

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

LANGZEITOUTCOME VON KARDIOMETABOLISCHEN ERKRANKUNGEN BEI
ADIPOSITAS

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der

Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Susanne Monika Swoboda

2020

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

LANGZEITOUTCOME VON KARDIOMETABOLISCHEN ERKRANKUNGEN BEI
ADIPOSITAS

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der

Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Susanne Monika Swoboda

2020

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Marcus Fischer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Klaus Stark

Tag der mündlichen Prüfung: 9. November 2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	5
1.1	Definition der (Non-)Healthy Obese	6
1.2	Geschlechterspezifität in der Medizin	9
1.3	Ziele und Fragestellungen	12
2	Material und Methoden	13
2.1	Studiendesign	13
2.2	Beschreibung des Kollektivs	15
2.3	Definitionen	17
2.3.1	Anthropometrische Messungen	17
2.3.2	Laborparameter	18
2.3.3	Arterielle Hypertonie	19
2.3.4	Dyslipidämie nach IDF und NCEP-ATP III	20
2.3.5	Parameter der Insulinsensitivität	20
2.3.6	Typ 2 Diabetes mellitus	23
2.3.7	Kardiovaskuläre Ereignisse	23
2.3.8	Tumore	23
2.3.9	Gruppierung in Obese, Healthy Obese, Non-Healthy Obese	24
2.4	Statistische Methoden	25
3	Darstellung der eigenen Untersuchung und Ergebnisse	26
3.1	Veränderungen des Body-Mass-Index und Gewichts	27
3.1.1	Diät und BMI	27
3.1.2	BMI-Veränderungen in den Untergruppen	28
3.1.3	Erfolgreiche Gewichtsabnahme	32
3.2	Laborwerte	33
3.2.1	Triglyzeride	33
3.2.2	HDL-Cholesterin	35
3.2.3	LDL-Cholesterin	37
3.2.4	Nüchtern-Glucose	39
3.2.5	HbA1c	41
3.2.6	Adipokine und hs-CRP	42
3.2.7	Surrogatparameter der Insulinresistenz	46

3.3	Risikofaktoren	51
3.3.1	Arterielle Hypertonie	51
3.3.2	Dyslipidämie nach IDF und NCEP-ATP III.....	52
3.3.3	Typ 2 Diabetes mellitus.....	52
3.4	Klinische Endpunkte	54
3.4.1	Kardiovaskuläre Ereignisse	54
3.4.2	Tumore.....	54
3.5	Erfolgreiche Gewichtsabnahme im Kontext der Laborparameter und Risikofaktoren	55
3.6	Entwicklung von Obese zu Non-Obese im Langzeit-Follow-up	57
4	Diskussion	59
4.1	Diskussion der Methoden und Limitationen	59
4.2	Diskussion der Ergebnisse	61
4.2.1	BMI und Gewichtsveränderungen.....	61
4.2.2	Parameter des Lipid- und Glucosestoffwechsels.....	63
4.2.3	Adipokine und hs-CRP.....	65
4.2.4	Surrogatparameter der Insulinresistenz.....	67
4.2.5	Kardiometabolische Risikofaktoren.....	70
4.2.6	Kardiovaskuläre Ereignisse und Tumore	73
4.2.7	Erfolgreiche Gewichtsabnahme	76
4.2.8	Entwicklung von Obese zu Non-Obese im Langzeit-Follow-up	78
5	Zusammenfassung und Ausblick	79
6	Tabellenverzeichnis	81
7	Abbildungsverzeichnis	82
8	Formelverzeichnis	83
9	Abkürzungsverzeichnis	84
10	Anhang	86
11	Literaturverzeichnis	95
12	Danksagung	
13	Lebenslauf	

1 Einführung

Adipositas mit einem Body-Mass-Index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ hat in Europa epidemische Maße angenommen (1). Gehen die aktuellen Trends ungehindert weiter, dann wird 2030 ein Fünftel der weltweiten erwachsenen Bevölkerung an Adipositas leiden und dies wird einen wichtigen, abwendbaren Risikofaktor für diverse chronische, (nicht-)metabolische sowie kardiovaskuläre Folgeerkrankungen darstellen (2) (3) (4) (5). Zur Jahrtausendwende definierte die World Health Organization (WHO), in Anbetracht der steigenden Zahlen, Fettleibigkeit selbst als chronische Krankheit (6). Seit einigen Jahren wird die Diskussion lauter, auch in Deutschland Adipositas als chronische Krankheit anzuerkennen (4).

Laut Zahlen des Robert-Koch-Instituts aus der GEDA-Studie (Gesundheit in Deutschland aktuell) von 2014 und 2015 mit über 20.000 Teilnehmern hatten 28,8 % der Frauen und 43,3 % der Männer einen BMI zwischen 25 und 30 kg/m^2 und waren damit laut WHO Definition übergewichtig (6). Weitere 18,1 % der Männer und Frauen waren adipös mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (7). Im Vergleich zur GEDA-Studie von 2010 zeigte sich eine Zunahme an Adipositas (7). Im Mikrozensus des Statistischen Bundesamts von 2017, der 1% der deutschen Bevölkerung repräsentiert, zeigten sich noch höhere Zahlen mit einer Übergewichts- und Adipositasrate von 43,1% bzw. 14,6% für Frauen und 62,1% bzw. 18,1% für Männer (8). In der Nachhaltigkeitsstrategie der Bundesregierung von Deutschland (Stand April 2017) wurde das Ziel verfasst, Adipositas in Deutschland bis 2030 nicht weiter steigen zu lassen (9).

Bei diesen Prävalenzen für Übergewicht und Adipositas in Deutschland, stellt sich die Frage, wie gesund dieser Anteil der Bevölkerung tatsächlich ist und wie viele Frauen und Männer unter kardiovaskulären und/oder metabolischen Störungen leiden. In diesem Kontext gewinnt auch die Diskussion über sogenannte Healthy Obese (dt. gesunde Adipöse) oder Non-Healthy Obese (dt. nicht gesunde Adipöse) mehr an Bedeutung und verdeutlicht die Schwierigkeiten der notwendigen und richtigen Definition solcher Phänotypen (10) (11).

1.1 Definition der (Non-)Healthy Obese

In den letzten Jahren ist der Begriff der Healthy oder auch Happy Obese (dt. glückliche Dicke) geprägt worden. Hierbei geht es um adipöse Menschen, die keine oder nur wenige metabolische Risikofaktoren aufweisen. Im Gegensatz dazu stehen die Non-Healthy Obese, die unter einem ungünstigen Phänotypus sowie kardiovaskulären und metabolischen Risikoprofil leiden. Die Schwierigkeit liegt darin, diese beiden Subtypen zu differenzieren, um im klinischen Alltag frühzeitig eine geeignete Prävention und Therapie zu ermöglichen.

Es wurden verschiedene Definitionen zur Beschreibung der (Non-)Healthy Obese aufgestellt. Einige orientieren sich an den Auslegungen des Metabolischen Syndroms (MetS) nach der International Diabetes Federation (IDF) und dem National Cholesterol Education Program (NCEP) (12). Hierbei werden vor allem die Faktoren BMI ≥ 30 kg/m², Blutdruck, Triglyzeride, HDL-Cholesterin und Glucose mit unterschiedlichen Referenzwerten betrachtet. Andere Definitionen verwenden auch das LDL-Cholesterin und setzen Parameter der Insulinresistenz oder der Inflammation ein (13) (14). Letztendlich gibt es zum aktuellen Zeitpunkt keinen einheitlichen Standard zur Definition der Non- und Healthy Obese.

Grundsätzlich ist die Beobachtung, dass es adipöse Patienten mit, aber auch ohne, oben erwähntem Risikoprofil gibt, nicht neu. Bereits 1956 beschrieb Jean Vague, dass unter seinen adipösen Patienten eine abdominelle oder auch androide Fettverteilung, im Gegensatz zur gynoiden Form, mit einer erhöhten Prävalenz an Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen einherging (15). Später wurde gezeigt, dass es sich bei dieser Art der unvorteilhaften abdominellen Fettverteilung nicht um eine subkutane Fettansammlung, sondern um viszerale Fettdepots handelte. Diese viszerale Adipositas geht mit einem nachteiligen metabolischem Status einher (16). Non-Healthy Obese weisen vermehrt eine viszerale Adipositas auf und präsentieren darüber hinaus eine Hypertriglyzeridämie, niedriges HDL-Cholesterin, hohe small dense LDL-Cholesterinwerte, erhöhte Inflamationsparameter, eine Hyperinsulinämie, eine gestörte Glucosetoleranz sowie eine endotheliale Dysfunktion,

was insgesamt ihr Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Ereignisse erhöht (17).

Im Gegensatz dazu stehen die Healthy Obese oder auch Happy Obese, die sich durch einen BMI ≥ 30 kg/m² kennzeichnen und ein günstiges metabolisches Risikoprofil ohne die Faktoren arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Insulinresistenz oder Typ 2 Diabetes mellitus aufweisen.

Je nach Definition und Studien werden die Zahlen der Healthy Obese zwischen circa 10% bis 40 % angesetzt (10) (11) (18).

Das Risikoprofil der Healthy Obese wird unterschiedlich beschrieben und kann nicht mit dem der Non-Healthy Obese oder dem der gesunden Normalgewichtigen gleichgesetzt werden.

In der North West Adelaide Health Study wurde nach einer Follow-up Dauer von 5,5 bis 10,3 Jahren gezeigt, dass im Vergleich zu gesunden schlanken Probanden doppelt so viele der Healthy Obese metabolische Risikofaktoren, darunter Typ 2 Diabetes mellitus, entwickelten (19). Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse war hierbei im Vergleich zu den gesunden Normalgewichtigen nicht erhöht (19). Diese Tatsache konnte auch in anderen Studien bestätigt werden (20) (21), aber die Datenlage ist nicht einheitlich. Die Studienpopulation der Whitehall II Studie zeigte nach einer mittleren Follow-up-Dauer von 17,4 Jahren für die Healthy Obese im Vergleich zu den schlanken Gesunden ein erhöhtes Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus als auch für kardiovaskuläre Ereignisse (22).

Darüber hinaus wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass die Gesamtmortalität der Healthy Obese höher als die der gesunden schlanken Probanden war und sich den Werten der Non-Healthy Obese annäherte (23) (24).

Bezogen auf Abnehmprogramme zeigten sich unterschiedliche Konsequenzen für die (Non-)Healthy Obese. In der Studie von Janiszewski et al. konnte im Rahmen von Diät- oder Sportprogrammen mit erfolgreichem Gewichtsverlust gezeigt werden, dass sowohl männliche als auch weibliche Healthy und Non-Healthy Obese von einer verbesserten Insulinsensitivität profitierten, wobei die Non-Healthy Obese hier den größeren Vorteil zeigten (25). Ruiz et al. beobachtete in einer Studie mit prämeno-

pausalen Probandinnen ebenfalls eine Verbesserung der Insulinsensitivität für Non- und Healthy Obese, wo hingegen nur die Non-Healthy Obese auch eine signifikante Besserung der Lipide und des C-reaktiven Proteins erbrachten (26). In einer Untersuchung von Karelis et al. auch mit weiblichen Obese Probanden verzeichneten die Healthy Obese nach moderater Gewichtsabnahme einen gegenteiligen Effekt mit einer Verschlechterung der Insulinsensitivität (27). In einer Studie mit koreanischen Probandinnen konnten nach Gewichtsverlust nur die Non-Healthy Obese Vorteile in den Lipid- und Entzündungsparametern aufweisen, nicht jedoch die Healthy Obese (28).

Ein weiterer Bestandteil der aktuellen Diskussion ist, wie sich der Zustand der Healthy Obese über die Jahre hinweg entwickelt. In der aktuellen Forschungslage wird davon ausgegangen, dass der Non-Healthy Obese-Typ ein stabiler Zustand ist, wohingegen der Healthy Obese-Typ als transient betrachtet wird (29). Werden Follow-up Dauern über 10 Jahre hinweg betrachtet, dann entwickelten sich je nach Studienlage zwischen einem Drittel bis die Hälfte der Healthy Obese zu Non-Healthy Obese (19) (30) (31) (32) (33). In der Whitehall II Studie mit einer Follow-up Dauer von 20 Jahren ging die Hälfte der untersuchten Healthy Obese in einen Non-Healthy Obese Zustand über (34).

Aufgrund der unterschiedlichen Datenlage und dem wachsenden Interesse auf diesem Themengebiet soll auch in dieser Promotionsarbeit die Thematik der Non-Healthy und Healthy Obese untersucht werden.

1.2 Geschlechterspezifität in der Medizin

Ein weiterer Faktor, der in dieser Arbeit betrachtet werden soll, ist der Unterschied der Geschlechter. Während in den letzten Jahren in der Politik und Gesellschaft immer mehr die Parität der Geschlechter, zum Beispiel einhergehend mit der Frauenquote und gleichen Gehältern, an Diskussion gewinnt, wird in der Medizin die Forderung nach einer Geschlechterspezifität seit den 1990er Jahren lauter. Dies gilt für die Prävention, Symptomatik, Diagnostik und Therapie von Erkrankungen sowie auch den Einfluss von biologischem sowie sozialem Verhalten auf die Entwicklung von Erkrankungen (35) (36) (37) (38).

In Deutschland haben Männer durchschnittlich eine niedrigere Lebenserwartung als Frauen (39). Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebserkrankungen zählen zu den beiden häufigsten Todesursachen in Deutschland. Es ist bekannt, dass Männer und Frauen Unterschiede in ihrem Krankheitsverhalten zeigen (35), aber die Schwierigkeit liegt darin, diese tatsächlich zu identifizieren. Es gibt steigende Anzahlen an Studien mit Fokus auf die Geschlechter, aber oft fehlt ein tatsächlicher Vergleich und gegenüber dem weiblichen Geschlecht überwiegt immer noch der Einbezug nur des männlichen Geschlechts sowohl in Studien mit Menschen als auch in Tier-Experimenten (36) (40).

In den folgenden Beispielen werden die Geschlechter in Bezug auf kardiometabolische Risikofaktoren und das Metabolische Syndrom verglichen.

Arterielle Hypertonie ist der wichtigste Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und hat einen entscheidenden Einfluss auf die häufigste Todesursache in Deutschland. Ergebnisse der GEDA 2014/2015-EHIS (European Health Interview Survey) Studie des Robert-Koch-Instituts ergaben, dass in Deutschland 30,9% der Frauen und 32,8% der Männer ab 18 Jahren, angegeben als 12-Monats-Prävalenz, eine ärztlich diagnostizierte arterielle Hypertonie hatten (41). Diese Prävalenz war unter den 65-Jährigen und Älteren mehr als doppelt so hoch mit 63,8% unter den Frauen und 65,1% unter den Männern (41). Um eine Aussage über den Verlauf der

arteriellen Hypertonie in Deutschland treffen zu können, wurden sieben bevölkerungsbasierte Studien in Deutschland mit Zeiträumen von 1994 bis 2001 und 2007 bis 2012 miteinander verglichen (42). In den jüngeren Ergebnissen von 2007 bis 2012 konnte eine Senkung der durchschnittlichen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte gezeigt werden, wohingegen aber auch der Anteil an medikamentöser Behandlung stieg (42). Durchschnittlich kam es über die letzten beiden Jahrzehnte zu einer Besserung der Situation der arteriellen Hypertonie in Deutschland, aber die oben erwähnten Prävalenzen dürfen nicht außer Acht gelassen werden.

Bei Untersuchungen zu Unterschieden der Lipide zwischen Männern und Frauen zeigte sich primär ein Unterschied in den Lipidwerten, aber auch im Lipidstoffwechsel (43). Besonders Ansammlungen von intraabdominellem Fett gingen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, das Metabolische Syndrom und Glucosestoffwechselstörungen einher (43) und diese zentrale Adipositas zeigte sich besonders in postmenopausalen Frauen und Männern (44). Das günstigste Lipidprofil präsentierten prämenopausale Frauen (43).

Im Rahmen der Studie für Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA) für Süddeutschland von Rathmann et al. wurde der Glucosestoffwechsel von 55- bis 74-jährigen Frauen und Männern untersucht (45). Es zeigte sich, dass 40% der Probanden eine gestörte Glucosetoleranz oder Diabetes mellitus hatten und hiervon die Hälfte der Fälle bis dahin unbekannt war (45). Insgesamt war die Prävalenz unter Männern höher als unter den Frauen (45). Probanden mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus hatten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil und wiesen durchschnittlich schlechtere Werte für den BMI, Taillenumfang, Blutdruck, Triglyzeride und HDL-Cholesterin als die normoglykämischen Probanden auf (45).

Das Metabolische Syndrom und seine Risikofaktoren können eine entscheidende Rolle in der Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen spielen (44). Nach Daten der Bundes-Gesundheitssurvey von 1998, es wurden an das National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) angelehnte Kriterien verwendet, zeigte sich in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland eine Prävalenz

des MetS von 23,8% (Frauen 21,0%, Männer 26,6%) (46). In der deutschlandweiten, versorgungsepidemiologischen Prävalenzstudie GEMCAS (German Metabolic and Cardiovascular Risk Project) von 2005 wurden in Hausarztpraxen Daten von mehr als 50.000 Probanden untersucht und nach NCEP-ATP III Definition zeigten sich ähnliche Zahlen mit einer Prävalenz des MetS von 19,8%, wobei Männer eine höhere Prävalenz mit 22,7% als Frauen mit 18,0% aufwiesen (47). Wie oben genannte Untersuchungen ergaben, waren die Risikofaktoren des Metabolischen Syndroms bei adipösen Männern häufiger vertreten als bei Frauen. An dieser Stelle darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass besonders unter jungen Frauen die Prävalenz für das MetS derzeit alarmierend ansteigt (44).

Besonders in Anbetracht der hohen Zahlen an übergewichtigen und adipösen Frauen und Männern in Deutschland werden mehr geschlechterspezifische Untersuchungen benötigt.

1.3 Ziele und Fragestellungen

In dieser Promotionsarbeit, im Rahmen der Regensburger Weight Loss Studie der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II am Universitätsklinikum Regensburg (UKR), werden die Phänotypen der (Non-)Healthy Obese und der Geschlechter im Kontext von Diätprogrammen über einen Studienverlauf von mindestens 3 Jahren und über vier Studientermine hinweg betrachtet.

Im Hinblick auf die uneinheitliche Datenlage zu (Non-)Healthy Obese und das wachsende Interesse an der Thematik Geschlechterspezifität, ist es Ziel dieser Arbeit, die kardiometabolischen Unterschiede der oben genannten Phänotypen über den Studienverlauf hinweg zu identifizieren und zu beschreiben, um bessere Prävention und Therapien zu ermöglichen.

Es wird die Fragestellung untersucht, ob es im Studienverlauf einen Zusammenhang zwischen den erwähnten Phänotypen und Kriterien des Metabolischen Syndroms, Adipokinen, C-reaktivem Protein, Insulinresistenz, kardiovaskulären und metabolischen Risikofaktoren sowie klinischen Endpunkten gibt.

Darüber hinaus liegt besonderes Interesse auf dem Langzeit-Follow-up nach mindestens 3 Jahren. Es wird untersucht, ob Probanden mit und ohne Abnehmerfolg Abweichungen in den Laborparametern des Lipid- und Glucosestoffwechsels sowie der Risikofaktoren aufweisen. Darüber hinaus wird herausgearbeitet, ob und welche Veränderungen bei der Entwicklung von Obese zu Non-Obese Probanden mit einem BMI < 30 kg/m² zum Langzeit-Follow-up auftreten.

2 Material und Methoden

In folgendem Kapitel wird ein Überblick über den Aufbau der Regensburger Weight Loss Studie sowie über die Art des Studienkollektivs gegeben. Ebenso werden in diesem Kapitel die angewandten Definitionen sowie statistischen Methoden beschrieben.

2.1 Studiendesign

Die Regensburger Weight Loss Studie ist eine prospektive Studie. Insgesamt werden vier Studientermine betrachtet. Die ersten drei Studientermine erstrecken sich über einen Zeitraum von einem Jahr. Es gibt Probanden, die in diesem Zeitraum ein Diätprogramm oder eine Lebensstiländerung durchführen und eine Nicht-Diät-Gruppe. Die zuständige Ethikkommission stimmte dieser Studienarbeit zu und alle Teilnehmer wurden über die Studienarbeit aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

Die Datenerhebung zur Baseline, zum Erstbesuch, findet zum Zeitpunkt t_0 statt. Zeitnah soll in der Diät-Gruppe mit der Diät begonnen werden. Drei Monate danach findet das erste Follow-up (3-Monats-Follow-up) zum Zeitpunkt t_1 statt und zwölf Monate nach dem Start des Programmes folgt das 1-Jahres-Follow-up zum Zeitpunkt t_2 .

Zum derzeitigen Stand werden für den Erstbesuch und die zwei folgenden Follow-up Termine die unten stehenden Untersuchungen durchgeführt:

Anthropometrische Messungen, ausführliche biochemische Analysen von Blut- und Urinproben, Elektrokardiogramm, Echokardiographie zum Erst- und Drittbesuch, Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), Arm-Bein-Index Messung und ein 6-Minuten-Geh-Test. Des Weiteren finden Fragebögen Verwendung, unter anderem ein spezifischer Fragebogen zu Körpergewicht und Lebensstil, der SF-36 Fragebogen

zum Gesundheitszustand und ein Fragebogen zur Eigen- und Familienanamnese zum Erstbesuch.

Mindestens drei Jahre nach der Ersterhebung findet zum Zeitpunkt t_3 das Langzeit-Follow-up statt, welches auch als Viertinterview bezeichnet wird. Die Langzeit-Follow-up Dauer beträgt in dieser Arbeit im Mittel $5,7 \pm 2,3$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung).

Das Viertinterview ist aus einer Befragung mittels standardisiertem Fragebogen, siehe Abbildung 27 in Kapitel 10, einer Blutdruckmessung und einer Blutabnahme nach Nüchternphase über Nacht mit Bestimmung der Werte Triglyzeride, HDL-, LDL-Cholesterin, Nüchtern-Glucose und HbA1c aufgebaut.

Die Befragung kann telefonisch oder bei einem persönlichen Gespräch durchgeführt werden. Ziel des Interviews ist es, Informationen über aktuelle oder neu aufgetretene Erkrankungen, Medikation und Lebensstil zu erhalten. Die Blutentnahme kann am UKR oder beim Hausarzt (HA) stattfinden.

Für die Blutentnahme beim Hausarzt gilt Folgendes: Entweder werden die Blutröhrchen für die Laboranalyse ans UKR gesendet oder vom Hausarzt ins Labor geschickt. Allgemein wird die Blutabnahme am UKR bevorzugt, da hier Wartezeiten mit der Post entfallen.

Sind Probanden zwar zu der Befragung, aber nicht zu der Blutuntersuchung bereit, dann wird, wenn möglich, auf die Werte einer vorangegangenen Blutentnahme beim Hausarzt oder bei Krankenhausaufenthalten zurückzugriffen.

2.2 Beschreibung des Kollektivs

Um an der Regensburger Weight Loss Studie teilnehmen zu können, müssen die Probanden die unten stehenden Kriterien erfüllen:

- Alter zwischen 18 bis 65 Jahren
- BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ für die Obese-Gruppe
- Keine Schwangerschaft
- Keine konsumierenden Erkrankungen wie Nieren- und/oder Lebererkrankungen
- Maligne Tumoren müssen ≥ 5 Jahre zurückliegen
- Keine Abhängigkeit von Alkohol und Drogen
- Keine Einnahme von Corticosteroiden oder Schilddrüsenhormonen in Mengen über der Substitutionsdosis
- Keine schwere psychische Erkrankung
- Keine Gewichtsabnahme von $> 10\%$ des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten, stabiles Gewicht seit mindestens 3 Monaten

An der Regensburger Weight Loss Studie nehmen eine Nicht-Diät-Gruppe und verschiedene Diätgruppen teil. Es gibt folgende Diätgruppen:

1. OPTIFAST[®]52-Programm (48) der Nestlé Health Science GmbH für Menschen mit einem Body Mass Index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Das Programm dauert 52 Wochen mit 12-wöchiger Formuladiät und anschließender Umstellungsphase, unter der Anleitung von Ärzten, Ernährungsfachkräften, Bewegungstherapeuten sowie Psychologen. Prof. Dr. Loew, Leiter der Abteilung für Psychosomatische Medizin des UKR, ist für das Projekt in Regensburg verantwortlich.
2. FitCom Diätclub über eine Diätassistentin in einem lokalen Fitnessclub. 10-wöchige Schulung mit wöchentlichen Treffen zu ernährungs- und bewegungstherapeutischen Themen nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährung.
3. Weitere nicht näher spezifizierte Diätgruppen.

Das gesamte Kollektiv der Regensburger Weight Loss Studie umfasste vom Beginn der Studie im Jahr 2005 bis zum Ende der Datenerhebung für diese Arbeit im Dezember 2017 322 Teilnehmer, die den betrachteten Einschlusskriterien entsprachen.

Zur Baseline wurden 191 Frauen und 131 Männer betrachtet, zu den Folgeterminen nimmt die Anzahl der Probanden ab, aber das Verhältnis von Frauen zu Männern bleibt vergleichbar bei circa 60% zu 40%.

Es gibt verschiedene Gründe, warum nicht alle drei Studientermine im ersten Jahr eingehalten wurden, insgesamt gibt es 126 Teilnehmer ohne Vollständigkeit aller drei Studienbesuche im ersten Jahr. Tabelle 12 in Kapitel 10 listet oben genannte Gründe näher auf. Während der gesamten Follow-up Dauer sind fünf Teilnehmer verstorben.

2.3 Definitionen

2.3.1 Anthropometrische Messungen

Die anthropometrischen Messungen für Körpergröße, Körpergewicht und Taillenumfang werden am UKR an barfüßigen und nur leicht bekleideten Probanden gemessen. Der Taillenumfang wird mithilfe eines Maßbandes im Stehen am Ende der Expiration zwischen dem Rippenbogen und der Crista iliaca gemessen.

Die zum Erstbesuch gemessene Körpergröße ist für die Berechnung des BMI aller Besuche gültig.

Bei einem Gewichtsverlust >10 % vom ursprünglichen Gewicht zur Baseline wird von einer erfolgreichen Gewichtsabnahme gesprochen.

Der Body-Mass-Index errechnet sich nach unten stehender Formel 1.

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße}^2 [m]}$$

Formel 1: Berechnung BMI

Der BMI kann nach WHO in verschiedene Grade eingeteilt werden, siehe Tabelle 1 (6).

Tabelle 1: BMI-Grade nach WHO (6)

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

2.3.2 Laborparameter

In dieser Arbeit werden folgende Blutparameter betrachtet:

- Triglyzeride (TGL) [mg/dl]
- High density lipoprotein Cholesterin (HDL) [mg/dl]
- Low density lipoprotein Cholesterin (LDL) [mg/dl]
- Nüchtern-Glucose (Glc) [mg/dl]
- HbA1c-Wert angegeben in %, nur im Vierterview gemessen
- Adiponectin [$\mu\text{g/ml}$]
- Leptin [$\mu\text{g/l}$]
- Hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP) [mg/l]

Für den Erst- bis Drittbesuch werden die Proben in der klinischen Chemie des UKR untersucht. Im Langzeit-Follow-up werden die Proben am UKR oder extern verarbeitet. TGL und HDL-Cholesterin finden Verwendung in den Definitionen des Metabolischen Syndroms und werden in dieser Arbeit für die Untersuchung der Dyslipidämie herangezogen. Zentrale Adipositas geht mit erhöhten TGL-Werten einher und erniedrigte HDL-Werte können sich mit erhöhten TGL-Werten präsentieren (49) (50). Neben oben genannten Werten wird ergänzend auch das LDL-Cholesterin untersucht. Die Nüchtern-Glucose und das HbA1c werden in der Diabetes mellitus Diagnostik und Verlaufskontrolle eingesetzt.

Neben den oben erwähnten klassischen Parametern des MetS wird in dieser Arbeit auch auf die Gruppe der Adipokine, Fettgewebshormone, mit Leptin und Adiponectin, sowie das Akute-Phase-Protein hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP) eingegangen.

Leptin und Adiponectin werden in Adipozyten produziert und tragen zur Stoffwechsellhomöostase bei (51). Leptin ist ein wichtiger Regulator des Hunger- bzw. Sättigungsgefühls (51). Übergewichtige Individuen, insofern kein genetischer Leptinmangel vorliegt, zeigen erhöhte zirkulierende Leptinwerte einhergehend mit einer Leptinresistenz. Folglich kommt es zu Störungen des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels (52).

Adiponectin hemmt die Gluconeogenese in der Leber und fördert die β -Oxidation von Fettsäuren in der Skelettmuskulatur (53). Darüber hinaus kann es Inflammation in

anderen Zelltypen reduzieren und es schützt vor Apoptose (53). In adipösen Individuen konnten erniedrigte Adiponectinwerte nachgewiesen werden, welche in Zusammenhang mit einer Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes mellitus sowie den weiteren Faktoren des MetS gebracht wurden (54).

Hs-CRP wird in Hepatozyten gebildet und ist ein unspezifischer Entzündungsparameter, der den Akute-Phase-Proteinen zugerechnet wird. Adipösen wird ein entzündungsfördernder Status zugeschrieben, welcher beispielsweise mithilfe von hs-CRP als Marker der Inflammation erhoben werden kann (55). Neben verschiedenen anderen Auslösern kann auch das Übergewicht für eine hs-CRP-Erhöhung ursächlich sein, da Fettgewebe unter anderem auch inflammatorische Zytokine freisetzt (55). Außerdem wird erhöhtes hs-CRP mit kardiovaskulären Erkrankungen (56) und Diabetes mellitus assoziiert (57).

2.3.3 Arterielle Hypertonie

Für die Studientermine am UKR wird mithilfe des bosso ABI-System 100 (Bosch und Sohn, Deutschland) der Blutdruck gemessen.

Der Blutdruck wird nach einer Ruhephase von mindestens 5 Minuten gemessen. Für eine korrekte Blutdruckmessung besonders bei den Obese Probanden ist es wichtig, die richtige Manschettengröße zu wählen, um falsch gemessene Werte zu vermeiden. Für die Betrachtungen der arteriellen Hypertonie (AHT) gilt in dieser Arbeit der weniger strikte Grenzwert von 140/90 mmHg, der auch in der klinischen Praxis in Deutschland Anwendung findet (58). Der systolische und der diastolische Wert werden einzeln betrachtet. Neben dem reinen Messwert zählt auch, ob eine Medikation für arterielle Hypertonie vorliegt. Arterielle Hypertonie trifft zu, wenn eine Medikation vorliegt und/oder der systolische beziehungsweise der diastolische Blutdruckwert erhöht sind.

2.3.4 Dyslipidämie nach IDF und NCEP-ATP III

Damit eine Dyslipidämie zutrifft, müssen nach den Definitionen von IDF und NCEP-ATP III, der Triglyzeridwert > 150 mg/dl oder das HDL-Cholesterin für Männer < 40 mg/dl oder für Frauen < 50mg/dl liegen, siehe auch Tabelle 21 in Kapitel 10 für die vollständigen Definitionen (12).

Des Weiteren wird auch die lipidsenkende Medikation betrachtet. Dyslipidämie trifft zu, wenn entweder die Laborwerte erhöht sind und/oder eine Medikation vorliegt.

2.3.5 Parameter der Insulinsensitivität

Eine Insulinresistenz ist ein pathologischer Zustand, der sich aus einer mangelnden Sensitivität für Insulin an den Zielorganen entwickelt. Dieser Status findet sich im Metabolischen Syndrom und Prädiabetes wieder und bildet die Grundlage für Typ 2 Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen (59).

Die normoglykämische hyperinsulinämische „Clamp“-Technik wird als Goldstandard zur Bestimmung der Insulinsensitivität gesehen (60). Diese Messmethode ist jedoch kosten- und zeitintensiv und folglich nicht geeignet für bevölkerungsbezogene Untersuchungen. Als Alternative wurde das homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) etabliert, das hohe Korrelationen zur „Clamp“-Technik zeigt und leichter als diese umzusetzen ist (61) (62).

Das HOMA-IR gibt die hepatische Insulinresistenz wieder, welche nach unten stehender Formel 2 berechnet wird (63).

$$HOMA - IR = \frac{\text{Nüchtern - Insulin} \left[\frac{mU}{L} \right] * \text{Nüchtern - Glucose} \left[\frac{mmol}{L} \right]}{22,5}$$

Formel 2: Berechnung HOMA-IR (63)

Die Werte werden nach unten stehender Tabelle 2 interpretiert.

Tabelle 2: HOMA-Index (64)

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

In den Besuchen t_0 , t_1 und t_2 wird Insulin [mU/L] nach Nüchternphase über Nacht bestimmt. In dieser Arbeit soll die Insulinsensitivität bzw. -resistenz der Obese mithilfe verschiedener Parameter untersucht werden.

Neben dem HOMA-IR gibt es weitere Surrogatparameter der Insulinresistenz:

- lipid accumulation product (LAP) (65)
- visceral adiposity index (VAI) (66)
- triglycerides fasting glucose index (TyG-Index) (67) (68)
- TGL/HDL-ratio (69)

Die oben genannten Parameter errechnen sich aus anthropometrischen Werten, wie dem Taillenumfang [cm] und dem BMI und/oder biochemischen Routineparametern und sollen mit dem HOMA-IR verglichen werden.

Das LAP und der VAI werden geschlechtsabhängig nach den Formeln 3 und 4 sowie 5 und 6 berechnet. Das LAP wurde eingeführt, um eine Alternative zum BMI zu finden, welcher keine direkte Aussage über die Fettverteilung machen kann, um folglich besser Adipositas bezogene Risiken abschätzen zu können (70). Das LAP errechnet sich aus Triglyzeridwerten und dem Taillenumfang, beiden wird eine Beziehung zur Insulinresistenz zugeschrieben (71).

$$LAP(\text{Männer}) = (\text{Taillenumfang} - 65) * \text{Triglyzeride} \left[\frac{\text{mmol}}{\text{L}} \right]$$

Formel 3: Berechnung LAP für Männer (65)

$$LAP(\text{Frauen}) = (\text{Taillenumfang} - 58) * \text{Triglyzeride} \left[\frac{\text{mmol}}{\text{L}} \right]$$

Formel 4: Berechnung LAP für Frauen (65)

Der VAI beruft sich darauf, dass eine zentrale Adipositas Prädiktor für kardiovaskuläre und metabolische Veränderungen sein kann (72). Grundsätzlich wird der Taillenumfang oder das Taille-Hüft-Verhältnis als Maß der zentralen Adipositas herangezogen, welche jedoch keine Aussage darüber geben kann, ob es sich um subkutane oder viszerale Fettverteilungen handelt.

Die Formeln 5 und 6 basieren auf einem Modell für die Verteilung der Adipositas, welches um Faktoren des Lipidstoffwechsels mit Triglyzeriden und HDL-Cholesterin ergänzt wird (66). Der VAI ergibt den Wert 1,0 in gesunden Nicht-Adipösen mit normaler Fettverteilung und normwertigen TGL und HDL-Werten (66).

$$VAI(\text{Männer}) = \left(\frac{\text{Taillenumfang}}{39,68 + (1,88 * \text{BMI})} \right) * \left(\frac{TGL \left[\frac{\text{mmol}}{\text{L}} \right]}{1,03} \right) * \left(\frac{1,31}{HDL \left[\frac{\text{mmol}}{\text{L}} \right]} \right)$$

Formel 5: Berechnung VAI für Männer (66)

$$VAI(\text{Frauen}) = \left(\frac{\text{Taillenumfang}}{39,58 + (1,89 * \text{BMI})} \right) * \left(\frac{TGL \left[\frac{\text{mmol}}{\text{L}} \right]}{0,81} \right) * \left(\frac{1,52}{HDL \left[\frac{\text{mmol}}{\text{L}} \right]} \right)$$

Formel 6: Berechnung VAI für Frauen (66)

Der TyG-Index ergibt sich aus unten stehender Formel 7. Der Schwerpunkt des TyG-Index liegt auf den Triglyzeriden und deren Wechselwirkung mit einer gestörten Insulinsensitivität, sodass Störungen der Triglyzeridspeicher und Lipolyse bereits vor einer gestörten Glucosetoleranz messbar sind und diese wiederum verstärken (73).

$$TyG = \ln(TGL[mg/dl] * (Glc [mg/dl]/ 2))$$

Formel 7: Berechnung TyG Index (67) (68)

Die TGL/HDL-ratio ergibt sich nach Formel 8. In diese Formel geht ein, dass sowohl eine Hypertriglyzeridämie als auch niedrige HDL-Cholesterinwerte metabolisch ungünstig sind.

$$TGL/HDL - ratio = \frac{TGL [mg/dl]}{HDL [mg/dl]}$$

Formel 8: Berechnung TGL/HDL-ratio (69)

2.3.6 Typ 2 Diabetes mellitus

Die Diagnose Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) wird angenommen, wenn entweder ein erhöhter Nüchtern-Glucose-Wert von ≥ 126 mg/dl und/oder eine Therapie für Diabetes mellitus vorliegen und/oder ein HbA1c $\geq 6,5\%$ im Viertelbesuch gemessen wird (74).

2.3.7 Kardiovaskuläre Ereignisse

Zur Baseline und zum Langzeit-Follow-up wird anamnestisch erhoben, ob die Probanden ein kardiovaskuläres Ereignis hatten. Dazu zählt: Myokardinfarkt, transitorisch ischämische Attacke oder Apoplex, Carotisstenose, Lungenembolie, Thrombose, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder ob Interventionen wie Herzkatheteruntersuchung, perkutane transluminale Koronarangioplastie, arterio-coronar-venöser Bypass oder ein Carotisstenosen-Eingriff stattfanden.

Es werden die Ereignisse eingeschlossen, die nach dem Erstbesuch aufgetreten sind.

2.3.8 Tumore

Im Viertelbesuch wird erhoben, ob und wann die Probanden maligne oder benigne Tumore hatten. Ein Staging oder die Therapie werden nicht erhoben.

2.3.9 Gruppierung in Obese, Healthy Obese, Non-Healthy Obese

Mit den Werten der Ersterhebung werden die Probanden mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ als Obese Probanden kategorisiert. Als Non-Obese gelten Probanden mit einem BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$. Die Gruppe der Obese wird nach metabolischen Kriterien in Healthy Obese (HO) und Non-Healthy Obese (NHO) differenziert. Für die Healthy Obese Gruppe müssen folgende Punkte zutreffen:

- BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- Blutdruck $< 140/ < 90 \text{ mmHg}$ und keine bekannte Medikation
- Triglyzeride $< 150 \text{ mg/dl}$
- HDL-Cholesterin für Männer $\geq 40 \text{ mg/dl}$ und für Frauen $\geq 50 \text{ mg/dl}$ und keine lipidsenkende Medikation
- Nüchtern-glucose $< 110 \text{ mg/dl}$ und keine Medikation für Diabetes mellitus

Für Probanden, die nicht den oben stehenden Faktoren gerecht werden, gilt die Einteilung in die Non-Healthy Obese Gruppe. Die Einteilung in Obese, HO und NHO zur Baseline wird auf alle Besuche übertragen.

Für Besuch 1 und 2 muss eine Probandin ausgeschlossen werden, da zur Baseline die Blutdruckwerte beziehungsweise eine antihypertensive Medikation fehlen und keine anderen Kriterien eine eindeutige Zuteilung in HO oder NHO erlauben.

2.4 Statistische Methoden

Für die statistische Bearbeitung wurde das Programm SPSS Version 24.0.0.0 64-Bit IBM® SPSS® Statistics für MacOS verwendet.

Mithilfe der deskriptiven Statistik wurden absolute sowie relative Häufigkeit und Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD) angegeben.

Alle Untergruppen und betrachteten Parameter wurden auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk getestet. Bei fehlender Normalverteilung der betrachteten Variablen wurde auf nichtparametrische Tests zurückgegriffen.

Um zentrale Tendenzen für die betrachteten Parameter zwischen den vier Studienterminen zu untersuchen, wurde der Friedmann Test beziehungsweise der T-Test für verbundene Stichproben^a angewendet. Hierbei wurden die verschiedenen Untergruppen untersucht. In paarweisen Vergleichen wurde getestet, ob sich Unterschiede im Verlauf der Studientermine entwickelten. Mittels Mann-Whitney-U-Test beziehungsweise T-Test für unabhängige Stichproben^b wurden die Untergruppen je Studientermin gegeneinander abgewogen.

Für den Vergleich der Risikofaktoren zwischen Erst- und Viertbesuch wurde der McNemar-Test für verbundene Stichproben herangezogen.

Bei fehlender Normalverteilung der Surrogatparameter der Insulinresistenz wurde in Kapitel 3.2.8 auf die Korrelationen nach Spearman zurückgegriffen.

In Kapitel 3.5 wurde zum Vergleich der Risikofaktoren in unabhängigen Gruppen auf den Chi-Quadrat-Test^c beziehungsweise den Fisher-Exakt-Test^d bei kleiner Stichprobengröße zurückgegriffen.

Das Signifikanzniveau α wurde auf den Niveaus $p \leq 0,05$ und $p \leq 0,001$ betrachtet.

Die Diagramme in Abbildung 1 bis 6 sowie 21 bis 26 wurden mithilfe von Microsoft® Excel für Mac Version 15.34 erstellt. Die Grafiken in den Abbildungen 7 bis 20 wurden mithilfe von oben genannter SPSS Version erstellt.

^a In Tabellen gekennzeichnet als ¹

^b In Tabellen gekennzeichnet als ²

^c In Tabellen gekennzeichnet als ³

^d In Tabellen gekennzeichnet als ⁴

3 Darstellung der eigenen Untersuchung und Ergebnisse

Abbildung 1 stellt die Verteilung allgemein für die Obese Probanden und deren Subgruppen HO und NHO, Geschlecht sowie (Nicht-)Diätgruppe je Studientermin dar. Zum Erstbesuch wurden 12,8% der Obese den Healthy Obese zugerechnet. Insgesamt nahmen 142 Personen an allen vier Besuchen teil.

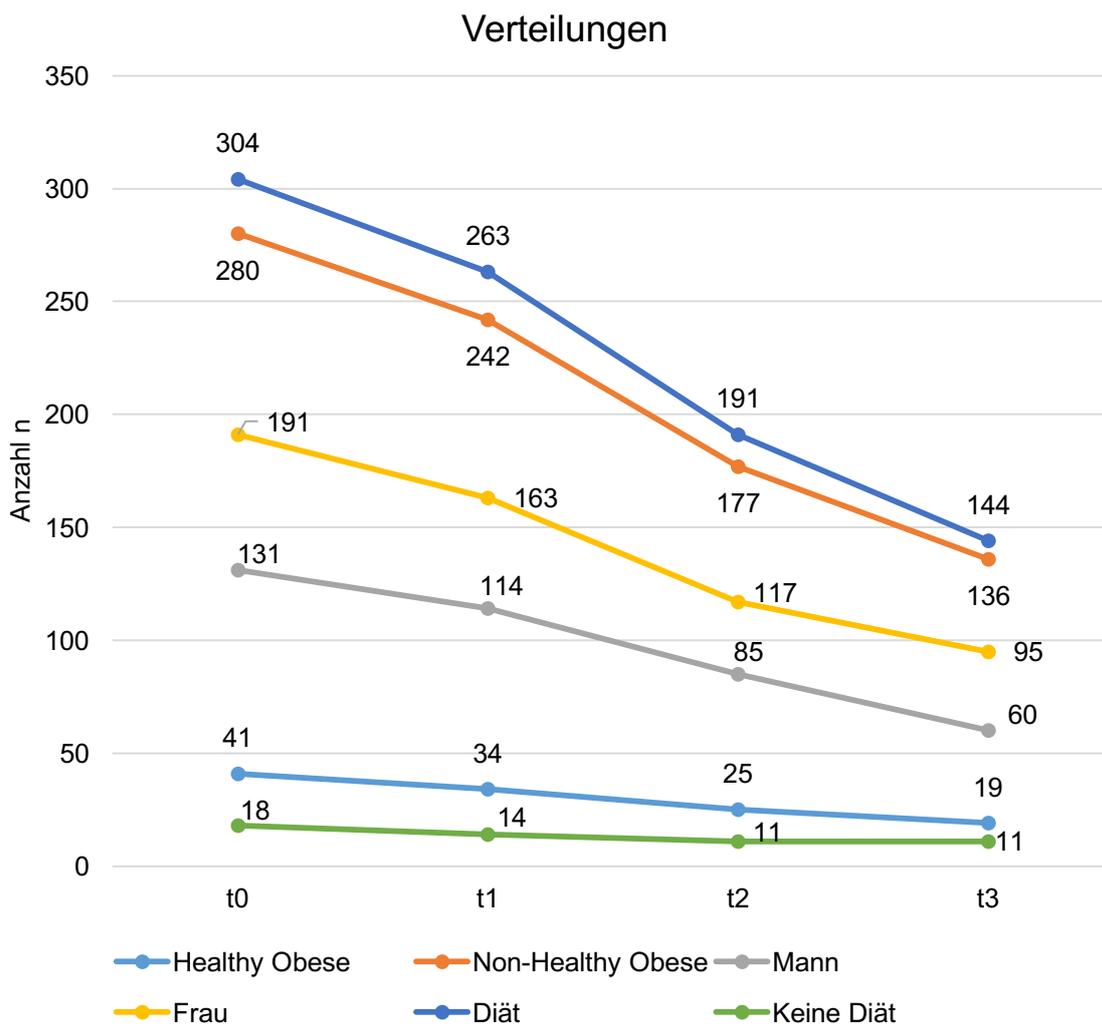


Abbildung 1: Verteilung der Untergruppen nach Studientermin von t₀ bis t₃

Das mittlere Einschlussalter lag unter den Männern bei $45,6 \pm 11,1$ Jahren sowie unter den Frauen bei $42,5 \pm 11,3$ Jahren. Die durchschnittlich jüngste Gruppe bildeten die HO mit $38,2 \pm 11,1$ Jahren im Vergleich zu den NHO mit $44,6 \pm 11,1$ Jahren.

3.1 Veränderungen des Body-Mass-Index und Gewichts

In diesem Kapitel wird der BMI im Verlauf der vier Studientermine für die Untergruppen (Nicht-)Diät, Geschlecht sowie HO und NHO untersucht.

3.1.1 Diät und BMI

Die Obese Probanden können danach unterschieden werden, ob eine Diät durchgeführt wurde oder nicht. Nachdem die Fallzahlen für keine Diät im Vergleich zu den Diätanzahlen gering sind, wird keine weitere Aufspaltung in die Untergruppen Geschlecht und HO/NHO vorgenommen. Tabelle 3 beinhaltet die Ergebnisse des BMI in kg/m^2 und die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Probanden mit und ohne Diät.

Tabelle 3: BMI $\text{MW} \pm \text{SD}$ in kg/m^2 pro Studientermin von t_0 bis t_3 und (Nicht-)Diätgruppe

	Diät	Keine Diät	P_{Diät/keine Diät}
t₀	40,6±7,9	38,8±7,2	0,308
t₁	34,7±6,9	36,4±7,3	0,341
t₂	34,7±7,5	35,9±4,3	0,294
t₃	36,7±7,0	35,4±5,6	0,641

In der Gruppe ohne durchgeführte Diät kam es wie in der Diätgruppe durchschnittlich zu einer Reduktion des BMI. In der statistischen Testung fand sich für keinen Termin ein signifikanter Unterschied zwischen dem BMI-Wert der Probanden. In dieser Arbeit wird von einer weiteren Differenzierung der Obese Probanden in Diät ja oder nein abgesehen.

3.1.2 BMI-Veränderungen in den Untergruppen

Im folgenden Abschnitt sollen die BMI-Veränderungen für die Untergruppen HO/NHO und Geschlecht sowie je Besuch betrachtet werden.

Tabelle 4 stellt die Mittelwerte und Standardabweichungen der BMI-Werte dar.

Tabelle 4: BMI MW±SD in kg/m² und p-Werte

	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	P _{t0/t1}	P _{t0/t2}	P _{t0/t3}
HO	36,6±4,6	31,3±4,3	31,7±4,6	35,3±5,3	<0,001	0,009	1,0
NHO	41,1±8,0**	35,2±7,1*	35,2±7,6*	36,7±7,0	<0,001	<0,001	<0,001
Mann	41,5±8,2	34,9±7,2	35,5±8,4	36,4±7,0	<0,001	<0,001	<0,001
Frau	39,9±7,5	34,7±6,8	34,3±6,5	36,5±6,8	<0,001	<0,001	0,063

*P_{HO/NHO} ≤ 0,05, **P_{HO/NHO} ≤ 0,001

Es konnte eine Reduktion des BMI im ersten Studienjahr festgehalten werden, gefolgt von einem erneuten Anstieg des BMI in allen Subgruppen zum Langzeit-Follow-up.

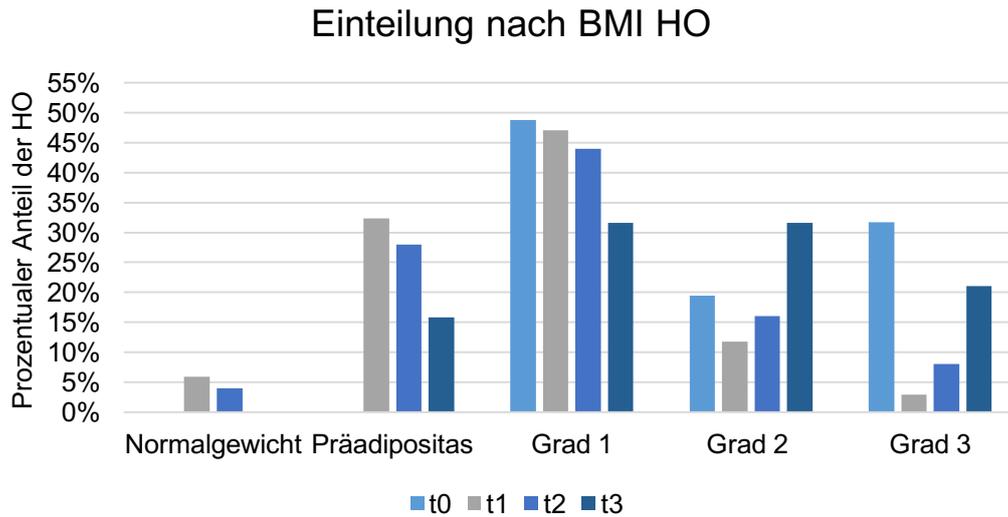
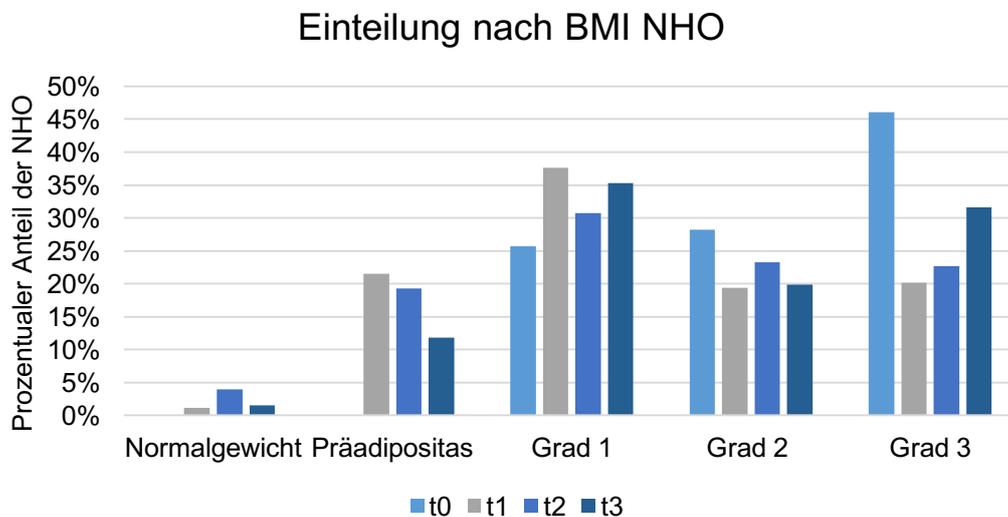
Die Healthy Obese wiesen durchschnittlich einen geringeren BMI-Wert als die Non-Healthy Obese auf, mit signifikanten Unterschieden von t₀ bis t₂. Zum Langzeit-Follow-up näherten sich die BMI-Werte einander an.

Die NHO konnten zwischen Baseline und Langzeit-Follow-up noch eine signifikante Abnahme des BMI aufrechterhalten.

Analog wird die Entwicklung des BMI je nach Geschlecht innerhalb der Obese Gruppe betrachtet, siehe Tabelle 4.

Die Frauen hatten durchschnittlich geringere BMI-Werte als die Männer mit einer Angleichung zum Langzeit-Follow-up. Wie die NHO zeigten nur die Männer eine signifikante Veränderung des BMI zum Langzeit-Follow-up.

Abbildungen 2 und 3 stellen die Verteilung der BMI Grade (siehe Tab. 1, Kap. 2.3.1) zu den Studienterminen für HO und NHO dar.

Abbildung 2: BMI-Einteilung nach Studientermin von t_0 bis t_3 für HOAbbildung 3: BMI-Einteilung nach Studientermin von t_0 bis t_3 für NHO

Aus den Grafiken 2 und 3 geht hervor, dass für die HO der Adipositas Grad 1 durchschnittlich am häufigsten auftrat. Die NHO wiesen zum Erstbesuch den höchsten Anteil an Grad 3 Adipositas auf. Zum Viertbesuch verteilte sich das Verhältnis am meisten auf Grad 1 und Grad 3 für die NHO und auf Grad 1 und 2 für die HO, wobei ein deutlicher Anstieg an Grad 3 Adipositas unter den HO in Relation zu t_1 und t_2 angemerkt werden muss.

Abbildungen 4 und 5 verbildlichen die Grade der BMI-Einteilung für Männer und Frauen je Besuch als Balkendiagramm.

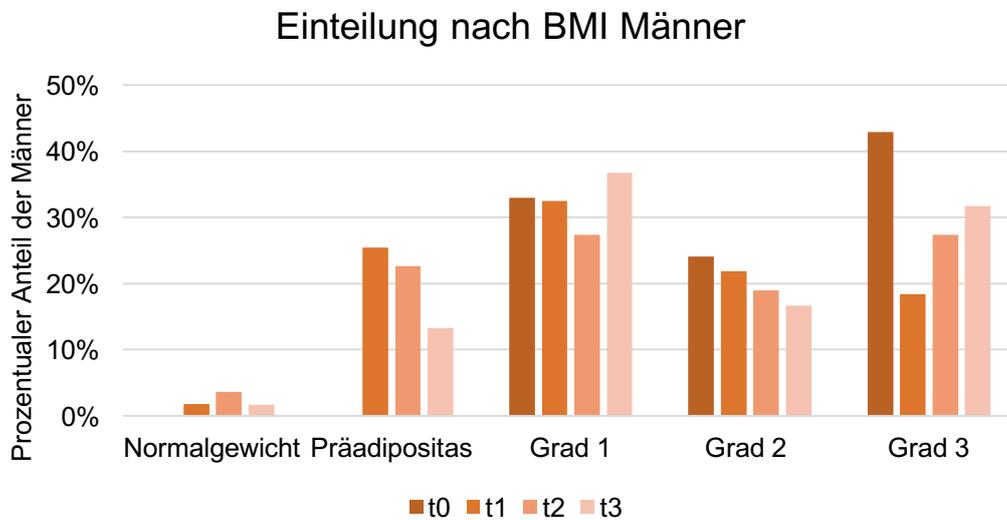


Abbildung 4: BMI-Einteilung nach Studientermin von t_0 bis t_3 für Männer

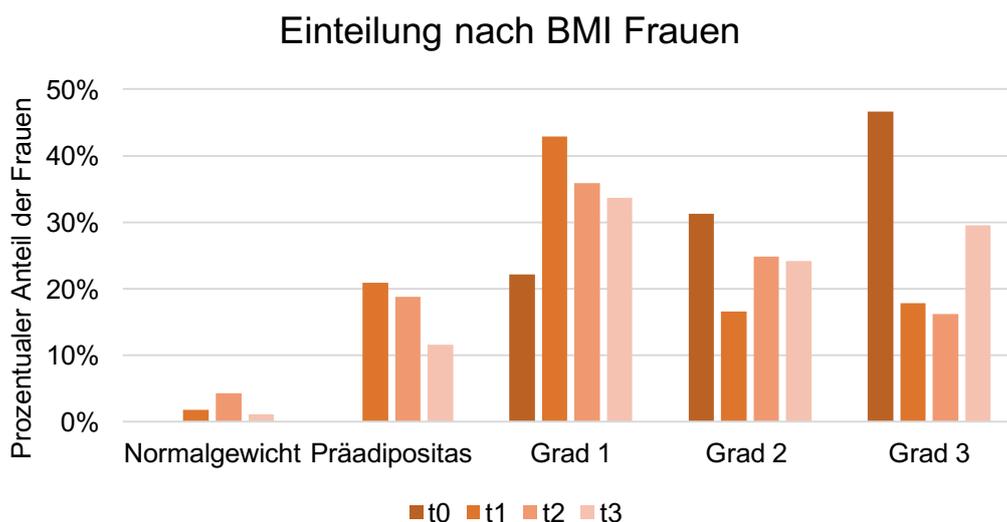


Abbildung 5: BMI-Einteilung nach Studientermin von t_0 bis t_3 für Frauen

Aus der Grafik wird deutlich, dass beide Geschlechter zum Erstbesuch am meisten einer Adipositas Grad 3 entsprachen. Zum Viertbesuch war Grad 1 am häufigsten vertreten, gefolgt von Grad 3 Adipositas.

Nach Termin t_0 konnten zu den Follow-up Terminen in allen Untergruppen Obese Probanden mit $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ beobachtet werden, sodass die ursprüngliche Obese Einteilung nicht mehr greift. Diese Beobachtung wird in Kapitel 3.6 aufgegriffen.

3.1.3 Erfolgreiche Gewichtsabnahme

In diesem Abschnitt wird auf einen Abnehmerfolg $\geq 10\%$ zu den Follow-up Terminen in Relation zur Ersterhebung eingegangen, siehe Abbildung 6.

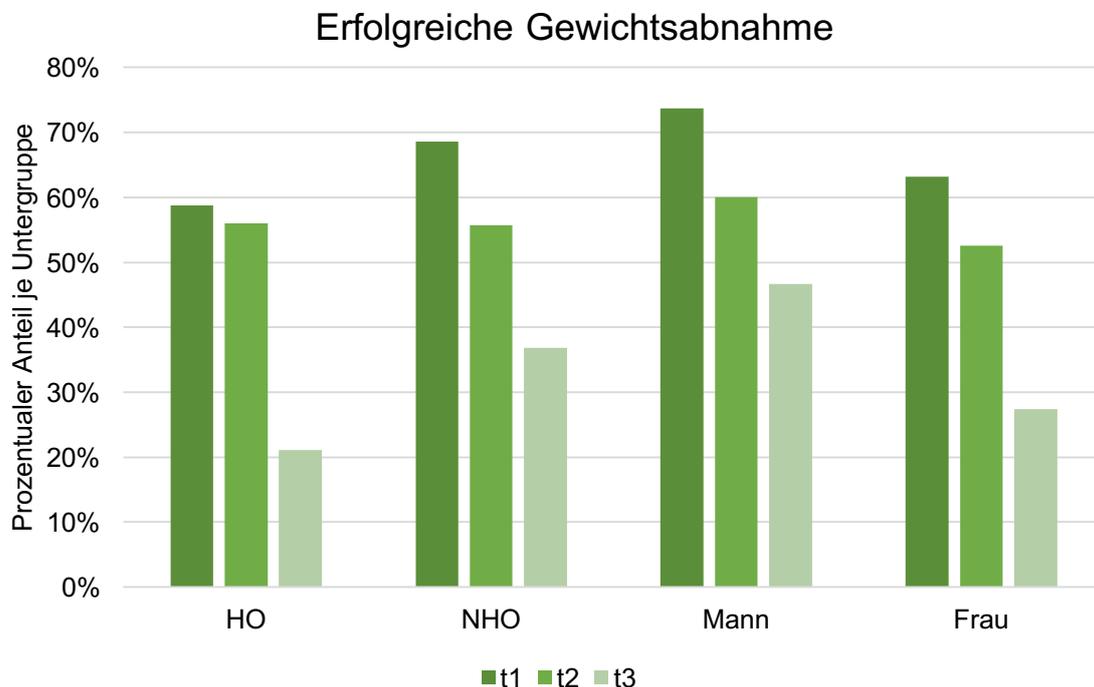


Abbildung 6: Erfolgreiche Gewichtsabnahme in Relation zu t_0 je Untergruppe und Studientermin

Für alle Subgruppen gilt, dass die meisten Probanden zum ersten Follow-up Termin einen Abnehmerfolg $\geq 10\%$ zeigten, hierunter am stärksten die NHO und Männer. Zu den Terminen t_2 sowie t_3 nahm dieser Anteil ab, am stärksten bei den HO mit einem Rückgang von 59% auf 21% zwischen t_1 und t_3 .

In Kapitel 3.5 wird auf die Veränderungen der Komponenten des MetS und Risikofaktoren in Abhängigkeit von einem Abnehmerfolg eingegangen.

Zusammenfassend kann für das Kapitel 3.1 festgehalten werden, dass für alle Subgruppen eine Abnahme des BMI im ersten Studienjahr zu verzeichnen war – auch zu Normalgewicht und Präadipositas- mit anschließender Gewichtszunahme zum Langzeit-Follow-up. Hier überwogen die Adipositas Grade 1 und 3.

In allen Untergruppen war ein Abnehmerfolg $\geq 10\%$ zu verzeichnen, am stärksten zwischen t_0 und t_1 mit anschließendem Rückgang zum Langzeit-Follow-up.

3.2 Laborwerte

In diesem Kapitel werden die eingangs erwähnten Laborwerte analysiert. Für die jeweilige Anzahl n der Werte je Termin und Untergruppe siehe Tabelle 13 in Kapitel 10.

3.2.1 Triglyzeride

Die Grafiken in Abbildung 7 und 8 verdeutlichen die Verteilungen der Triglyzeridwerte und geben die p -Werte wieder. Tabelle 14 in Kapitel 10 listet die exakten Ergebnisse. Die NHO verfügten durchschnittlich über höhere Triglyzeridwerte als die HO mit hochsignifikantem Zusammenhang zu allen Studienterminen.

Im Vergleich der Studientermine pro Untergruppe wiesen nur die NHO signifikante Veränderungen zwischen den Studienterminen t_0 , t_1 und t_2 mit $p \leq 0,001$ auf.

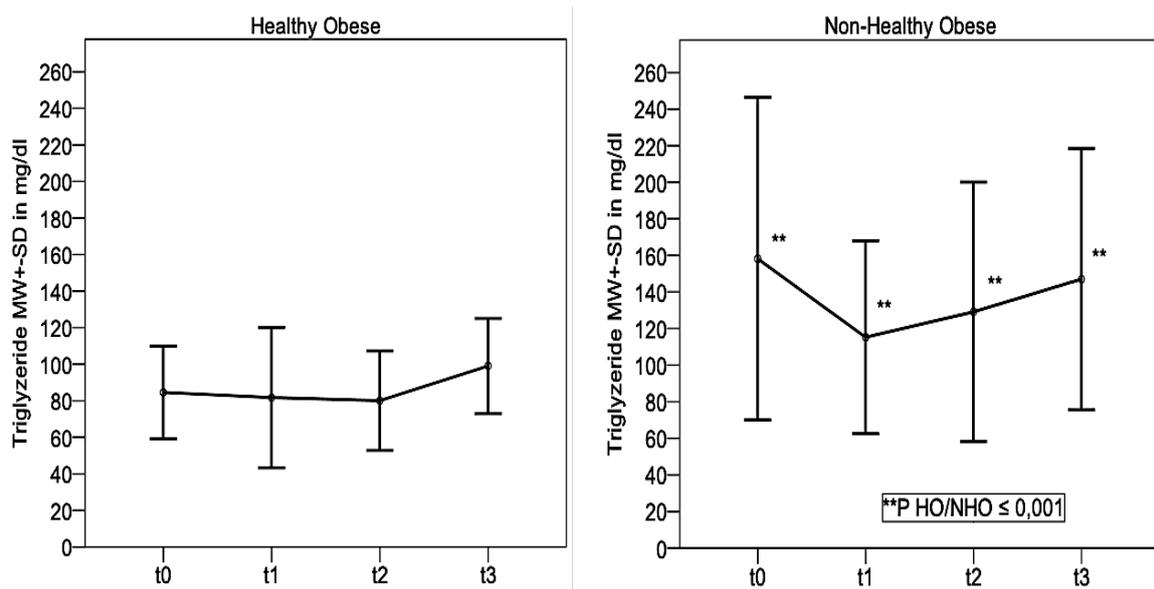


Abbildung 7: Triglyzeridwerte MW±SD in mg/dl für HO und NHO von t_0 bis t_3

Frauen erzielten durchschnittlich geringere Triglyzeridwerte als die Männer, siehe Abbildung 8. In beiden Gruppen fand sich nach einer Reduktion der Mittelwerte zu t_1 , für die Männer sinkt der Mittelwert um mehr als 30%, ein Anstieg der Werte bis zum

Langzeit-Follow-up mit Annäherung zur Baseline. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Studienterminen bestand für Männer als auch Frauen von t_0 bis t_2 .

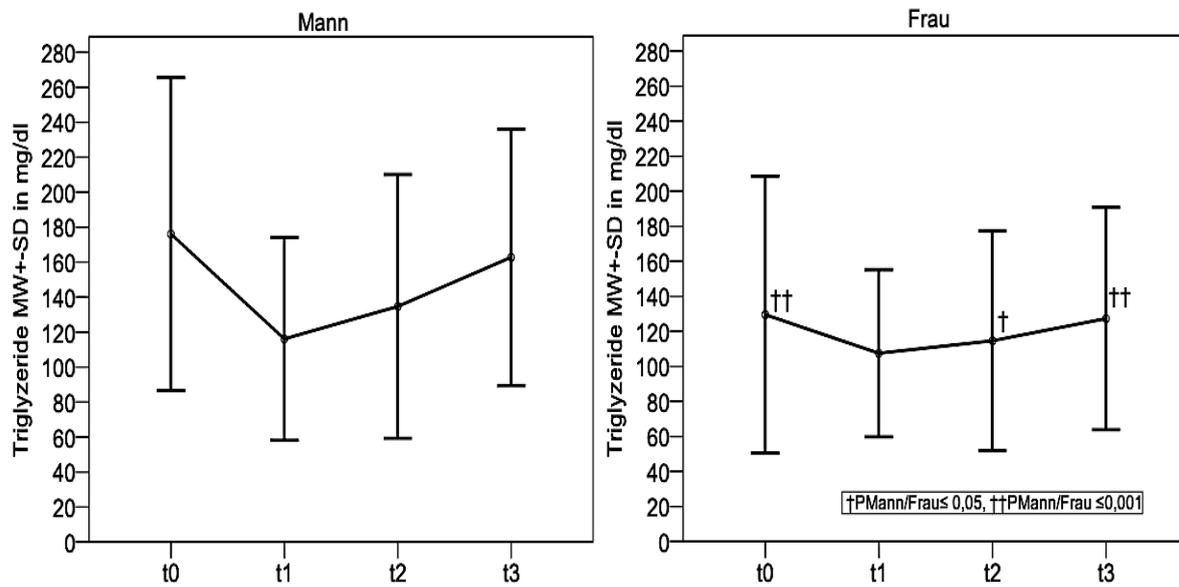


Abbildung 8: Triglyzeridwerte MW±SD in mg/dl für Mann und Frau von t_0 bis t_3

3.2.2 HDL-Cholesterin

Die Abbildungen 9 und 10 veranschaulichen die Verteilung der HDL-Cholesterinwerte, siehe auch Tabelle 15 in Kapitel 10.

Alle Subgruppen verzeichneten zu t_1 eine Abnahme des HDL-Cholesterins und in den folgenden Follow-up-Terminen einen Anstieg.

Es ist ersichtlich, dass die NHO hoch signifikant niedrigere Werte für das HDL-Cholesterin zeigten als die HO.

In den paarweisen Vergleichen der Studientermine ergab sich für die HO im Vergleich von Baseline zu t_1 und t_2 ein signifikanter Unterschied. Die NHO erzielten in allen betrachteten Vergleichen ein signifikantes Ergebnis.

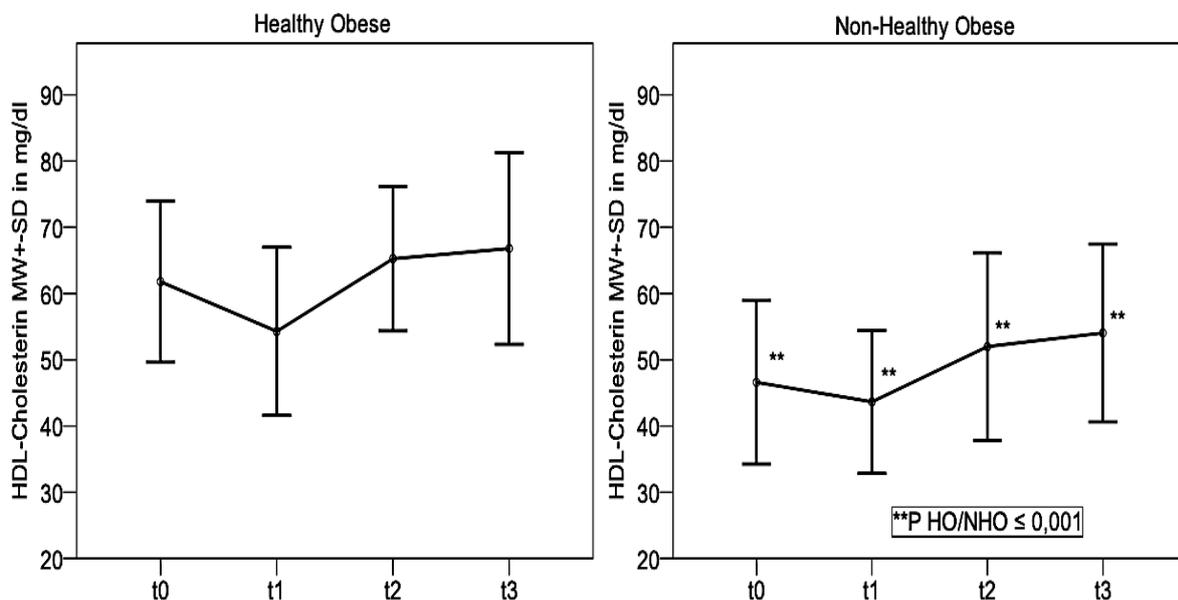


Abbildung 9: HDL-Cholesterin MW±SD in mg/dl für HO und NHO von t_0 bis t_3

Bei Betrachtung der Werte nach Geschlecht wiesen Frauen hoch signifikant höhere Werte als Männer auf.

Für Männer und Frauen wurde für die Vergleiche der Studientermine, bis auf die Untersuchung zwischen t_0 und t_1 für Männer, ein signifikanter Unterschied nachgewiesen. Außer für t_1 war der Mittelwert für Frauen und Männer über dem Grenzwert nach der Definition des MetS nach IDF und NCEP-ATP III, siehe Tabelle 21, Kapitel 10.

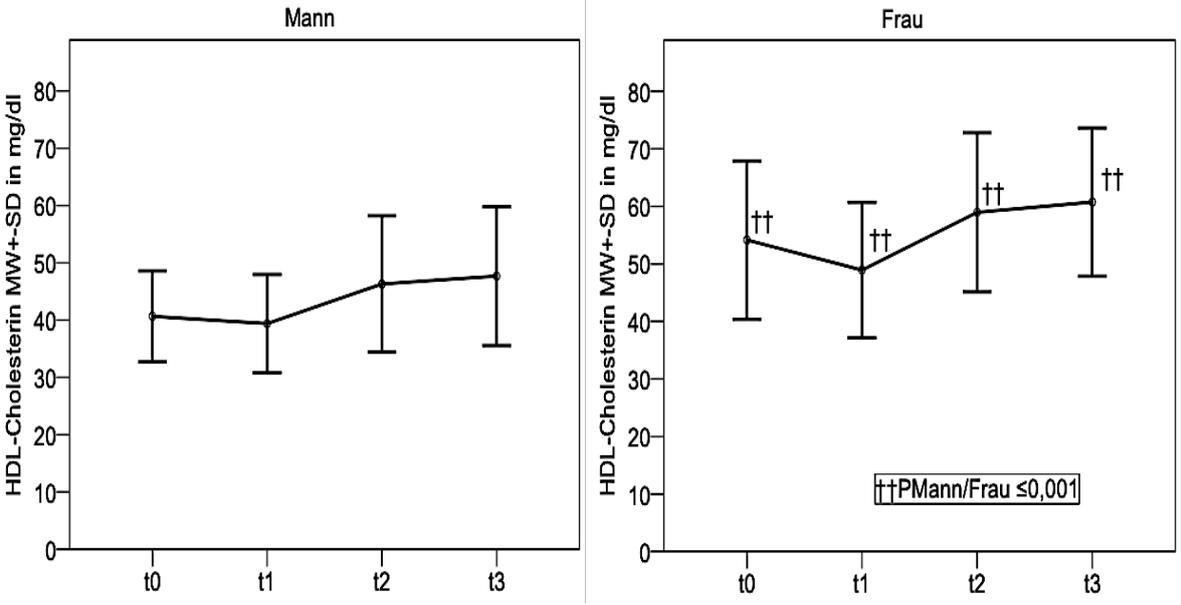


Abbildung 10: HDL-Cholesterin MW±SD in mg/dl für Mann und Frau von t₀ bis t₃

3.2.3 LDL-Cholesterin

In Ergänzung zu den Kriterien des MetS, siehe Tabelle 21 in Kapitel 10, wird das LDL-Cholesterin untersucht. Aus den Abbildungen 11 und 12 werden die Mittelwerte und Standardabweichungen für das LDL-Cholesterin deutlich. Die exakten Ergebnisse sind in Tabelle 16 in Kapitel 10 nachzulesen. Nach einer signifikanten Reduktion des Wertes zu t_1 in allen Untergruppen fand zum Langzeit-Follow-up ein Anstieg der Werte in allen betrachteten Gruppen statt. Der Mittelwert des LDL-Cholesterins der Frauen stieg zum Viertbesuch über den Ausgangswert zur Baseline an.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen HO und NHO wurde nur zu t_2 aufgezeigt.

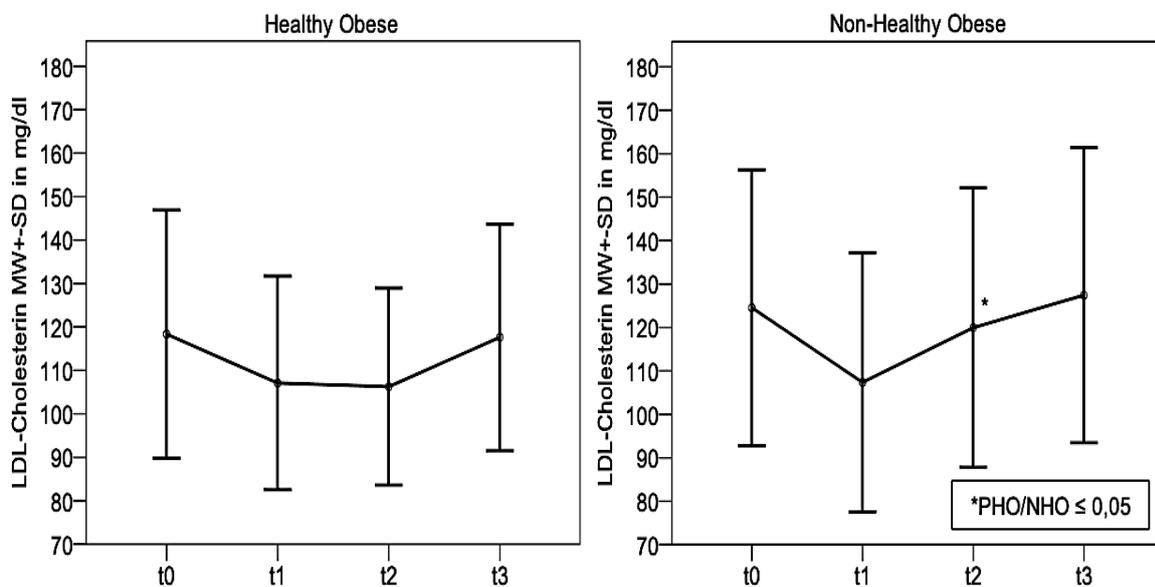


Abbildung 11: LDL-Cholesterin MW±SD in mg/dl für HO und NHO von t₀ bis t₃

Zwischen Männern und Frauen gab es keinen Anhalt für einen statistischen Unterschied für das LDL-Cholesterin, siehe Abbildung 12 und Tabelle 16 in Kapitel 10.

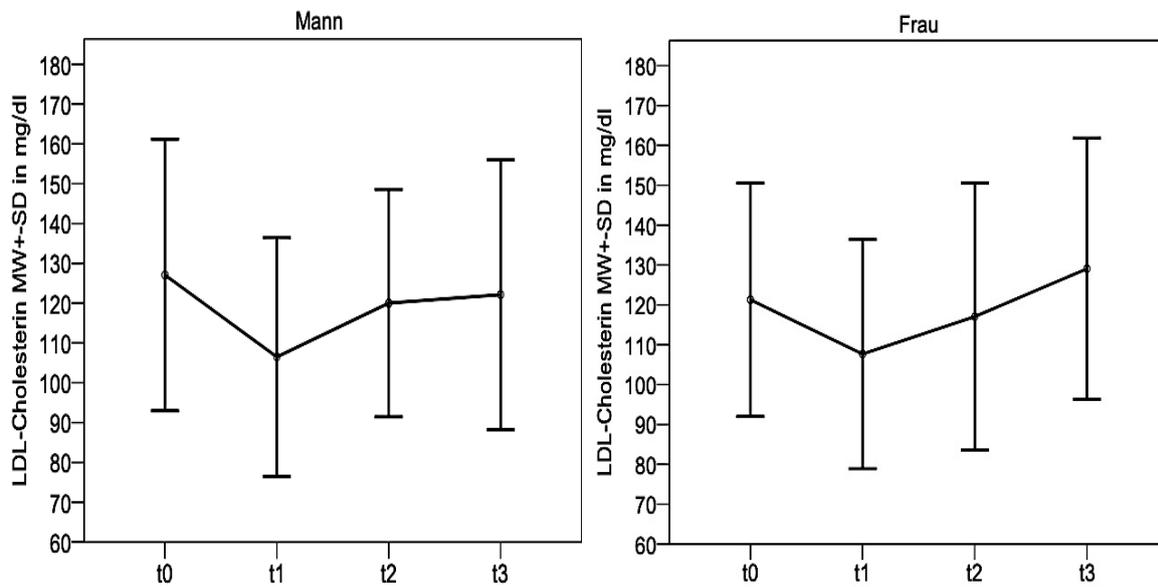


Abbildung 12: LDL-Cholesterin MW±SD in mg/dl für Mann und Frau von t₀ bis t₃

3.2.4 Nüchtern-Glucose

Zur Darstellung der Glucosewerte dienen die Abbildungen 13 und 14, siehe auch Tabelle 17 in Kapitel 10. Die HO präsentierten durchschnittlich bessere Glucosewerte als die NHO, ebenso die Frauen im Vergleich zu den Männern.

Zwischen HO und NHO wurden zu Besuch t_0 und t_2 signifikante Unterschiede gefunden.

In den Vergleichen der Studientermine ergaben sich für die HO keine entscheidenden Unterschiede, zu t_3 erhöhte sich der Mittelwert über den der Baseline. Für die NHO hingegen lag für jeden Vergleich zwischen den Terminen eine signifikante Veränderung vor. Zu t_3 näherte sich der Mittelwert der Baseline an.

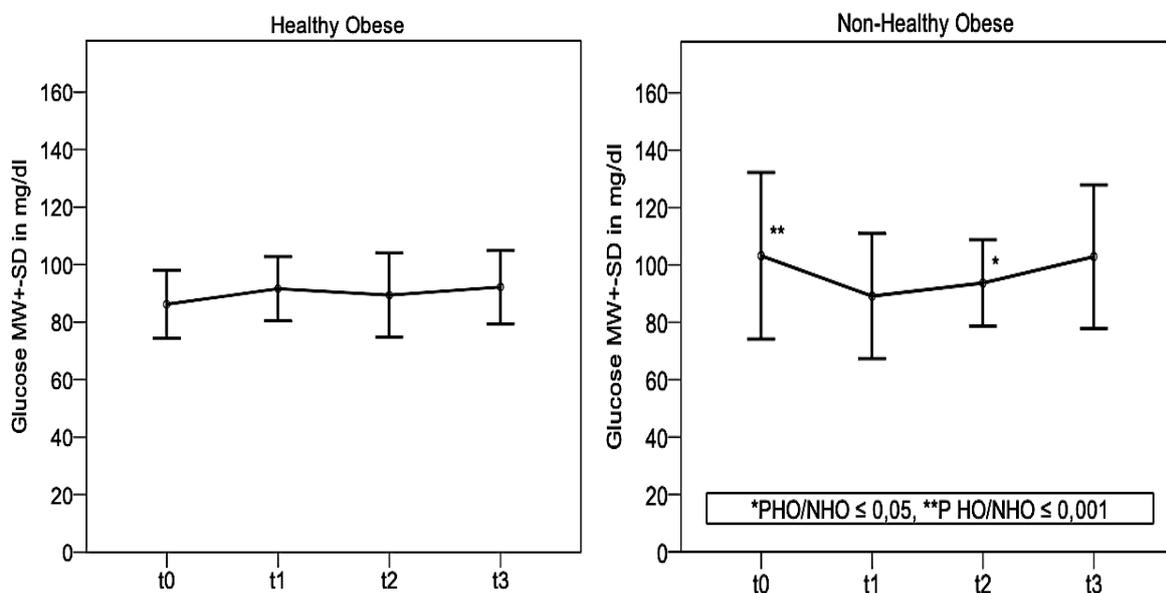


Abbildung 13: Glucosewerte MW±SD in mg/dl für HO und NHO von t_0 bis t_3

Für Männer und Frauen ergaben sich für alle Besuche bis auf den Zweitbesuch eine signifikante Differenz zwischen den Glucosewerten, wobei die Frauen durchschnittlich niedrigere Werte aufwiesen.

Für das weibliche Geschlecht zeigten sich über alle Studientermine hinweg signifikante Unterschiede im Vergleich zu t_0 .

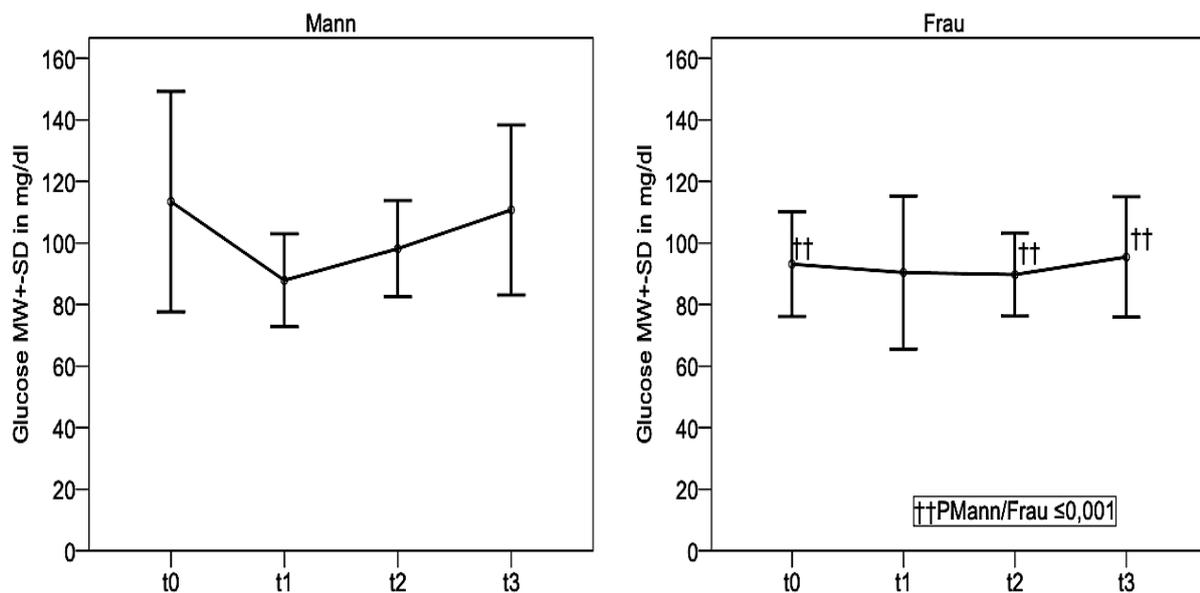


Abbildung 14: Glucosewerte MW±SD in mg/dl für Mann und Frau von t_0 bis t_3

3.2.5 HbA1c

Der HbA1c-Wert wird nur zum Viertbesuch erhoben. Im Mann-Whitney-U-Test resultierte für HO und NHO keine Signifikanz mit $p_{\text{HbA1c_HO/NHO_4}} = 0,072$.

Die HO hatten einen $MW_{\text{HbA1c_HO_4}} = 5,3 \pm 0,3$ % und die NHO präsentierten einen $MW_{\text{HbA1c_NHO_4}} = 5,7 \pm 0,9$ %.

Zwei HO Probanden und 25 NHO hatten HbA1c-Werte im Prädiabetes Bereich von 5,7% bis 6,4% (74).

Die Männer wiesen einen $MW_{\text{HbA1c_Mann_4}} = 5,9 \pm 1,1$ % auf und die Frauen hatten einen Durchschnittswert von $MW_{\text{HbA1c_Frau_4}} = 5,5 \pm 0,6$ %. Für das Geschlecht fand sich ein signifikanter Unterschied mit $p_{\text{HbA1c_Mann/Frau_4}} = 0,028$. Insgesamt zeigten 11 Probanden und 16 Probandinnen Werte im oben genannten Prädiabetes Bereich.

3.2.6 Adipokine und hs-CRP

Die Grafiken in Abbildung 15 und 16 geben die Ergebnisse für Adiponectin wieder. Das Adiponectin zeigte signifikante Abweichungen zwischen den jeweiligen Untergruppen HO/NHO als auch Geschlecht für t_0 bis t_2 , siehe auch Tabelle 18 in Kapitel 10. Im Verlauf stiegen die Werte zwischen den Studienterminen an, mit signifikantem Zusammenhang in den Gruppen der NHO, Männer sowie Frauen.

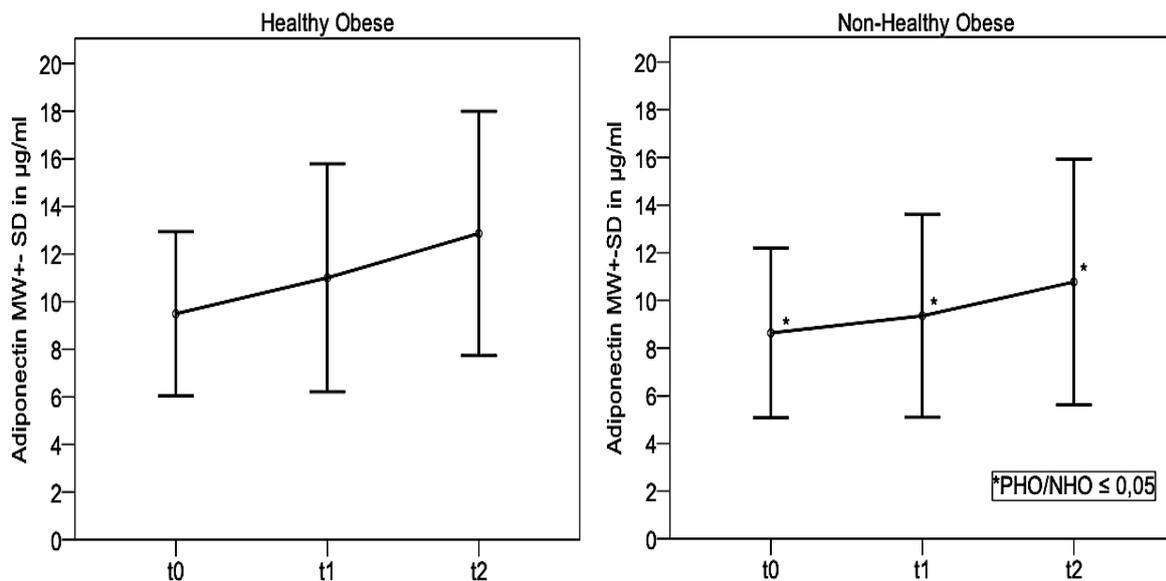


Abbildung 15: Adiponectinwerte MW±SD in µg/ml für HO und NHO von t_0 bis t_2

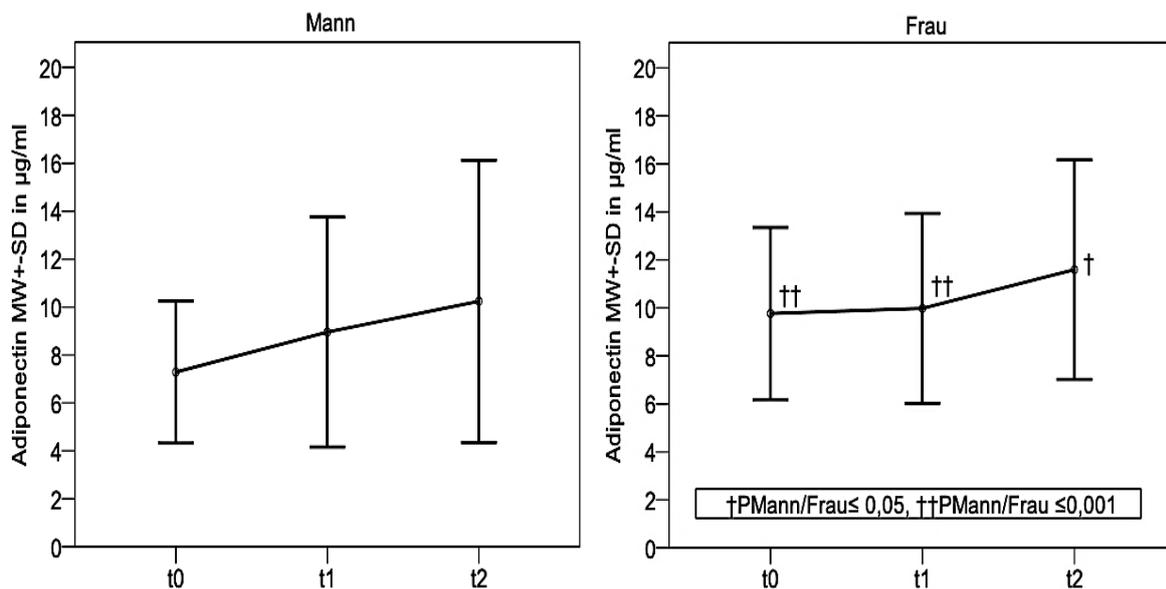


Abbildung 16: Adiponectinwerte MW±SD in µg/ml für Mann und Frau von t_0 bis t_2

Die Abbildungen 17 und 18 stellen die Werte für das Leptin dar. In jeder Untergruppe konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienterminen gezeigt werden, der mit einer Erniedrigung des Leptins von t_0 zu t_2 einherging, siehe auch Tabelle 19, Kapitel 10. Für Leptin ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen HO und NHO.

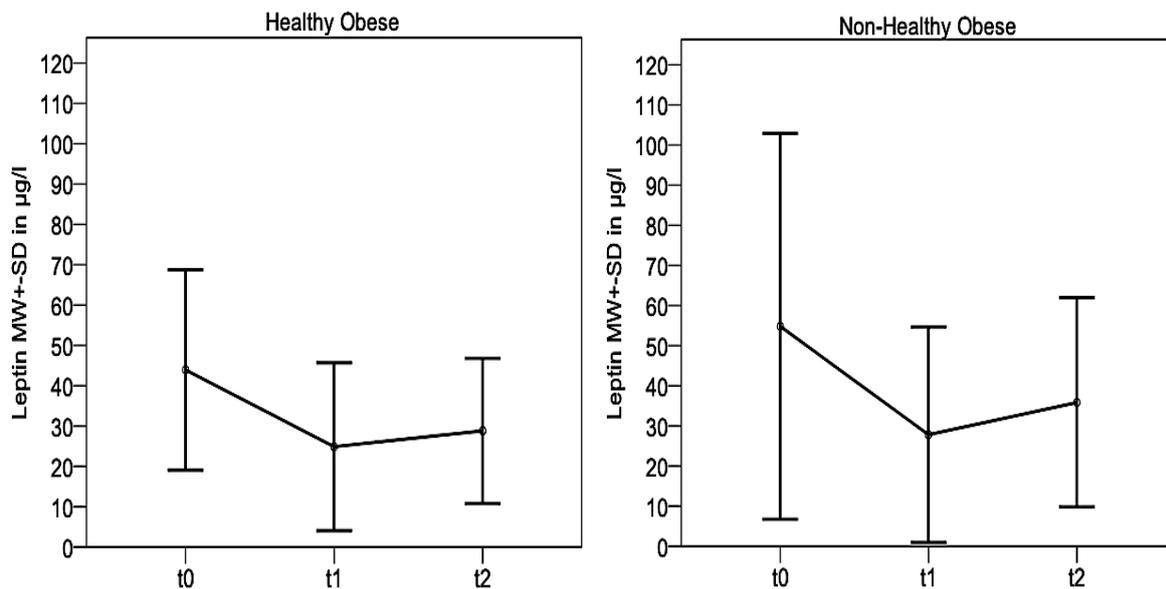
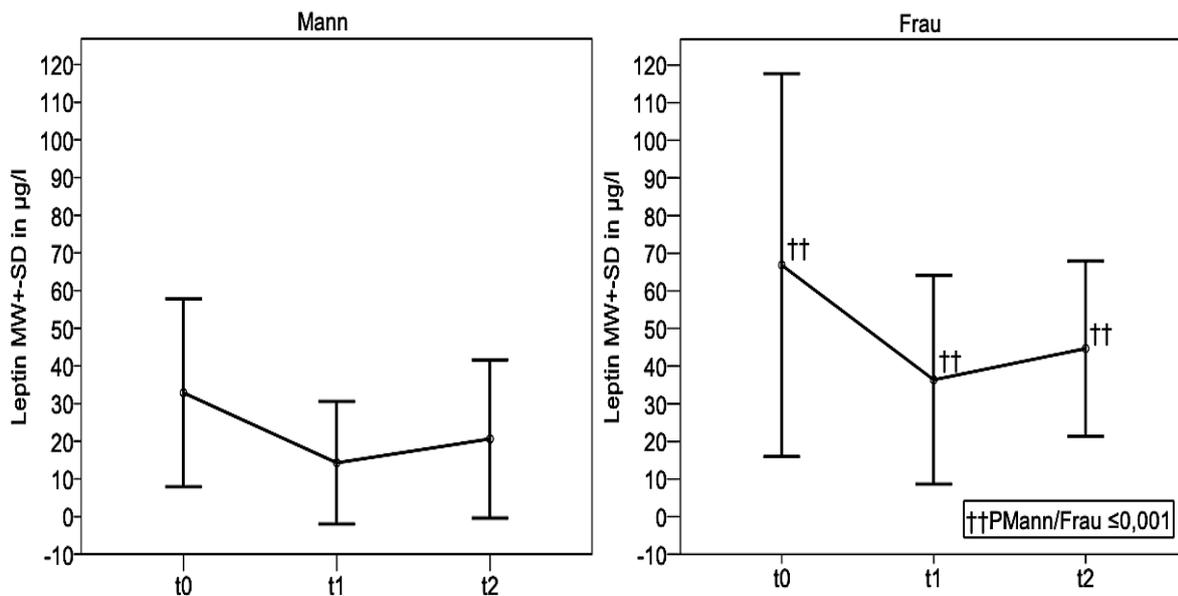


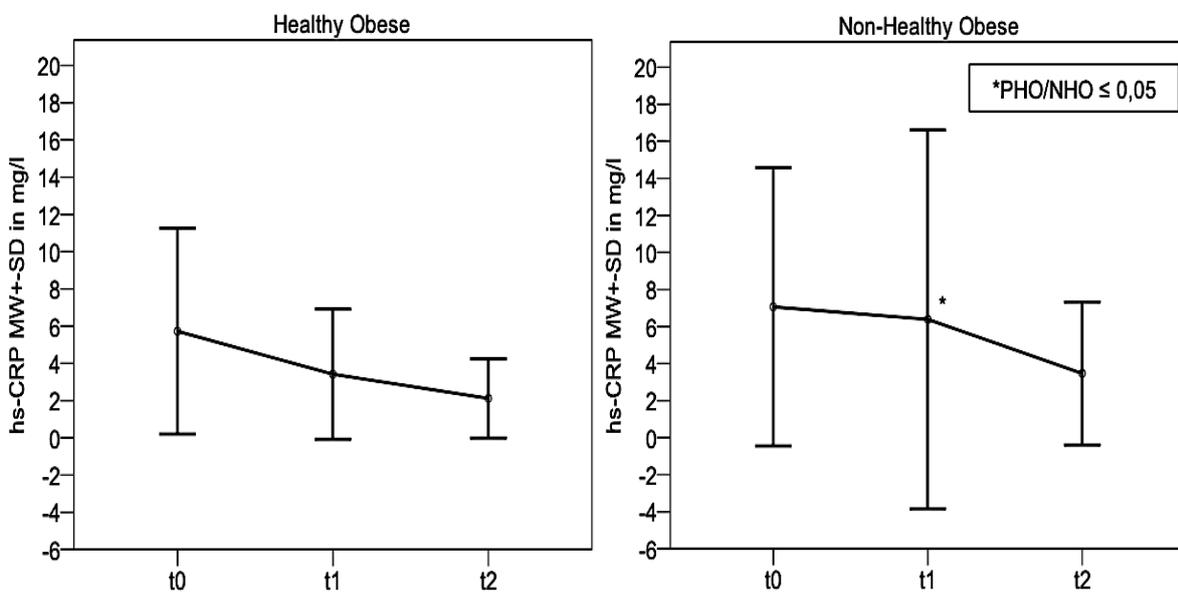
Abbildung 17: Leptinwerte MW±SD in µg/l für HO und NHO von t_0 bis t_2

Hingegen resultierten zwischen Männern und Frauen zu allen Zeitpunkten hochsignifikante p-Werte $<0,001$, hierbei wiesen die Frauen mehr als doppelt so hohe Werte als die Männer auf.

Abbildung 18: Leptinwerte MW±SD in µg/l für Mann und Frau von t₀ bis t₂

Die Abbildungen 19 und 20 präsentieren die Ergebnisse für das hs-CRP, siehe auch Tabelle 20, Kapitel 10. In allen vier Untergruppen wurde eine signifikante Besserung des hs-CRP zwischen t₀ und t₂ festgehalten.

Die HO hatten durchschnittlich niedrigere Werte als die NHO, eine Signifikanz bestand hierbei nur zu t₁.

Abbildung 19: hs-CRP-Werte MW±SD in mg/l für HO und NHO von t₀ bis t₂

Unter den Frauen und Männern lag zu allen Zeitpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied vor, wobei Frauen höhere Werte präsentierten.

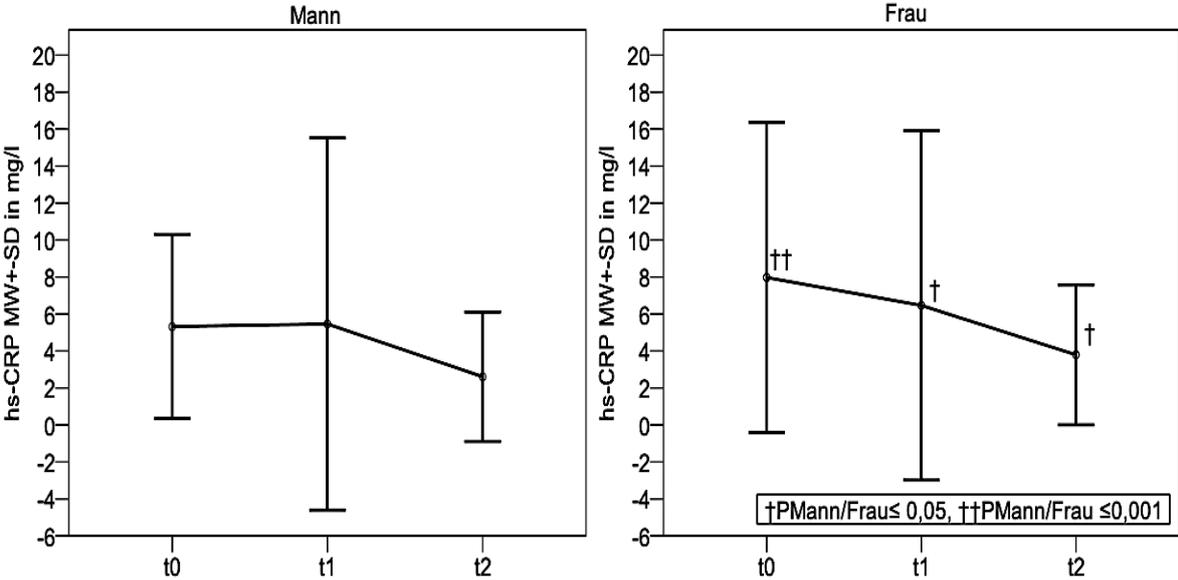


Abbildung 20: hs-CRP-Werte MW±SD in mg/l für Mann und Frau von t0 bis t2

3.2.7 Surrogatparameter der Insulinresistenz

In diesem Kapitel wird die Insulinresistenz anhand mehrerer Surrogatparameter untersucht und die Aussagekraft der Parameter verglichen.

Tabelle 5 präsentiert die HOMA-IR-Werte und p-Werte für jede Untergruppe. Die Ergebnisse des HOMA-IR zeigten für die NHO durchschnittlich signifikant höhere Werte als für die HO, wobei auch die HO im Mittel Werte aufwies, welche mit einer erhöhten Insulinresistenz einhergingen.

Die Abbildungen 21 und 22 stellen die HOMA-Werte nach dem HOMA-Index (siehe Tab. 2, Kap. 2.3.5) dar und zeigen, dass 57% der HO einen HOMA-IR > 2,5 aufwiesen und somit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Insulinresistenz hatten. 10% der HO präsentierten hier bereits eine Insulinresistenz. Zu t_1 fiel der Anteil mit einem HOMA-IR > 5 auf 5%, gefolgt von einem erneuten Anstieg zu t_2 auf 9% der HO.

Über den Verlauf der Termine t_0 , t_1 sowie t_2 verzeichneten die NHO eine signifikante Besserung der HOMA-Werte, wobei es vergleichbar wie bei den HO nach einer Besserung zu t_1 wieder zu einem Anstieg der prozentualen Anteile an HOMA-Werten > 2,5 und > 5 kam.

Tabelle 5: HOMA-IR-Werte MW±SD und p-Werte

	t_0	t_1	t_2	P_{t_0/t_1}	P_{t_0/t_2}
HO	2,9±2,0	2,4±3,1	2,1±1,4	0,006	0,102
NHO	6,9±7,7**	3,3±3,5*	4,5±8,8*	<0,001	<0,001
Mann	8,5±9,0	3,7±4,7	5,8±12,1	<0,001	0,002
Frau	5,0±5,4††	2,8±2,1	3,0±3,0	<0,001	<0,001

* $P_{HO/NHO} \leq 0,05$, ** $P_{HO/NHO} \leq 0,001$
† $P_{Mann/Frau} \leq 0,05$, †† $P_{Mann/Frau} \leq 0,001$

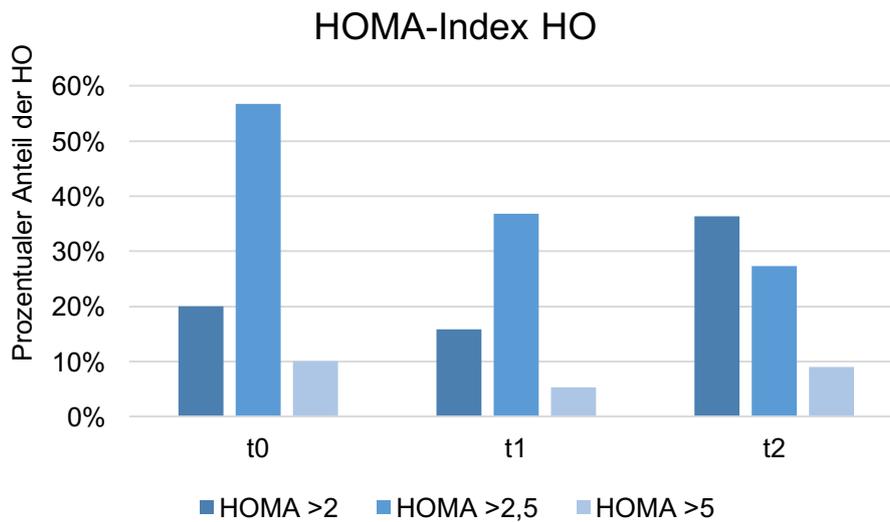
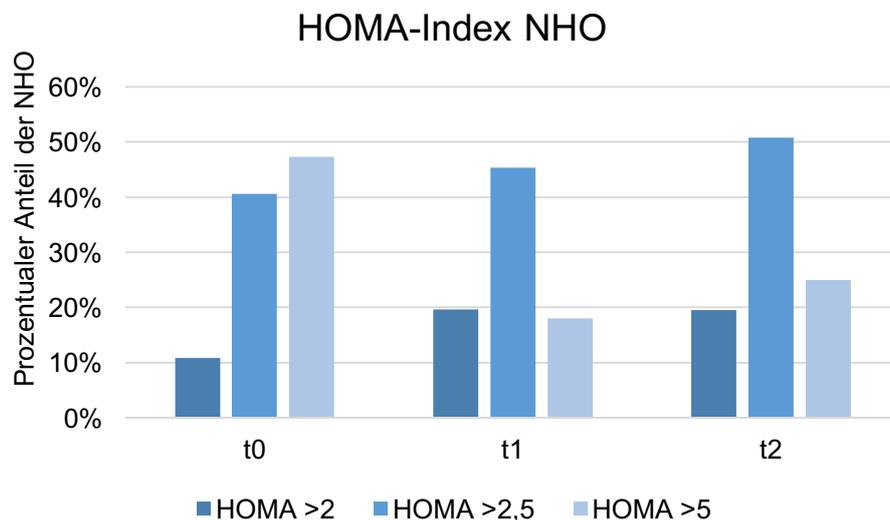
Abbildung 21: HOMA-IR nach HOMA-Index von t_0 bis t_2 für HOAbbildung 22: HOMA-IR nach HOMA-Index von t_0 bis t_2 für NHO

Abbildung 23 und 24 stellen den HOMA-Index für das Geschlecht dar. Zu t_0 hatten über die Hälfte der Männer und über 30% der Frauen einen Index > 5 . Im ersten Studienjahr kam es für beide Geschlechter zu einer signifikanten Besserung des HOMA-Index im Vergleich zur Baseline mit einem Anstieg des Anteils an HOMA-Werten > 2 bzw. $> 2,5$. Insgesamt muss aber festgehalten werden, dass die Männer

in Relation zu t_1 einen Anstieg von HOMA-Werten > 5 zu t_2 aufweisen, wo hingegen die Frauen hier einen weiteren Rückgang verzeichnen konnten.

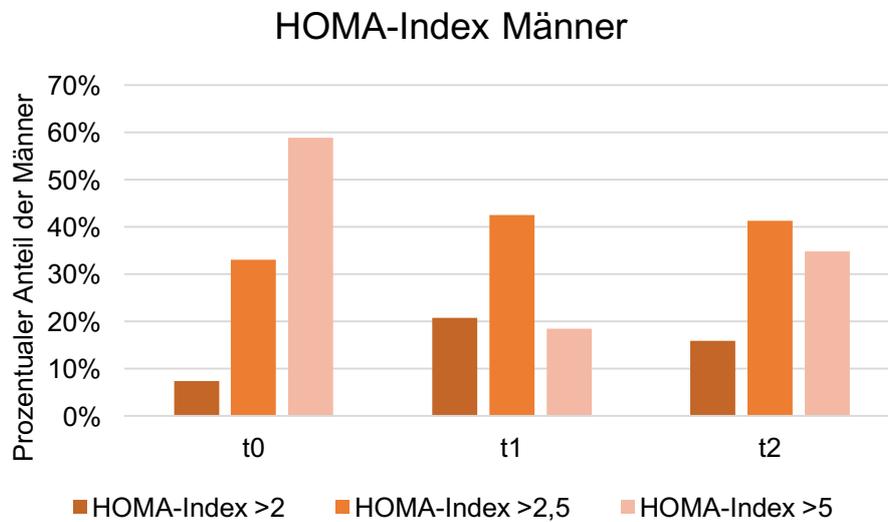


Abbildung 23: HOMA-IR nach HOMA-Index für Männer von t_0 bis t_2

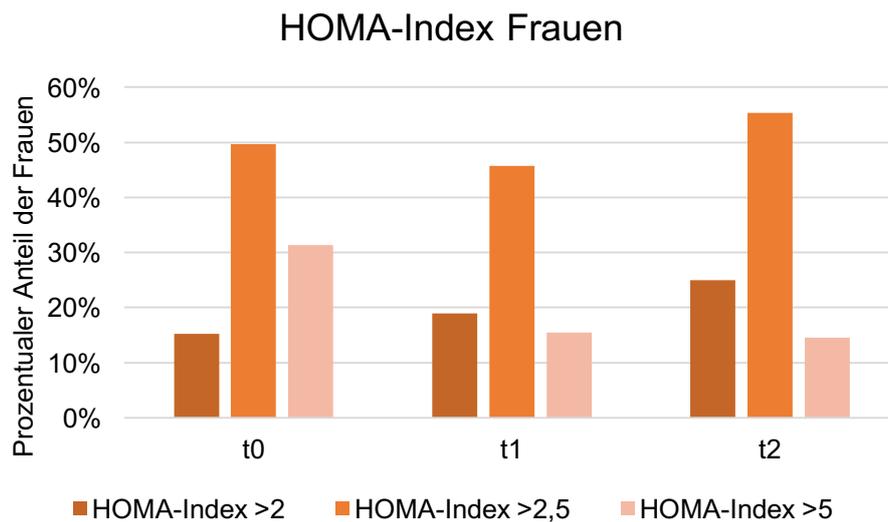


Abbildung 24: HOMA-IR nach HOMA-Index für Frauen von t_0 bis t_2

Im folgenden Abschnitt sollen die in Kapitel 2.3.5 erwähnten neuen Surrogatparameter gegen den HOMA-Index verglichen werden und über eine Analyse der Korrelationen die Aussagekraft der einzelnen Parameter in Vergleich zum HOMA-IR beschrieben werden.

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der Surrogatparameter LAP, VAI, TGL/HDL-ratio sowie TyG-Index gelistet. Zwischen t_0 und t_1 konnte für alle Untergruppen eine Reduktion der Mittelwerte gezeigt werden.

Tabelle 6: Surrogatparameter MW \pm SD und p-Werte

	t_0	t_1	t_2	P_{t_0/t_1}	P_{t_0/t_2}
LAP_HO	48,7 \pm 21,1	35,3 \pm 18,5	37,3 \pm 19,1	0,056	0,098 [†]
LAP_NHO	110,7 \pm 80,7**	63,6 \pm 38,9**	72,6 \pm 52,1**	<0,001	<0,001
LAP_Mann	129,9 \pm 82,4	66,8 \pm 39,9	80,8 \pm 56,3	<0,001	<0,001
LAP_Frau	84,4 \pm 70,1 ^{††}	55,4 \pm 36,1 [†]	59,1 \pm 43,9 [†]	<0,001	<0,001
VAI_HO	1,1 \pm 0,4	1,1 \pm 0,6	0,9 \pm 0,4	0,602	0,061
VAI_NHO	2,6 \pm 2,2**	1,9 \pm 1,1**	1,9 \pm 1,5**	<0,001	<0,001
VAI_Mann	2,8 \pm 1,9	1,8 \pm 1,2	1,9 \pm 1,7	<0,001	<0,001
VAI_Frau	2,1 \pm 2,1 ^{††}	1,8 \pm 1,0	1,7 \pm 1,3	0,041	0,001
TGL/HDL_HO	1,4 \pm 0,6	1,6 \pm 0,8	1,3 \pm 0,6	0,303	0,041
TGL/HDL_NHO	3,8 \pm 3,1**	2,9 \pm 1,7**	2,9 \pm 2,4**	<0,001	<0,001
TGL/HDL_Mann	4,7 \pm 3,1	3,2 \pm 2,1	3,4 \pm 2,9	<0,001	<0,001
TGL/HDL_Frau	2,7 \pm 2,6 ^{††}	2,4 \pm 1,3	2,2 \pm 1,6	0,183	<0,001
TyG_HO	8,2 \pm 0,3	8,0 \pm 0,5	8,1 \pm 0,4	0,170	0,317
TyG_NHO	8,9 \pm 0,6**	8,4 \pm 0,5**	8,6 \pm 0,6**	<0,001	<0,001
TyG_Mann	9,0 \pm 0,6	8,5 \pm 0,5	8,7 \pm 0,6	<0,001	<0,001
TyG_Frau	8,6 \pm 0,5 ^{††}	8,4 \pm 0,5	8,4 \pm 0,6 [†]	<0,001	0,001

* $P_{HO/NHO} \leq 0,05$, ** $P_{HO/NHO} \leq 0,001$
[†] $P_{Mann/Frau} \leq 0,05$, ^{††} $P_{Mann/Frau} \leq 0,001$

Zu allen Terminen und allen Parametern lagen zwischen HO und NHO hochsignifikante Unterschiede mit $p < 0,001$ vor. Hierbei präsentierten die HO die besseren Werte.

Für das Geschlecht lag zur Baseline für alle Parameter ein hochsignifikanter Unterschied vor. Im Follow-up bestätigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang nur für das LAP und den TyG-Index.

Anschließend werden die Korrelationen nach Spearman zwischen dem HOMA-IR und den einzelnen Surrogatparametern betrachtet. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Ergebnisse der Korrelationen nach Spearman zwischen HOMA-IR und Surrogatparametern

	HO	ρ_{HO}	NHO	ρ_{NHO}	Mann	ρ_{Mann}	Frau	ρ_{Frau}
LAP_t ₀	0,576	<0,001	0,520	<0,001	0,435	<0,001	0,568	<0,001
VAI_t ₀	0,516	0,001	0,308	<0,001	0,166	0,061	0,471	<0,001
TGL/HDL_t ₀	0,549	<0,001	0,353	<0,001	0,169	0,053	0,470	<0,001
TyG_t ₀	0,535	<0,001	0,464	<0,001	0,338	<0,001	0,542	<0,001
LAP_t ₁	0,495	0,003	0,548	<0,001	0,578	<0,001	0,541	<0,001
VAI_t ₁	0,301	0,084	0,422	<0,001	0,493	<0,001	0,394	<0,001
TGL/HDL_t ₁	0,346	0,045	0,390	<0,001	0,503	<0,001	0,372	<0,001
TyG_t ₁	0,487	0,003	0,546	<0,001	0,634	<0,001	0,501	<0,001
LAP_t ₂	0,370	0,075	0,634	<0,001	0,676	<0,001	0,579	<0,001
VAI_t ₂	0,165	0,440	0,465	<0,001	0,482	<0,001	0,453	<0,001
TGL/HDL_t ₂	0,201	0,347	0,441	<0,001	0,465	<0,001	0,429	<0,001
TyG_t ₂	0,245	0,248	0,542	<0,001	0,597	<0,001	0,475	<0,001

Die Korrelationen wurden für die Termine t₀ bis t₂ analysiert. Grundsätzlich resultierten zwischen den Untergruppen verschiedene Ergebnisse der Korrelationen. Für alle Termine und für jede Untergruppe – außer der Untergruppe der Männer zu t₁ - hatte das LAP die höchste Korrelation zur Messung mit dem HOMA-IR, mit signifikantem Zusammenhang in allen Fällen außer für die Gruppe HO zu t₂. Allgemein konnte für die HO zu t₂ unter allen betrachteten Surrogatparametern kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

Zu t₁ bestand für die Untergruppe der Männer die höchste Korrelation zwischen HOMA-IR und dem TyG-Index, gefolgt von dem LAP mit der zweitbesten Korrelation.

3.3 Risikofaktoren

Zum Viertbesuch wurde der Verlauf der einzelnen MetS Komponenten im Vergleich zur Baseline betrachtet.

Die Risikofaktoren werden in Abhängigkeit von Geschlecht und (Non-)Healthy Obese Status miteinander verglichen.

3.3.1 Arterielle Hypertonie

Im Erstbesuch wiesen 222 von 280 Non-Healthy Obese eine arterielle Hypertonie auf. 104 von 222 Non-Healthy Obese hatten nur erhöhte Blutdruckwerte ohne eine medikamentöse Therapie. Im Viertbesuch präsentierten 86 von 114 Non-Healthy Obese eine AHT. Hiervon zeigten 16 der 86 Probanden lediglich erhöhte Messwerte ohne antihypertensive Therapie. 3 von 11 Healthy Obese Probanden, die betrachtet wurden, nahmen zum Viertbesuch eine antihypertensive Medikation ein.

Im Vergleich zwischen den Geschlechtern waren 109 von 131 Männern und 113 von 191 Frauen zum Erstbesuch von einer AHT betroffen. Hiervon waren es 37 männliche und 67 weibliche Probanden ohne antihypertensive Therapie. Im Viertbesuch hatten 44 von 53 Männern und 45 von 72 Frauen eine AHT. Hiervon waren 11 Männer und 5 Frauen, 16 Non-Healthy Obese, ohne medikamentöse Therapie.

Im McNemar-Test ergab sich der Unterschied für die beiden Erhebungen zwischen der Healthy Obese Gruppe als nicht signifikant mit $p_{\text{AHT_HO_1/4}} = 0,25$. Für die Non-Healthy Obese bestand ein signifikanter Unterschied mit $p_{\text{AHT_NHO_1/4}} = 0,012$.

Für das Geschlecht zeigte sich in der gleichen Testung kein signifikanter Unterschied mit $p_{\text{AHT_Mann_1/4}} = 1,0$ und $p_{\text{AHT_Frau_1/4}} = 0,077$.

3.3.2 Dyslipidämie nach IDF und NCEP-ATP III

Werden die Ergebnisse aus Erst- und Vierterhebung gegenübergestellt, dann litten anfangs 92 von 280 Non-Healthy Obese an Dyslipidämie. Im Viertbesuch waren es 29 von 119 betrachteten Non-Healthy Obese.

In diesem Kollektiv gab es keine Healthy Obese mit Dyslipidämie nach den Kriterien von IDF und NCEP-ATP III, siehe Tabelle 21, Kapitel 10.

Anfangs waren 53 von 131 Männern und 39 von 191 Frauen mit Dyslipidämie bekannt. Im Langzeit-Follow-up waren es 16 von 54 männlichen und 13 von 80 weiblichen Probanden.

Im McNemar-Test zeigte sich für die Non-Healthy Obese eine signifikante Abnahme mit $p_{\text{Dyslipidämie_NHO_1/4}} = 0,001$. Für beide Geschlechter reduzierten sich die Fälle der Dyslipidämie signifikant mit $p_{\text{Dyslipidämie_Mann_1/4}} = p_{\text{Dyslipidämie_Frau_1/4}} = 0,022$ zwischen Baseline und Langzeit-Follow-up.

3.3.3 Typ 2 Diabetes mellitus

Zur Baseline wiesen 32 von 280 und zum Viertbesuch 25 von 85 betrachteten Non-Healthy Obese die Kriterien für einen Diabetes mellitus Typ 2 auf. Dabei waren es 22 von 131 Männern und 10 von 191 Frauen zur Ersterhebung. Im Follow-up waren 14 von 41 Männern und 11 von 50 Frauen betroffen.

Der McNemar-Test präsentierte mit $p_{\text{DM_NHO_1/4}} = 0,035$, dass es in der Non-Healthy Obese Gruppe eine signifikante Zunahme an Diabetikern gab. Der Test ergab auch, dass mit $p_{\text{DM_Frau_1/4}} = 0,039$ ein signifikanter Anstieg in der Gruppe der Frauen vorlag. Für die Männer traf dies mit $p_{\text{DM_Mann_1/4}} = 0,688$ nicht zu.

Abbildungen 25 und 26 stellen die Ergebnisse als relative Häufigkeiten in Prozent für die HO und NHO sowie das Geschlecht als Balkendiagramme dar.

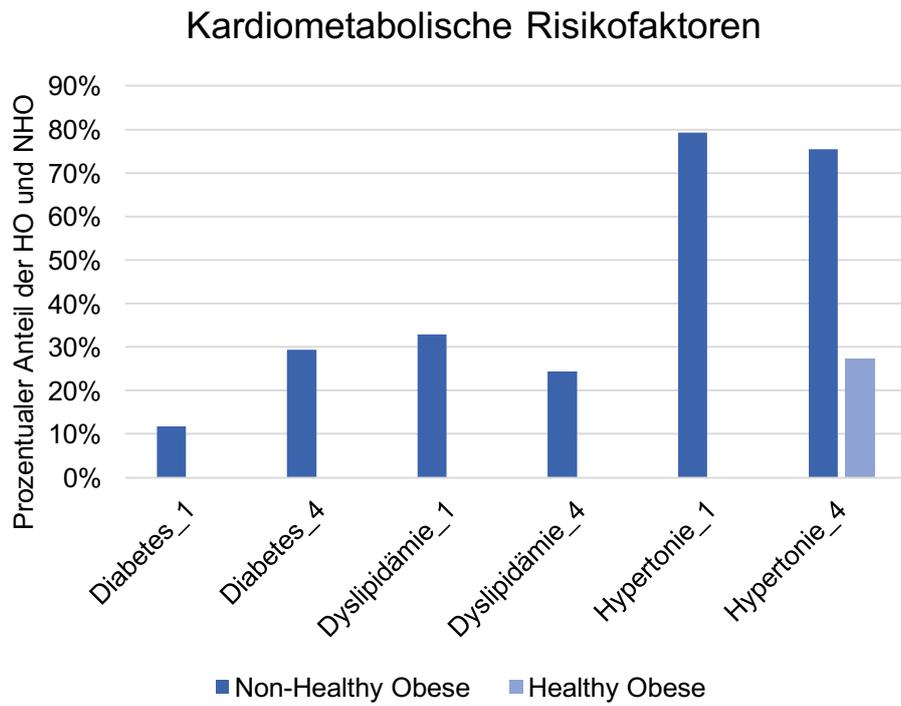


Abbildung 25: Balkendiagramm zu kardiometabolischen Risikofaktoren unter HO und NHO zu t₀ und t₃

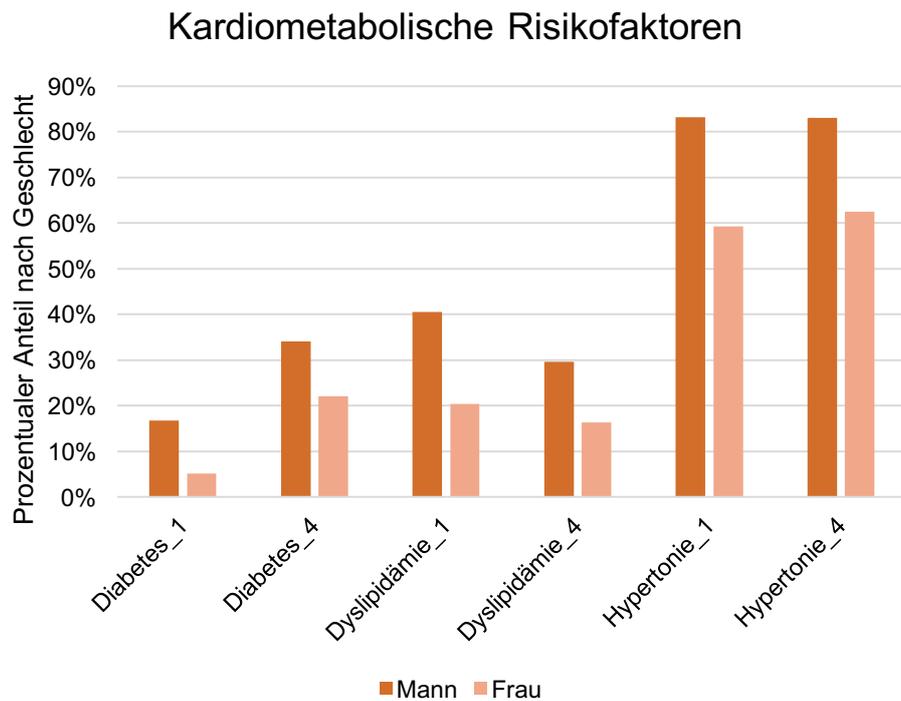


Abbildung 26: Balkendiagramm zu kardiometabolischen Risikofaktoren nach Geschlecht zu t₀ und t₃

3.4 Klinische Endpunkte

Nach der Betrachtung der Risikofaktoren soll in den folgenden Kapiteln das Augenmerk auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen sowie von Tumoren gelegt werden, die im Verlauf des Follow-up bis t_3 aufgetreten sind.

3.4.1 Kardiovaskuläre Ereignisse

Insgesamt waren von 155 Teilnehmern zum Viertbesuch 19 Obese von kardiovaskulären Ereignissen betroffen. Bei der Unterteilung nach Healthy und Non-Healthy Obese stellt sich heraus, dass nur die Non-Healthy Obese solche Ereignisse hatten. Vergleicht man die Geschlechter, dann waren es auf die 19 Obese bezogen 10 Frauen und 9 Männer.

3.4.2 Tumore

Im Studienkollektiv wurden insgesamt 15 Probanden mit Tumoren diagnostiziert, hiervon waren bereits zum Erstbesuch die Erkrankungen von 7 Teilnehmerinnen bekannt. Zum Viertbesuch wurde erhoben, dass 8 von 155 Obese Probanden, 3 männliche und 5 weibliche, einen neu aufgetretenen Tumor aufwiesen. Die 15 Betroffenen der Obese Gruppe waren alle Non-Healthy Obese.

Für die NHO zeigten sich unter den Männern ein Basaliom, ein Hypophysenadenom und ein Nebennierenadenom sowie unter den Frauen ein Ovarialtumor, ein Cervixtumor, Myome, ein Brusttumor, ein Prolaktinom, ein Phäochromozytom, ein Hodgkin-Lymphom, ein Darmtumor, ein Nebennierenadenom sowie ein Blasentumor.

3.5 Erfolgreiche Gewichtsabnahme im Kontext der Laborparameter und Risikofaktoren

Im folgenden Abschnitt werden die HO und NHO mit und ohne Abnahmeerfolg von mindestens 10 % zum Langzeit-Follow-up im Vergleich zur Baseline analysiert. Es erfolgt ein Vergleich der Probanden nach den Unterschieden in den Laborparametern und Risikofaktoren, um mögliche Vorteile einer Abnahme für die HO und NHO zu identifizieren. Tabelle 8 präsentiert die Ergebnisse.

Für den Vergleich der HO mit und ohne Erfolg ergab sich nur für den BMI ein signifikanter Zusammenhang. Hier lag der Mittelwert der HO unter einem BMI < 30 kg/m², sodass die Obese Definition hier nicht mehr für alle Probanden greift. Die NHO mit erfolgreichem Gewichtsverlust wiesen für BMI, TGL, HDL sowie LDL signifikant bessere Ergebnisse auf. Bezüglich der Risikofaktoren wurde nur für die arterielle Hypertonie eine Signifikanz zwischen NHO mit und ohne Erfolg gefunden.

Tabelle 8: Werte der HO und NHO mit und ohne erfolgreiche Gewichtsabnahme zum Langzeit-Follow-up

	HO mit Erfolg	HO ohne Erfolg	NHO mit Erfolg	NHO ohne Erfolg	P _{HO}	P _{NHO}
n	4	15	50	86		
BMI (kg/m²)	29,2±3,3	37,0±4,6	34,1±6,9	38,2±6,7	0,006 ²	<0,001
TGL (mg/dl)⁵	99,3±26,5	99,0±27,0	113,9±48,6	166,3±75,8	0,985 ²	<0,001
HDL(mg/dl)⁵	61,7±2,5	68,1±16,0	57,9±15,6	51,8±11,5	0,512 ²	0,028 ²
LDL(mg/dl)⁵	123,7±24,9	116,1±27,1	119,6±36,5	132,0±31,8	0,669 ²	0,040
Glc (mg/dl)⁵	-	90,0±12,6	101,3±30,4	100,9±17,4	-	0,287
AHT_4 (n/%)⁵	-	3/33,3%	26/63,4%	60/82,2%	1,0 ⁴	0,025 ³
Dyslipidämie_4 (n/%)⁵	-	-	7/16,3%	22/28,9%	-	0,122 ³
T2DM_4 (n/%)⁵	-	-	6/18,8%	19/35,8%	-	0,094 ³

⁵ Anzahl der Werte kann von n abweichen

Tabelle 9 listet analog die Werte für Männer und Frauen.

Tabelle 9: Werte nach Geschlecht mit und ohne erfolgreiche Gewichtsabnahme zum Langzeit-Follow-up

	Mann mit Erfolg	Mann ohne Erfolg	Frau mit Erfolg	Frau ohne Erfolg	P_{Mann}	P_{Frau}
n	28	32	26	69		
BMI (kg/m²)	34,9±6,9	38,1±6,8	32,6±6,6	38,0±6,3	0,070	<0,001
TGL (mg/dl)⁵	126,4±51,1	197,9±75,1	95,5±36,3	138,1±67,2	<0,001	0,008
HDL(mg/dl)⁵	51,8±14,0	43,7±8,5	66,4±12,5	58,8±12,5	0,015 ²	0,018
LDL(mg/dl)⁵	115,8±34,4	128,5±32,7	125,3±37,3	130,4±31,2	0,178 ²	0,550 ²
Glc (mg/dl)⁵	107,4±34,2	107,7±16,0	92,7±22,7	95,6±16,5	0,322	0,206
AHT_4 (n/%)⁵	17/70,8	27/93,1	9/47,4	36/67,9	0,032 ³	0,112 ³
Dyslipidämie_4 (n/%)⁵	4/15,4	12/42,9	3/15,0	10/16,7	0,027 ³	0,861 ³
T2DM_4 (n/%)⁵	5/25,0	9/42,9	1/8,3	10/26,2	0,228 ³	0,190 ³

⁵ Anzahl der Werte kann von n abweichen

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und Abnehmerfolg zeigte sich nur für Frauen. Für die Probanden mit Abnehmerfolg ergaben sich für die TGL und das HDL signifikante Unterschiede. Bezüglich der Risikofaktoren hatten nur Männer signifikante Besserungen bezüglich AHT und Dyslipidämie vorzuweisen.

3.6 Entwicklung von Obese zu Non-Obese im Langzeit-Follow-up

In diesem Kapitel wird betrachtet, wie viele der Obese Probanden zum Langzeit-Follow-up noch ihrer ursprünglichen Einteilung zur Baseline gerecht werden.

Es stellte sich heraus, dass von 21 von 155 Obese Probanden, davon 9 Männer und 12 Frauen beziehungsweise 3 HO und 18 NHO, im Langzeit-Follow-up einen BMI < 30 kg/m² aufwiesen und somit zu Non-Obese wurden. Nach der Einteilung zur Baseline befanden sich unter den noch zurückbleibenden 134 Obese Probanden zum Langzeit-Follow-up 16 HO und 118 NHO.

Es soll betrachtet werden, wie sich die 21 Non-Obese Probanden ausgehend von ihrem anfänglichen Obese Status entwickelt haben. Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der Probanden, die von Obese zu Non-Obese wurden.

Tabelle 10: Veränderung des BMI, der Laborparameter und der Risikofaktoren vor und nach der Transformation von Obese zu Non-Obese

	Obese zu t₀	Non-Obese zu t₃	P_{Obese/Non-Obese}
n	21	21	-
BMI (kg/m²)	34,8±4,5	27,5 ±1,7	<0,001 ¹
TGL (mg/dl)⁵	133,1±54,9	101,5±53,7	0,008
HDL(mg/dl)⁵	47,5±15,5	64,4±16,7	0,005
LDL(mg/dl)⁵	120,1±39,4	111,4±30,5	0,370 ¹
Glc (mg/dl)⁵	98,2±22,6	97,5±14,1	0,763
AHT_4 (n/%)⁵	12/57,1	7/38,9	0,125
Dyslipidämie_4 (n/%)⁵	8/38,1	4/22,2	0,125
T2DM_4 (n/%)⁵	3/14,3	2/16,7	1,000

⁵ Anzahl der Werte kann von n abweichen

In Relation zum Besuch t₀ zeigten diese 21 Probanden zum Zeitpunkt t₃ signifikant bessere BMI-, TGL-, sowie HDL-Werte. Es gab Non-Obese mit metabolischen und kardiovaskulären Risikofaktoren und in Bezug auf die Risikofaktoren konnte kein

signifikanter Unterschied zu den Werten zu t_0 gefunden werden. Ein Shift von Obese zu Non-Obese durch eine erfolgreiche Gewichtsabnahme mit einem BMI $<30 \text{ kg/m}^2$ konnte nicht mit einer Aufhebung des metabolischen Status gleichgesetzt werden.

4 Diskussion

Im Jahr 2017 waren 52,7% der deutschen Bevölkerung mit einem BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ entweder übergewichtig oder adipös (8). Angesichts der hohen und steigenden Zahlen an Übergewichtigen und Adipösen in Deutschland muss über die gesundheitlichen Folgen gesprochen werden. Zwar wird Adipositas in Deutschland nicht als Krankheit bezeichnet, jedoch aber als Ausgangspunkt vieler metabolischer und kardiovaskulärer Folgeerkrankungen gesehen (4) (5).

Für die Auswirkungen der Adipositas spielen verschiedene Phänotypen, wie beispielsweise das Geschlecht oder metabolische Untergruppen wie Healthy Obese oder Non-Healthy Obese eine wichtige Rolle.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Entwicklung von adipösen Probanden der Regensburger Weight Loss Studie über mindestens 3 Jahre zu verfolgen, um kardiometabolische Unterschiede der oben genannten Phänotypen zu identifizieren und zu beschreiben.

4.1 Diskussion der Methoden und Limitationen

Vor der Diskussion der Ergebnisse müssen gewisse Limitationen der Studienarbeit angesprochen werden.

Durch die Art der Probandenrekrutierung vornehmlich aus Diätprogrammen weist die Studie ein gewisses Selektionsbias auf. Es wurde zur Baseline nicht erhoben, wie lange und ausgeprägt die Adipositas bestand. Aufgrund der Beschaffenheit des Viertinterviews, siehe Kapitel 2.1, gab es nicht wie in den ersten drei Besuchen einheitliche Labor- und Blutdruckmessungen am UKR, sodass hier auch auf externe Werte zurückgegriffen wurde. Teilweise wurden die Blutdruckmessung oder die Laboruntersuchungen auch nur unvollständig durchgeführt.

Blutproben vom Hausarzt konnten entweder in externen Laboren untersucht werden oder an das UKR geschickt werden. Durch den Postweg kam es zu einer Verzögerung,

sodass besonders die Nüchtern-Glucose von diesen Proben, es wurden Serum-Röhrchen verwendet, aufgrund einer in-vitro Glykolyse falsch niedrig war und nicht verwendet werden konnte. Alternativ konnte für die Diabetes Diagnostik auf den HbA1c-Wert zurückgegriffen werden. Insgesamt wäre eine einheitliche Erhebung der Laborparameter für alle Studientermine wünschenswert, so zum Beispiel das HbA1c auch für die Termine t_0 bis t_2 sowie Adipokine, hs-CRP und Insulin auch zum Langzeit-Follow-up zu bestimmen, um den Langzeitverlauf betrachten zu können.

Für weitere Untersuchungen ist eine einheitliche Rekrutierung am UKR erstrebenswert. Eine weitere Schwierigkeit hierbei stellte jedoch die Tatsache dar, die Probanden zu überzeugen, für das Interview und die Blutuntersuchung morgens nüchtern an das UKR zu kommen. Weitere Untersuchungen könnten hierbei als neue Anreize gesetzt werden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Diskussion der Ergebnisse orientiert sich an der Gliederung wie in Kapitel 3. Insgesamt wurden 322 Obese Probanden eingeschlossen, darunter 191 Frauen, 131 Männer und nach der metabolischen Einteilung 41 Healthy Obese und 280 Non-Healthy Obese. Das mittlere Einschlussalter lag unter den Männern bei $45,6 \pm 11,1$ Jahren sowie unter den Frauen bei $42,5 \pm 11,3$ Jahren. Die durchschnittlich jüngste Gruppe bildeten die HO mit $38,2 \pm 11,1$ Jahren im Vergleich zu den NHO mit $44,6 \pm 11,1$ Jahren. Je nach betrachteter Definition und Studienlage wurden die Zahlen der HO zwischen 10% bis 40 % geschätzt (10) (11) (18). In diesem Kollektiv waren 12,8% der Obese zur Baseline Healthy Obese.

4.2.1 BMI und Gewichtsveränderungen

Die BMI-Werte der Probanden wurden im Verlauf der ersten drei Studientermine über 12 Monate hinweg und dann zum Langzeit-Follow-up betrachtet. Der BMI kann eine Aussage über die Gewichtsverteilung geben, aber er impliziert nicht die Art der Fettverteilung, ob beispielsweise eine subkutane oder viszerale Adipositas vorliegt.

Die HO wiesen zu t_0 , t_1 und t_2 signifikant niedrigere BMI-Werte als die NHO auf. Zum Langzeit-Follow-up fand eine Annäherung der Mittelwerte des BMI zwischen den HO und NHO statt.

Die NHO zeigten auch zwischen Erst- und Viertbesuch noch einen signifikanten BMI-Unterschied, wohingegen sich der BMI-Wert der HO zum Langzeit-Follow-up dem BMI-Wert der Baseline annäherte.

Zur Baseline präsentierten die HO am häufigsten den Adipositas Grad 1 gefolgt von Grad 3, die NHO hingegen den Adipositas Grad 3 gefolgt von Grad 2. Folglich war die Ausprägung der Adipositas der NHO maligner als die der HO.

Zum Viertbesuch präsentierten die NHO am häufigsten eine Adipositas Grad 1 und am zweithäufigsten eine Adipositas Grad 3. Die HO zeigten am häufigsten Adipositas Grad 1 und 2, wobei ein deutlicher Anstieg an Grad 3 Adipositas unter den HO in Relation zu t_1 und t_2 angemerkt werden muss.

Für die Betrachtung nach Geschlecht konnte in diesem Kollektiv grundsätzlich zu keinem der vier Termine ein signifikanter Unterschied der BMI-Werte zwischen Männern und Frauen gezeigt werden. Zum Langzeit-Follow-up zeigten sowohl Männer als auch Frauen einen Anstieg des BMI im Vergleich zu den vorherigen Terminen. Nur die Männer wiesen im Langzeit-Follow-up noch einen signifikanten, niedrigeren Wert zur Baseline auf.

Zur Baseline entsprachen beide Geschlechter am meisten einer Adipositas Grad 3 mit 43% unter den Männern und 46% unter den Frauen. Zum Viertbesuch erfolgte eine Verbesserung zu Adipositas Grad 1, gefolgt von Adipositas Grad 3.

Laut Mikrozensus der Bundesregierung waren 2017 in der deutschen Bevölkerung 1,1% der Männer und 1,2% der Frauen von einer Adipositas Grad 3 betroffen (8). Die Grade 1 und 2 waren mit 17,0% unter den Männern und 13,4% unter den Frauen häufiger vertreten (8). Auch in dem „Journal of Health Monitoring“ mit Daten aus den Jahren 2014 und 2015 des Robert-Koch-Instituts zeigte sich nur ein unwesentlicher Unterschied für die Adipositasprävalenz zwischen den Geschlechtern (7). Die hohe Prävalenz an Grad 3 Adipositas in diesem Studienkollektiv ist am wahrscheinlichsten dem Studiendesign geschuldet.

Für alle Untergruppen kann festgehalten werden, dass die meisten Probanden zum ersten Follow-up Termin einen Abnehmerfolg $\geq 10\%$ zeigten, hierunter am stärksten die NHO und Männer. Zu den Folgeterminen nahm dieser Anteil ab, am stärksten unter den HO.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass für alle vier Untergruppen eine Abnahme des BMI im ersten Studienjahr zu verzeichnen war mit anschließender Zunahme zum Langzeit-Follow-up. In allen Untergruppen war ein Abnehmerfolg zu erkennen, am stärksten zwischen t_0 und t_1 mit anschließendem Rückgang zum Langzeit-Follow-up. Zusätzlich konnte ab t_1 eine Entwicklung zu Normalgewicht und Präadipositas mit einem BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ beobachtet werden. Die Effektivität der Gewichtsabnahme und der Veränderung des BMI müssen im Kontext der anschließend betrachteten Parameter gesehen werden, siehe auch Kapitel 4.2.7.

4.2.2 Parameter des Lipid- und Glucosestoffwechsels

Grundsätzlich kann für die Parameter TGL, HDL, LDL, Glucose sowie HbA1c festgehalten werden, dass die NHO zu allen Terminen schlechtere Werte als die HO aufwiesen. Diese Beobachtung geht mit der Definition der HO und NHO einher. Dennoch zeigten die NHO im Studienverlauf eine Besserung der Werte. Für TGL, LDL und Glucose kam es zu einem Rückgang der Werte zu t_1 , gefolgt von einem Anstieg mit Annäherung zum Ausgangswert bis t_3 . Nur für das HDL-Cholesterin konnte zum Langzeit-Follow-up eine Besserung über den Ausgangswert notiert werden, dies galt für NHO als auch HO.

Zum Langzeit-Follow-up verschlechterten sich die TGL- und Glucose-Werte der HO mit einem durchschnittlichen Anstieg über den Wert zu t_0 . Diese Entwicklung muss im Kontext von kardiometabolischen Risikofaktoren betrachtet werden, mit Hinblick auf die Frage, ob Healthy Obese ein dauerhafter metabolischer Zustand ist oder nicht.

Ebenso präsentierten die Frauen über alle Termine hinweg bessere Werte als die Männer für die Parameter TGL, HDL, Glucose und HbA1c. Für das LDL zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Geschlecht. Für die TGL und die Glucose wurde eine Verbesserung der Werte im Lauf der Termine t_1 und t_2 mit anschließender Annäherung der Werte von t_3 zum Ausgangswert beobachtet.

Sowohl Männer als auch Frauen zeigten eine Verbesserung der HDL-Cholesterinwerte zum Langzeit-Follow-up. Hier zeigte sich außer für t_1 ein Mittelwert für Frauen und Männer über dem Grenzwert nach der Definition des MetS nach IDF und NCEP-ATP III, siehe Tabelle 21, Kapitel 10.

In Kapitel 4.2.7 wird weitergehend auf den Zusammenhang zwischen der Gewichtsabnahme und Veränderungen der Laborparameter eingegangen.

An dieser Stelle soll noch auf die Unterschiede im Lipidmetabolismus zwischen Männern und Frauen eingegangen werden. C.M. Williams arbeitete in „Lipid metabolism in women“ Unterschiede in den Lipidwerten, aber auch im Lipidstoffwechsel zwischen Männern und Frauen heraus (43). Ein Lipidstoffwechsel, der zu Ansammlungen von intraabdominellem Fett führte, erhöhte das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, das MetS und Glucosestoffwechselstörungen (43). In

einer Studie von Regitz-Zagrosek et al. litten vor allem postmenopausale Frauen und Männer unter dieser Form der Adipositas (44). Das günstigste Lipidprofil hatten in der Studie von C.M. Williams jüngere, prämenopausale Frauen (43).

In diesem Kollektiv sind insbesondere die durchschnittlich guten HDL-Cholesterin-Werte hervorzuheben. Denn der HDL-Wert, wenn erniedrigt, wird als wichtiger Risikofaktor besonders des weiblichen Geschlechts für kardiovaskuläre Erkrankungen gesehen. Hokanson et al. beschrieb 1996 in einer Meta-Analyse, dass ein HDL-Wert < 50 mg/dl für Frauen die Mortalität von koronaren Herzerkrankungen verdoppelte (75). Wenn Hypertriglyzeridämie in Kombination mit erniedrigtem HDL-Cholesterin auftrat, dann bestand ein signifikant erhöhtes Risiko für eine koronare Herzkrankheit, wobei die Frauen mit 37% Prävalenz gegenüber den Männern mit 14% Prävalenz auffielen (75). Auch in der oben genannten Studie von C.M. Williams konnte ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen unter bestehender Hypertriglyzeridämie gezeigt werden, wobei das Risiko besonders in Kombination mit Diabetes mellitus erhöht war (43).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der Verlauf der Lipid- und Glucosewerte analog zu dem Verlauf des BMI gesehen werden kann.

Alle Untergruppen präsentierten im Verlauf des ersten Studienjahres eine Verbesserung der oben genannten Parameter und im Langzeit-Follow-up kam es zu einer Verschlechterung der Werte, teilweise sogar über den Ausgangswert hinaus. Eine Ausnahme hiervon bildet das HDL-Cholesterin, alle Untergruppen verzeichneten hier einen positiven Anstieg zum Viertbesuch.

4.2.3 Adipokine und hs-CRP

Neben den gängigen Parametern des MetS wurden auch die Adipokine Adiponectin und Leptin zu den ersten drei Studienterminen untersucht.

Hierbei zeigte das Adiponectin signifikante Abweichungen zwischen den jeweiligen Untergruppen HO/NHO und Geschlecht, wobei NHO und Männer durchschnittlich niedrigere Werte aufwiesen. Auch in der Arbeit von Saltevo et al. zeigten die Probanden mit MetS nach IDF oder NCEP-ATP III signifikant niedrigere Adiponectin-Werte als Probanden ohne metabolische Risikofaktoren (76). Ebenso war der Adiponectin-Wert unter Frauen signifikant höher als unter Männern (76). Diese Verteilung konnte auch in diesem Kollektiv beobachtet werden.

Im Verlauf stiegen die Werte zu den folgenden Studienterminen an, mit signifikantem Zusammenhang in den Gruppen der NHO, Männer sowie Frauen. Dies steht in Kontext mit der Tatsache, dass Adiponectin unter anderem negativ mit dem BMI, der Nüchtern-Glucose, dem HOMA-IR und Triglyzeriden korreliert (77).

Für Leptin ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen HO und NHO, wobei die Healthy Obese durchschnittlich niedrigere, bessere Werte präsentierten. Die Beobachtung, dass HO niedrigere Werte als NHO aufzeigten, wurde in anderen Arbeiten bestätigt (78) (79), signifikante Unterschiede untereinander konnten aber nicht immer gezeigt werden (80), wie auch in dieser Arbeit.

Zwischen Männern und Frauen resultierten zu allen Zeitpunkten hochsignifikante p-Werte $\leq 0,001$, hierbei wiesen die Frauen mehr als doppelt so hohe Leptinwerte wie die Männer auf. In einer Arbeit von Couillard et al. zeigten sich sogar 3-fach höhere Werte für Leptin unter Frauen als unter Männern (81). Die Werte für Leptin korrelierten stark mit der Körperfettmasse (81). Auch in einer iranischen Studie zeigten sich 2,6-fach höhere Werte der Frauen als der Männer (78).

In der Abnehm-Studie von Ruiz et al. mit adipösen Frauen, zeigte sowohl der Healthy als auch der Non-Healthy Obese Typ eine hochsignifikante Verbesserung des Leptinwertes nach Gewichtsabnahme (26). In diesem Kollektiv kam es für alle Untergruppen zur einer Reduktion der Leptinwerte zwischen t_0 und t_1 mit erneutem Anstieg zu t_2 . Diese Entwicklung kann auch für dieses Kollektiv im Kontext der BMI-Veränderungen gesehen werden.

Als Marker der Inflammation wurde das hochsensitive C-reaktive Protein untersucht. Es ist bekannt, dass hohe hs-CRP-Werte mit kardiovaskulären Ereignissen (56) und gestörter Glucosetoleranz auftreten können (57). In den Untersuchungen von Florez et al. wurde gezeigt, dass übergewichtige Probanden mit MetS, nach NCEP-ATP III Kriterien siehe Tabelle 21 Kapitel 10, signifikant höhere Werte als Probanden ohne MetS aufwiesen (57). Saltevo et al. bestätigte, dass unter Frauen mit Faktoren des MetS das CRP signifikant höher war als unter Männern mit MetS (76). Auch in diesem Kollektiv zeigten NHO und Frauen durchschnittlich höhere Werte als ihre Gegengruppe. Zwischen Frauen und Männern bestand zu jedem Studientermin zwischen t_0 und t_2 ein signifikanter Unterschied.

In allen vier Untergruppen wurde eine signifikante Besserung des hs-CRP festgehalten. Dies kann im Kontext der Tatsache stehen, dass CRP und BMI signifikant positiv korrelieren, wie unter anderem in Arbeiten von Florez et al. (57) und Fröhlich et al. (82) bestätigt wurde.

4.2.4 Surrogatparameter der Insulinresistenz

Für die Bestimmung des HOMA-IR wird eine Insulinmessung benötigt, die nicht zwingend überall umsetzbar ist. Die ebenfalls in dieser Arbeit untersuchten neueren Surrogatparameter der Insulinsensitivität LAP, VAI, TGL/HDL-ratio und TyG-Index beruhen auf gängigen Routineparametern und -messungen. Hiervon wird erhofft, eine noch kosten- und zeitgünstigere Umsetzung im Klinikalltag zu ermöglichen. Die oben erwähnten Parameter wurden mit dem HOMA-IR verglichen.

Zuerst wurde das HOMA-IR betrachtet. NHO hatten durchschnittlich signifikant höhere Werte für das HOMA-IR als die HO, wobei auch die HO im Mittel Werte aufwiesen, welche mit einer erhöhten Insulinresistenz einhergingen. Bereits 57% der HO zur Baseline wiesen einen HOMA-IR $> 2,5$ auf und hatten somit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Insulinresistenz. 10% der HO präsentierten hier HOMA-IR-Werte einer Insulinresistenz mit einem HOMA-IR > 5 . Zu t_1 fiel der Anteil mit einem solchen HOMA-IR-Wert auf 5%, gefolgt von einem erneuten Anstieg zu t_2 auf 9% unter den HO.

Im Verlauf der Termine konnten die NHO zu t_1 eine signifikante Verbesserung der Werte zeigen, wobei es zu t_2 wieder zu einem Anstieg des Mittelwerts und der prozentualen Anteile an HOMA-IR-Werten $> 2,5$ und > 5 kam.

Zwischen den Geschlechtern zeigten die Männer durchschnittlich schlechtere Werte als die Frauen. Zu t_0 hatten über die Hälfte der Männer und über 30% der Frauen einen HOMA-Wert > 5 . Im ersten Studienjahr kam es für beide Geschlechter zu einer Besserung des HOMA-IR im Vergleich zur Baseline mit einem Anstieg des Anteils an HOMA-IR-Werten > 2 bzw. $> 2,5$. Im Vergleich zu t_1 konnten die Frauen im Gegensatz zu den Männern auch einen Rückgang von HOMA-IR-Werten > 5 aufweisen.

In Anbetracht der erhöhten HOMA-IR Werte $> 2,5$ und > 5 unter den HO Probanden zur Baseline muss über die Kriterien zur Einteilung in Healthy oder Non-Healthy Obese nachgedacht werden. In dieser Arbeit wird die Nüchtern-Glucose als das Kriterium der Glucosestoffwechselstörungen betrachtet. Bei näherer Betrachtung ist die Nüchtern-

Glucose nicht aussagekräftig genug. Es wäre sinnvoll, die Definition der Healthy Obese um einen Parameter der Insulinsensitivität zu erweitern.

Anschließend wurden die Korrelationen zwischen dem HOMA-IR und den oben erwähnten Surrogatparametern beobachtet. Grundsätzlich resultierten zwischen den Untergruppen verschiedene Ergebnisse der Korrelationen. Das LAP präsentierte für alle Termine und für jede Untergruppe - außer die Gruppe Männer zu t_1 - die höchste Korrelation zur Messung mit dem HOMA-IR, mit signifikantem Zusammenhang in allen Fällen außer für die Gruppe HO zu t_2 . Für diese Gruppe konnte kein signifikanter Zusammenhang unter den betrachteten Parametern gefunden werden.

Für die Untergruppe der Männer bestand zu t_1 unter allen betrachteten Surrogatparametern die höchste Korrelation zwischen HOMA-IR und TyG-Index, gefolgt vom LAP mit der zweitbesten Korrelation.

Es stellt sich die Frage, warum die HO zu t_2 keine signifikante Korrelation zu einem der Parameter aufweisen konnten. Probanden der HO demonstrierten zu allen untersuchten Studienterminen erhöhte HOMA-IR-Werte.

Auch in anderen Studien erwiesen sich das LAP und der TyG-Index als geeignete Surrogatparameter. Im Kontext der amerikanischen National Health and Nutrition Examination Survey wurden ebenfalls die Parameter LAP, VAI, TyG-Index und TGL/HDL-ratio in Relation zum HOMA-IR untersucht (83). Dabei erreichte auch das LAP die höchste Korrelation zum HOMA-IR (83). Im Rahmen der deutschen KORA-F4-Studie für Süddeutschland wurden die drei Parameter VAI, LAP und TyG-Index im Vergleich zum HOMA-IR betrachtet (84). Die Ergebnisse ergaben, dass alle drei Parameter eine höhere Sensitivität für die Erkennung von (Prä-)diabetes aufwiesen als das HOMA-IR (84). Der TyG-Index schnitt hierbei am besten ab (84). Die Autoren beschrieben ebenfalls, dass die Aussagekraft von VAI, LAP und TyG-Index bezüglich eines vorliegenden (Prä-)diabetes mit der von HbA1c - bezogen auf Europa - vergleichbar wäre (84).

Guerrero-Romero et al. untersuchten die Aussagekraft des TyG-Index im Vergleich zur euglykämischen „Clamp“-Technik für Männer und Frauen mit einem BMI < und >

30kg/m² sowie Diabetiker und Nicht-Diabetiker (67). Die Ergebnisse zeigten durchgängig hohe Korrelationen und bestätigten eine hohe Sensitivität als auch Spezifität des TyG-Index gegenüber dem Goldstandard (67).

In der Arbeit von Fiorentino et al. wurden erstmalig alle vier Surrogatparameter LAP, VAI, TyG-Index sowie TGL/HDL-ratio mit der „Clamp“-Technik anstatt mit dem HOMA-IR verglichen (85). Hieraus stellte sich das LAP als die beste Methode zur Annäherung der Insulinsensitivität heraus, besonders mit Hinblick auf Patientengruppen mit bereits vorliegender gestörter Glucosetoleranz oder Typ 2 Diabetes mellitus (85).

Allgemein kann konstatiert werden, dass weitere Untersuchungen zur Aussagekraft der untersuchten Surrogatparameter besonders für unterschiedliche metabolische Untergruppen benötigt werden, um einen Einsatz im Klinikalltag zielgerichtet zu ermöglichen.

4.2.5 Kardiometabolische Risikofaktoren

Nach den Laborwerten werden die klinischen Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Typ 2 Diabetes mellitus betrachtet.

In dem untersuchten Kollektiv entwickelten die HO zum Vierterview nur den Risikofaktor AHT. Dyslipidämie oder Typ 2 Diabetes mellitus traten nicht ein. An dieser Stelle muss aber beachtet werden, dass die HO auch erhöhte HOMA-Werte $> 2,5$ und > 5 aufwiesen, die Mittelwerte der Glucosewerte zum Vierterview über den Wert zur Baseline stiegen und zum Langzeit-Follow-up 2 Probanden HbA1c-Werte im Prädiabetes Bereich zeigten. Auch wenn die HO noch nicht den Kriterien eines Typ 2 Diabetes mellitus entsprachen, gab es HO Probanden mit ungünstigem Glucose- und Insulinhaushalt. Ebenso stiegen auch die Mittelwerte der Triglyzeride zum Langzeit-Follow-up über den Wert zu t_0 an. Zusammenfassend konnte eine metabolisch ungünstige Entwicklung in der Untergruppe der HO beobachtet werden.

Arterielle Hypertonie wurde auch in anderen Studienarbeiten als Risikofaktor der HO identifiziert. In der English Longitudinal Study of Ageing wurde über eine Follow-up-Dauer von 8 Jahren ebenfalls beschrieben, dass im Vergleich zu stabilen HO, ehemalige HO ein deutlich häufigeres Auftreten von arterieller Hypertonie (Odds Ratio 8,9, 95%-Konfidenzintervall 4,7–17,0) zeigten (86). Auch in der Korean Genome Epidemiology Study wurde ein Follow-up von 8 Jahren untersucht und im Vergleich zu gesunden Normalgewichtigen hatten HO eine Hazard Ratio von 2,20 (95%-Konfidenzintervall 1,34–3,60) eine AHT zu entwickeln (87). Insgesamt wird das kardiometabolische Risikoprofil der HO divers eingeschätzt, siehe auch Kapitel 4.2.6.

Für die NHO kam es zu einem signifikanten Anstieg der Prävalenz von Typ 2 Diabetes mellitus von 11,8% auf 29,4%. Im Vergleich zu den Healthy Obese zeigten die Non-Healthy Obese aus dem Kollektiv der Whitehall II Studie nach einem durchschnittlichen Follow-up von 17,4 Jahren ein fast doppelt so hohes Risiko (Odds Ratio 1,98, 95%-Konfidenzintervall 1,39–2,83) an Typ 2 Diabetes mellitus zu erkranken (22).

Die Dyslipidämie sowie die AHT hingegen gingen zum Langzeit-Follow-up signifikant zurück mit $p_{\text{Dyslipidämie_NHO_1/4}} = 0,001$ und $p_{\text{AHT_NHO_1/4}} = 0,012$.

Aktuell wird davon ausgegangen, dass der NHO-Typ ein stabiler Zustand ist, wohingegen der HO-Typ als inkonstant betrachtet wird (29). In dieser Arbeit wurde eine durchschnittliche Follow-up Dauer von 5,7 Jahren betrachtet. Werden längere Follow-up Dauern, zum Beispiel über 10 Jahre hinweg betrachtet, dann entwickelten sich je nach Studienlage zwischen ein Drittel bis die Hälfte der HO zu NHO (19) (30) (31) (32) (33). Eine der wenigen Studien mit einer betrachteten Follow-up Dauer von 20 Jahren ist die Whitehall II Studie, in welcher sich die Hälfte der Healthy Obese zu Non-Healthy Obese entwickelte (34). Allgemein wurde festgestellt, dass die Prävalenz der Healthy Obese mit zunehmendem Alter abnahm und dies unabhängig vom Geschlecht auftrat (10) (88).

In Bezug auf den Wandel von HO zu NHO ist die Frage interessant, welche Risikofaktoren hierbei eine entscheidende Rolle spielen. In der Arbeit von Achilike et al. wurde beschrieben, dass weder der BMI zur Baseline noch der Gewichtsverlauf zum Follow-up nach 7,8 Jahren eine signifikante Vorhersage über die Entwicklung in HO oder NHO ermöglichte, obwohl die HO, die zu NHO wurden, trotzdem vermehrt Adipositas aufwiesen (30). Als wichtigster Prädiktor für einen solchen Wandel wurde ein Lipidhaushalt mit niedrigen HDL-Werten und erhöhten TGL-Werten gezählt (30) (86). Daneben stellte auch eine Insulinresistenz einen signifikanten Prädiktor dar, wie in der Tehran Lipid and Glucose Study beschrieben wurde (89). Eine Veränderung der durchschnittlichen TGL-Werte und Insulinsensitivität konnte auch in dieser HO Population beobachtet werden.

Aus Abbildung 26 in Kapitel 3.3.3 können die Ergebnisse der Endpunkte nach Geschlecht erfasst werden. Typ 2 Diabetes mellitus ist der einzige Endpunkt zu welchem beide Geschlechter eine steigende Prävalenz zum Viertbesuch zeigten, welche aber nur unter den Frauen signifikant mit $p_{T2DM_Frau_1/4} = 0,039$ war. Bezüglich der AHT wiesen die Männer keine Veränderungen auf und die Frauen verzeichneten einen leichten Anstieg, für beide Geschlechter lag hierbei keine Signifikanz vor. Dyslipidämie ging für beide Geschlechter signifikant zum Langzeit-Follow-up zurück mit $p_{Dyslipidämie_Mann_1/4} = p_{Dyslipidämie_Frau_1/4} = 0,022$.

Die steigende Prävalenz an Diabetes mellitus unter den NHO, Männern und Frauen muss kritisch beobachtet werden. Riskant ist besonders die Dunkelziffer von Typ 2

Diabetes mellitus in Deutschland. In der KORA-F4-Studie der Region Augsburg wurden von 2006 bis 2008 35- bis 59-jährige Nicht-Diabetiker untersucht (90). Hierunter waren 16% der Probanden von einem unbekanntem Diabetes mellitus oder einen beeinträchtigten Glucosestoffwechsel betroffen (90). Zahlen der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, die die Diabetes Prävalenz aus 1998 und 2010 verglich, konnten aber auch Fortschritte präsentieren (91). Die Untersuchungen zeigten eine nicht-signifikant steigende Gesamtprävalenz von Diabetes von 8,4% auf 9,2%, wobei aber der Anteil an diagnostiziertem Diabetes mellitus zu 2010 größer wurde und der Anteil an unbekanntem Diabetes mellitus sank (91). Diese Entwicklung wird einerseits auf die demografische Alterung der Bevölkerung (92) und andererseits auf bessere Diagnosekriterien (93) und eine verbesserte Versorgung (94) zurückgeführt. Dennoch rechtfertigen die hohen Prävalenzen einen fortwährend intensiven Einsatz in Prävention, Diagnostik sowie Therapie des Diabetes mellitus.

4.2.6 Kardiovaskuläre Ereignisse und Tumore

Nach den Risikofaktoren soll das Auftreten von Ereignissen analysiert werden. Die durchschnittliche Follow-up Dauer zum Viertbesuch betrug 5,7 Jahre.

Kardiovaskuläre Ereignisse wurden in diesem Kollektiv nur unter den NHO beobachtet, hiervon waren 14% der NHO bei der Erhebung zum Langzeit-Follow-up betroffen. Unter den 19 ursprünglich als HO definierten Probanden zeigten sich zum Langzeit-Follow-up keine Ereignisse. Das hier betrachtete Kollektiv ist mit einem Durchschnittsalter zum Einschluss der HO mit $38,2 \pm 11,1$ Jahren und der NHO mit $44,6 \pm 11$ eher jung.

Das kardiometabolische Risikoprofil der HO wird in Studien unterschiedlich beschrieben. In der North West Adelaide Health Study wurde nach einer Follow-up Dauer von 5,5 bis 10,3 Jahren gezeigt, dass im Vergleich zu gesunden schlanken Probanden doppelt so viele der Healthy Obese metabolische Risikofaktoren, darunter Typ 2 Diabetes mellitus, entwickelten (19). Kardiovaskuläre Ereignisse waren nicht erhöht (19). In einer britischen Studie mit über 22.000 Probanden mit einem Durchschnittsalter von 54,1 Jahren konnte für die HO über eine mittlere Follow-up Dauer von 7 Jahren kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erkannt werden (20). Aus Daten der Whitehall II Studie zeigte sich nach einer mittleren Follow-up-Dauer von 17,4 Jahren für die Healthy Obese im Vergleich zu den schlanken Gesunden wiederum ein erhöhtes Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Ereignisse (22). Aus der Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis mit über 6.000 Teilnehmern konnten folgende Schlüsse gezogen werden: zur Baseline hatten Healthy Obese keine erhöhte Inzidenz für kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu metabolisch gesunden Normalgewichtigen (31). Traten aber metabolische Risikofaktoren auf, nach IDF Definition des MetS, dann änderte sich diese Situation (31). Im Follow-up nach durchschnittlich 12,2 Jahren zeigten die Probanden mit Übergewicht und einem instabilen metabolischen Zustand ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, wenn sie mit metabolisch Gesunden verglichen wurden (Odds Ratio 1,60, 95%-Konfidenzintervall 1,14 bis 2,25) (31). Ebenso konnte in oben erwähnter Studie auch ein linearer Kontext zwischen der Dauer des Bestehens des MetS und einem kardiovaskulären Ereignis festgehalten werden,

wobei das MetS zwischen 44 % bis 100% der Fälle für das Ereignis verantwortlich gemacht wurde (31).

In der Framingham Studie galt das MetS, nach NCEP-ATP III Kriterien, allein als Prädiktor in 25% der Fälle für neu aufgetretene kardiovaskuläre Erkrankungen (95). Unter den Risikofaktoren des MetS kam es besonders bei Vorliegen von Typ 2 Diabetes mellitus zu einem Anstieg von kardiovaskulären Ereignissen beziehungsweise kardiovaskulären Erkrankungen (95). Traf der Faktor Diabetes mellitus nicht zu, dann blieb das 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Bestehen eines MetS unter 20 % (95).

Die HO in diesem Kollektiv waren ohne Ereignisse, aber kommt es zu einer Verschlechterung des metabolischen Status, dann sind folglich kardiovaskuläre Ereignisse zu erwarten.

Werden alle Obese Probanden betrachtet, dann waren 6,4% der Frauen und 5,8 % der Männer von kardiovaskulären Ereignissen betroffen. Wie bei den NHO und HO lag ein junges mittleres Einschlussalter vor, mit $45,6 \pm 11,1$ Jahren unter den Männern sowie mit $42,5 \pm 11,3$ Jahren unter den Frauen.

In der Arbeit von Grundy et al. wurden aus dem Kollektiv der Framingham Studie ebenfalls Männer und Frauen mit einem Durchschnittsalter von unter 50 Jahren untersucht (95). Hier zeigte sich in einem Follow-up von 8 Jahren für Männer mit MetS ein 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen von 10 bis 20% und für die betrachteten Frauen ergab sich ein geringeres 10-Jahres-Risiko von unter 10% (95).

Aufgrund des durchschnittlich jungen Kollektivs der Regensburger Weight Loss Studie sind für den Zusammenhang von metabolischem Status und kardiovaskulären Ereignissen weitere Follow-up Termine von Interesse.

Nach den kardiovaskulären Ereignissen wird im Folgenden das Auftreten von Tumoren zum Langzeit-Follow-up betrachtet.

An Tumoren traten zum Langzeit-Follow-up 5,8% unter den Obese Probanden neu auf, davon sind 2% unter männlichen und 3,8 % unter weiblichen Probanden zu verzeichnen.

Auch die Tumoren wurden in diesem Kollektiv nur unter den NHO beschrieben. Zum Viertbesuch waren hiervon 6,6% der NHO betroffen.

Unter den Männern zeigte sich ein Basaliom, ein Hypophysenadenom und ein Nebennierenadenom. Unter den Frauen fand sich ein Ovarialtumor, ein Cervixtumor, ein Hodgkin-Lymphom, ein Darmtumor sowie ein Blasentumor.

Grundsätzlich wurde für verschiedene Tumorentitäten der Verdacht geäußert, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Tumoren und dem Vorliegen von Risikofaktoren des MetS vorlag. Zu diesen Tumorarten zählten unter anderem Kolonkarzinome, Nierenzellkarzinome, Adenokarzinome des Ösophagus, Gallenblasenkarzinome, Leberkarzinome, Pankreaskarzinome sowie Karzinome der Hämatopoese (96).

Für Frauen lag zusätzlich ein Zusammenhang mit Mammakarzinomen, Endometriumkarzinomen sowie Ovarialkarzinomen vor (96) (97) (98) (99) (100).

Im Kontext mit Adipositas wurde auch über ein erhöhtes Risiko für das Entstehen von Prostatakarzinomen unter Männern diskutiert (96) (100).

Unter den oben genannten geschlechtsunabhängigen Tumoren gab es bei Vorliegen des MetS oder seinen Kriterien unterschiedliche Risiken für deren Auftreten (101).

Im Rahmen der Framingham Studie konnte gezeigt werden, dass Individuen mit einem BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ und bestehender Hyperglykämie $\geq 125 \text{ mg/dl}$ ein 2-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu normalgewichtigen, normoglykämien Probanden aufwiesen, einen Tumor zu entwickeln (102). Hingegen hatten Übergewichtige ohne Glucosestörung nur ein 0,5-fach erhöhtes Risiko (102).

Für Frauen mit BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ und Hyperglykämie zeigte sich in der selben Studie ein 2,6-fach erhöhtes Risiko (95%-Konfidenzintervall 1,4–4,9) für Endometrium-, Zervix-, Uterus-, oder Mammakarzinome, im Gegensatz zu Probandinnen ohne Glucosestörungen mit nur 0,7-fachem Risiko (95% Konfidenzintervall 1,1–2,5) (102).

Allgemein ist noch nicht geklärt, ob das Risiko für eine Tumorentstehung mit der Schwere des MetS korreliert (101). Weitere Mechanismen in Entstehung und Therapie der Karzinome müssen für die zukünftigen Therapien in Angriff genommen werden (37) (103).

4.2.7 Erfolgreiche Gewichtsabnahme

Wie bereits in Kapitel 3.1.3 sowie 4.2.1 beschrieben wurde, gab es zu allen Follow-up Terminen erfolgreiche Gewichtsabnahmen $\geq 10\%$ vom Ausgangsgewicht zur Baseline, wobei dieser Anteil nach t_1 zurückging.

Zum Langzeit-Follow-up nach durchschnittlich 5,8 Jahren erreichten noch 4 von 19 der HO und 50 von 136 NHO das Kriterium der erfolgreichen Gewichtsabnahme. Unter den HO mit Erfolg lag der Mittelwert des BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$. Ein signifikanter Zusammenhang der HO mit und ohne Erfolg konnte nur für den BMI-Wert, aber nicht für die Laborparameter und Risikofaktoren gezeigt werden. Die NHO mit erfolgreichem Gewichtsverlust wiesen für BMI, TGL, HDL sowie LDL signifikant bessere Ergebnisse auf als NHO ohne Abnehmerfolg. Bezogen auf die Risikofaktoren zeigten die NHO mit Abnehmerfolg nur einen statistischen Vorteil für die arterielle Hypertonie.

In einer Studie von Janiszewski et al. im Rahmen von Diät- oder Sportprogrammen mit Kaloriendefizit von 700 kcal/Tag über 12 Wochen konnte eine verbesserte Insulinsensitivität sowohl für männliche und weibliche Healthy und Non-Healthy Obese gezeigt werden (25). Auch in diesem Kollektiv präsentierten alle Untergruppen zu t_1 eine Besserung der HOMA-IR-Werte, als auch der anderen Surrogatparameter. In der oben erwähnten Studie zeigte sich für kardiometabolische Parameter wie Nüchtern-Glucose, TGL, HDL und LDL eine Besserung zwischen Prä- und Postintervention, aber ohne statistische Signifikanz für die Healthy Obese (25).

Ruiz et al. beobachtete in einer Studie mit Kaloriendefizit von 600 kcal/Tag über 12 Wochen mit prämenopausalen Probandinnen ebenfalls eine Verbesserung der Insulinsensitivität für Non- und Healthy Obese, wo hingegen nur die Non-Healthy Obese auch eine signifikante Besserung der Lipide und des C-reaktiven Proteins zeigten (26). In einer Studie mit koreanischen Probandinnen konnten nach Gewichtsverlust wiederum nur die Non-Healthy Obese signifikante Vorteile in den Lipid- und Entzündungsparametern zeigen, nicht jedoch die Healthy Obese, die sogar erhöhte TGL-Werte präsentierten (28).

In einer Untersuchung von Karelis et al. auch mit Obese Probandinnen verzeichneten die Healthy Obese nach moderater Gewichtsabnahme eine Verschlechterung der Insulinsensitivität (27).

Werden die Untergruppen der Männer und Frauen analysiert, dann erzielten noch 28 von 60 Männern und 26 von 95 Frauen das Kriterium der erfolgreichen Gewichtsabnahme. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und Abnehmerfolg zeigte sich nur für Frauen. Für die Probanden mit Abnehmerfolg ergab sich für Männer und Frauen für die TGL und das HDL signifikante Unterschiede. Bezüglich der Risikofaktoren hatten nur Männer signifikante Besserungen vorzuweisen, für die arterielle Hypertonie und Dyslipidämie.

In oben genannter Untersuchung von Janiszewski et al. nach 12 Wochen verbesserten adipöse Männer signifikant ihre Nüchtern-Glucose, HDL-Cholesterinwerte und Triglyzeride (25). Für Frauen zeigten sich postinterventionell signifikant bessere Triglyzeride (25).

Allgemein entsprachen die in den Studien von Janiszewski et al., Karelis et al., Ruiz et al. und Shin et al. beschriebenen Gewichtsabnahmen $< 10\%$ vom Ausgangswert und es wurden kürzere Follow-up-Zeiten als in diesem Studienkollektiv betrachtet (25) (26) (27) (28).

Zur genaueren Beurteilung, ob und wie Healthy Obese auch auf lange Zeit von Gewichtsabnahmen profitieren könnten, müssen weitere Parameter im Langzeit-Follow-up untersucht werden, wie zum Beispiel Adipokine, Marker der Inflammation und die Insulinsensitivität.

4.2.8 Entwicklung von Obese zu Non-Obese im Langzeit-Follow-up

Zum Langzeit-Follow-up zeigte sich, dass 21 Probanden, davon 9 Männer und 12 Frauen beziehungsweise 3 HO und 18 NHO, einen BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ aufwiesen und folglich nicht mehr unter die Obese Einteilung fielen.

Diese 21 Probanden wurden dahingehend untersucht, wie sich der kardiovaskuläre und metabolische Status von Obese zur Baseline zu Non-Obese zum Langzeit-Follow-up veränderte.

In Relation zum Erstbesuch präsentierten die Non-Obese Probanden zum Zeitpunkt t_3 signifikant bessere BMI-, TGL-, sowie HDL-Werte. Der Mittelwert des BMI lag im Bereich der Präadipositas. Dennoch gab es Non-Obese mit metabolischen und kardiovaskulären Risikofaktoren und in Bezug auf die Risikofaktoren konnte kein signifikanter Unterschied zu den Werten von t_0 gefunden werden. Folglich kann ein Shift von Obese zu Non-Obese durch eine erfolgreiche Gewichtsabnahme und einem BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ nicht mit einer Aufhebung des metabolischen Risikoprofils gleichgesetzt werden.

Bei einem BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ und einem metabolischen Risikoprofil kann vom sogenannten metabolically obese normal-weight – Typ gesprochen werden. Übersetzt sind hiermit Individuen gemeint, die normalgewichtig sind, aber dem metabolischen Status von Adipösen gleichen. Wie in den Definitionen der (Non-)Healthy Obese liegen auch hier verschiedene Kriterien vor. Grundsätzlich wird ihnen eine Prädisposition für Typ 2 Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie sowie erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse nachgesagt (104).

Weitere Studien zur Untersuchung des Shifts von Non-Healthy Obese zu Non-Healthy Non-Obese sind anzustreben, um bessere Therapieansätze zu entwickeln. Auch in diesem Kollektiv wäre es von Interesse zu untersuchen, wie lange der Non-Obese Status und mit welchen Risikofaktoren er bestehen bleibt.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse der Phänotypen Geschlecht, Healthy Obese sowie Non-Healthy Obese im Rahmen der Regensburger Weight Loss Studie, um kardiometabolische Unterschiede der oben genannten Phänotypen zu identifizieren und zu beschreiben.

Insgesamt wurden 322 Obese Probanden eingeschlossen, darunter 191 Frauen, 131 Männer und nach der metabolischen Einteilung 41 Healthy Obese und 280 Non-Healthy Obese. Grundsätzlich kann festgehalten werden, dass für alle vier Untergruppen eine Abnahme des BMI im ersten Studienjahr zu verzeichnen war mit anschließender Zunahme zum Langzeit-Follow-up. Ab t_1 konnte eine Entwicklung zu Normalgewicht und Präadipositas mit einem BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ beobachtet werden.

Für die Parameter TGL, HDL, LDL, Glucose sowie HbA1c kann festgehalten werden, dass die NHO zu allen Terminen schlechtere Werte als die HO aufwiesen – auch wenn es im Studienverlauf für die NHO zur Besserung der Werte kam. Die Frauen präsentierten über alle Termine hinweg bessere Werte als die Männer für die Parameter TGL, HDL, Glucose und HbA1c. Sowohl HO, NHO, Männer als auch Frauen zeigten eine Verbesserung des HDL-Cholesterins zum Langzeit-Follow-up.

Das Adiponectin zeigte für alle Termine signifikante Abweichungen zwischen den jeweiligen Untergruppen HO/NHO und Geschlecht. Für Leptin ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen HO/NHO und Frauen wiesen signifikant mehr als doppelt so hohe Werte als die Männer auf. Für das hs-CRP zeigten die NHO und die Frauen durchschnittlich höhere Werte als die HO beziehungsweise die Männer. In allen vier Untergruppen wurde für Adiponectin, Leptin und hs-CRP eine Besserung zwischen t_0 und t_2 festgehalten. Von den untersuchten neuen Surrogatparametern der Insulinsensitivität zeigte das LAP die beste Korrelation zum HOMA-IR für die unterschiedlichen Untergruppen. Das LAP ist leicht zu berechnen und sollte auch in zukünftigen Follow-ups miteinbezogen werden. Surrogatparameter der Insulinsensitivität sollten auch fester Bestandteil der Healthy Obese Kriterien werden. Es wurde gezeigt, dass der Status der HO nicht zwingend stabil ist und sich metabolische Faktoren verschlechtern können. Unter den HO bestand eine neu

aufgetretene Prävalenz für die arterielle Hypertonie zum Langzeit-Follow-up. Die NHO verzeichneten für die AHT und Dyslipidämie einen Rückgang in der Prävalenz. Die Prävalenz der AHT blieb für die Männer zum Langzeit-Follow-up konstant und für die Frauen kam es zu einem leichten Anstieg. Für das Auftreten von Dyslipidämie verzeichneten beide Geschlechter einen Rückgang. Bezüglich des Typ 2 Diabetes mellitus zeigten die NHO, sowohl Männer als auch Frauen hingegen einen Anstieg, der kritisch betrachtet werden muss. Kardiovaskuläre Ereignisse oder Tumoren konnten nur bei den NHO erhoben werden, Tumore traten vermehrt unter Frauen auf. Die Häufigkeiten für kardiovaskuläre Ereignisse war unter Männern und Frauen vergleichbar.

Bezogen auf eine erfolgreiche Gewichtsabnahme zum Langzeit-Follow-up profitierten die NHO mehr als die HO. Die NHO mit erfolgreichem Gewichtsverlust wiesen für BMI, TGL, HDL sowie LDL signifikant bessere Ergebnisse als NHO ohne Abnehmerfolg auf. Bezogen auf die Risikofaktoren zeigten die NHO mit Abnehmerfolg einen statistischen Vorteil für die arterielle Hypertonie. In der Gruppe der Männer und Frauen mit und ohne Abnehmerfolg konnte eine signifikante Besserung der TGL- und HDL-Werte gefunden werden. Eine Entwicklung von Obese zu Non-Obese zum Langzeit-Follow-up ergab zwar eine statistisch signifikante Besserung der Triglyzeridwerte und HDL-Cholesterinwerte, aber keine Aufhebung des metabolischen Risikoprofils. Als Ausblick wäre es interessant, aufgrund des jungen Altersdurchschnitts des hier betrachteten Kollektivs, regelmäßige Follow-ups über eine Dauer von über 20 Jahren durchzuführen, um die kardiometabolischen Entwicklungen besser zu verfolgen. Für diese weiteren Follow-up Termine wäre es von Vorteil, die Durchführung wieder ausschließlich am UKR abzuhalten, um durch einheitliche Methoden die Aussagekraft zu erhöhen. Auch eine Erweiterung der erhobenen Parameter wie zu den Terminen t_0 bis t_2 wäre von Interesse.

Nachdem die Thematik der Adipositas, ihrer Risiken und Begleiterkrankungen ein immer wichtigeres Thema in unserem heutigen Gesundheitssystem ist, ist ein besseres Verständnis der unterschiedlichen Untergruppen in der medizinischen Versorgung unerlässlich, um zukünftig im klinischen Alltag zielgerichteter, patientenorientierter und ökonomischer therapieren zu können.

6 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: BMI-Grade nach WHO (6)</i>	17
<i>Tabelle 2: HOMA-Index (64)</i>	21
<i>Tabelle 3: BMI MW±SD in kg/m² pro Studientermin von t₀ bis t₃ und (Nicht-)Diätgruppe</i>	27
<i>Tabelle 4: BMI MW±SD in kg/m² und p-Werte</i>	28
<i>Tabelle 5: HOMA-IR-Werte MW±SD und p-Werte</i>	46
<i>Tabelle 6: Surrogatparameter MW±SD und p-Werte</i>	49
<i>Tabelle 7: Ergebnisse der Korrelationen nach Spearman zwischen HOMA-IR und Surrogatparametern</i>	50
<i>Tabelle 8: Werte der HO und NHO mit und ohne erfolgreiche Gewichtsabnahme zum Langzeit-Follow-up</i>	55
<i>Tabelle 9: Werte nach Geschlecht mit und ohne erfolgreiche Gewichtsabnahme zum Langzeit-Follow-up</i>	56
<i>Tabelle 10: Veränderung des BMI, der Laborparameter und der Risikofaktoren vor und nach der Transformation von Obese zu Non-Obese</i>	57
<i>Tabelle 11: Abkürzungsverzeichnis</i>	84
<i>Tabelle 12: Gründe für Studienabbruch im ersten Studienjahr</i>	86
<i>Tabelle 13: Anzahl n der Laborparameter je Besuch und je Untergruppe</i>	86
<i>Tabelle 14: Triglyzeridwerte MW±SD in mg/dl und p-Werte</i>	88
<i>Tabelle 15: HDL-Cholesterinwerte MW±SD in mg/dl und p-Werte</i>	88
<i>Tabelle 16: LDL-Cholesterinwerte MW±SD in mg/dl und p-Werte</i>	88
<i>Tabelle 17: Glucosewerte MW±SD in mg/dl und p-Werte</i>	89
<i>Tabelle 18: Adiponectinwerte MW±SD in µg/ml und p-Werte</i>	89
<i>Tabelle 19: Leptinwerte MW±SD in µg/l und p-Werte</i>	89
<i>Tabelle 20: hs-CRP-Werte MW±SD in mg/l und p-Werte</i>	90
<i>Tabelle 21: Übersicht Definition Metabolisches Syndrom (12)</i>	91

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Untergruppen nach Studientermin von t_0 bis t_3	26
Abbildung 2: BMI-Einteilung nach Studientermin von t_0 bis t_3 für HO.....	29
Abbildung 3: BMI-Einteilung nach Studientermin von t_0 bis t_3 für NHO.....	29
Abbildung 4: BMI-Einteilung nach Studientermin von t_0 bis t_3 für Männer.....	30
Abbildung 5: BMI-Einteilung nach Studientermin von t_0 bis t_3 für Frauen.....	30
Abbildung 6: Erfolgreiche Gewichtsabnahme in Relation zu t_0 je Untergruppe und Studientermin.....	32
Abbildung 7: Triglyzeridwerte $MW \pm SD$ in mg/dl für HO und NHO von t_0 bis t_3	33
Abbildung 8: Triglyzeridwerte $MW \pm SD$ in mg/dl für Mann und Frau von t_0 bis t_3	34
Abbildung 9: HDL-Cholesterin $MW \pm SD$ in mg/dl für HO und NHO von t_0 bis t_3	35
Abbildung 10: HDL-Cholesterin $MW \pm SD$ in mg/dl für Mann und Frau von t_0 bis t_3	36
Abbildung 11: LDL-Cholesterin $MW \pm SD$ in mg/dl für HO und NHO von t_0 bis t_3	37
Abbildung 12: LDL-Cholesterin $MW \pm SD$ in mg/dl für Mann und Frau von t_0 bis t_3	38
Abbildung 13: Glucosewerte $MW \pm SD$ in mg/dl für HO und NHO von t_0 bis t_3	39
Abbildung 14: Glucosewerte $MW \pm SD$ in mg/dl für Mann und Frau von t_0 bis t_3	40
Abbildung 15: Adiponectinwerte $MW \pm SD$ in $\mu\text{g/ml}$ für HO und NHO von t_0 bis t_2	42
Abbildung 16: Adiponectinwerte $MW \pm SD$ in $\mu\text{g/ml}$ für Mann und Frau von t_0 bis t_2	42
Abbildung 17: Leptinwerte $MW \pm SD$ in $\mu\text{g/l}$ für HO und NHO von t_0 bis t_2	43
Abbildung 18: Leptinwerte $MW \pm SD$ in $\mu\text{g/l}$ für Mann und Frau von t_0 bis t_2	44
Abbildung 19: hs-CRP-Werte $MW \pm SD$ in mg/l für HO und NHO von t_0 bis t_2	44
Abbildung 20: hs-CRP-Werte $MW \pm SD$ in mg/l für Mann und Frau von t_0 bis t_2	45
Abbildung 21: HOMA-IR nach HOMA-Index von t_0 bis t_2 für HO.....	47
Abbildung 22: HOMA-IR nach HOMA-Index von t_0 bis t_2 für NHO.....	47
Abbildung 23: HOMA-IR nach HOMA-Index für Männer von t_0 bis t_2	48
Abbildung 24: HOMA-IR nach HOMA-Index für Frauen von t_0 bis t_2	48
Abbildung 25: Balkendiagramm zu kardiometabolischen Risikofaktoren unter HO und NHO zu t_0 und t_3	53
Abbildung 26: Balkendiagramm zu kardiometabolischen Risikofaktoren nach Geschlecht zu t_0 und t_3	53
Abbildung 27: Fragebogen Langzeit-Follow-up.....	94

8 Formelverzeichnis

<i>Formel 1: Berechnung BMI</i>	17
<i>Formel 2: Berechnung HOMA-IR (63)</i>	20
<i>Formel 3: Berechnung LAP für Männer (65)</i>	22
<i>Formel 4: Berechnung LAP für Frauen (65)</i>	22
<i>Formel 5: Berechnung VAI für Männer (66)</i>	22
<i>Formel 6: Berechnung VAI für Frauen (66)</i>	22
<i>Formel 7: Berechnung TyG Index (67) (68)</i>	23
<i>Formel 8: Berechnung TGL/HDL-ratio (69)</i>	23

9 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 11: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Definition
_1	t ₀ , Erstbesuch zugehörig
_2	t ₁ , Zweitbesuch zugehörig
_3	t ₂ , Drittbesuch zugehörig
_4	t ₃ , Viertbesuch zugehörig
AHT	Arterielle Hypertonie
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
dt.	deutsch
EHIS	European Health Interview Survey
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GEMCAS	German Metabolic and Cardiovascular Risk Project
Glc	Glucose
HA	Hausarzt
HDL	High density lipoprotein Cholesterin
HO	Healthy Obese
HOMA-IR	homeostatic model assessment of insulin resistance
hs-CRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
IDF	International Diabetes Federation
Kap.	Kapitel
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
LAP	lipid accumulation product
LDL	Low density lipoprotein Cholesterin

MetS	Metabolisches Syndrom
MW	Mittelwert
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NHO	Non-Healthy Obese
SD	Standardabweichung
T2DM	Diabetes Mellitus Typ 2
Tab.	Tabelle
TGL	Triglyzeride
TyG-Index	triglycerides fasting glucose index
UKR	Uniklinikum Regensburg
VAI	visceral adiposity index
WHO	World Health Organization

10 Anhang

Tabelle 12: Gründe für Studienabbruch im ersten Studienjahr

Grund für Abbruch	Anzahl n
unbekannt	103
Psychische Probleme	6
Umzug	3
Kein Interesse mehr an Studie	3
Keine Zeit	4
Andere Therapien/Krankheit	2
Schwangerschaft	3
Kontaktdaten nicht mehr korrekt	2
Gesamt	126

Tabelle 13: Anzahl n der Laborparameter je Besuch und je Untergruppe

Besuche	t₀	t₁	t₂	t₃
TGL_HO	41	34	25	15
TGL_NHO	280	242	177	117
TGL_Mann	131	114	85	53
TGL_Frau	191	163	117	79
HDL_HO	41	34	24	15
HDL_NHO	280	242	176	117
HDL_Mann	131	114	85	53
HDL_Frau	191	163	115	79
LDL_HO	41	34	24	15
LDL_NHO	280	242	176	116
LDL_Mann	131	114	85	52
LDL_Frau	191	163	115	79

Glc_HO	41	34	25	6
Glc_NHO	280	242	177	74
Glc_Mann	131	114	85	34
Glc_Frau	191	163	117	46
Leptin_HO	39	32	22	-
Leptin_NHO	248	214	160	-
Leptin_Mann	114	99	73	-
Leptin_Frau	174	148	109	-
Adiponectin_HO	39	32	22	-
Adiponectin_NHO	248	215	161	-
Adiponectin_Mann	114	100	74	-
Adiponectin_Frau	174	148	109	-
hsCRP_HO	39	32	26	-
hsCRP_NHO	278	241	179	-
hsCRP_Mann	130	115	86	-
hsCRP_Frau	188	159	119	-
HOMA-IR_HO	41	34	24	-
HOMA-IR_NHO	279	242	177	-
HOMA-IR_Mann	131	114	85	-
HOMA-IR_Frau	190	163	116	-
VAI_HO	40	34	24	-
VAI_NHO	277	241	176	-
VAI_Mann	128	113	85	-
VAI_Frau	190	163	115	-
LAP_HO	40	34	25	-
LAP_NHO	277	241	177	-
LAP_Mann	128	113	85	-
LAP_Frau	190	163	117	-
TyG-Index_HO	41	34	25	-
TyG-Index_NHO	280	242	177	-
TyG-Index_Mann	131	114	85	-

TyG-Index_Frau	191	163	117	-
TGL/HDL-ratio_HO	41	34	24	-
TGL/HDL-ratio_NHO	280	242	176	-
TGL/HDL-ratio_Mann	131	114	85	-
TGL/HDL-ratio_Frau	191	163	115	-

Tabelle 14: Triglyzeridwerte MW±SD in mg/dl und p-Werte

	t₀	t₁	t₂	t₃	P_{t0/t1}	P_{t0/t2}	P_{t0/t3}
HO	84,6±25,4	81,8±38,4	80,1±27,2	99,1±26,0	0,056	0,841	0,44
NHO	158,1±88,2**	115,2±52,8**	129,2±70,9**	147,1±71,5**	<0,001	<0,001	0,85
Mann	176,1±89,4	116,1 ±58,0	134,7 ±75,4	162,8±73,3	<0,001	<0,001	1,00
Frau	129,6 ±79,1 ^{††}	107,5 ±47,7	114,7±62,8 [†]	127,3±63,5 ^{††}	<0,001	0,007	0,57

*P_{HO/NHO} ≤ 0,05, **P_{HO/NHO} ≤ 0,001
[†]P_{Mann/Frau} ≤ 0,05, ^{††}P_{Mann/Frau} ≤ 0,001

Tabelle 15: HDL-Cholesterinwerte MW±SD in mg/dl und p-Werte

	t₀	t₁	t₂	t₃	P_{t0/t1}	P_{t0/t2}	P_{t0/t3}
HO	61,8 ±12,2	54,3 ±12,7	65,3 ±10,9	66,8 ±14,5	0,002	0,041	0,197
NHO	46,6 ±12,3**	43,7±10,8**	52,0±14,2**	54,1±13,4**	<0,001	<0,001	<0,001
Mann	40,7±8,0	39,4 ±8,6	46,3 ±11,9	47,7 ±12,1	0,205	<0,001	<0,001
Frau	54,2 ±13,8 ^{††}	48,9 ±11,8 ^{††}	59,0 ±13,8 ^{††}	60,8 ±12,9 ^{††}	<0,001	<0,001	<0,001

*P_{HO/NHO} ≤ 0,05, **P_{HO/NHO} ≤ 0,001
[†]P_{Mann/Frau} ≤ 0,05, ^{††}P_{Mann/Frau} ≤ 0,001

Tabelle 16: LDL-Cholesterinwerte MW±SD in mg/dl und p-Werte

	t₀	t₁	t₂	t₃	P_{t0/t1}	P_{t0/t2}	P_{t0/t3}
HO	118,3±28,5	107,1±24,6	106,3±22,7	117,6±26,1	0,024	0,002 ¹	0,766 ¹
NHO	124,6±31,8	107,4±29,8	120,0±32,2*	127,4±34,0 ²	<0,001	0,080	0,039
Mann	127,1±34,1	106,5±30,0	120,0±28,6	122,1±33,9	<0,001 ¹	0,115 ¹	0,232 ¹
Frau	121,3±29,3	107,7±28,8	117,1±33,5	129,1±32,7	<0,001	0,190	0,004

*P_{HO/NHO} ≤ 0,05

Tabelle 17: Glucosewerte MW±SD in mg/dl und p-Werte

	t₀	t₁	t₂	t₃	P_{t0/t1}	P_{t0/t2}	P_{t0/t3}
HO	87,0±9,1	83,7 ±13,1	83,5 ±9,7	90,0 ±12,7	0,303	0,221	0,102
NHO	102,4±31,8**	89,0 ±17,4	94,7 ±24,9*	101,1 ±23,2	<0,001	<0,001	0,024
Mann	110,0±39,7	90,4 ±18,5	99,0 ±27,1	107,5 ±26,3	<0,001	0,002	0,117
Frau	93,9±19,0 ^{††}	87,1 ±15,7	89,2 ±20,2 ^{††}	94,9 ±18,1 ^{††}	<0,001	<0,001	0,035

*P_{HO/NHO} ≤ 0,05, **P_{HO/NHO} ≤ 0,001
[†]P_{Mann/Frau} ≤ 0,05, ^{††}P_{Mann/Frau} ≤ 0,001

Tabelle 18: Adiponectinwerte MW±SD in µg/ml und p-Werte

	t₀	t₁	t₂	P_{t0/t1}	P_{t0/t2}
HO	10,1±4,4	12,0±5,6	12,9±5,1	0,077	0,088
NHO	8,6±3,7*	9,2±4,1*	10,8±5,1*	0,001	<0,001
Mann	7,1±2,8	8,7±4,6	10,2±5,9	<0,001	<0,001
Frau	10,0±4,0 ^{††}	10,4±5,0 ^{††}	11,6±4,5 [†]	0,047	0,012

*P_{HO/NHO} ≤ 0,05, **P_{HO/NHO} ≤ 0,001
[†]P_{Mann/Frau} ≤ 0,05, ^{††}P_{Mann/Frau} ≤ 0,001

Tabelle 19: Leptinwerte MW±SD in µg/l und p-Werte

	t₀	t₁	t₂	P_{t0/t1}	P_{t0/t2}
HO	44,0±24,8	24,9±20,8	28,9±18,0	0,003	0,006 [†]
NHO	54,8±48,1	27,8±26,9	35,9±26,1	<0,001	<0,001
Mann	32,9±25,0	14,3±16,3	20,6±21,0	<0,001	<0,001
Frau	66,8±50,9 ^{††}	36,4±27,7 ^{††}	44,7±23,3 ^{††}	<0,001	<0,001

*P_{HO/NHO} ≤ 0,05, **P_{HO/NHO} ≤ 0,001
[†]P_{Mann/Frau} ≤ 0,05, ^{††}P_{Mann/Frau} ≤ 0,001

Tabelle 20: hs-CRP-Werte MW±SD in mg/l und p-Werte

	t₀	t₁	t₂	P_{t0/t1}	P_{t0/t2}
HO	5,7±5,5	3,4±3,5	2,1±2,1	<0,001	0,001
NHO	7,1±7,5	6,4±10,2*	3,5±3,9	<0,001	<0,001
Mann	5,3±5,0	5,5±10,1	2,6±3,5	0,003	<0,001
Frau	8,0±8,4 ^{††}	6,5±9,5 [†]	3,8±3,8 [†]	<0,001	<0,001

*P_{HO/NHO} ≤ 0,05, **P_{HO/NHO} ≤ 0,001
[†]P_{Mann/Frau} ≤ 0,05, ^{††}P_{Mann/Frau} ≤ 0,001

Tabelle 21: Übersicht Definition Metabolisches Syndrom (12)

	NCEP-ATP III (nach Update 2004)	IDF (2005)
benötigte Kriterien	≥ 3 der folgenden Kriterien	Taillenumfang für Männer ≥ 94 cm und Frauen ≥ 80 cm oder BMI ≥ 30 kg/m ² und mindestens 2 der folgenden Kriterien
Taillenumfang	Männer > 102 cm Frauen > 88 cm	Siehe oben
Blutdruck	≥ 130/ ≥ 85 mmHg oder bekannte arterielle Hypertonie oder Therapie	≥ 130/ ≥ 85 mmHg oder bekannte arterielle Hypertonie oder Therapie
Triglyceride	≥ 150 mg/dl oder Therapie	≥ 150 mg/dl oder Therapie
HDL-Cholesterin	Männer < 40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl oder Therapie	Männer < 40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl oder Therapie
Nüchtern-Glucose	≥ 100mg/dl ^e oder bekannter Typ 2 Diabetes Mellitus oder Therapie	≥ 100mg/dl ^e oder bekannter Typ 2 Diabetes Mellitus oder Therapie

^e Nach Definition der American Diabetes Association im Jahr 2004 als Richtwert für erhöhte Nüchtern-Glucose anerkannt (12).

Adipositas Studie		
Anamnese - Langzeituntersuchung		
Pat-ID: «PatID» sap: «ID_klCh»	«Name» «Vorname» («Gebdat») Name Vorname	Interviewdatum: _____ Interviewer: _____ Besuche: «Erstbesuch»; «Zweitbesuch»; «Drittbesuch»

Aktuelle Grösse	____, ____ [m]	Aktuelles Gewicht _____ [kg]
Arterielle Hypertonie	* ja * nein	ED-Datum _____
Diabetes mellitus	* ja * nein	ED-Datum _____ Diabetes-Typ: * Typ 1* Typ 2
Erhöhter Blutzucker	* ja * nein	Nüchternblutzucker ≥ 100 mg/dl gemessen (Kriterien für Diabetes treffen nicht zu)
Fettstoffwechselstörung	* ja * nein	ED-Datum _____
Rauchen aktuell	* ja * nein	* keine [0] * 1-10/Tag [1] * 11-20/Tag [2] * >20/Tag [3]
Alkoholkonsum	* nie [0] * gelegentlich [1] * 1-3x/Woche [2] * täglich [3]	

Thrombosen	* ja * nein	Datum _____; _____; _____
Lungenembolie	* ja * nein	Datum _____; _____; _____
Schlaganfall/TIA	* ja * nein	Datum _____; _____; _____
pAVK	* ja * nein	ED-Datum _____ Intervention: * ja* nein Datum _____; _____; _____
Carotisstenosen	* ja * nein	ED-Datum _____ Intervention: * ja* nein Datum _____; _____; _____
Schlafapnoe aktuell Maske aktuell	* ja * nein * ja * nein	Schlafapnoe jemals: * ja * nein Maske jemals: * ja * nein ED-Datum _____

Nephropathie	* ja * nein	ED-Datum _____	Grad: ____
Tumorerkrankungen	* ja * nein	Datum _____ ; Art: _____	Datum _____ ; Art: _____

Belastungsdyspnoe	* ja * nein	Datum _____	NHYA: ____
Vorhofflimmern	* ja * nein	ED-Datum _____	
Kardioversion	* ja * nein	Datum _____ ; _____ ; _____	
Kardiomyopathie	* ja * nein	* DCM [1] ED-Datum _____ * HCM [2] * andere [3]	
Stabile AP	* ja * nein	Datum _____	
HK-Untersuchung	* ja * nein	Datum _____ ; _____ ; _____	
PTCA	* ja * nein	Datum _____ ; _____ ; _____	
ACVB	* ja * nein	Datum _____ ; _____ ; _____	
Herzinfarkt	* ja * nein	Datum _____ ; _____ ; _____	

Stationäre Aufenthalte	* ja * nein	Grund für stationären Aufenthalt: Datum _____ ; Grund: _____ Datum _____ ; Grund: _____ Datum _____ ; Grund: _____	1=AKS 2=Kardiale Dekompensation 3=Synkope anderes _____
-------------------------------	-------------	---	--

Gewichtsschwankungen	* Keine [0] * Gering [1] * Mittel [2] * erheblich [3]	Magenverkleinerung: * ja * nein
Neue Diäten ausprobiert	* Nie [0] * Einmal [1] * häufiger [2]	
Verzehr Gemüse/Obst	* nie [0] * gelegentlich [1] * 1-3x/Woche [2] * täglich [3]	
Regelmäßig Sport/Bewegung	* nie [0] * gelegentlich [1]	

	* 1-3x/Woche [2] * täglich [3]
Akzeptanz des aktuellen Gewichts	* ja * nein
Ungewollte Kinderlosigkeit	* ja * nein (infolge Unfruchtbarkeit des Studienteilnehmers)
Schwangerschafts-Therapie	* ja * nein (Hormontherapie o.ä.)
Schwangerschaften	* ja * nein Schwangerschafts- * Abort/e: Datum: _____ komplikationen Datum: _____ Datum: _____ Datum: _____ Datum: _____ * PCO * Diabetes * Hypertonie * Präeklampsie/Eklampsie/HELLP
Menopause	* ja * nein Datum _____

Medikation RR-Wert: _____ / _____ [mmHg]

Präparatname	Einzelosis/Stärke	Tagesdosis	Morgens - mittags- abends - nachts

Nüchternblutabnahme:

Ω Mit Nüchternblutabnahme einverstanden: * ja * nein

Ω Mit Klinikbesuch für weitere Untersuchungen (EKG, Echo...) einverstanden: * ja * nein

Ω Blutset: 1 x 9 ml EDTA, 1 x 4,0 ml EDTA, 2 x 5,5 ml Serum

Ω Infoschreiben und Einverständniserklärung zur Unterschrift

Ω Vorfrankierter Rücksendeumschlag mit Infoschreiben für den Hausarzt und Blutabnahmeset inklusive Blutröhrchen

Abbildung 27: Fragebogen Langzeit-Follow-up

11 Literaturverzeichnis

1. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8(1):200.
2. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011;378(9793):804–14.
3. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes*. 2008;32(9):1431–7.
4. Hebebrand J, Dabrock P, Lingenfelder M, Mand E, Rief W, Voit W. Ist Adipositas eine Krankheit? Interdisziplinäre Perspektiven. *Dtsch Arztebl Int*. 2004;101(37):A-2468.
5. Wirth A, Hauner H. Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie. 4. Aufl. Wirth A, Hauner H, editors. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013.
6. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i–xii:1–253.
7. Schienkiewitz A, Mensink G, Kuhnert R, et al. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. *J Heal Monit*. 2017;2(2):21–8.
8. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2017.
9. Deutschland Bundesregierung. Deutsche Nachhaltigkeitsstrategie Neuauflage 2016. (Stand 28.04.2017). 2016.
10. Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: Different prevalences using different criteria. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(10):1043–51.
11. Blüher M. The distinction of metabolically “healthy” from “unhealthy” obese individuals. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(1):38–43.

12. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - A new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23(5):469–80.
13. Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab.* 2004;30(6):569–72.
14. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie M-E, Messier V, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes.* 2011;35(7):971–81.
15. Vague J. The Degree of Masculine Differentiation of Obesities: *Obes Res.* 1996;4(2):204–12.
16. Després J. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med.* 2006;38(1):52–63.
17. Després J. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation.* 2012;126(10):1301–13.
18. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and Characterization of Metabolically Benign Obesity in Humans. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1609.
19. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: A cohort study. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2388–94.
20. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically Healthy Obesity and Risk of All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2482–8.
21. Ogorodnikova AD, Kim M, McGinn AP, Muntner P, Khan U, Wildman RP. Incident cardiovascular disease events in metabolically benign obese individuals. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(3):651–9.
22. Hinnouho G-M, Czernichow S, Dugravot A, Nabi H, Brunner EJ, Kivimaki M, et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur Heart J.* 2015;36(9):551–9.
23. Hinnouho G-M, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care.* 2013;36(8):2294–300.

24. Kuk JL, Ardern CI. Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care*. 2009;32(12):2297–9.
25. Janiszewski PM, Ross R. Effects of Weight Loss Among Metabolically Healthy Obese Men and Women. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1957 LP-1959.
26. Ruiz JR, Ortega FB, Labayen I. A weight loss diet intervention has a similar beneficial effect on both metabolically abnormal obese and metabolically healthy but obese premenopausal women. *Ann Nutr Metab*. 2013;62(3):223–30.
27. Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia*. 2008;51(9):1752–4.
28. Shin M-J, Hyun YJ, Kim OY, Kim JY, Jang Y, Lee JH. Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women. *Int J Obes*. 2006;30(10):1529–34.
29. Phillips CM. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1391(1):85–100.
30. Achilike I, Hazuda HP, Fowler SP, Aung K, Lorenzo C. Predicting the development of the metabolically healthy obese phenotype. *Int J Obes*. 2015;39(2).
31. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, Burke GL, Haq N, Kalyani RR, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(17):1857–65.
32. Schulze MB. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetologia*. 2019;62(4):558–66.
33. Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martín E, García-Fuentes E, Almaraz MC, Colomo N, et al. Metabolically Healthy but Obese, a Matter of Time? Findings From the Prospective Pizarra Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2318–25.
34. Bell JA, Hamer M, Sabia S, Singh-Manoux A, Batty GD, Kivimaki M. The Natural Course of Healthy Obesity Over 20 Years. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(1):101–2.

35. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. *Science & Society Series on Sex and Science*. EMBO Rep. 2012;13(7):596–603.
36. Putting gender on the agenda. *Nature*. 2010;465(729):665.
37. Baggio G, Corsini A, Floreani A, Giannini S, Zagonel V. Gender medicine: a task for the third millennium. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(4):713–27.
38. Bird CE, Rieker PP. Gender matters: an integrated model for understanding men's and women's health. *Soc Sci Med*. 1999;48(6):745–55.
39. Statistisches Bundesamt. vdek - Basisdaten des Gesundheitswesens 2018/2019. 2019.
40. Ortona E, Delunardo F, Baggio G, Malorni W. A sex and gender perspective in medicine: A new mandatory challenge for human health. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):146–8.
41. Neuhauser H, Kuhnert R, Born S. 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. *J Heal Monit* 2017. 2017;2(1).
42. Neuhauser H, Diederichs C, Boeing H, Felix SB, Jünger C, Lorbeer R, et al. Bluthochdruck in Deutschland. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(48):809–15.
43. Williams CM. Lipid metabolism in women. *Proc Nutr Soc*. 2004;63(1):153–60.
44. 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):136–47.
45. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C HR et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia*. 2003;46(2):182–189.
46. Neuhauser H, Ellert U. Prävalenz des metabolischen Syndroms in Deutschland: eine Sensitivitätsanalyse. *Ger Med Sci*. 2005;(Meeting abstract).
47. Moebus S, Hanisch JU, Neuhäuser M, Aidelsburger P, Wasem J, Jöckel K-H. Assessing the prevalence of the Metabolic Syndrome according to NCEP ATP III in Germany: feasibility and quality aspects of a two step approach in 1550 randomly selected primary health care practices. *Ger Med Sci*. 2006;4:Doc07.

48. Nestlé Health Science. OPTIFAST®52-Programm [Internet]. [aufgerufen am 17.02.2020]. Available from: <https://www.optifast.de/abnehmprogramm/52-programm>
49. 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):3143–421.
50. Schaefer EJ, McNamara JR, Genest JJ, Ordovas JM. Clinical significance of hypertriglyceridemia. *Semin Thromb Hemost*. 1988;14(2):143–8.
51. Park H-K, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metab - Clin Exp*. 2015;64(1):24–34.
52. Sáinz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism*. 2015;64(1):35–46.
53. Wang Z V, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol*. 2016;8(2):93–100.
54. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev*. 2005;6(1):13–21.
55. M. GS, Bryan BH, I. CJ, C. SS, Claude L. Definition of Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2004;109(3):433–8.
56. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: Clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 2004;29(8):439–93.
57. Florez H, Castillo-Florez S, Mendez A, Casanova-Romero P, Larreal-Urdaneta C, Lee D, et al. C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;71(1):92–100.
58. Mahfoud F, Böhm M, Bongarth CM, Bosch R, Schmieder RE, Schunkert H, et al. Kommentar zu den Leitlinien (2018) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (ESH) für das Management der arteriellen Hypertonie. *Der Kardiol*. 2019;13(1):17–23.
59. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care*. 2007;30(3):753 LP-759.

60. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237(3):E214-23.
61. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412–9.
62. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000;23(1):57–63.
63. Baessler A, Lamounier-Zepter V, Fenk S, Strack C, Lahmann C, Loew T, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein levels are associated with left ventricular diastolic dysfunction in morbidly obese subjects. *Nutr Diabetes.* 2014;4(2):e106.
64. Laborlexikon. HOMA-Index [Internet]. 2016 [aufgerufen am 28.01.2020]. Available from: <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/h/HOMA-Index.htm>
65. Kahn HS. The Lipid Accumulation Product Is Better Than BMI for Identifying Diabetes: A population-based comparison. *Diabetes Care.* 2006;29(1):151–3.
66. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care.* 2010;33(4):920 LP-922.
67. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The Product of Triglycerides and Glucose, a Simple Measure of Insulin Sensitivity. Comparison with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3347–51.
68. Simental-Mendía L, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The Product of Fasting Glucose and Triglycerides As Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008;6:299–304.

69. Abbasi F, Reaven GM. Comparison of two methods using plasma triglyceride concentration as a surrogate estimate of insulin action in nondiabetic subjects: triglycerides \times glucose versus triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol. *Metabolism*. 2011;60(12):1673–6.
70. Kahn HS. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005;5:26.
71. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, et al. Intra-Abdominal Fat Is a Major Determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Criteria for the Metabolic Syndrome. *Diabetes*. 2004;53(8):2087 LP-2094.
72. Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med*. 2007;120(3 Suppl 1):S12-8.
73. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered Fat Storage and Mobilization in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Endocr Rev*. 2002;23(2):201–29.
74. Müller-Wieland D, Nauck M, Petersmann A, Müller-Wieland D, Schleicher E, Müller UA, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Der Diabetol*. 2019;15(2):128–34.
75. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3(2):213–9.
76. Saltevo J, Vanhala M, Kautiainen H, Kumpusalo E, Laakso M. Gender differences in C-reactive protein, interleukin-1 receptor antagonist and adiponectin levels in the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabet Med*. 2008;25(6):747–50.
77. Rathmann W, Haastert B, Herder C, Hauner H, Koenig W, Meisinger C, et al. Differential association of adiponectin with cardiovascular risk markers in men and women? The KORA survey 2000. *Int J Obes*. 2007;31(5):770–6.

78. Esteghamati A, Noshad S, Khalilzadeh O, Morteza A, Nazeri A, Meysamie A, et al. Contribution of Serum Leptin to Metabolic Syndrome in Obese and Nonobese Subjects. *Arch Med Res*. 2011;42(3):244–51.
79. Labruna G, Pasanisi F, Nardelli C, Caso R, Vitale DF, Contaldo F, et al. High Leptin/Adiponectin Ratio and Serum Triglycerides Are Associated With an “At-Risk” Phenotype in Young Severely Obese Patients. *Obesity*. 2011;19(7):1492–6.
80. Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Rodríguez A, Andrada P, Ramírez B, Ibáñez P, et al. Increased Cardiometabolic Risk Factors and Inflammation in Adipose Tissue in Obese Subjects Classified as Metabolically Healthy. *Diabetes Care* 2014;37:2813–2821. *Diabetes Care*. 2014;37(11):3132 LP-3132.
81. Couillard C, Mauriège P, Prud’homme D, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C, et al. Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Diabetologia*. 1997;40(10):1178–84.
82. Fröhlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care*. 2000;23(12):1835 LP-1839.
83. Mazidi M, Kengne A, Katsiki N, Mikhailidis D, Banach M. Lipid Accumulation Product and Triglycerides/Glucose Index are Useful predictors of Insulin Resistance. *J Diabetes Complications*. 2017;32.
84. Ahn N, Baumeister S, Amann U, Rathmann W, Peters A, Huth C, et al. Visceral adiposity index (VAI), lipid accumulation product (LAP), and product of triglycerides and glucose (TyG) to discriminate prediabetes and diabetes. *Sci Rep*. 2019;9:9693.
85. Fiorentino TV, Marini MA, Succurro E, Andreozzi F, Sesti G. Relationships of surrogate indexes of insulin resistance with insulin sensitivity assessed by euglycemic hyperinsulinemic clamp and subclinical vascular damage. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7:e000911.
86. Hamer M, Bell JA, Sabia S, Batty GD, Kivimäki M. Stability of metabolically healthy obesity over 8 years: the English Longitudinal Study of Ageing. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):703–8.

87. Lee SK, Kim SH, Cho G-Y, Baik I, Lim HE, Park CG, et al. Obesity phenotype and incident hypertension: a prospective community-based cohort study. *J Hypertens*. 2013;31(1).
88. van Vliet-Ostaptchouk J V, Nuotio M-L, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord*. 2014;14(1):9.
89. Eshtiaghi R, Keihani S, Hosseinpanah F, Barzin M, Azizi F. Natural course of metabolically healthy abdominal obese adults after 10 years of follow-up: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Int J Obes*. 2014;39:514.
90. Meisinger C, Strassburger K, Heier M, Thorand B, Baumeister SE, Giani G, et al. Prevalence of undiagnosed diabetes and impaired glucose regulation in 35–59-year-old individuals in Southern Germany: the KORA F4 Study. *Diabet Med*. 2010;27(3):360–2.
91. Heidemann C, Du Y, Paprott R, Haftenberger M, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Temporal changes in the prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes and prediabetes: findings from the German Health Interview and Examination Surveys in 1997–1999 and 2008–2011. *Diabet Med*. 2016;33(10):1406–14.
92. Robert Koch Institut. Diabetes in Deutschland - Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019. 2019.
93. Nauck M, Petersmann A, Müller-Wieland D, Schleicher E, Müller U, Landgraf R, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetol und Stoffwechsel*. 2018;13(S 02):S90–6.
94. Du Y, Heidemann C, Schaffrath Rosario A, Buttery A, Paprott R, Neuhauser H, et al. Changes in diabetes care indicators: Findings from German National Health Interview and Examination Surveys 1997-1999 and 2008-2011. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3:e000135.
95. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(2):e13–8.

96. Calle EE. Adiposity and Cancer. In: Fantuzzi G, Mazzone T, editors. *Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease*. Humana Press; 2007.
97. White AJ, Nichols HB, Bradshaw PT, Sandler DP. Overall and central adiposity and breast cancer risk in the Sister Study. *Cancer*. 2015;121(20):3700–8.
98. Nagle CM, Dixon SC, Jensen A, Kjaer SK, Modugno F, DeFazio A, et al. Obesity and survival among women with ovarian cancer: results from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Br J Cancer*. 2015;113(5):817–26.
99. Valladares M, Corsini G, Romero C. Association between obesity and ovarian cancer. *Revista médica de Chile*. 2014;142(5):593–8.
100. Nunez C, Bauman A, Egger S, Sitas F, Nair-Shalliker V. Obesity, physical activity and cancer risks: Results from the Cancer, Lifestyle and Evaluation of Risk Study (CLEAR). *Cancer Epidemiol*. 2017;47:56–63.
101. Uzunlulu M, Telci Caklili O, Oguz A. Association between Metabolic Syndrome and Cancer. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(3):173–9.
102. Moore LL, Chadid S, Singer MR, Kreger BE, Denis G V. Metabolic Health Reduces Risk of Obesity-Related Cancer in Framingham Study Adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(10):2057–65.
103. Dorak MT, Karpuzoglu E. Gender Differences in Cancer Susceptibility: An Inadequately Addressed Issue. *Front Genet*. 2012;3:268.
104. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*. 1998;47(5):699 LP-713.

12 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Fischer und Frau Prof. Dr. Bäßler für die großzügige Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Promotionsarbeit bedanken.

Mein Dank richtet sich ebenfalls an Frau Dr. Ute Hubauer und Herrn Josef Simon, die große Hilfe bei der Datenbeschaffung und Probenbearbeitung leisteten und an Frau Dr. Strack, Frau Dr. Zeller und Frau Dr. Sag für die Unterstützung der Untersuchungen während der Studientermine.

Abschließend möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II bedanken, die die Organisation und Durchführung der Studientermine ermöglicht haben.