index aufgeteilt nach Geschlecht
(f: Frauen, m: Männer)

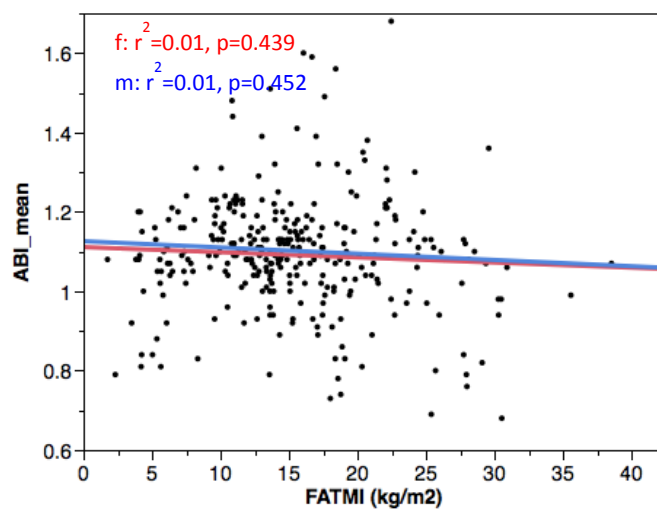


Abb. 73: Korrelation zwischen dem ABI und Fettmasse Index aufgeteilt nach Geschlecht
(f: Frauen, m: Männer)

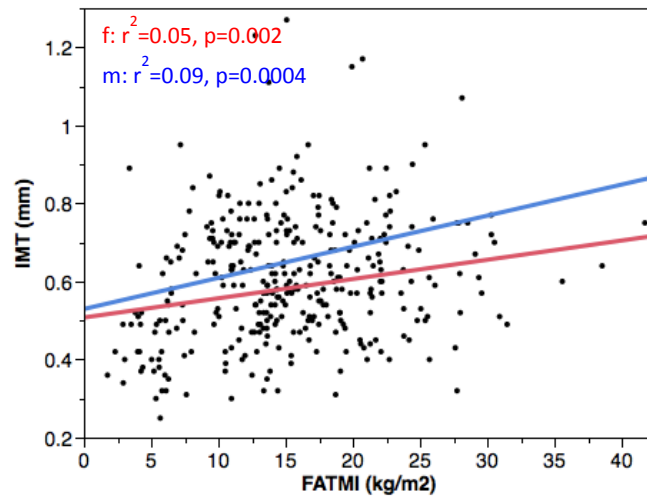


Abb. 74: Korrelation zwischen der Intima Media Dicke und Fettmasse Index aufgeteilt nach Geschlecht
(f: Frauen, m: Männer)

- Lipoproteine

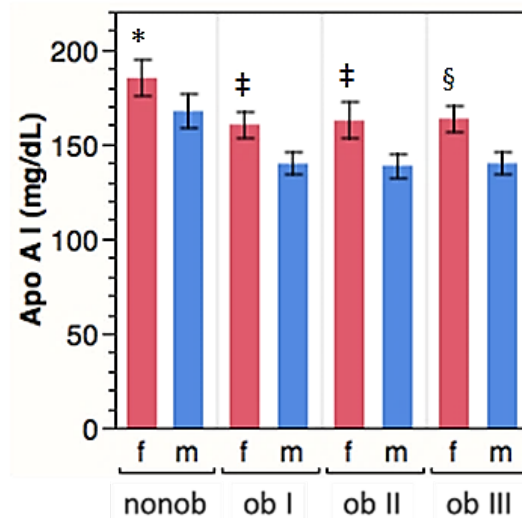


Abb. 75: Geschlechtsspezifische Analyse von APO A I
(* $p < 0,05$; ‡ $p < 0,001$; § $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

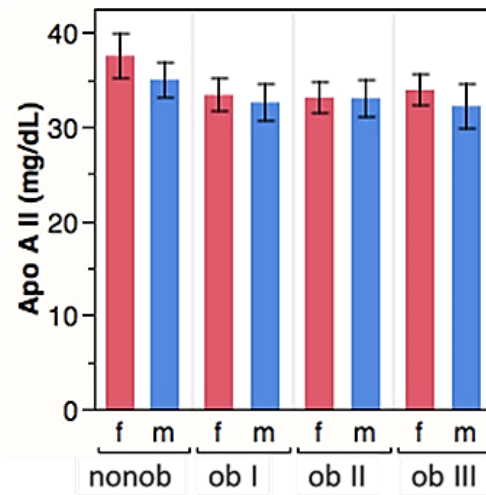


Abb. 76: Geschlechtsspezifische Analyse von APO AII

(f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

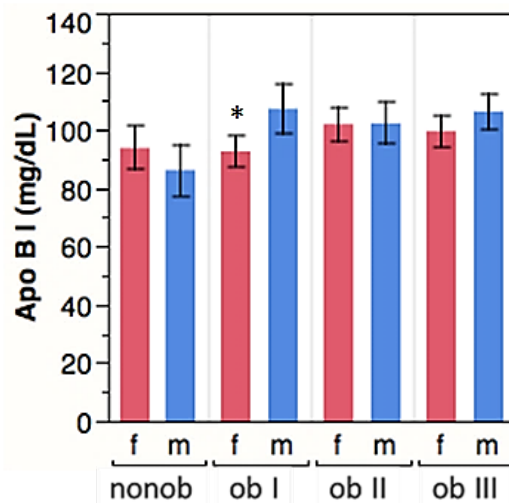


Abb. 77: Geschlechtsspezifische Analyse von APO BI

(* $p < 0,05$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

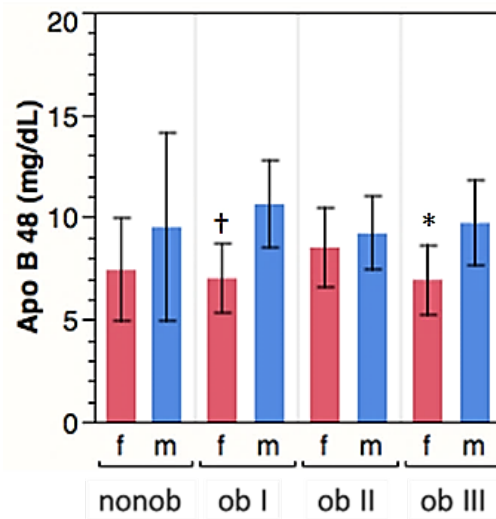


Abb. 78: Geschlechtsspezifische Analyse von APO B48

(* $p < 0,05$; [†] $p < 0,01$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

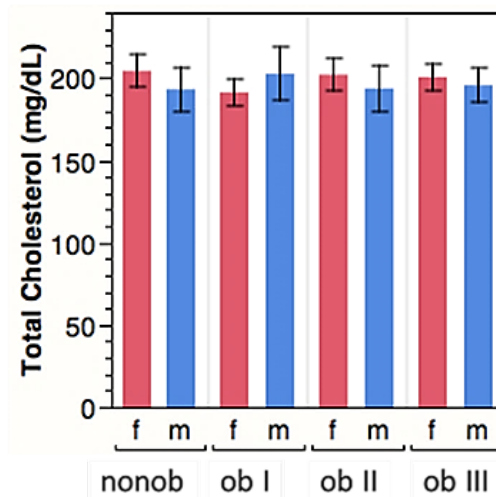


Abb. 79: Geschlechtsspezifische Analyse vom Gesamtcholesterin

(f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

- Insulin- und Glukosestoffwechsel

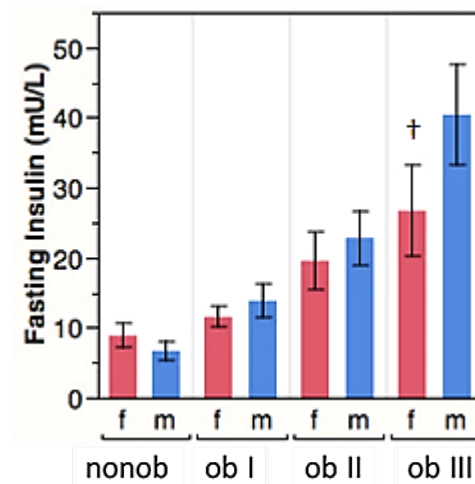


Abb. 80: Geschlechtsspezifische Analyse von Nüchterninsulin

(† $p < 0,01$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

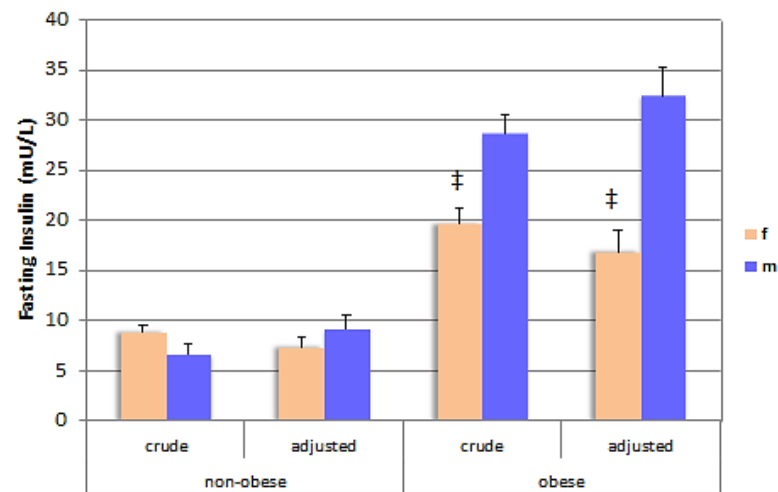


Abb. 81: Vergleich der geschlechtsspezifischen Unterschiede von Nüchterninsulin ohne und mit Adjustierung für Alter, Größe, Fettmasse/fettfreie Masse Index
(‡ $p < 0,001$; f: Frauen; m: Männer)

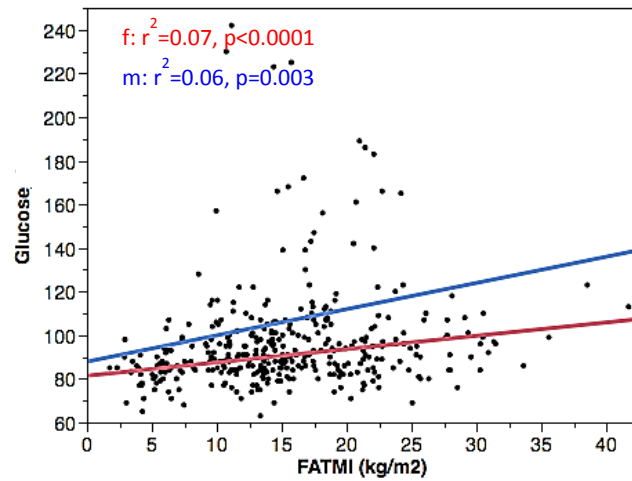


Abb. 82: Korrelation zwischen der Nüchternblutglukose und Fettmasse Index aufgeteilt nach Geschlecht
(f: Frauen, m: Männer)

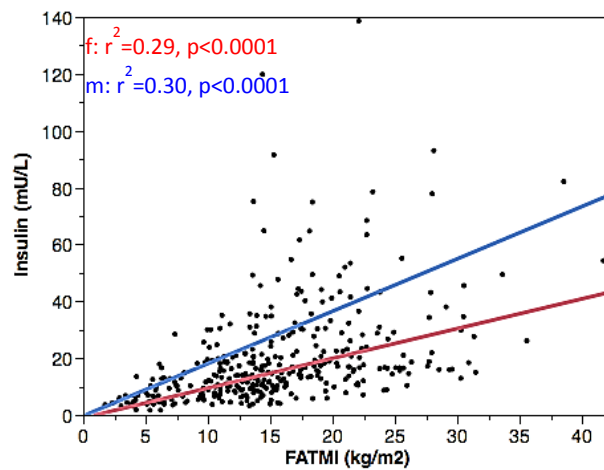


Abb. 83: Korrelation zwischen dem Insulin und Fettmasse Index aufgeteilt nach Geschlecht
(f: Frauen, m: Männer)

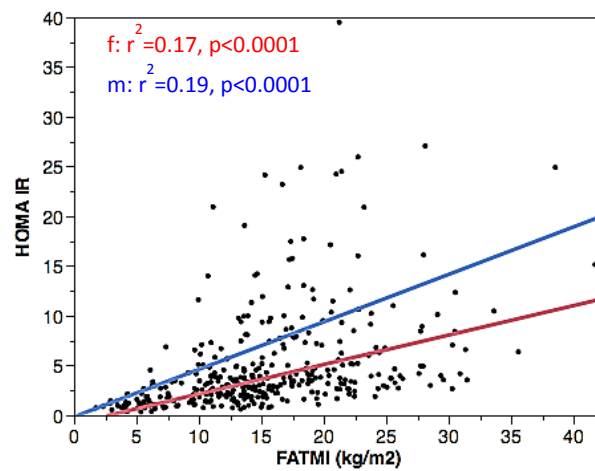


Abb. 84: Korrelation zwischen dem HOMA-IR und Fettmasse Index aufgeteilt nach Geschlecht
(f: Frauen, m: Männer)

- Kardiale Geometrie und Funktion

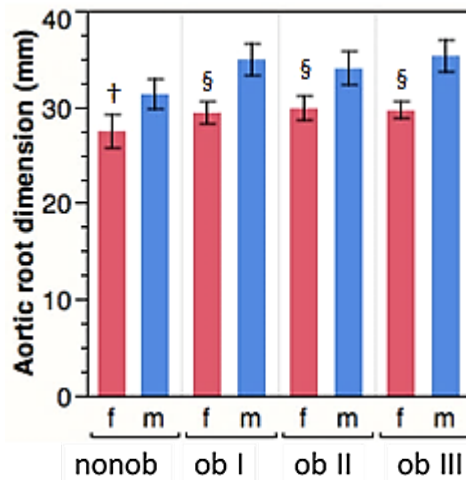


Abb. 85: Geschlechtsspezifische Analyse von Aortenwurzelndurchmesser

(† $p < 0,01$; § $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

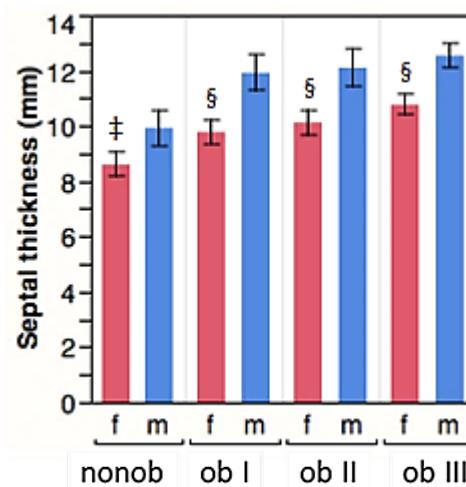


Abb. 86: Geschlechtsspezifische Analyse von Septumdicke

(† $p < 0,001$; § $p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

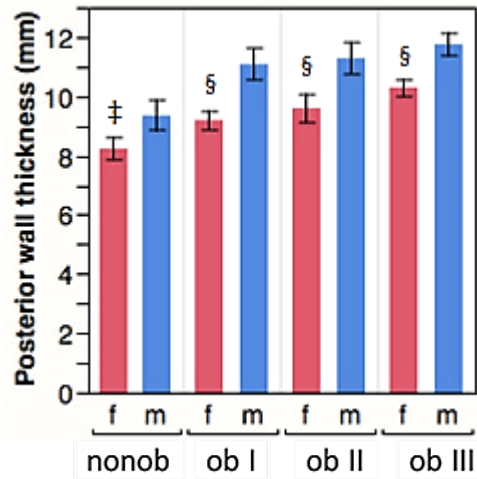


Abb. 87: Geschlechtsspezifische Analyse von Herzhinterwanddicke

($^{\ddagger}p < 0,001$; $^{\S}p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

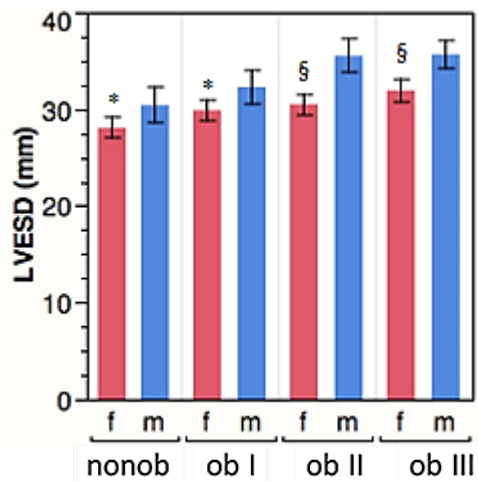


Abb. 88: Geschlechtsspezifische Analyse von LVESD

($^*p < 0,05$; $^{\S}p < 0,0001$; f: Frauen; m: Männer; nonob: nicht-adipöse Kontrollen; ob I: Adipositas Grad I; ob II: Adipositas Grad II; ob III: Adipositas Grad III)

12 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Bäßler und Herrn Prof. Fischer für die freundliche Überlassung des Themas und sowohl für ihre umfassende, couragierte Betreuung als auch für die Hilfe bei den statistischen Analysen.

Zudem danke ich sehr herzlich Frau Dr. Strack für die fachliche Beratung, ihre Anregungen und bereichernde Tipps.

Ebenso geht mein Dank an Herrn Martin Schmiedel, der mit einer steten Hilfsbereitschaft mein Ansprechpartner bei allen organisatorischen Fragen war.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der Klinik für Innere Medizin II, die Datenbeschaffung und Untersuchungsdurchführung erleichtert haben.

Eine herausragende Stellung in jeglicher Hinsicht nimmt meine Familie und mein Verlobter Markus Fricke ein, ohne dessen liebevolle Fürsorge und großartige Unterstützung diese Arbeit nicht zu dem Werk geworden wäre, welches sie heute ist.

13 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Katharina Waldmann
Geburtsdatum: 05.02.1988
Geburtsort: Saporishja/ Ukraine

Akademische Laufbahn

2008 – 2015 Studium der Humanmedizin an der Universität
Regensburg

Schulausbildung

2006 – 2008 Matthias-Grünwald-Gymnasium in Würzburg,
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

2002 – 2004 Lyzeum in Saporishja
Abschluss: Mittlere Reife

1994 – 2001 Gymnasium in Saporishja