



# Gesundes Übergewicht!?

## Warum das Übergewichts-Paradox nur scheinbar paradox ist

Alexander Ströhle, Hannover, und Nicolai Worm, Saarbrücken

Die gesundheitlichen Auswirkungen von Übergewicht werden kontrovers beurteilt. Tatsächlich sind Übergewichtige und Adipöse eine metabolisch sehr heterogene Gruppe. Der Körpermassenindex (BMI) ist ohne gleichzeitige Betrachtung weiterer Parameter (Taillen- bzw. Bauchumfang, Blutdruck, Glucose- und Lipidwerte, körperliche Fitness) für gesundheitsbezogene Aussagen ungeeignet; er trennt nicht zwischen metabolisch „gesund“ und „krank“. Entscheidend für die Folgeerkrankungen der Adipositas ist die Fettverteilung. Die Entscheidung, ob eine abdominale oder gluteofemorale Form vorliegt, kann anhand des Taillen- und Hüftumfangs getroffen werden. Personen mit abdominalem Fettansatz weisen ein deutlich höheres Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 und Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf; auch das Sterblichkeitsrisiko ist erhöht. Neuere Befunde deuten darauf hin, dass das viszerale Fett ein Indikator für die parallel ablaufende Fettakkumulation der Organe im Bauchinnenraum ist. Die Akkumulation von Lipidverbindungen in nicht primär für die Fettspeicherung vorgesehenen Geweben wird als „ektopes Fett“ bezeichnet. Betroffen sind unter anderem Skelettmuskulatur, Leber, Pankreas und Niere. Die pathophysiologischen Effekte des ektopen Fetts und die damit zusammenhängenden Stoffwechselreaktionen können die mitunter widersprüchlichen medizinischen Befunde zum BMI und seinen gesundheitlichen Implikationen erklären – zumindest teilweise. Die Erkenntnisse dürften auch therapeutisch von Relevanz sein, da sich die Möglichkeit eröffnet, Störungen der Glucosetoleranz frühzeitig und ursächlich entgegenzuwirken.

Übergewicht, so die gängige These, begünstigt die Entstehung zahlreicher Erkrankungen. Doch inzwischen wächst die Zahl der kritischen Stimmen, die verkünden: Wer etwas mehr auf die Waage bringt als Normalgewichtige, der lebt auch länger. Übergewicht also als Gesundheitsschutz? Wie es um die epidemiologischen und physiologischen Zusammenhänge zwischen Körpergewicht und dem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bestellt ist und was es mit dem Konzept der „metabolisch gesunden Übergewichtigen“ auf sich hat, wurde kürzlich von einem vierköpfigen Autorenteam in einem „personal-view“-Beitrag im Fachblatt *The Lancet Diabetes & Endocrinology* analysiert [63]. Wir nehmen dies zum Anlass, um einen Blick auf die gegenwärtig kontrovers geführte Übergewichtsdebatte zu werfen (eine umfangreiche Übersicht zum Thema findet sich bei [88]).

### Hintergrund – Fakten, die Symptome sind

Der moderne Lebensstil, gekennzeichnet durch körperliche Inaktivität sowie quantitative und qualitative Fehlernährung, fordert seinen gesundheitlichen Tribut: Immer mehr Menschen sind weltweit von Übergewicht oder Adipositas betroffen (Tab. 1). In Deutschland, so das Ergebnis des vom

Robert-Koch-Institut durchgeführten Erwachsenen-Gesundheitssurveys, liegt der Anteil der Übergewichtigen aktuell bei 67,1% (Männer) bzw. bei 53,0% (Frauen). 23,3% der Männer und 23,9% der Frauen sind adipös (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> nach WHO) [30]. Auch immer mehr Kinder sind von Adipositas betroffen. Wie die Daten des Kinder- und Jugendgesundheitsurveys (KiGGS) zeigen, sind 15% der Kinder in Deutschland übergewichtig; etwa 6% gelten als adipös. Im Alter von 14 bis 17 Jahren beläuft sich der Anteil der übergewichtigen oder adipösen Jungen und Mädchen auf 18,1% bzw. 6,4% [39]. Mit dem Anstieg der Prävalenz von Übergewicht und Fettsucht in ursächlichen Zusammenhang gebracht wird eine Zunahme von Diabetes mellitus Typ 2, essenzieller Hypertonie, koronarer Herzerkrankungen und bestimmten Tumorerkrankungen [21]. Der Prävention und Therapie von Übergewicht und Adipositas kommt daher ein zentraler gesundheitspolitischer Stellenwert zu [47].

Dr. Alexander Ströhle, Am Landwehrgraben 8, 30519 Hannover, E-Mail: stroehle@nutrition.uni-hannover.de

Prof. Dr. Nicolai Worm, Deutsche Hochschule für Prävention und Gesundheitsmanagement, Hermann Neuburger Sportschule 3, 66123 Saarbrücken, E-Mail: n-worm@dhfpg-bsa.de

**Tab. 1. Herkömmliche Klassifikation von Übergewicht, Präadipositas und Adipositas in Abhängigkeit des BMI**

Kategorie	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Risiko für Begleiterkrankungen des Übergewichts
Untergewicht	< 18,5	Niedrig
Normalgewicht	18,5–24,9	Durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25,0	
Präadipositas	25–29,9	Gering erhöht
Adipositas Grad 1	30–34,9	Erhöht
Adipositas Grad 2	35–39,9	Hoch
Adipositas Grad 3	≥ 40	Sehr hoch

### Vom „obesity paradox“, gesunden Dicken und kranken Schlanken

Der BMI als Grundlage zur Bewertung des Körpergewichts hat sich in der medizinischen Praxis weithin etabliert. Bei näherer Betrachtung zeigt sich jedoch: Der BMI allein ist ein untaugliches Instrument zur Beurteilung des individuellen Gesundheitsstatus [20, 63]. Tatsächlich wurde in den letzten Jahren eine Reihe von Langzeitbeobachtungsstudien veröffentlicht, die das geringste Mortalitätsrisiko und die höchste Lebenserwartung im Bereich eines erhöhten BMI fanden [40].

Für Aufsehen und eine regelrechte Flut an Leserbriefen [1, 22, 54, 81, 87] sorgte eine jüngst von Mitarbeitern der US-Gesundheitsbehörden (National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, Hyattsville, Maryland) erstellte Metaanalyse [27]. Eingegangen in die bis dato größte Auswertung waren 97 Langzeitbeobachtungsstudien mit Daten von 2,88 Millionen Frauen und Männern und 270 000 Todesfällen im Beobachtungszeitraum. Das Ergebnis der biostatistischen Auswertung: Im Vergleich zu Normalgewichtigen (BMI 18,5 bis 25) lag das Sterblichkeitsrisiko für Übergewichtige (BMI 25 bis 30) um 6 % niedriger (Hazard-Ratio [HR] 0,94; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,91–0,96). Sogar bei Fettleibigkeit des Grades 1 (BMI 30 bis 35) lag die Sterblichkeit 5 % unter der von Normalgewichtigen (HR 0,95; 95%-KI 0,88–1,01). Erst bei stark Fettleibigen (Adipositas Grad 2) mit einem BMI von über 35 stieg das Risiko im Vergleich zu Normalgewichtigen um 29 % (HR 1,29; 95%-KI 1,18–1,41) [27]. Nicht erst seit dieser Analyse wird intensiv über das als „obesity paradox“ bezeichnete Phänomen diskutiert – insbesondere im Hinblick auf seine kardiologischen [17, 23, 41, 58] und diabetologischen Implikationen [33, 64].

Jedoch stellt sich die Frage, ob das „obesity paradox“ wirklich so paradox ist, wie es auf den ersten Blick anmutet. Wie **Tabelle 1** zeigt, definieren sich Übergewicht und Adipositas über den BMI – die Körpermasse. Die Körperzusammensetzung, das heißt der Anteil an Muskulatur, Fett- und Stützgewebe, bleibt ebenso unberücksichtigt wie die Fettverteilung, die körperliche Fitness und die metabolische Konstitution. Doch gerade diese Faktoren sind entscheidend für die gesundheitliche Bewertung [63]. Tatsächlich zeigt eine differenzierte Betrachtung: Sowohl unter den Übergewichtigen als auch unter den Normalgewichtigen gibt es metabolisch gesunde und kranke Personen (**Tab. 2**) [63].

Eine Bevölkerungsstudie in Süddeutschland belegt, dass 25 % der adipösen Probanden (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) dem gesunden Typ angehörten [66]. In einer großen repräsentativen Untersuchung in den USA fand man im Zuge der NHANES-Studie (National health and nutrition examination surveys) bei 29 % der adipösen Männer und bei 35 % der adipösen Frauen das „MHO“-Profil (metabolically healthy obese) der „stoffwechselgesunden Dicken“. Umgekehrt waren 30 % der normalgewichtigen Männer und 21 % der adipösen Frauen metabolisch krank [86]. Diese gefährdeten schlanken Personen werden in der Fachsprache mit „MONW“ (Metabolically obese normal weight) bezeichnet [75]. Im deutschen Sprachgebrauch ist auch die Bezeichnung „dünne Dicke“ gebräuchlich – zwar schlank, aber mit den typischen Stoffwechselmerkmalen der Übergewichtigen mit metabolischem Syndrom (siehe **Infokasten 1**).

Wie wenig aussagekräftig der BMI für sich allein ist, zeigt auch eine aktuelle prospektive Beobachtungsstudie aus England. Eingegangen in die Untersuchung waren Daten von 22 203 Frauen und Männern im mittleren Alter (im Durchschnitt 54 Jahre; Männeranteil 45,2 %) [34]. Die Teilnehmer wiesen zu Beginn der Studie keine Anzeichen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf. Sie wurden, basierend auf ihrem Taillenumfang, den Blutdruckwerten, den Werten für HDL (high density lipoprotein)-Cholesterol und C-reaktives Protein sowie Diabetes-Parametern, in die Kategorien „stoffwechselgesund“ oder „stoffwechselkrank“ eingeteilt. Bei gleichzeitigem Vorhandensein zweier Risikofaktoren galten sie als „stoffwechselkrank“. Darüber hinaus wurden sie ab einem BMI von 30 kg/m<sup>2</sup> als „adipös“ bzw. darunter als „nichtadipös“ eingestuft. Ergebnis der Studie: 22 % der Adipösen waren stoffwechselgesund, während umgekehrt 25 % der nichtadipösen Teilnehmer als stoffwechselkrank galten. Während der Beobachtungszeit kam es zu 1868 Todesfällen, davon 604 mit kardiovaskulärer Ursache. Im Vergleich zur Gruppe der nichtadipösen Stoffwechselgesunden wiesen die adipösen Stoffwechselgesunden weder für die Herz-Kreis-

**Tab. 2. Differenzierte Betrachtung des Body-Mass-Index (BMI) in Abhängigkeit vom Stoffwechselgeschehen [63]**

	Normalgewicht (18,5–24,9 kg/m <sup>2</sup> )	Übergewicht (25,0–29,9 kg/m <sup>2</sup> )	Adipositas (≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )
Metabolisch gesund	Metabolisch gesunde Normalgewichtige	Metabolisch gesunde Übergewichtige	Metabolisch gesunde Adipöse (MHO; metabolically healthy obese)
Metabolisch krank	Metabolisch kranke Normalgewichtige	Metabolisch kranke Übergewichtige	Metabolisch kranke Adipöse (MUHO; metabolically unhealthy obese)

**Infokasten 1: Das metabolische Syndrom [67]**

**Hintergrund.** „Wohlstandssyndrom“ – so lautet die prägnante Bezeichnung für ein Phänomen, das in den 1950er-Jahren erstmals skizziert und im Jahre 1981 als „metabolisches Syndrom“ (MetS) näher beschrieben wurde. Dabei handelt es sich um eine vieldimensionale Störung des Stoffwechselgeschehens, charakterisiert durch abdominale Adipositas, Insulinresistenz, gestörte Glucosetoleranz, Dyslipoproteinämie und Hypertonie. Eng mit dem MetS assoziiert sind Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und nichtalkoholische Fettleber (siehe **Abb. 1**). Damit verbunden ist ein erhöhtes Mortalitätsrisiko: Auch ohne Diabetesmanifestation steigt das relative Risiko für tödliche und nichtkardiovaskuläre Ereignisse beim MetS bereits um etwa das Zweifache an; das MetS wurde deshalb nicht zu Unrecht als „tödliches Quartett“ bezeichnet. In den westlichen Industrienationen sind 20 bis 40 % der Bevölkerung vom MetS betroffen.

**Definition.** Über eine einheitliche Definition des metabolischen Syndroms haben sich im Jahre 2009 folgende internationale Institutionen in einer gemeinsamen EntschlieÙung verständigt: die International Diabetes Federation, das Heart, Lung, and Blood Institute der USA, die World Heart Federation, die International Atherosclerosis Society und die American Heart Association. Dabei wurde der Grenzwert für einen risikosteigernden Bauchumfang populations- und länderspezifisch festgelegt. Bei Kaukasiern (Menschen europäischer Abstammung) liegt ein MetS vor, wenn mindestens drei der folgenden Kriterien zutreffen:

- **Abdominale Adipositas:** (Bauchumfang Männer:  $\geq 94$  cm; Frauen:  $\geq 80$  cm)
- **Hypertriglyzeridämie:** Männer und Frauen:  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,7$  mmol/l) oder Therapie mit Triglyzerid-senkenden Pharmaka
- **Erniedrigtes HDL (high density lipoprotein):** Männer:  $< 40$  mg/dl ( $< 1,0$  mmol/l); Frauen:  $< 50$  mg/l ( $< 1,3$  mmol/l) oder Therapie mit entsprechenden Pharmaka
- **Erhöhter Nüchtern-Blutzucker:** Männer und Frauen:  $\geq 100$  mg/dl ( $\geq 5,6$  mmol/l) oder Therapie mit Antidiabetika
- **Hypertonie:** Männer und Frauen:  $\geq 130$  mm Hg systolisch und/oder  $\geq 85$  mm Hg diastolisch oder antihypertensive Pharmakotherapie

Die früher verwendeten Grenzwerte des Bauchumfangs von  $\geq 88$  cm bei Frauen bzw.  $\geq 102$  cm bei Männern wurden als nicht streng genug erkannt, um Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren. Für den zarteren Knochenbau von Asiaten gelten entsprechend niedrigere Grenzwerte als die oben für Kaukasier genannten.

lauf- noch für die Gesamtsterblichkeit ein erhöhtes Risiko auf. Dagegen hatten die stoffwechselkranken, nichtadipösen Teilnehmer eine deutlich erhöhte Sterblichkeit: um 59 % bei der Gesamtsterblichkeit (HR 1,59; 95%-KI 1,42–1,77) und ebenfalls um 59 % bei der Herz-Kreislauf-Sterblichkeit (HR 1,59; 95%-KI 1,30–1,94). Bei Stoffwechselkranken und zusätzlich auch noch Adipösen waren die Gesamtsterblichkeit um 79 (HR 1,79, 95%-KI 1,47–2,17) und die Herz-Kreislauf-Sterblichkeit um 64 % (HR 1,64, 95%-KI 1,17–2,30) erhöht – wiederum im Vergleich zur Gruppe der stoffwechselgesunden, nichtadipösen Teilnehmer [34].

**Zwischenfazit**

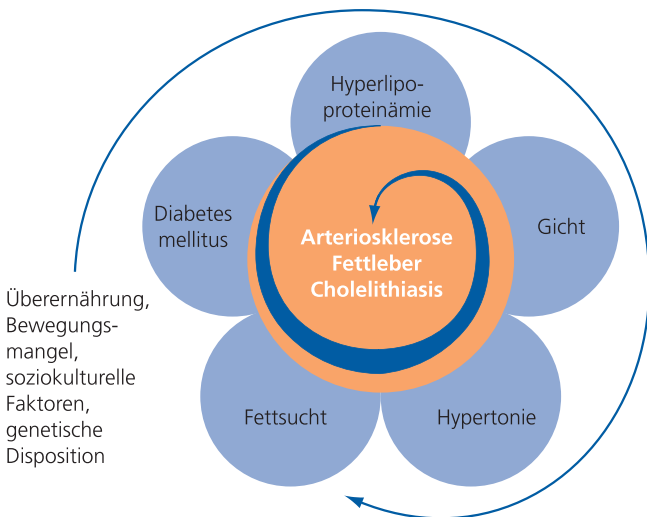
Übergewichtige und Adipöse sind eine metabolisch sehr heterogene Gruppe. Der BMI ist ohne gleichzeitige Betrachtung weiterer Parameter (Taillen- bzw. Bauchumfang, Blutdruck, Glucose- und Lipidwerte, körperliche Fitness) für gesundheitsbezogene Aussagen ungeeignet. Er trennt nicht zwischen metabolisch „gesund“ und „krank“.

**Zu viel Fett oder „falsches“ Fett?**

Normalgewicht, so die bisherige Erkenntnis, ist nicht gleich Normalgewicht und Übergewicht nicht gleich Übergewicht. Welche Einflussgrößen aber sind es – unabhängig vom BMI –, die über „metabolisch gesund“ und „metabolisch krank“ entscheiden? Wenngleich noch nicht alle Fragen geklärt sind, haben sich folgende Parameter als Schutzfaktoren erwiesen [63]:

- Keine abdominale Adipositas bemessen am Taillenumfang (Männer  $\leq 102$  cm; Frauen  $\leq 88$  cm)
- Keine Hinweise auf ein metabolisches Syndrom, d. h. normale Blutdruck- und Blutzuckerwerte sowie Lipidparameter (siehe **Infokasten 1**)
- Bestehende Insulinsensitivität definiert auf Basis des HOMA(homeostasis model assessment)-Index
- Hohe kardiorespiratorische Fitness

Zwei in puncto Gesundheit/Krankheit wesentliche Faktoren sind Art und metabolische Aktivität des Körperfetts und die Fettverteilung. Denn Fett(-gewebe) ist nicht gleich Fett(-gewebe) (**Infokasten 2**). Für die Gesundheit entscheidend ist, an welcher Stelle und in welcher Qualität das Fett im Körper



**Abb. 1. Facetten des metabolischen Syndroms [67]**

**Infokasten 2: Die Heterogenität des Fettgewebes [2, 12, 31, 45, 51, 57, 62, 80, 82]**

Fettgewebe ist eine spezialisierte Form des Bindegewebes, das primär der Speicherung von Triacylglyceriden dient. Bei normalgewichtigen Personen entfallen etwa 12 % des Körpergewichts auf das Fettgewebe. Es setzt sich zusammen aus fettspeichernden Zellen (Adipozyten), die mit Kollagenfasern ein Netzwerk bilden, Leukozyten, Makrophagen und diversen Stammzellen wie den Adipozytenvorläuferzellen (Präadipozyten), die noch keine Fetteinlagerungen aufweisen. Unter funktionellen Gesichtspunkten lassen sich drei Formen von Fettgewebe unterscheiden:

- **Weißes Fettgewebe** hat quantitativ den größten Anteil am Gesamtkörperfett. Die Bezeichnung „weiß“ rührt daher, dass es zur histologischen Untersuchung aus den zu untersuchenden Proben ausgewaschen wird, sodass die Fettzellen leer sind und entsprechend weiß erscheinen. Ohne Präparierung erscheint dieses Fettgewebe makroskopisch hingegen tief gelb (Ursache: eingelagerte Carotinoide und Lipochrome). Als stoffwechselaktives Gewebe ist Fettgewebe stark vaskularisiert, von Nervenfasern durchzogen und auf diese Weise mit dem ZNS vernetzt. Weißes Fett kann – eingebunden in das lockere Bindegewebe – fast überall im Körper vorkommen. 60 bis 85 % des Gewichts einer Fettzelle bestehen aus Lipiden, 90 bis 99 % in Form von Triacylglyceriden. Weiße Fettzellen dienen vor allem als Energiespeicher (Depotfett) und als Baufett. Bei Substratüberschuss (Glucose, Fettsäuren) betreiben die Zellen Lipogenese (Triacylglycerin-Biosynthese); bei Substratmangel Lipolyse (Triacylglycerid-Hydrolyse). Die Prozesse erfolgen über unterschiedliche Stoffwechselwege und stehen unter hormoneller Kontrolle (siehe **Abb. 2**). Ist die Aufnahmekapazität der weißen Fettzellen erschöpft, werden aus Stammzellen bzw. den Vorläuferzellen (Präadipozyten) neue kleine weiße Fettzellen gebildet. Wie effektiv dieser als Hyperplasie bezeichnete Effekt abläuft, hängt unter anderem von der individuellen genetischen Ausstattung und den Bedingungen in der Gewebematrix ab. Übergewichtige besitzen im Durchschnitt vor allem mehr voluminösere Fettzellen als Schlanke. Neben seiner Aufgabe als Energiespeicher fungiert das Fettgewebe als endokrines Organ und bildet als solches über 100 Hormone und Mediatoren. Über diese Sekretionsprodukte (Adipokine; u. a. Leptin, Adiponektin, Resistin, Tumornekrosefaktor alpha und Interleukin 6) ist Fettgewebe an der Regulation des Energiehaushalts, der Homöostase des Glucose-Insulinsystems und am Entzündungsgeschehen beteiligt.
- **Braunes Fettgewebe** ist eine besondere Form des Fettgewebes. Seine gelb-bräunliche Färbung rührt daher, dass es besonders viele cytochromreiche Mitochondrien enthält und besonders gut vaskularisiert ist. Die Fettzellen des braunen Fettgewebes weisen zahlreiche kleinere Fettvakuolen auf und sind mit Fasern des sympathischen Nervensystems dicht innerviert. Braunes Fettgewebe findet sich bei allen Säugern während der Neugeborenenphase und dient der Aufrechterhaltung der Körpertemperatur. Unter Einfluss von kälteinduzierten Reizen (Aktivierung des sympathischen Nervensystems, Anstieg der Catecholaminsekretion) wird die Lipolyse stimuliert und ein in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiertes Entkopplungsprotein (UCP; uncoupling protein; syn. Thermogenin) aktiviert. Thermogenin fungiert als Protonentransportierender Ionenkanal. Unter seinem Einfluss wird der Elektronenfluss in der Atmungskette von der ATP-Bildung (oxidative Phosphorylierung) unter Wärmebildung abgekoppelt. Die Gewebetemperatur nimmt zu und das in den Kapillaren fließende Blut wird erwärmt. Schließlich wird die Körpertemperatur durch die Zirkulation des warmen Blutes erhöht. Lange Zeit galt die These, braunes Fettgewebe bilde sich im Laufe der ersten Lebensjahre zurück. Neue Studien mit speziellen bildgebenden Verfahren (Positronenemissionstomographie in Verbindung mit der Computertomographie [PET-CT]) haben jedoch ergeben, dass auch Erwachsene braunes Fett besitzen. In seiner reinen Form ist es in der Halsregion und im Bereich der Aorta oberhalb der beiden Schlüsselbeine und im Brustraum zwischen der Lunge rechts und links der Wirbelsäule lokalisiert.
- **Beigefarbenes Fettgewebe.** Bei Nagern ist seit langem bekannt, dass sie unter Einwirkung von Catecholaminen weiße Fettzellen in braune konvertieren und diese zur Thermogenese nutzen können. Dass es sich um eine echte Umwandlung handelt, ist auch daran zu erkennen, dass mit der Zunahme neuer brauner Fettzellen die Anzahl der weißen entsprechend abnimmt. Diese aus weißen gebildeten braunen Zellen werden auch als „beigefarbene“ (oder „brite“ [„brown in white“]) Fettzellen bezeichnet und können sich wieder in weiße zurückverwandeln. Die Konvertierung weißer Adipozyten zu braunen Fettzellen lässt sich im Tierexperiment bereits mit Pharmaka induzieren.

eingebaut ist und welche metabolischen Konsequenzen daraus entstehen.

### Abdominale versus gluteofemorale Fettverteilung

Bereits seit Ende der 1940er-Jahre ist bekannt, dass die Fettverteilung die Folgeerkrankungen der Adipositas wesentlich bestimmen. Es lassen sich zwei grundsätzliche Verteilungsmuster unterscheiden:

- **Abdominale Fettverteilung.** Die bauchbetonte Fettansammlung (Stammfettsucht, „Apfeltyp“) tritt typischerweise bei Männern auf (androide Adipositas). Der androide

Fettansatz ist charakterisiert durch Fetteinlagerungen am Oberkörper, Hals und Bauch; Beine und Gesäß sind nicht betroffen. Die Fettvermehrung kann sowohl subkutan als auch viszeral lokalisiert sein.

- **Gluteofemorale Fettverteilung.** Sie ist charakterisiert durch eine Vermehrung des subkutanen Fettgewebes an Gesäß und Oberschenkeln. Die Gesäß- und Oberschenkel-betonte Fettansammlung („Birnentyp“) tritt typischerweise bei Frauen auf (gynöide Adipositas) und stellt ein nur geringes Gesundheitsrisiko dar.

Die Entscheidung, welcher Fettverteilungstyp vorliegt, kann anhand des Taillen- und Hüftumfangs getroffen werden:

- **Taillenumfang.** Die Messung des Taillenumfangs erfolgt an der stehenden Person auf halber Höhe zwischen Rippenbogen und Beckenkamm. Eine androide Fettverteilung liegt vor, wenn der Taillenumfang einen Wert von 94 cm (Männer) bzw. 80 cm (Frauen) erreicht oder überschreitet (siehe **Tab. 3**). Liegen die Werte über  $\geq 102$  cm (Männer) bzw.  $\geq 88$  cm (Frauen), so ist das Risiko für Folgeerkrankungen stark erhöht.
- **Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang.** Alternativ zum Taillenumfang kann die Bestimmung der Fettverteilung anhand des Quotienten aus Taillen- und Hüftumfang (Waist-to-Hip-Ratio; WHR) erfolgen. Liegt der Quotient bei Männern  $\geq 1,0$  und bei Frauen  $\geq 0,85$ , so liegt eine androide Adipositas vor (siehe **Tab. 3**). Da der Taillenumfang als alleinige Größe besser mit der Fettverteilung und dem Risiko für Adipositas-assoziierte Erkrankungen korreliert und in der Praxis einfacher zu ermitteln ist, sollte der WHR-Wert nicht mehr zur Beurteilung herangezogen werden.

Zahlreiche Studien der letzten Jahre haben das Verhältnis von Taille zu Hüfte oder den Taillenumfang in ihrer gesundheitlichen Aussagekraft überprüft. Ergebnis: Personen mit abdominalem Fettansatz weisen nicht nur ein deutlich höheres Risiko für Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2 und Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf [8], auch ihr Sterblichkeitsrisiko ist erhöht (**Abb. S1**, siehe Appendix unter [www.medmopharm.de](http://www.medmopharm.de)) [43, 52]. Deshalb lässt sich heute mit großer Sicherheit behaupten, dass zumindest hinsichtlich des Herz-Kreislauf-Risikos zusätzlich zum BMI der Taillenumfang mit berücksichtigt werden muss, wenn eine genauere individuelle Risikovorhersage getroffen werden soll. Vieles spricht dafür, dass er sogar primär ins Kalkül gezogen werden muss [79]. Eine Metaanalyse von sechs Langzeitbeobachtungsstudien an 15 923 Patienten mit Herzgefäßerkrankungen aus dem Jahre 2011 stützt diese These. Wurde die Sterblichkeit mit dem BMI in Beziehung gesetzt, so fand sich ein statistisch signifikanter „Schutzeffekt“: Im Vergleich zu „Normalgewicht“ hatten die „Übergewichtigen“ eine um 16 % geringere Sterblichkeit (HR 0,84; 95%-KI 0,79–0,89). Bei Adipositas Grad 1 lag das Risiko sogar um 25 % niedriger (HR 0,75;

95%-KI 0,69–0,82) und bei Adipositas Grad 2 noch um 22% (HR 0,78; 95%-KI 0,67–0,91). Unter Beachtung des Taillenumfangs ergab sich ein ganz anderes Bild: Je stärker der Bauchfett-Ansatz, gemessen als Taillenumfang oder als Taillen-Hüft-Quotient, desto höher das Sterblichkeitsrisiko. So war eine zentrale Adipositas bei normalem BMI mit einem um 70 % erhöhten Sterblichkeitsrisiko assoziiert (HR 1,70; 95%-KI 1,52–1,89); in Kombination mit Übergewicht (bemessen am BMI) wurde sogar eine Erhöhung um 93 % errechnet (HR 1,93; 95%-KI 1,61–2,32) [15]. Auch eine Anfang 2013 publizierte Analyse von fünf Langzeitstudien aus drei Kontinenten mit insgesamt 15 547 Teilnehmern, die alle an einer Koronargefäßerkrankung litten, kommt zu ähnlichen Ergebnissen [14].

Dass der Fettverteilung unabhängig vom BMI ein hoher prognostischer Stellenwert zukommt, zeigt auch eine Auswertung der europäischen EPIC-Studie (European prospective investigation into cancer and nutrition). Wie die Analyse der Daten von 359 387 Teilnehmern nach Korrektur um den BMI ergab, hatten gesunde Männer und Frauen im Quintil mit dem höchsten Taillenumfang im mittleren Beobachtungszeitraum von 9,7 Jahren ein 2- bzw. 1,8-fach erhöhtes Sterblichkeitsrisiko, verglichen mit Personen im untersten Quintil (relatives Risiko [RR]; RR<sub>Männer</sub> 2,05; 95%-KI 1,80–2,33; RR<sub>Frauen</sub> 1,78; 95%-KI 1,56–2,04). Ähnlich, wenngleich etwas schwächer, fiel die Risikobeziehung unter Beachtung der WHR aus [52] (siehe **Abb. S1**).

Damit bleibt festzuhalten: Für die gesundheitliche Bewertung viel wichtiger als der BMI ist die Fettverteilung. Allerdings ist auch der Bauch- bzw. Taillenumfang nicht hinreichend geeignet, das tatsächliche individuelle Risiko abzubilden; auch diese Parameter erlauben keine genaue individuelle Prognose [75, 84]. Denn entscheidend ist, wo sich das abdominale Fett befindet – *innerhalb des Bauchraums* (viszerales Fett) oder als *Depotfett unter der Haut* (subkutanes Fett). Der Bauch- bzw. Taillenumfang gibt darüber keine Auskunft. Er gilt zwar als ein Annäherungswert für die viszerale Fettmasse [75], aber es finden sich bei gleichem Taillenumfang mitunter sehr große individuelle Unterschiede bei Unterhautfett und viszeralem Fett. So ergaben Untersuchungen an Patienten bei einem Taillenumfang von 84 Zentimetern Schwankungen im Ausmaß des viszeralen Fetts zwischen 0,5 und 4,3 Litern, das heißt eine Differenz von bis zu 860 % [75].

**Tab. 3. Klassifizierung des Körpergewichts auf Basis des Taillenumfangs und des Quotienten aus Taillen- und Hüftumfang (WHR) ([59] in Anlehnung an [85])**

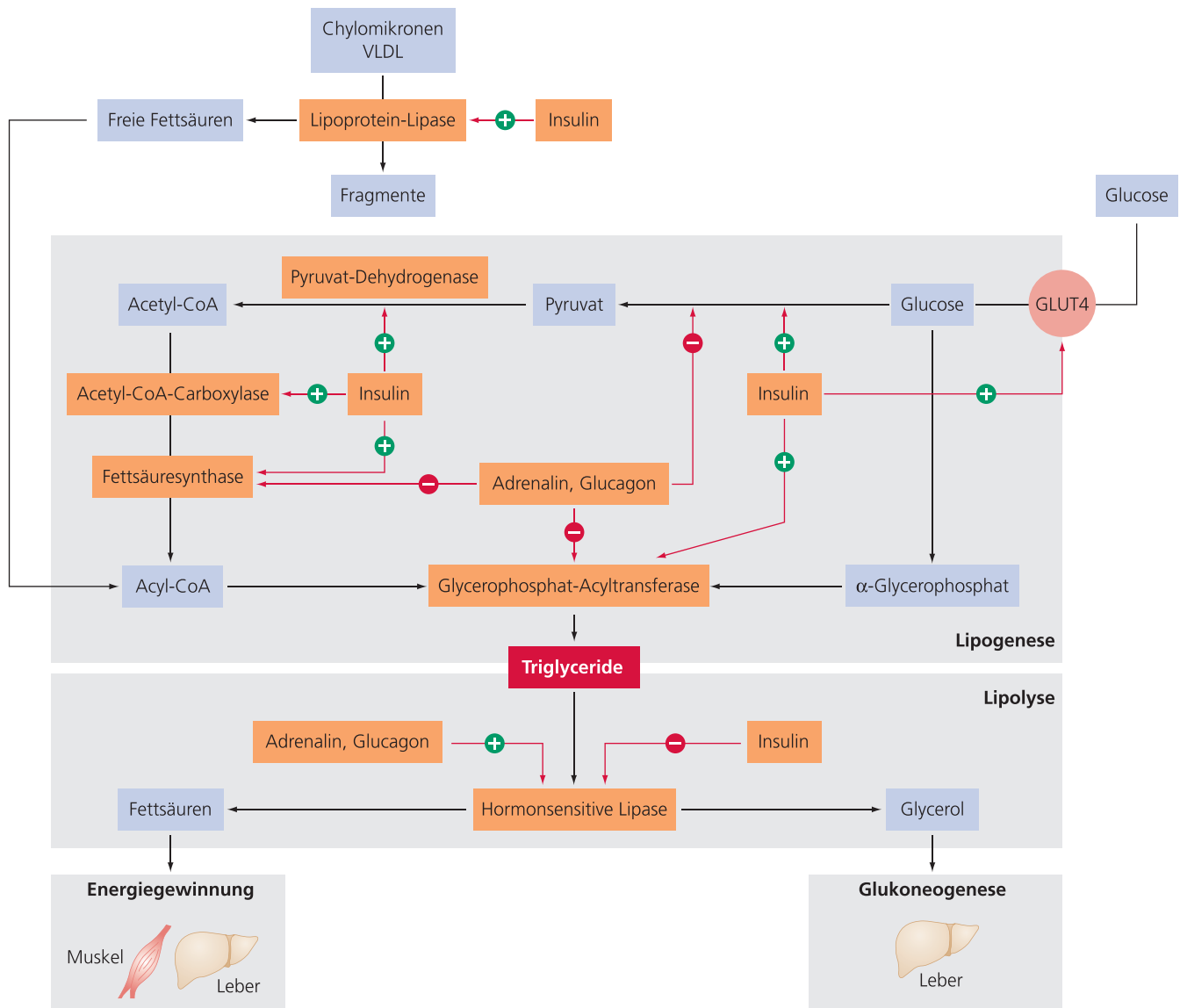
Einteilung	Frauen	Männer
<b>Taillenumfang</b>		
Normalgewichtig	< 80 cm	< 94 cm
Übergewichtig	80–87,9 cm	94–101,9 cm
Adipös	$\geq 88$ cm	$\geq 102$ cm
<b>WHR</b>		
Normalgewichtig	< 0,8	< 0,9
Übergewichtig	0,8–0,84	0,9–0,99
Adipös	$\geq 0,85$	$\geq 1,0$

Der Taillenumfang wird auf halber Höhe zwischen Rippenbogen und Beckenkamm gemessen; der Hüftumfang wird als größtes Maß über dem Gesäß ermittelt; „waist to hip ratio“ (WHR): Quotient aus Taillen- und Hüftumfang.

**Zwischenfazit**

Entscheidend für die Folgeerkrankungen der Adipositas ist die Fettverteilung. Es lassen sich zwei grundsätzliche Verteilungsmuster unterscheiden, abdominale und gluteofemorale Formen. Die Entscheidung, welcher Fettverteilungstyp vorliegt, kann anhand des Taillen- und Hüftumfangs getroffen werden. Personen mit abdominalem Fettansatz weisen ein deutlich höheres Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 und Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf; auch das Sterblichkeitsrisiko ist erhöht. Dennoch ist der Bauch- bzw. Taillenumfang nicht hinreichend geeignet, das tatsächliche individuelle Risiko abzubilden.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!



© Deutscher Apotheker Verlag, Download von: www.medmopharm.de

**Abb. 2. Lipogenese und Lipolyse in Adipozyten [32].** Bei Substratüberschuss synthetisieren Adipozyten Neutralfette (Triacylglyceride; **Lipogenese**). Dazu importieren sie Glucose mittels des Glucose-Transporters GLUT4 aus dem Blut und überführen diese im Zuge der Glykolyse in α-Glycerophosphat und Pyruvat. Letzteres wird durch das Enzym Pyruvat-Dehydrogenase (PDH) weiter zu Acetyl-CoA decarboxyliert und dient als Substrat der De-novo-Synthese von aktivierten Fettsäuren (Acyl-CoA). Fettsäuren können von den Adipozyten auch aus dem Blut aufgenommen werden. Herkunft: Chylomikronen und VLDL (very low density protein), die von der Lipoprotein-Lipase (LPL) hydrolysiert werden. Aus den aktivierten Fettsäuren (Acyl-CoA) und α-Glycerophosphat entstehen Neutralfette, die in den Vakuolen der Fettzellen gespeichert werden. Bei Substratmangel wird der gegenläufige Prozess, die **Lipolyse**, beschrieben. Hierbei werden die gespeicherten Fette mobilisiert und unter Einfluss des Schrittmacherenzyms der hormonsensitiven Lipase in freie Fettsäuren (FFS) und Glycerol hydrolysiert. Sowohl Lipolyse als auch Lipogenese stehen unter hormoneller Kontrolle. Insulin fördert die Lipogenese und hemmt die Lipolyse. Als Gegenspieler des Insulins fungieren Catecholamine und Glucagon. +: Stimulierung; -: Hemmung.

### Subkutanes versus viszerales Fett

Abhängig von der Lokalisation lassen sich zwei Arten von Fettgewebe unterscheiden: subkutanes und viszerales. Während das subkutane Fett – wie der Name bereits verrät – als Unterhautgewebe abgelagert wird, findet sich das viszerale Fett in der Bauchhöhle als intraabdominales Fettgewebe. Dort umhüllt es die Organe und Eingeweide, was zur Namensgebung führte (von lat. viscera, „die Eingeweide“). Die viszerale Fettmasse unterliegt sowohl bei Schlanken als auch bei Übergewichtigen nur geringen Schwankungen. Die Masse des subkutanen Fettgewebes ist hingegen sehr variabel und scheint stärker von externen Einflussfaktoren bestimmt

zu sein. Der genetische Einfluss auf die Masse an Unterhautfettgewebe liegt nur bei etwa 5 %, während die viszerale Fettmasse zu etwa 50 % genetisch bestimmt ist [37]. Eine positive Energiebilanz fördert die intraabdominelle Fettspeicherung. Umgekehrt nimmt bei Gewichtsreduktion die viszerale Fettmasse überproportional stark ab. Eine Erklärung für dieses Phänomen könnte die generell höhere lipolytische Kapazität des viszeralen Fettgewebes gegenüber dem subkutanen Fettgewebe sein [37] (siehe unten). Neben genetischen Faktoren bestimmen auch das Alter, das Geschlecht, die Gesamtkörperfettmasse sowie die Energiebilanz die Ausprägung des viszeralen Fettes (**Tab. 4**).

**Tab. 4. Faktoren, die das Risiko für eine viszerale Adipositas begünstigen [13]**

Einflussfaktor	Auswirkung
Lebensalter	Risiko steigt mit dem Alter
Geschlecht	Männer weisen ein höheres Risiko auf als Frauen
Menopause	Risiko steigt ab der Menopause
Rauchen	Rauchen erhöht das Risiko
Ernährungsfaktoren	Konsum hochkalorischer, energiedichter Nahrung steigert das Risiko
Sitzende Lebensweise	Geringe körperliche Aktivität steigert das Risiko
Ethnizität	Asiaten weisen ein höheres, dunkelhäutige Afroamerikaner ein geringeres Risiko auf

**Tab. 5. Biochemisch-physiologische Unterschiede von viszeralem Fett im Vergleich zu subkutanem [37]**

Systemebene	Parameter
mRNA-Expression	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adrenogenrezeptor (↑)</li> <li>• Glucocorticoidrezeptor (↑)</li> <li>• Adrenorezeptoren (<math>\beta_1, \beta_2, \beta_3</math>) (↑)</li> <li>• Fettsäuresynthese (↑)</li> <li>• Cannabinoidezeptor 1 (CB-1) (↑)</li> </ul>
Proteine und Enzymaktivität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cholesterylestertransferprotein (CETP) (↑)</li> <li>• Insulinrezeptor (↑)</li> <li>• Insulinrezeptoraffinität (↓)</li> <li>• Insulinrezeptor-Substrat 1 (IRS-1) (↓)</li> </ul>
Physiologisches Verhalten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lipolytische Aktivität (↑)</li> <li>• Antilipolytischer Insulineffekt (↓)</li> <li>• Insulinsensitivität (↓)</li> </ul>

↑: Erhöht; ↓: Vermindert

Viszerale Fettzellen unterscheiden sich von den weißen des Unterhautfettgewebes im Aufbau: Sie weisen eine erhöhte Dichte und eine stärkere Versorgung mit Blutgefäßen und Nerven auf. Während subkutanen Fett als Energiespeicher, Wärmeisulator und als Druckpolster dient, ist die eigentliche Bedeutung der viszeralen Fettzellen nicht zufriedenstellend geklärt. Möglicherweise fungieren sie als kurzfristiger Substrat-Zwischenspeicher [29].

Während subkutanes Depotfett – insbesondere in seiner gluteofemoralen Form – vergleichsweise stoffwechsellinert ist und eine geringe endokrine Aktivität aufweist, zeichnet sich viszerales Fettgewebe durch eine Reihe von Besonderheiten aus, unter anderem hohe Sensitivität gegenüber adrenergen Reizen, verminderte Insulinsensitivität, erhöhte Lipolyserate und vermehrte Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ) (Tab. 5) [12, 83]. Die höhere Sekretion von freien Fettsäuren und die Begünstigung eines diabetogenen und atherogenen Adipokinprofils erhöht das Risiko für Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskuläre Erkrankungen. Tatsächlich wurde die viszerale Adipositas in einigen Beobachtungsstudien als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse [42, 89] und Typ-2-Diabetes [49, 55] identifiziert.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Quotient aus abdominal-viszeraler (Vis) und -subkutaner (SC) Fettfläche das metabolische Risiko wesentlich mitbestimmt. Auch kor-

reliert die mit Computertomographie (CT) ermittelte viszerale Fettfläche eng mit den Komponenten des metabolischen Syndroms (HDL- und Triglyceridspiegel, HbA<sub>1c</sub>-Wert, systolischer Blutdruck) [37]. Nicht zuletzt deshalb steht das viszerale Fett im Verdacht, das eigentliche Gesundheitsproblem darzustellen.

Ist es also die viszerale Fettmasse, die – unabhängig vom BMI – über „gesund“ und „krank“ entscheidet?

Dass die Zusammenhänge nicht so einfach sind, zeigen neuere Befunde. Immer mehr Studien deuten darauf hin: Auch die viszerale Fettmasse ist offenbar kein Parameter, der eine verlässliche Voraussage über das individuelle metabolische Risiko erlaubt. So konnte eine Tübinger Arbeitsgruppe schon im Jahr 2008 zeigen, dass das Ausmaß des viszeralen Fetts bei einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> wenig über die Stoffwechselgesundheit aussagt [66]. Interessant sind in diesem Zusammenhang die von einer Forschergruppe der medizinischen Fakultät der Washington University in St. Louis (Missouri, USA) erarbeiteten Studienergebnisse [25]. Für ihre Untersuchung hatten die Forscher übergewichtige Probanden ausgewählt, die ein identisches Maß an viszeralem Fett, aber unterschiedlich hohe Fettgehalte in der Leber aufwiesen. Parallel dazu wurden Übergewichtige, die genau den gleichen Leberfettanteil aufwiesen, sich aber in der Menge ihres viszeralen Fetts unterschieden, in die Studie eingeschlossen. Bei allen Probanden wurden die Insulinresistenz und die relevanten Fettstoffwechselparameter ermittelt. Ergebnis: Die reine Menge an viszeralem Fett sagte nichts über die Stoffwechselgesundheit aus [25].

In einer nachfolgenden Untersuchung verglichen die Wissenschaftler elf Übergewichtige nach „normaler“ Magen-Bypass-Operation mit elf übergewichtigen Probanden, denen man während der gleichen Magen-OP zusätzlich das *Omentum majus* (das große Fettnetz in der Bauchhöhle als Teil des viszeralen Fetts) entfernt hatte. Ein Jahr nach der Magen-OP hatten alle Probanden deutlich an Gewicht verloren; die Insulinsensitivität der Muskulatur nahm um das Doppelte und die Insulinsensitivität der Leber um das Vierfache zu. Das Inter-

**Infokasten 3: Lipodystrophie [48]**

Die Lipodystrophie bezeichnet eine Gruppe angeborener und erworbener Erkrankungen, deren gemeinsames Charakteristikum der Verlust von subkutanem Fettgewebe ist. Es wird zwischen genetisch bedingten und erworbenen sowie generalisierten und partiellen Formen unterschieden. Allen gemeinsam ist, dass die Betroffenen keine Fettdepots in Form von subkutanem Fettgewebe am Bauch oder im Brust- und Armbereich aufbauen können. Der Verlust an Unterhautfettgewebe lässt die Muskeln der Betroffenen hervortreten. Solche Menschen wirken auf den ersten Blick schlank und muskulös. Die gestörte Fettspeicherung führt jedoch zu erheblichen Stoffwechselproblemen. So findet man bei Patienten mit Lipodystrophie gehäuft Hypertriglyceridämie, Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2 und koronarsklerotische sowie zerebrovaskuläre Erkrankungen.

essante: Alle Probanden wiesen die gleichen Verbesserungen auf – ob das viszerale Fett teilweise entfernt worden war oder nicht, machte keinen Unterschied [26].

Vor dem Hintergrund spricht vieles für die These, dass das viszerale Fettgewebe mit dem diabetogenen und atherogenen Stoffwechselprofil für das metabolische Risiko nicht primär entscheidend ist. Offenbar ist das Ausmaß des viszeralen Fetts eher ein Indikator für die parallel ablaufende Fettakkumulation der Organe im Bauchinnenraum – insbesondere der Leber und Bauchspeicheldrüse [18, 56].

### Zwischenfazit

Im Vergleich zum subkutanen Depotfett weist das viszerale Fettgewebe eine Reihe von biochemisch-physiologischen Besonderheiten auf (u. a. erhöhte Lipolyserate, diabetogenes und atherogenes Adipokinprofil). Das Ausmaß an viszeralem Fett galt daher als metabolischer Risikofaktor. Neuere Befunde deuten aber darauf hin, dass das viszerale Fett eher ein Indikator für die parallel ablaufende Fettakkumulation der Organe im Bauchinnenraum ist.

### Ektopes Fett – das eigentliche Problem?

Unter physiologischen Bedingungen werden bei Substratüberschuss Neutralfette in den dafür vorgesehenen Depots – insbesondere im subkutanen Fettgewebe – eingelagert. Bei fortdauernder positiver Energiebilanz und gestörter Fettspeicherung in den Adipozyten erfolgt die Speicherung an alternativen Orten. Dann nutzt der Organismus Gewebe, die ursprünglich nicht oder nur in geringem Umfang als Fettdspots vorgesehen waren. Betroffen sind in erster Linie Skelettmuskulatur, Leber und Bauchspeicheldrüse, sekundär auch die Gewebe des Herzmuskels, der Nieren und der Knochen. Die Akkumulation von Triacylglyceriden in diesen Geweben wird „ektopes Fett“ genannt – Fett an untypischer Stelle (von griech. *ektopía*, „Außerörtlichkeit“).

Dass die ektope Fettakkumulation metabolisch von besonderer Bedeutung ist, zeigen Befunde von Personen mit Lipodystrophie (**Infokasten 3**). Trotz starker Verluste an subkutanem Fett und einem schlanken Erscheinungsbild ohne Bauchansatz weisen die Betroffenen dieselben metabolischen Störungen auf wie übergewichtige Personen mit metabolischem Syndrom. Es besteht sogar ein direkter Zusammenhang: Je heftiger der Verlust an Unterhautfettgewebe, desto schlimmer die Stoffwechselstörungen [48]. Die Erklärung für das Phänomen verbirgt sich im ektopen Fett: Mangels physiologischer Fettspeicherdepots unter der Haut erfolgt die Fettakkumulation in den Geweben von Leber, Bauchspeicheldrüse und der Skelett- und Herzmuskulatur [90].

Es gibt aber auch normalgewichtige, schlanke Menschen ohne Merkmale einer Lipodystrophie, ohne Bauch oder nur mit kleinem Bauchansatz, die dennoch alle Merkmale der gefährdeten Personen mit abdominaler Adipositas aufweisen. Etwa 15 bis 25 % der Schlanke sind davon betroffen [86]. Charakteristisch für diesen Typus ist ein äußerlich schlankes Erscheinungsbild bei hohem Anteil an viszeralem und ektopem Fett. Menschen diesen Typs werden deshalb auch als

TOFIs bezeichnet, was für „*thin outside and fat inside*“ steht – äußerlich schlank, aber mit großer Fettmasse im Körperinneren [75]. Sie weisen ein ähnliches metabolisches Risiko auf wie übergewichtige Personen mit abdominalem Fettansatz und Zeichen des metabolischen Syndroms [10].

### Ektopes Fett unter der Lupe

Im Hinblick auf seine gesundheitlichen Effekte ist auch das ektope Fett differenziert zu betrachten. Nicht nur die Menge der Fettablagerungen, sondern auch deren Qualität und die Begleitumstände ihrer Speicherung sind von Bedeutung [10]. Von Relevanz sind ferner seine Lokalisation und die Frage, ob es lokale oder systemische Effekte ausübt. Überwiegend systemische Effekte gehen vom ektopen Fett um die Eingeweide aus sowie vom Fett in der Leber und in den Muskeln. Überwiegend lokale Effekte entfaltet das Fett, das sich in den Herzbeutel oder in die Herzmuskelzellen ein- oder um die Blutgefäße im Herzen oder in der Niere herum anlagert. Sogar in den Knochen, vielleicht auch in der Hirnregion, kann es zur ektopen Fettanreicherung kommen [5, 6]. Damit verbunden sind vielfältige Störungen der Körperfunktion [9].

Aufgrund seiner systemischen Wirkung primär von Bedeutung ist das ektope Fett in der Muskulatur, der Leber und der Bauchspeicheldrüse [88]. Ausgehend von körperlicher Inaktivität und Substratüberschuss (Überernährung) kommt es in allen drei Organen zu einer Störung der physiologischen Insulinwirkung (**Infokasten S1**).

In **Abbildung 3** ist das pathophysiologische Geschehen gewebeabhängig dargestellt.

### Lipidakkumulation in der Muskulatur

Körperliche Inaktivität und die damit in Verbindung stehende Abnahme der Muskelkontraktion bewirken dreierlei:

1. Verminderte Aktivierung der bewegungsinduzierten AMP-abhängigen Kinase (AMPK), wodurch die Insulin-unabhängige Translokation der Glucose-Carrier zur Zellmembran unterbleibt und die Aufnahme von Glucose in die Muskelgewebe sinkt
2. Verminderung der Oxidation von Nährstoffsubstraten, insbesondere von Fettsäuren, via Beta-Oxidation in den Muskelzellen
3. Abnahme der Mitochondriendichte (längerfristig), wodurch der bereits ohnehin eingeschränkte oxidative Abbau von Lipiden weiter stagniert

Die verminderte oxidative Kapazität des Muskelgewebes bedingt – zusammen mit dem Überangebot an Energiesubstraten (u. a. freie Fettsäuren aus den viszeralen Fettdspots) – eine vermehrte muskuläre Neusynthese von Lipiden. Längerfristig führt dies zur intramuskulären Lipidakkumulation, unter anderem von Ceramiden und Diacylglycerol. Besonders Diacylglycerol unterbindet die physiologische Insulinwirkung. Diacylglycerol ist ein potenter Aktivator der PKC $\theta$  – einer Enzym-Isoform aus der Proteinkinase-C-Familie (PKC), die insbesondere in der Muskulatur lokalisiert ist (**Abb. 3**).

Die Phosphorylierung der Insulinrezeptorsubstrate (IRS) stellt eine Voraussetzung für die zelluläre Vermittlung des



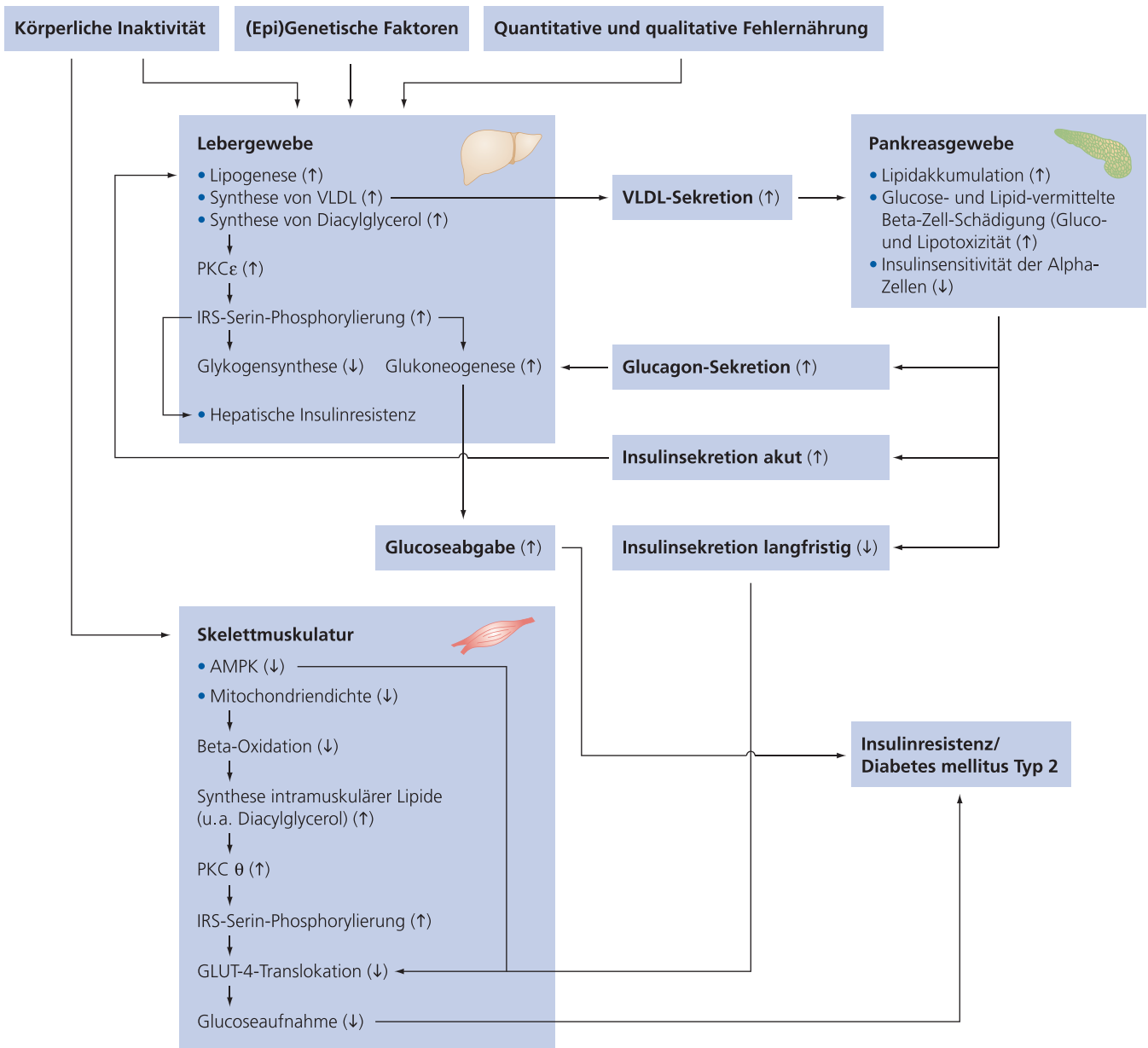


Abb. 3. Synopsis der ectopen Lipidakkumulation in Leber, Bauchspeicheldrüse und Skelettmuskulatur – Ursachen und Konsequenzen (eigene Abbildung erstellt auf Basis von [67, 74]). AMPK: Adenosinmonophosphat-abhängige Kinase; IRS: Insulinrezeptorsubstrat; PKC: Proteinkinase C; GLUT-4: Glucosetransporter 4

Insulinsignals dar (**Infokasten S1**). Während die Phosphorylierung der IRS unter normalen Bedingungen an den Tyrosinresten verläuft, katalysiert PKCθ einen alternativen Weg: Unter ihrem Einfluss erfolgt die Phosphorylierung an den Serinresten des IRS-Signal-Moleküls. Dadurch ist der physiologische Ablauf der nachgeschalteten IRS-abhängigen Phosphorylierungskaskade nicht länger gewährleistet, wodurch es letztlich zu einer Störung der Insulin-stimulierten Translokation der GLUT-Transporter in die Plasmamembran und eine Abnahme der Glykogensynthese kommt. Folge: Störung der Insulin-abhängigen Aufnahme von Glucose und Abnahme der Glykogensynthese durch die Muskelzelle.

Neben Diacylglycerol scheinen auch Adipozytokine wie TNF-α und Interleukin 6 (IL-6) an der Ausbildung der muskulären Insulinresistenz beteiligt zu sein. Beide Entzündungsmediatoren stören die Weiterleitung des Insulinsignals in der Zielzelle [67].

Zu Beginn der Insulinresistenz versucht der Organismus die Störung der Insulin-vermittelten Glucose-Aufnahme zu korrigieren, indem das endokrine Pankreas vermehrt Insulin sezerniert. Dabei gilt: Je insulinresistenter eine Person ist, desto mehr Insulin wird benötigt, um eine normale Blutglucose-homöostase zu gewährleisten und die Normoglykämie zu erreichen. Als Folge der kompensatorischen Mehrsekretion an Insulin kommt es zur Hyperinsulinämie, die wiederum die De-novo-Lipogenese in der Leber stimuliert (siehe unten). [67]. Auf diese Weise ist die Insulinresistenz der Muskulatur vermutlich der erste Schritt zur Bildung einer nichtalkoholischen Fettleber [50, 71].

**Lipidakkumulation in der Leber**

Wie in der Peripherie ist bei Substratüberschuss auch in der Leber die Synthese von Diacylglycerol gesteigert. Entsprechend kommt es auch hier zu einer Störung der Signaltrans-

duktion von Insulin. Ausdruck der hepatischen Insulinresistenz ist eine verminderte Glykogensynthese bei gleichzeitiger Steigerung der Glucoseneubildung aus Nicht-Kohlenhydraten (Glukoneogenese) [67]. Die Folge: Trotz hoher Insulinspiegel wird vermehrt Glucose aus der Leber in die Blutbahn abgegeben. Das endokrine Pankreas reagiert mit einer Zunahme der Insulinausschüttung, was die Hyperinsulinämie verstärkt und die Lipidakkumulation in der Leber forciert. Gegenwärtig wird davon ausgegangen, dass diese Prozesse den Initialschritt hin zum Typ-2-Diabetes bilden [71–74] (**Abb. 3**).

Von zentraler Bedeutung für die vermehrte De-novo-Synthese von Triacylglyceriden [67] sind das *sterol regulatory element-binding protein 1c* (SREBP-1c), der *liver X-activated receptor* (LXR) und das *carbohydrate response element-binding protein* (ChREBP). Alle drei Transkriptionsfaktoren induzieren die Expression von Enzymen, die an der Lipogenese beteiligt sind. Ihre Konzentration ist insulinabhängig und nimmt bei Hyperinsulinämie zu [29, 61]. Die im Zuge der hepatischen Lipogenese gebildeten Neutralfette werden vermehrt in der Leberzelle akkumuliert, was längerfristig zur Ausprägung der nichtalkoholischen Fettleber (NAFLD, non-alcoholic fat liver disease) führt. In manchen Industriestaaten sind bereits 46% der Erwachsenen davon betroffen [11]. Zum anderen versucht die Leberzelle, das Überangebot an Triacylglyceriden in Form von VLDL-Partikeln aus der Leber zu schleusen, was einen Anstieg des VLDL-Cholesterols im Blut bedingt (Hypertriglyceridämie) [74] (**Abb. 3**).

Wenngleich die NAFLD inzwischen als Risikofaktor für Diabetes mellitus Typ 2 [35, 73] und kardiovaskuläre Erkrankungen [70] gilt, ist eine Lipidakkumulation der Leber nicht automatisch mit metabolischen Risiken verbunden. So findet sich eine Reihe von Personen, die trotz NAFLD insulinresistent sind und keine Risikofaktoren aufweisen. Sie haben eine gutartige, harmlose („blande“) Fettleber [65, 68]. Entscheidend für die gesundheitlichen Konsequenzen ist, ob das Fett in den Leberzellen physiologisch in Fetttropfen eingelagert, oxidiert oder via VLDL exportiert wird oder ob es zu unphysiologischen Fettablagerungen kommt. Dies hat außer mit einer fehlenden Muskelaktivität offenbar auch mit der Störung des zirkadianen Rhythmus zu tun [68].

#### Lipidakkumulation in der Bauchspeicheldrüse

Das von der Leber vermehrt exportierte Neutralfett gelangt mittels VLDL auch in das Gewebe des endokrinen Pankreas (**Abb. 3**). Dort lagert es sich bei Hyperinsulinämie vermehrt ein [74]. Betroffen sind unter anderem die Alpha-Zellen der Bauchspeicheldrüse, die für die Glucagon-Produktion verantwortlich sind. Folge: Die lipidbeladenen Alpha-Zellen werden insulinresistent, sodass die Glucagonsekretion selbst bei hohen Insulin- und Glucosespiegeln gesteigert ist. In der Leber kommt es unter Einfluss von Glucagon zur vermehrten Glucosebildung und -sekretion. Verstärkt wird dies durch die hepatische Insulinresistenz, sodass der hemmende Effekt von Insulin auf die Glukoneogenese und Glykogenolyse unterbleibt. Insgesamt kommt es so zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels [16, 44, 53, 69, 76, 77].

Die Steigerung der Glucosekonzentration führt wiederum zu einer – teils neural vermittelten – Mehrsekretion von Insulin; die Hyperinsulinämie wird verstärkt, wodurch die Lipidakkumulation in der Leber weiter zunimmt [71, 74] (**Abb. 3**). Langfristig kommt es zu irreparablen Schäden der Beta-Zellen; die Insulinsekretion versiegt allmählich. Wodurch es zum Versagen der Beta-Zellen kommt, ist nicht restlos geklärt. Diskutiert werden lipo- und glucotoxische Mechanismen sowie entzündliche Prozesse, die die Apoptose der Beta-Zellen einleiten [4, 28]. In jüngster Zeit wird davon ausgegangen, dass beim Versagen der Beta-Zellen die ektopen Fetteinlagerungen in der Bauchspeicheldrüse eine Schlüsselstellung einnehmen [78]. Während die Beta-Zellen offenbar mit der Zeit ihre Funktion nicht mehr erfüllen können, produzieren die Alpha-Zellen weiter Glucagon. In Verbindung mit der muskulären Insulinresistenz und der dekompenzierten Insulinabgabe kommt es langfristig zur Entwicklung eines Typ-2-Diabetes [71, 73, 74].

#### Zwischenfazit

Die Akkumulation von Triacylglyceriden in nicht primär für die Fettspeicherung vorgesehenen Geweben wird als „ektopes Fett“ bezeichnet. Betroffen sind unter anderem Skelettmuskulatur, Leber und Pankreas. Der Verfettung der genannten Gewebe wird eine Schlüsselstellung bei der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 zugesprochen.

#### Fazit und Ausblick

Nicht erst seit dem Aufkommen des „obesity paradox“ wird die gesundheitliche Bedeutung von Übergewicht und Adipositas – bemessen am BMI – kontrovers diskutiert. Wie die obigen Ausführungen gezeigt haben, bilden übergewichtige und adipöse Personen eine metabolisch sehr heterogene Gruppe. Übergewicht ist schlicht nicht gleich Übergewicht, Normalgewicht nicht gleich Normalgewicht. Der BMI differenziert nicht zwischen metabolisch „gesund“ und „krank“. So gibt es sowohl unter den Normalgewichtigen als auch unter den Übergewichtigen Menschen mit einem erhöhten metabolischen Risiko. Der BMI allein ist daher ohne gleichzeitige Betrachtung weiterer Parameter (Taillen- bzw. Bauchumfang, Blutdruck, Glucose- und Lipidwerte, körperliche Fitness) für gesundheitsbezogene Aussagen ungeeignet.

Entscheidend für die Folgeerkrankungen der Adipositas scheint die Fettverteilung zu sein. Als problematisch gilt der abdominale Fettansatz (bemessen am Bauch- bzw. Taillenumfang); er wurde in einer Vielzahl von Beobachtungsstudien als Risikofaktor für Diabetes mellitus Typ 2 und Herz-Kreislauf-Erkrankungen identifiziert – auch unabhängig vom BMI. Allerdings ist auch der Bauch- bzw. Taillenumfang nicht hinreichend geeignet, das tatsächliche individuelle Risiko abzubilden.

Als eigentlicher Risikofaktor gilt vielmehr das viszerale Fettgewebe mit seinen metabolischen Besonderheiten (u. a. erhöhte Lipolyserate, diabetogenes und atherogenes Adipokinprofil). Neuere Befunde deuten allerdings darauf hin, dass das viszerale Fett eher ein Indikator für die Lipidakkumula-

tion der Organe im Bauchinnenraum ist. Die Ansammlung von Triacylglyceriden in diesen nicht primär für die Fettspeicherung vorgesehenen Geweben wird als „ektopes Fett“ bezeichnet. Betroffen sind neben der Leber auch Pankreas und Skelettmuskulatur.

Es spricht gegenwärtig vieles dafür, dass dieses ektope Fett das eigentliche metabolische Risiko darstellt, nicht „Übergewicht“ (bemessen am BMI) an sich. Daher sind auch Schlanke nicht grundsätzlich vor den für Adipöse typischen Gesundheitsstörungen (Insulinresistenz, gestörte Glucosetoleranz, Typ-2-Diabetes) gefeit [3, 7, 20].

Die pathophysiologischen Effekte des ektopen Fetts und die damit zusammenhängenden Stoffwechselreaktionen können die mitunter widersprüchlichen medizinischen Befunde zum BMI und seinen gesundheitlichen Implikationen erklären – zumindest teilweise. Auch dürften die Erkenntnisse therapeutisch von Relevanz sein. Übergewichtige könnten aufgrund ihres metabolischen Risikos zukünftig differenzierter behandelt werden [63]. Die Reduktion des ektopen Fetts oder die Modifikation seiner Stoffwechseleffekte – sei es auf diätetische [60, 71–74], bariatrische [38] oder pharmakologische Weise [46] – eröffnet zudem die Möglichkeit, Störungen der Glucosetoleranz frühzeitig und ursächlich entgegenzuwirken.

**Healthy obesity? Why the adiposity paradox is only seemingly paradox**

The health consequences of being overweight have been discussed controversially. Indeed, from a metabolic point of view, overweight and obese

people are quite heterogenous. The body mass index (BMI) is not suitable to predict health oriented outcomes on an individual level without taking into account further parameters such as waist circumference, blood pressure, serum glucose, serum lipids, and physical fitness. The BMI does not distinguish between metabolically healthy and metabolically unhealthy. Of utmost importance for health consequences of obesity is body fat distribution. Two types of principally different fat distribution can be identified: abdominal and gluteofemoral fat. Waist circumference and hip circumference can be utilized to distinguish between those two types. People with accumulation of body fat in the abdominal region have a markedly higher risk of developing type-2-diabetes and cardiovascular disease. Moreover, their total mortality is increased. On the other hand, waist circumference is not sufficiently capable of indicating individual risk. Instead, the amount of visceral fat is believed to be a primary risk factor because of its metabolic characteristics (i. e. increased lipolysis, diabetogenic and atherogenic adipokine profile). Recent findings point to visceral fat being more an indicator of the parallel accumulation of fat deposits in organs placed in the abdomen. The accumulation of lipids in tissues not primary intended for fat storage is called „ectopic fat“. It can be found in muscle, liver, pancreas, and kidney. The fattening of those organs is now considered to have the key role in the pathogenesis of type-2-diabetes. The pathophysiological effects of ectopic fat and the associated metabolic derangements can solve the conflicting findings concerning health consequences of BMI – at least in part. Moreover, these findings may have therapeutic consequences. The reduction of ectopic fat as well as the modification of its metabolic effects – via dietetic, bariatric or pharmaceutical means – opens up the pathway to counteract impaired glucose tolerance early and in a causal way.

*Key words:* Overweight, obesity, BMI, ectopic fat, visceral fat, metabolically healthy obese

**Literatur**

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Internet ([www.medmopharm.de](http://www.medmopharm.de)) unter „Archiv“, „Literatur“, Heft 2/2014.

**Bücherforum**

**Unser täglich Gift**

**Tatsächliche und vermeintliche Schadstoffe im Alltag**

Von Hermann Roth. S. Hirzel Verlag, Stuttgart 2013. 256 Seiten. Hardcover 29,80 Euro.

Dieses Buch ist gefährlich: hat man es einmal zur Hand genommen und mit dem Stöbern begonnen, fällt es schwer, es wieder beiseite zu legen. „Unser täglich Gift“ – bei diesem Titel erwartet man zunächst kaum eine Unterhaltungslektüre, doch genau dies ist das erklärte Ziel des Autors. Mit der jahrzehntelangen Erfahrung eines Wissenschaftlers und Hochschullehrers gelingt es Hermann Josef Roth, auch komplexe chemische und pharmakologisch-toxikologische Sachverhalte in Form von allgemein verständlichen Geschichten wiederzugeben. Langeweile kommt dabei nicht auf. Der Leser erfährt viele Einzelheiten über „Umwelt- und Alltagsgifte“, Rauschgifte und Genussgifte. Darüber hinaus werden Themen wie Antibiotika

in der Intensivtierhaltung, Kosmetika und Anti-Aging oder auch Allergien besprochen. Eine Reihe unterhaltsamer Anekdoten wurden hier zusammengetragen, die Fakten aber nicht vergessen. Die tödlichen Dosen von Fremdstoffen variieren über einen weiten Bereich. So erfährt der Leser in Tabelle 34, dass bereits 100 ng Ricin/kg Körpergewicht bei Mäusen tödlich wirkt, für „Dioxin“ sind es 100 µg/kg und für Phenobarbital 100 mg/kg. Warum diese Tabelle mit „Giftigkeit von Arzneistoffen“ überschrieben ist, bleibt allerdings unklar. Die Angst vor den gesundheitlichen Gefahren von chemischen Stoffen ist vor allem in Deutschland weitverbreitet. Regelmäßig wird in den Medien aus leicht nachvollziehbaren Gründen diese Angst geschürt. Falls ein regelmäßiger, langjähriger Umgang mit gefährlichen Chemikalien das Leben verkürzt, dann müssten Chemieprofessoren an den Universitäten eine besonders kurze Lebenserwartung haben. Ein entsprechender Trend ist aber nicht erkennbar, was in der letzten Tabelle dieses Buches belegt wird. Zahlreiche in-



ternational bekannte Chemiker erreichten das 80., 90. oder sogar 100. Lebensjahr. Der Entdecker des LSD, Albert Hofmann, wurde zum Beispiel 102 Jahre alt. Der Autor dieses Buches ist in dieser Tabelle auch vertreten: der Eintrag lautet „derzeit 84“. Man möchte ergänzen: „und immer noch als Autor tätig“. Wie bereits gesagt, dieses Buch ist in gewisser Weise gefährlich, die weitverbreitete Phobie vor „giftigen Chemikalien“ lässt sich aber kaum durch ihre „Gefährlichkeit“ erklären.

*Prof. Dr. Ralf Stahlmann, Berlin*

# Gesundes Übergewicht!?

## Warum das Übergewichts-Paradox nur scheinbar paradox ist

### Fragen zum Thema

#### 1. Adipositas: Welche Aussage trifft nicht zu?

- A Ab einem BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> spricht man von Übergewicht
- B Laut KiGGS sind 6 % der deutschen Kinder adipös
- C „MHO“ bezeichnet metabolisch kranke Adipöse
- D Ein Anstieg der Prävalenz von Adipositas wird mit einer Zunahme von Hypertonie in Verbindung gebracht

#### 2. Metabolisches Syndrom: Welcher Grenzwert für Kaukasier ist falsch?

- A Triglyceride  $\geq 200$  mg/dl
- B Nüchtern-Blutzucker  $\geq 100$  mg/dl
- C Systolischer Blutdruck  $\geq 130$  mm Hg
- D HDL  $< 40$  mg/dl

#### 3. Welche Aussage über „obesity paradox“ trifft zu?

- A Der BMI berücksichtigt neben Körpermasse auch die Körperzusammensetzung
- B Laut der NHANES-Studie sind 50 % der adipösen Männer stoffwechselfgesund
- C In einer Metaanalyse war das Sterblichkeitsrisiko von Personen mit BMI  $\geq 35$  im Vergleich zu Normalgewichtigen erniedrigt
- D „Dünne Dicke“ zeigen die typischen Stoffwechselmerkmale eines metabolischen Syndroms

#### 4. Fettgewebe: Welche Aussage ist nicht korrekt?

- A Weißes Fettgewebe ist ohne Präparierung tief gelb gefärbt
- B Fettgewebe ist Bindegewebe
- C Erwachsene besitzen kein braunes Fettgewebe
- D Als beigefarbene Fettzellen werden aus weißen gebildete braune Fettzellen bezeichnet

#### 5. Welche Aussage zur Fettverteilung trifft zu?

- A Androide Adipositas tritt vorwiegend bei Frauen auf
- B Der Bauch- bzw. Taillenumfang ist hinreichend geeignet, das tatsächliche individuelle Risiko abzubilden
- C Die gluteofemorale Fettverteilung ist bauchbetont
- D Bei einem Taillenumfang von  $\geq 102$  cm bei Männern ist das Risiko für Folgeerkrankungen stark erhöht

#### 6. Was ist keine Besonderheit von viszeralem Fett?

- A Hohe Sensitivität gegenüber cholinergen Reizen
- B Hohe lipolytische Aktivität
- C Hochregulierte Insulinrezeptoren
- D Verminderte Insulinsensitivität

#### 7. Wobei handelt es sich nicht um einen Risikofaktor für die Entwicklung einer viszeralen Adipositas?

- A Rauchen
- B Männliches Geschlecht
- C Hohes Lebensalter
- D Herzinsuffizienz

#### 8. Welche Aussage über Lipogenese und Lipolyse in Adipozyten trifft nicht zu?

- A Im Zuge der Glykolyse entsteht Pyruvat
- B Chylomikronen und VLDL werden durch die Fettsäuresynthase zu freien Fettsäuren hydrolysiert
- C Bei Substratmangel werden gespeicherte Fette mobilisiert und zu freien Fettsäuren und Glycerol hydrolysiert
- D Insulin fördert die Lipogenese und hemmt die Lipolyse

#### 9. Ektopes Fett: Welche Aussage ist richtig?

- A Ektopes Fett ist definiert als Fettgewebe, das die Eingeweide umhüllt
- B Durch eine gesteigerte Synthese von Diacylglycerol produziert die Muskelzelle vermehrt Glykogen
- C Lipidakkumulation führt langfristig zur Insulinresistenz
- D TOFIs weisen ein geringeres metabolisches Risiko auf als übergewichtige Menschen

#### 10. Wo entfaltet das ektope Fett primär keine systemische Wirkung?

- A Leber
- B Niere
- C Bauchspeicheldrüse
- D Skelettmuskulatur

(Auflösung in Heft 04/2014)

Den Antwortbogen zur Bescheinigung Ihres Fortbildungspunkts finden Sie auf der nächsten Seite.

Auflösung aus Heft 12/2013:

1B, 2C, 3B, 4C, 5C, 6A, 7B, 8D, 9A, 10B



# Punkte sammeln mit der MMP

## Gesundes Übergewicht!?

Die MMP bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung in Deutschland zu erwerben. Dieses Verfahren ist für Apotheker von der Bundesapothekerkammer anerkannt (**Veranstaltungs-Nr. BAK 2013/367**, Gültigkeitszeitraum 1.1.2014 bis 15.1.2015). Pro erfolgreich absolvierter „Lek-

tion“ gibt es **1 Punkt** in der **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle**. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind 10 Fragen zu beantworten. Bei richtiger Beantwortung von mindestens 7 Fragen wird Ihnen nach Einsendeschluss eine erfolgreiche Bearbeitung bescheinigt.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname Abonnenntennummer\*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben. Datum, Unterschrift

\*Die in der Regel siebenstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Abonnement-Rechnung.

Unleserlich oder uneindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

**Online-Teilnahme:** Die Teilnahme an der Zertifizierten Fortbildung ist auch im Internet unter <http://www.medmopharm.de> unter dem Link „Zertifizierte Fortbildung“ möglich. Sie können dort die Fragen beantworten und Ihre Lösung abschicken. Nach dem unten genannten Einsendeschluss erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

### Ihre Erfolgsbescheinigung

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet = 1 Fortbildungspunkt

MMP-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift MMP-Redaktion

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem **adressierten und frankierten Rückumschlag** bitte bis zum **15. März 2014** (Eingangsdatum) an

**Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten**  
**Postfach 10 1061**

**70009 Stuttgart**

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)		A	B	C	D
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Deutscher Apotheker Verlag, Download von: www.medmopharm.de