

# Der Internist

Organ des Berufsverbandes Deutscher Internisten  
Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

## Elektronischer Sonderdruck für J. Klein

Ein Service von Springer Medizin

Internist 2011 · 52:352–361 · DOI 10.1007/s00108-010-2709-z

© Springer-Verlag 2011

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der  
privaten Homepage und Institutssite des Autors

K.A. Iwen · N. Perwitz · H. Lehnert · J. Klein

## Adipositas

Valider Prädiktor für das kardiometabolische Risiko?

Internist 2011 · 52:352–361  
 DOI 10.1007/s00108-010-2709-z  
 Online publiziert: 9. März 2011  
 © Springer-Verlag 2011

K.A. Iwen · N. Perwitz · H. Lehnert · J. Klein

Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

**Schwerpunktherausgeber**  
 H. Lehnert, Lübeck

# Adipositas

## Valider Prädiktor für das kardiometabolische Risiko?

Die Prävalenz der Adipositas steigt weltweit und ist mit einer Reihe von metabolischen und kardiovaskulären Komorbiditäten assoziiert. Dieser Artikel wird sich zunächst mit der Adipositas als kardiometabolischem Risikofaktor beschäftigen, darauf zugrunde liegende biologische Aspekte der Fettzellfunktion darlegen und zuletzt an typischen Fallbeispielen orientiert einen klinischen Algorithmus zur Evaluation und Prävention kardiometabolischer Komplikationen entwickeln.

### Adipositas und kardiometabolisches Risiko – die „klassische“ Sichtweise

Die Weltgesundheitsorganisation hat unterschiedliche Bereiche des Body Mass Index (BMI) in Kategorien eingeteilt (■ **Tab. 1**). In der Tat ist ein sehr hoher BMI statistisch gesehen mit einer erhöhten Rate an kardiometabolischen Erkrankungen assoziiert. Häufig wird – auch von vielen Ärzten – der einfache Schluss gezogen: „übergewichtiger Patient = kranker Patient“. Adipositas ist jedoch nicht isoliert zu betrachten, sondern im Rahmen einer kardiometabolischen Risikostratifizierung.

### Metabolische Veränderungen und Mortalität

In jüngster Zeit lässt eine zunehmende Anzahl an Studien eine Einschränkung der „klassischen“ Sichtweise deutlich werden:

#### Die herkömmliche Quantifizierung der Adipositas korreliert nicht ausreichend mit dem kardiometabolischen Risiko.

Problematisch sind hierbei die genaue Quantifizierung der Adipositas und die korrekte Identifikation einer „kardiometabolisch benignen“ Adipositas.

Der BMI ist eine der geläufigsten Methoden, Adipositas zu quantifizieren. Seine Korrelation mit dem kardiometabolischen Risiko und der Mortalität sind jedoch widersprüchlich [11]. Ein normaler BMI (d. h. 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>) ist nicht mit der geringsten Mortalität assoziiert. So erbrachten 2 große Metaanalysen einen „op-

timalen“ BMI zwischen 22,5 und 25 kg/m<sup>2</sup> [3, 26]. Allerdings änderte sich die Mortalität im Verhältnis zum BMI teilweise erheblich, wurden weitere Risikofaktoren und Vorerkrankungen beachtet. Darüber hinaus liegen vermehrt Daten aus großen Einzelstudien vor, die in Bezug auf die Gesamtmortalität einen optimalen BMI zwischen 25 und 29,9 kg/m<sup>2</sup> erbrachten [14]. Auch ein Übergewicht geht in diesen Studien oftmals mit einem vergleichbaren Risiko einher wie ein normales Gewicht. Eine weitere Metaanalyse analysierte BMI und Mortalität bei Patienten mit einem kardialen Ereignis, d. h. kardiometabolische Hochrisikopatienten [21]. Auch in dieser Untersuchung hatten

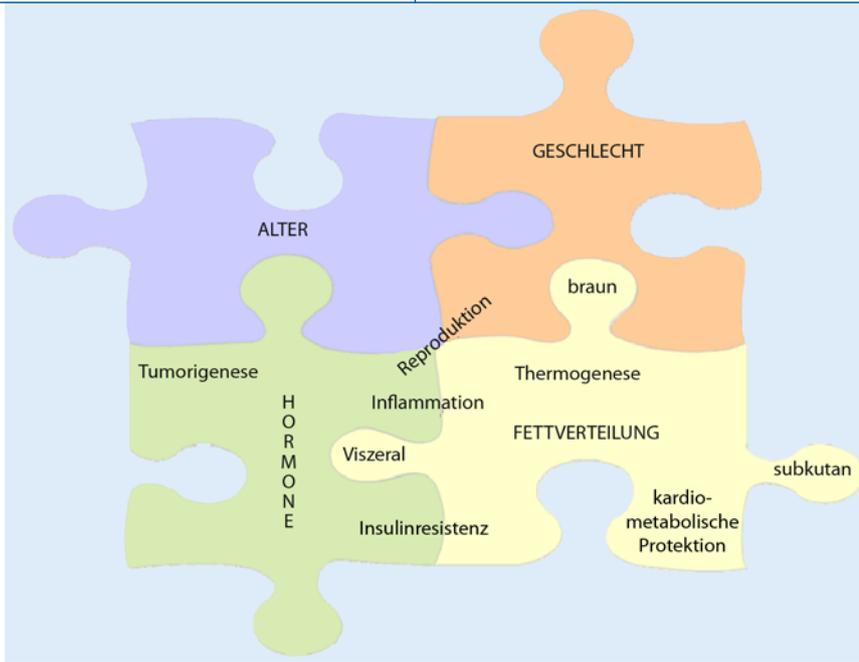
**Tab. 1** Quantifizierung der Adipositas

Body Mass Index (BMI)	Gewicht/Größe <sup>2</sup>	kg/m <sup>2</sup>
<i>Einteilung gemäß WHO:</i>		
	Untergewicht	<18,4
	Normalgewicht	18,5–24,9
	Übergewicht	25–29,9
	Adipositas Grad I	30–34,9
	Adipositas Grad II	35–39,9
	Adipositas Grad III	>40
Bauchumfang	Größter Bauchumfang	cm
<i>Erhöhtes Risiko (DDG, DAG):</i>		
	Männer	>102
	Frauen	>88
Bauch-zu-Hüft-Verhältnis	Bauchumfang/Hüftumfang	cm
<i>Erhöhtes Risiko (AHA):</i>		
	Männer	>0,95
	Frauen	>0,88
Bauch-zu-Größen-Verhältnis	Bauchumfang/Körpergröße	
<i>Grenze (gemäß [2]):</i>		
	Männer und Frauen	>0,5

WHO: World Health Organization. DDG: Deutsche Diabetes Gesellschaft. DAG: Deutsche Adipositas Gesellschaft. AHA: American Heart Association.

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 1** ▲ Verzahnung von Alter, Geschlecht, Fettverteilung und -funktion mit Kernkomponenten des Energiestoffwechsels und assoziierten physiologischen Regelkreisen

übergewichtige Patienten eine niedrigere Mortalität als normalgewichtige. Ein zusätzlicher Aspekt erschwert die Interpretation des BMI: Das Gewicht ist über die gesamte Lebenszeit eines Menschen keine statische Größe. Und auch bei älteren Patienten ist ein Übergewicht mit einer geringeren Mortalität assoziiert [7].

Mit dem BMI werden weder Fettmasse noch Fettverteilungsmuster erfasst, wodurch die widersprüchlichen Daten zumindest teilweise erklärt werden können. Der Bauchumfang („waist circumference“, WC) hingegen spiegelt das viszerale Fettgewebe besser wider. Auch das Taillen-Hüft-Verhältnis („waist-to-hip ratio“, WHR) und das Bauch- zu Größen-Verhältnis („waist-to-height ratio“) scheinen in Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko validere Prädiktoren als der BMI zu sein. Interessanterweise hat sich die bislang wenig verbreitete „waist-to-height ratio“ in einer aktuellen Analyse als der beste Prädiktor des kardiometa-bolischen Risikos erwiesen [22], es folgten Bauchumfang und „waist-to-hip ratio“, der BMI hingegen war nicht sehr valide. Zur Evaluation der Adipositas sollte daher zumindest eine der ersten 3 Methoden herangezogen werden.

Außerdem gibt es viele Patienten, die zwar übergewichtig oder adipös, jedoch

kardiometa-bolisch gesund sind. Diese „benigne Adipositas“ fiel bereits in den 1980er Jahren in Studien auf, wurde bislang dennoch nur unzureichend untersucht. Die Prävalenz schwankt in den einzelnen Studien zwischen 10% und 40% und ist bei jüngeren Patienten höher als bei älteren [20]. Vor dem Hintergrund der allgemeinen Prävalenz des Übergewichts handelt es sich also um eine erhebliche Anzahl von Patienten.

Viel Unklarheit herrscht in der Evaluation dieser Patienten, eine einheitliche Definition adipöser, aber metabolisch gesunder Patienten gibt es nicht [20]. Allerdings scheint eine gestörte Fettzellfunktion in der Vermittlung kardiometa-bolischer Komplikationen eine zentrale Rolle zu spielen.

### Fettgewebe: ein multifunktionales Organ

Die Beurteilung der physiologischen Auswirkung von Adipositas bedarf einer multifaktoriellen Sichtweise. Alter, Geschlecht und Fettverteilung bestimmen differenziell die Fettzellfunktion und assoziierte metabolische, immunologische und endokrine Regelkreise (■ Abb. 1).

### Energiespeicherfunktion

Weißes Fettgewebe dient als Speicherfett und nimmt mechanische Aufgaben wahr. Neue Adipozyten werden stetig gebildet, um apoptotische Zellen zu ersetzen [27]. Überernährung führt zunächst zu einer Vergrößerung des Zellvolumens (Hypertrophie). Erreicht die Zelle eine kritische Größe, kommt es zu einer Vermehrung der Zellzahl (Hyperplasie) [6]. Neben der Fettzellmasse spielt ihre Verteilung am Körper eine gewichtige Rolle.

### Depotspezifische Physiologie

Fett lässt sich anatomisch und funktionell in subkutane und viszerale Depots unterscheiden. Geschlechtsspezifisch entfallen bei Männern 10–20%, bei Frauen 5–8% auf das viszerale Fett. Der Anteil steigt bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter [25].

Viszerales Fett enthält eine höhere Anzahl an größeren, insulinresistenteren Zellen [27]. Die kleineren, insulin-sensitiveren Fettzellen des subkutanen Depots speichern bevorzugt Triglyzeride und freie Fettsäuren [10]. Ist die Aufnahmekapazität der subkutanen Adipozyten erschöpft und deren Neubildung z. B. durch Stress gestört, führt dies zu einer ektopen Fettakkumulation [8]. Die über die Pfortader drainierten freien Fettsäuren des viszeralen Depots gelangen direkt in die Leber, wo sie die Synthese von Triglyzeriden und LDL erhöhen. Ähnlich können Adipokine des viszeralen Fettgewebes direkt zu einer Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) führen. Hinzu kommt eine stärkere Infiltrierung des viszeralen Fettgewebes durch Immunzellen, die zu einem erhöhten proinflammatorischen Profil des Gewebes beitragen [1]. Hormonrezeptoren wie Glukokortikoid- und Androgenrezeptoren werden verstärkt in viszeralen Adipozyten exprimiert, die Fettzellakkumulation fördernden Östrogenrezeptoren dagegen vermehrt in subkutanen Adipozyten, was die geschlechtsspezifische Gewichtsveränderung in der Menopause erklären helfen kann [12].

### Endokrine Aktivität

Adipozyten sind endokrin aktiv. Durch die Sekretion von Adipokinen greifen sie regulatorisch in die Energiehomöostase ein, beeinflussen die Insulinsensitivität, Fortpflanzung und Inflammation [28]. Auch hier spielt das Adipozytenvolumen eine wichtige Rolle. Die Vergrößerung der Fettzellen führt zu einer Dysregulation der Adipokinsekretion [24]. Während subkutanes Fett die Hauptquelle für das zuerst entdeckte Adipokin Leptin ist, das im gesunden Zustand eine negative Energiebilanz induziert, kommt das insulinsensitivierend wirkende Adiponektin hauptsächlich aus dem viszeralen Fett. Geringe Adiponektinkonzentrationen gelten als prädiktive Marker für Myokardinfarkt und Diabetes [19, 24]. Für eine Übersicht zu den aktuell bekannten Adipokinen wird auf die weiterführende Literatur verwiesen [9, 28].

### Thermogenetische Funktion

Neuste Untersuchungen bestätigen das Vorkommen von aktivem braunem Fettgewebe auch beim Erwachsenen [4]. Braune Fettzellmasse ist alters- und geschlechtsabhängig: Frauen haben mehr als Männer, junge Menschen mehr als alte. Zwischen brauner Fettzellaktivität und BMI besteht eine negative Korrelation [18]. Abhängig von ihrem Ursprung lassen sich braune Zellen in 2 Populationen aufteilen. Die einen stammen, wie auch Muskelzellen, aus Vorläufern des paraxialen Mesoderms [23]. Die anderen gehen durch  $\beta$ -adrenerge Stimulation aus weißen Fettzellen hervor. Letztere werden auch „brite cells“ („brown out of white“) genannt [16]. Eine Konvertierung von weißen Adipozyten zu braunen Fettzellen lässt sich auch pharmakologisch induzieren [15].

### Fallbeispiele mit diagnostisch-therapeutischen Konsequenzen

Angesichts der komplexen Fettzellbiologie und der unterschiedlichen Messmethoden von Adipositas stellt sich klinisch die Frage nach einer einfach zu gewinnenden, aber zuverlässigen Einschätzung des kardiometabolischen Risikos beim über-

Internist 2011 · 52:352–361 DOI 10.1007/s00108-010-2709-z  
© Springer-Verlag 2011

K.A. Iwen · N. Perwitz · H. Lehnert · J. Klein

### Adipositas. Valider Prädiktor für das kardiometabolische Risiko?

#### Zusammenfassung

Nach gängiger Ansicht korrelieren Übergewicht und Adipositas direkt mit dem kardiometabolischen Risiko. Eine Reihe aktueller Studien stellt diese Auffassung in Frage. Das klassische Maß für Adipositas, der Body Mass Index, scheint wenig geeignet, eine erhöhte Körperfettmasse korrekt anzuzeigen, noch weniger gar potenziell ungünstige Verteilungsstörungen. Zudem sind depot- und altersabhängige Schwankungen der Fettzellmenge (einschließlich ihrem Anstieg) über die gesamte Lebensspanne physiologisch und nicht notwendig assoziiert mit einem erhöhten Diabetes- oder kardiovaskulären Risiko. Solche Schwankungen können ganz im Gegenteil mit Multisystemanpassungen im Zusammenhang stehen, denen eine Schutzfunktion z. B. für die kardiovaskuläre und Knochengesundheit zukommt und die eine

Erklärung für die zuletzt sog. „benigne Adipositas“ darstellen können. Endokrine und thermogenetische Fettzellfunktionen scheinen entscheidend für die zu Grunde liegende Biologie zu sein. In diesem Artikel beleuchten wir jüngste epidemiologische und biologische Erkenntnisse, die gegen die Annahme sprechen, dass Übergewicht ein einfaches Maß für Erkrankung ist. Abschließend zeigen wir anhand von klinischen Fallbeispielen die Schwäche einer „gewichtsfokussierten“ Herangehensweise auf und entwickeln einen praktischen Algorithmus zur Identifikation übergewichtiger Patienten mit kardiometabolischem Risiko.

#### Schlüsselwörter

Adipositas · Übergewicht · Kardiovaskuläres Risiko · Body Mass Index · Fettzellphysiologie

### Overweight. A valid predictor of cardiometabolic risk?

#### Abstract

A commonly held notion directly correlates overweight and obesity with cardiometabolic risk. A number of studies have recently questioned this belief. The classic measure of obesity, the body mass index, appears less valid to properly indicate increased fat mass and, in particular, potentially harmful changes in fat depots. Moreover, depot- and age-specific alterations including increases in fat mass are physiologic throughout life and may not be associated with an increased risk for diabetes or cardiovascular complications. In contrast, they may rather entail multi-system adaptations that are protective, e. g. to cardiovascular and bone health, and represent an explanation for what has recently been called “be-

nign obesity“. Endocrine as well as thermogenic functions of fat cells appear to be critical for the underlying biology. In this article, we highlight recent epidemiologic and biologic insights arguing against the assumption of overweight as a simple measure of disease. Finally, using selected clinical cases we demonstrate the ill-informed nature of an “overweight-focused” approach and delineate a practical algorithm to identify overweight patients at cardiometabolic risk.

#### Keywords

Adiposity · Obesity · Cardiovascular risk · Body mass index · Adipocyte physiology

**Infobox 1 Internetadressen zur Kalkulation des kardiometabolischen Risikos**

- Basierend auf FRAMINGHAM-Studie: <http://hp2010.nhlbi.nih.net/atpiiii/calculator.asp?usertype=prof>
- Basierend auf PROCAM-Studie: [www.chd-taskforce.com/procam\\_interactive.html](http://www.chd-taskforce.com/procam_interactive.html)
- Basierend auf ARIC-Studie: <http://aricnews.net/riskcalc/html/RC1.html>
- Basierend auf UKPD-Studie (Programm kann herunter geladen werden): [www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/](http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/)
- QDScore: [www.qdscore.org/](http://www.qdscore.org/)
- FindRisk: [www.diabetes-risiko.de/risiko-test.html](http://www.diabetes-risiko.de/risiko-test.html)

Die Studien unterscheiden sich u. a. in der Alters- und Komorbiditätsstruktur der untersuchten Populationen, die prognostischen Scores variieren. In der Praxis erweist es sich als hilfreich, mehrere Kalkulatoren zu nutzen, auch wenn der Patient nicht genau alle Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien erfüllt.

gewichtigen Patienten. Sie gewährleistet eine adäquate Prävention bzw. Therapie einerseits und verhindert eine Übertherapie andererseits, die dem Prinzip „primum nil nocere“ widerspricht.

### ► Der einfache Schluss „übergewichtiger Patient = kranker Patient“ ist nicht richtig

Aus dem Vorangegangenen ist deutlich geworden, dass der einfache Schluss „übergewichtiger Patient = kranker Patient“ nicht richtig ist. Auch für den Patienten hat der Hinweis auf die Falschheit dieser Aussage eine in ihrer therapeutischen Wirkung nicht zu unterschätzende Bedeutung. Gefühle von Frustration können verringert und die Motivation für eine gesunde Lebensführung ohne Fixierung auf meist kategorisch formulierte Gewichtsziele verstärkt werden. Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung einer rationellen Diagnostik, Prävention und Therapie.

#### Fall 1 – Typ „gesund dick“

Eine 31-jährige Patientin kommt zur Vorsorge bei geplanter Schwangerschaft. Sie gibt keine Beschwerden an. Ihr Gewicht habe sich seit Jahren nicht geändert. Gynäkologisch und endokrinologisch gibt

es keine auffälligen Befunde. Keine Vorerkrankungen, kein Nikotin, keine Medikamente. Übergewicht und arterieller Hypertonus beim Vater, jedoch keine familiäre Belastung durch Diabetes.

#### Untersuchungsbefunde

**Körperliche Untersuchung.** Größe: 168 cm groß, Gewicht: 114 kg, Taillenumfang: 106 cm (BMI: 40,4), Blutdruck 115/75 mmHg, internistische Untersuchungsbefunde sonst unauffällig, keine Cushing-Stigmata oder andere Zeichen einer endokrinen Dysfunktion.

**Labor.** Blutzucker (nüchtern) 89 mg/dl; Cholesterin 156 mg/dl; Triglyzeride 68,0 mg/dl; HDL 56 mg/dl; LDL 86 mg/dl; Harnsäure 5,4 mg/dl; HbA<sub>1c</sub> 5,2%.

#### Beurteilung

Unter Zuhilfenahme der klassisch etablierten Datenbanken zur Risikoevaluation (► **Infobox 1**) ergibt sich für die beschriebene Patientin trotz ihrer Adipositas aktuell ein geringes, nicht über 5% liegendes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen oder eines Diabetes. Die Beratung sollte auf Empfehlungen zur gesunden Lebensführung (täglich mindestens 20 min Bewegung/körperliche Aktivität im aeroben Bereich, ausgewogene Ernährung entsprechend den Richtlinien der einschlägigen Fachgesellschaften und ausreichend Schlaf von mindestens 7,5 h) zielen. Die Erstellung eines häuslichen Blutdruckprotokolls über mehrere Wochen bei möglicher familiärer Belastung ist ratsam. Bei pathologischen Werten sollte eine eingehende Abklärung mikro- und makroangiopathischer Organkomplikationen sowie ggf. die Initiierung einer antihypertensiven Therapie erfolgen (s. Stufe 2 des Diagnostikschemas im *Anhang*).

Eine gewichtsregulierende medikamentöse Therapie ist nicht indiziert. Im Falle übergewichtiger Patienten ohne Komorbiditäten wird aktuell noch kontrovers diskutiert, ob ein gewollter Gewichtsverlust mittelfristig gar mit erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Modulierend wirken sich hierbei wohl auch Faktoren aus wie Lebensalter, Ausmaß des Gewichtsverlusts

und „weight cycling“. In diesem Zusammenhang sei auch auf das Ergebnis einer prospektiven Untersuchung verwiesen, in der eine bewusst herbeigeführte Verhinderung einer Gewichtszunahme bei Frauen in den Wechseljahren mit einer verminderten Knochendichte assoziiert war [5]. Mit der Patientin sollte kein fixes Gewichtsziel vereinbart werden, sondern vielmehr ein Programm der gesunden Lebensführung, das die oben genannten Elemente praktisch umsetzbar berücksichtigt. Jährliche Routinekontrollen sind ratsam.

#### Fall 2 – Typ „iatrogen dick, pseudogesund“

Ein 32-jähriger Mann kommt wegen seines stetig steigenden Gewichts zur Beratung. In den letzten 6 Monaten hat er 5 kg zugenommen, insgesamt seit 2,5 Jahren 15 kg. Außer geringer belastungsabhängiger Luftnot und Gelenkbeschwerden bestehen keine weiteren Auffälligkeiten, kardiologisch und orthopädisch Normalbefunde. Seit 3 Jahren Diabetes mellitus, bereits initial nur mit Insulin behandelt. Fundoskopisch unauffällige Befunde. In der Vorgeschichte: Hashimoto-Thyreoiditis, aktuell bei einem TSH-Wert (thyroideastimulierendes Hormon) von 2,9 mIU/l ohne Thyroxinsubstitution euthyreote Stoffwechsellage. Keine familiäre Belastung durch Diabetes, arteriellen Hypertonus oder atherosklerotische Erkrankungen, kein Nikotinkonsum.

#### Ausgangsbefunde

**Medikation.** Metoprolol 95 mg 1-0-1. Kurzwirksames Insulin 3-mal täglich jeweils prandial, insgesamt 130–150 IE/Tag.

**Körperliche Untersuchung.** Größe 178 cm, Gewicht 120 kg, Taillenumfang 124 cm (BMI: 37,9 kg/m<sup>2</sup>), Blutdruck 141/89 mmHg, internistische Untersuchungsbefunde sonst unauffällig, keine Cushing-Stigmata oder andere Zeichen einer endokrinen Dysfunktion.

**Labor.** Blutzucker (nüchtern) 175 mg/dl; Cholesterin 194 mg/dl; Triglyzeride 574,0 mg/dl; HDL 23 mg/dl; LDL 56,2 mg/dl; Harnsäure 11,7 mg/dl; HbA<sub>1c</sub> 6,0%; TSH

Hier steht eine Anzeige.



3,04 µIU/ml. Ausschluss eines nephrotischen Syndroms und einer Glomerulonephritis bei Makroalbuminurie.

### Verlauf nach 2 Jahren

**Medikation.** Metformin 1000 mg 1-0-1. Kurzwirksames Insulin 3-mal täglich jeweils prandial, insgesamt 20 IE/Tag, langwirksames Insulin 16 IE zur Nacht und Glucagon-like Peptide 1- (GLP-1-) Analogon, Angiotensinrezeptorblocker bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit.

**Körperliche Untersuchung.** 103 kg, Taillenumfang 109 cm (BMI: 32,5); Blutdruck 130/75 mmHg, internistische Untersuchungsbefunde sonst unauffällig, weiterhin keine Cushing-Stigmata oder andere Zeichen einer endokrinen Dysfunktion.

**Labor.** Blutzucker (nüchtern) 120 mg/dl; Cholesterin 183 mg/dl; Triglyzeride 387 mg/dl (+); HDL 22 mg/dl (-); LDL 84 mg/dl; Harnsäure 9,1 mg/dl (+); HbA<sub>1c</sub> 6,3%; TSH 1,69 µIU/ml; Makroalbuminurie rückläufig.

### Beurteilung

Die Adipositas ist iatrogen mitverursacht, die Insulindosis ausschließlich mit kurzwirksamem Insulin unphysiologisch hoch, der Einsatz des β-Blockers begünstigt die Gewichtszunahme (s. **Infobox 2**). Auch wenn das Risiko für die Entwicklung eines kardiovaskulären Ereignisses bei vorhandenem Diabetes mit weniger als 5% berechnet wird, ist bei fortschreitender Gewichtszunahme Handlungsbedarf gegeben, um die Spirale „Gewichtszunahme durch Diabetestherapie → steigende Insulinresistenz → Therapieeskalation → weitere Gewichtszunahme“ zu durchbrechen.

Eine Erhöhung des TSH-Werts über den altersentsprechenden Bereich ist – auch bei Kindern – bei ausgeprägter Adipositas nicht selten. Dies gilt ebenso für einen bei erwachsenen adipösen Männern zu beobachtenden sekundären Hypogonadismus. Beides ist wahrscheinlich im Rahmen einer hypothalamisch-hypophysären Regulationsstörung zu sehen. Eine weitere endokrinologische Abklärung inkl. einer dopplersonographischen Schilddrüsenuntersuchung, Bestimmung spezifischer Schilddrüsenantikörper sowie einer Os-

teodensitometrie und der Bestimmung des Vitamin-D-Haushalts ist geboten. Die Initiierung einer Substitutionstherapie sollte bei Gewichtsverlust unter Veränderung des Lebensstils bzw. Umstellung der medikamentösen Therapie vom klinischen Verlauf abhängig gemacht werden.

### Verlauf

Nach Umstellung der Medikation mit starker Reduktion der Insulindosis, Initiierung einer Metformin- und einer GLP-1-Analogontherapie (in Kombination mit Insulin-Off-label-Behandlung in Deutschland) sowie Umsetzen des β-Blockers auf einen Angiotensinrezeptorblocker ist es innerhalb von 2 Jahren zu einem beträchtlichen Gewichtsverlust ohne Verschlechterung des kardiometabolischen Risikos gekommen. Der TSH-Wert ist mit dem Gewichtsverlust gefallen.

Weitere Verlaufsuntersuchungen sind in mindestens halbjährlichen Abständen sinnvoll. Eine optimale Blutdruckeinstellung erfordert ggf. eine antihypertensive Therapieeskalation, die – ohne Anhalt für eine koronare Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz – zunächst auch ohne β-Blocker vorgenommen werden sollte. Der Einsatz von Acetylsalicylsäure und Statinen ist zu diskutieren.

### Fall 3 – Typ „vollschlank krank“

Ein 34-jähriger Mann kommt zur „Stoffwechseluntersuchung“, im letzten Jahr sei eine Gewichtszunahme von 8 kg aufgefallen. Außer einer seit Jahren bekannten chronischen Durchschlafstörung und Schnarchen – ein Schlafapnoesyndrom wurde polysomnographisch ausgeschlossen – gibt er keine Beschwerden an. Keine Vorerkrankungen, keine Medikamente, Nikotin: 20–30 Zigaretten/Tag. Typ-2-Diabetes mellitus bei der Mutter. Beruflich starke Dauerbelastung.

### Initiale Befunde

**Körperliche Untersuchung.** Größe 170 cm, Gewicht 102 kg, Taillenumfang 112 cm (BMI 35,3 kg/m<sup>2</sup>), Blutdruck 135/85 mmHg, internistische Untersuchungsbefunde sonst unauffällig, keine Cushing-Stigmata oder andere Zeichen einer endokrinen Dysfunktion.

### Infobox 2 Gewichtszunahme begünstigende Medikamente

**Antidiabetika:** Insulin, Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glitazone

— *Sofern möglich ersetzen/ergänzen durch:* Metformin, α-Glukosidasehemmer, Gliptine, Inkretinanaloga

**Antihypertensiva:** β-Blocker

— *Sofern möglich ersetzen/ergänzen durch:* ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker, Kalziumantagonist, Diuretikum, Mineralokortikoidrezeptorantagonist

**Antidepressiva/Antiepileptika:** u. a. Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Paroxetin, Pregabalin, Vigabatrin, Valproinsäure: Nahezu alle Antidepressiva und die meisten Antiepileptika begünstigen eine Gewichtszunahme.

— *Sofern möglich prüfen/ersetzen, ergänzen durch:* Citalopram, Sertralin, Bupropion, Topiramid, Zonisamid

**Labor.** Blutzucker (nüchtern) 89 mg/dl; Cholesterin 216 mg/dl; Triglyzeride 397,0 mg/dl; HDL 32 mg/dl; LDL 105 mg/dl; Harnsäure 7,6 mg/dl; HbA<sub>1c</sub> 5,7%; hochsensitives CRP 0,3 mg/l; adrenokortikotropes Hormon (ACTH) 111 pg/ml; Kortisol 24,1µg/dl; Prolaktin 36,3 ng/ml; TSH 5,1 µIU/ml; sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) 13,8 nmol/l; Insulin Growth Factor 1 (IGF-1) 128 µg/l.

### Verlauf nach 2 Jahren

**Körperliche Untersuchung.** 86,5 kg, Taillenumfang 100 cm (BMI 29,9 kg/m<sup>2</sup>); Blutdruck 115/65 mmHg, internistische Untersuchungsbefunde sonst unauffällig, weiterhin keine Cushing-Stigmata oder andere Zeichen einer endokrinen Dysfunktion.

**Labor.** Blutzucker 88 mg/dl; Cholesterin 195 mg/dl; Triglyzeride 203 mg/dl (+); HDL 29 mg/dl (-); LDL 125 mg/dl; Harnsäure 6,6 mg/dl; ACTH 90,00 pg/ml +; freies Trijodthyronin (fT<sub>3</sub>) 4,46 pg/ml (+); Prolaktin 62,6 ng/ml (+); TSH 3,170 µIU/ml (+); HbA<sub>1c</sub> 5,4%.

### Beurteilung

Für den Patienten wird ein mittleres, zwischen 5–15% liegendes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen oder eines Diabetes (im QDScore bei 22%) berechnet. Endokrinologisch müssen zunächst ein Hyperkortisolismus, ein Prolaktinom und eine Schild-

Hier steht eine Anzeige.



## Fazit für die Praxis

- ▶ Adipositas per se ist kein valider Prädiktor für das kardiometabolische Risiko.
- ▶ Der Bauchumfang, das Tailen-Hüft-Verhältnis und das Bauch- zu Größen-Verhältnis scheinen im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko validere Prädiktoren als der Body Mass Index zu sein.
- ▶ Die Veränderung der Körperfettmasse und -verteilung ist bis zum Lebensende alters- und geschlechtsabhängig physiologisch.
- ▶ Als multifunktionales Organ ist das Fettgewebe in metabolische, immunologische und endokrine Regelkreise eingebunden, sodass die physiologischen Auswirkungen der Adipositas einer multifaktoriellen Sichtweise bedürfen.
- ▶ Für die zuverlässige Evaluation des kardiometabolischen Risikos ist die Integration einer Vielzahl anamnestischer, klinischer, moderner laborchemischer und apparativ-diagnostisch erhobener Daten unerlässlich.

drüsensdysfunktion ausgeschlossen werden. Ein Dexamethasonsuppressionstest („Kurz-Test“) zeigte eine adäquate Suppression, eine Magnetresonanztomographie der Sellaregion ergab keinen Anhalt für eine pathologische Veränderung bzw. ein auffälliges Kontrastmittelverhalten der Hypophyse, die weitere serologische und dopplersonographische Untersuchung der Schilddrüse war unauffällig. Angesichts der aktuellen Risikokonstellation sollte das Stufenschema bis Stufe 3 bearbeitet werden (s. Anhang).

Einer eingehenden Beratung (s. Fall 1) sollten zunächst 3-Monats-Kontrollen folgen. Der Off-label-Gebrauch einer einschleichenden Metformintherapie (s. Stufe 3 des Algorithmus im Anhang) sollte bei Befundprogress mit dem Patienten diskutiert werden.

### Verlauf

Nach eingehender Beratung und vierteljährlichen Verlaufskontrollen änderte der Patient seinen Lebensstil für ihn tolerierbar wenig. 2 Jahre nach einer Ernährungsumstellung mit geringer Kalorienreduktion, insbesondere durch geringfügig kleinere Mahlzeiten und v. a. abends weniger Süßigkeiten, zeigte sich bei mäßig gesteigerter Ausdauerleistung (5-mal in der Woche abendlich 20 Minuten Fahrradergometer während der Fernsehnachrichten), eine eindrucksvolle Besserung des kardiometabolischen Risikoprofils (Reduktion um etwa 70% des Ausgangsrisikos), noch ohne Initiierung einer medikamentösen Therapie.

Weiterhin erhöhte Werte von ACTH und die Hyperprolaktinämie sind bei erneutem Ausschluss sowohl eines zyklischen Cushing-Syndroms als auch eines Prolaktinoms wahrscheinlich im Rahmen einer chronischen Stressantwort der hypothalamisch-hypophysären Achse zu deuten. Mit dynamischen Funktionstests der kortikotropen Achse sollte ein pathologischer Hyperkortisolismus ggf. wiederholt ausgeschlossen werden. Der TSH-Wert ist mit dem Gewichtsverlust gefallen.

Der Patient hat vor 1 Monat nun mit dem Rauchen aufgehört. Auf eine Gewichtszunahme von etwa 2–4 kg trotz Fortführung der neu etablierten Ernährungsweise und bei Konstanz der sportlichen Aktivität sollte er vorbereitet werden.

### Korrespondenzadresse

#### Prof. Dr. J. Klein

Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum  
Schleswig-Holstein, Campus Lübeck  
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck  
j.klein@uni-luebeck.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Alvehus M, Burén J, Sjöstrom M et al (2010) The human visceral fat depot has a unique inflammatory profile. *Obesity (Silver Spring)* 18:879–883
4. Ashwell M, Hsieh SD (2005) Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr* 56:303–307
6. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR et al (2010) Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 363:2211–2219
10. Cypess AM, Lehman S, Williams G et al (2009) Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 360:1509–1517
11. Ensrud KE, Ewing SK, Stone KL et al (2003) Intentional and unintentional weight loss increase bone loss and hip fracture risk in older women. *J Am Geriatr Soc* 51:1740–1747
12. Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, Hochberg Z (2007) Endocrinology of adipose tissue – an update. *Horm Metab Res* 39:314–321
13. Flicker L, McCaul KA, Hankey GJ et al (2010) Body mass index and survival in men and women aged 70 to 75. *J Am Geriatr Soc* 58:234–241
14. Freedland ES (2004) Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review. *Nutr Metab (Lond)* 1:12
16. Gelsinger C, Tschoner A, Kaser S, Ebenbichler CF (2010) Adipokine update – new molecules, new functions. *Wien Med Wochenschr* 160:377–390
18. Hoffstedt J, Arner E, Wahrenberg H et al (2010) Regional impact of adipose tissue morphology on the metabolic profile in morbid obesity. *Diabetologia* 53:2496–2503
19. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E et al (2010) Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk – a review of the literature. *Eur J Clin Nutr* 64:16–22
20. Ibrahim MM (2010) Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 11:11–18
21. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN (2010) Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond)* 34:949–959
22. McQuaid SE, Humphreys SM, Hodson L et al (2010) Femoral adipose tissue may accumulate the fat that has been recycled as VLDL and nonesterified fatty acids. *Diabetes* 59:2465–2473
23. Orpana HM, Berthelot JM, Kaplan MS et al (2010) BMI and mortality: results from a national longitudinal study of Canadian adults. *Obesity (Silver Spring)* 18:214–218
24. Perwitz N, Wenzel J, Wagner I et al (2010) Cannabinoid type 1 receptor blockade induces transdifferentiation towards a brown fat phenotype in white adipocytes. *Diabetes Obes Metab* 12:158–166
25. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG et al (2010) Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARGamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem* 285:7153–7164
26. Pfannenberger C, Werner MK, Ripkens S, et al (2010) Impact of age on the relationships of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans. *Diabetes* 59:1789–1793

28. Pischon T, Rimm EB (2006) Adiponectin: a promising marker for cardiovascular disease. *Clin Chem* 52:797–799
29. Primeau V, Coderre L, Karelis AD et al (2010) Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)* [Epub ahead of print]
30. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK et al (2006) Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 368:666–678
31. Schneider HJ, Friedrich N, Klotsche J et al (2010) The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1777–1785
32. Seale P, Bjork B, Yang W et al (2008) PRDM 16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature* 454:961–967
33. Skurk T, Alberty-Huber C, Herder C, Hauner H (2007) Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1023–1033
36. Wajchenberg BL (2000) Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 21:697–738
37. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P et al (2009) Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 373:1083–1096
38. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE (2009) Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 54:1847–1856

#### Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage [www.DerInternist.de](http://www.DerInternist.de)

## Anhang

### Algorithmus zur Risikoevaluation und Prävention kardiometabolischer Komplikationen beim übergewichtigen Patienten

#### Stufe 1

##### Anamnese :

Besonders berücksichtigen: Gewichtszunahme innerhalb kurzer Zeit, Schlafqualität (Apnoephasen), Symptome des Hyperkortisolismus, der Hypothyreose, klassische Risikofaktoren: Nikotin, familiäre Belastung durch kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas, Diabetes mellitus.

##### Körperliche Untersuchung:

Größe, Taillenumfang, Blutdruckmessung, Zeichen der Insulinresistenz (Acanthosis nigricans), Dyslipidämie (Xantho-

me, Arcus lipoides) und Atherosklerose.  
**Labor:**

Nüchternblutzucker, Cholesterin, Triglyzeride, HDL, LDL, Harnsäure, Kreatinin, HbA<sub>1c</sub>, TSH.

**Risikokalkulation** über Online-Datenbanken (■ **Infobox 1**).

#### Entscheidung

- a) Keinerlei Auffälligkeiten und in günstigster Prognosegruppe (<10%<sup>1</sup>) für kardiovaskuläre Ereignisse bzw. Diabetesentwicklung in den nächsten 5–10 Jahren → jährliche Kontrollen, „encourage healthy life style“, keine Zielvorgaben für Gewichtsabnahme,
- b) ansonsten weiter zu Stufe 2.

#### Stufe 2

Orientiert an pathologischem Symptom/ Befund:

- **Metabolische Diagnostik:**  
*Endokrinologisch-diabetologisch:* erweitertes endokrines Labor (evtl. inkl. nicht-klassischer prädiktiver Parameter wie hochsensitives CRP, SHBG, IGF-1, Adiponektin) sowie spezielle Funktionstests (u. a. oraler Glukosetoleranztest), Doppersonographie und ggf. weitere Bildgebung zum Ausschluss Hyperkortisolismus, Schilddrüsenerkrankung, Prolaktinom, Hyperandrogenämie/polyzystisches Ovar-Syndrom, Diabetes mellitus, *Polysomnographie* (Schlaf-Apnoe-Syndrom?).

- **Makroangiopathie:**  
*Häusliches Blutdruckprotokoll* bzw. 24-h-Blutdruckmessung, EKG (Linkshypertrophie?), Messung des Ankle/Brachial-Index, *kardiologisch-angiologisch:* Echokardiographie, Messung der Intima-Media-Dicke.

- **Mikroangiopathie:**  
*24-h-Sammelurin* (Mikroalbuminurie?), *Fundoskopie* (hypertensive Retinopathie?)

#### Entscheidung

- a) Ohne pathologische Befunde und in günstigster Prognosegruppe (<10%<sup>1</sup>) für kardiovaskuläre Ereignisse bzw. Diabetes-

entwicklung in den nächsten 5–10 Jahren → vierteljährliche Kontrollen, „encourage healthy life style“, Optimierung einer evtl. Begleitmedikation (s. ■ **Infobox 2**), keine Zielvorgaben für Gewichtsabnahme, bei wiederholt unauffälligen Befunden: jährliche Kontrollen,

- b) bei metabolischen Auffälligkeiten: zusätzlich spezifische endokrinologisch-diabetologische, gynäkologische bzw. pulmonologische Behandlung,
- c) bei mikro- und mikroangiopathischen Auffälligkeiten: zusätzlich Initiierung/Optimierung der antihypertensiven, antilipidämischen Therapie, ggf. weitere kardiologische, nephrologische und ophthalmologische Behandlung,
- d) bei adäquater kardiometabolischer Kontrolle und fortbestehend mittelgradig erhöhtem Risiko (>10–20%<sup>1</sup>) weiter zu Stufe 3.

#### Stufe 3

- a) Bei Insulinresistenz: Initiierung einer Metforminmedikation (bei HbA<sub>1c</sub> zwischen 5,7–6,5%, Off-label-Gebrauch: einschleichend dosieren, beginnend mit 500 mg zur Nacht, nach Verträglichkeit frühestens wochenweise in maximal 500-mg-Schritten bis auf 2500 mg/Tag steigern, verteilt auf 3 Dosen am Tag),
- b) bei Diabetes: Optimierung der Diabetestherapie unter Berücksichtigung der gewichtsneutralen bzw. -reduzierenden Therapieoptionen,
- c) nach Möglichkeit gleichzeitig Therapie im Rahmen eines strukturierten Antiadipositasprogramms, ggf. Erwägung bariatrischer Optionen.

<sup>1</sup> Die Risikostratifizierung orientiert sich am Consensus der Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention ([www.chd-taskforce.com/procam\\_interaction.html](http://www.chd-taskforce.com/procam_interaction.html))