

**Zusammenhang von Fitness und dem metabolen Risiko
bei morbid adipösen Frauen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Gollhofer, Florian Thomas**

2016

Name des Dekans:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. A. Nieß

2. Berichterstatter:

Professor Dr. B. Gallwitz

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Adipositas - ein gesellschaftliches Problem?.....	7
1.2. Definition der Adipositas	8
1.3. Genese der Adipositas	10
1.3.1. Genetik	10
1.3.2. Lebensbedingungen	10
1.3.3. Krankheitsbedingtes Übergewicht	12
1.4. Folgeerkrankungen der Adipositas	12
1.4.1. Metabolisches Syndrom.....	13
1.4.2. Erhöhter Nüchtern-Blutzuckerspiegel: Insulinresistenz –Diabetes mellitus Typ 2	15
1.4.3. Kardiovaskuläre Erkrankungen.....	16
1.4.4. Dyslipidämien.....	16
1.4.5. Gesteigerte endokrine Dysfunktion des Fettgewebes	16
1.4.6. Hypertonie.....	17
1.5. Therapie von Übergewicht und Adipositas.....	17
1.6. Leistungsphysiologie.....	18
1.6.1. Energiemetabolismus / -bereitstellung.....	18
1.6.2. Körperliche Aktivität und Leistungsfähigkeit.....	20
1.6.3. Quantifizierung der körperlichen Aktivität	21
1.6.4. Maximale Sauerstoffaufnahme (VO ₂ Peak) und Ausbelastung.....	22
1.7. Körperliche Aktivität und Fitness vs. Morbidität und Mortalität	23
1.7.1. Körperliche Aktivität, Fitness und Mortalität	23
1.7.2. Risikofaktoren: Körperliche Aktivität und kardiorespiratorische Fitness.....	25
1.8. Ziele der Arbeit	30
2. Patienten und Methodik.....	31
2.1. Patienten und Untersuchungsablauf.....	31
2.2. Methodisches Vorgehen	32
2.2.1. Anthropometrische Messung	32
2.2.2. Laufbandergometrie	32
2.2.3. EKG-Ableitung	34
2.2.4. Spirometrische Daten und Leistungsdaten.....	34
2.2.5. Laktatmessung	35
2.2.6. Laktatleistungskurve, Laktatschwellen	35
2.2.7. Metabolische Werte	37
2.3. Statistische Auswertung	37
3. Ergebnisse	38
3.1. Anthropometrische Charakteristika des Patientenkollektivs.....	38
3.2. Zusammenhang zwischen BMI und der kardiorespiratorischen Fitness	39
3.2.1. BMI vs. kardiorespiratorische Fitness.....	39

3.2.2.	<i>BMI-Gruppen vs. kardiorespiratorische Fitness</i>	41
3.3.	Zusammenhang zwischen BMI und den verschiedenen Risikofaktoren	42
3.3.1.	<i>Normwerte der Risikofaktoren</i>	42
3.3.2.	<i>BMI vs. Risikofaktoren</i>	43
3.3.3.	<i>BMI-Gruppen vs. Risikofaktoren</i>	45
3.3.4.	<i>Verteilung des kumulativen Risikos bezogen auf die BMI-Gruppen</i>	46
3.4.	Zusammenhang zwischen der kardiorespiratorischen Fitness und den Risikofaktoren	47
3.4.1.	<i>Kardiorespiratorische Fitness vs. Risikofaktoren</i>	47
3.4.2.	<i>Normierte Fitness vs. Risikofaktoren</i>	49
3.4.3.	<i>Fitnessgruppen vs. Risikofaktoren</i>	51
3.4.4.	<i>Verteilung des kumulativen Risikos bezogen auf Fitness-Gruppen (VO_{2PW})</i>	54
3.4.5.	<i>Verteilung des kumulativen Risikos bezogen auf Fitness-Gruppen ($Watt_{PW}$)</i>	55
4.	Diskussion	57
4.1.	Zusammenhang zwischen BMI und der kardiorespiratorischen Fitness	57
4.1.1.	<i>Vorteile der Normierung durch „predicted weight“</i>	59
4.1.2.	<i>Relativierung von individuellen submaximalen Sauerstoff-Verbrauchswerten auf ein Normkollektiv</i>	60
4.2.	Zusammenhang zwischen BMI und den verschiedenen Risikofaktoren	61
4.3.	Zusammenhang zwischen der kardiorespiratorischen Fitness bzw. der Leistung und den verschiedenen Risikofaktoren	64
5.	Zusammenfassung	68
6.	Literaturverzeichnis	72
7.	Anhang	82
7.1.	Abkürzungsverzeichnis	82
7.2.	Tabellenverzeichnis	84
7.3.	Abbildungsverzeichnis	85
8.	Erklärung zum Eigenanteil	87
9.	Danksagung	88

1. Einleitung

Vor dem Hintergrund progressiv anwachsender prozentualer Anteile an adipösen Personen in unserer Gesellschaft und den damit verbundenen Risiken für Begleit- und Folgekrankheiten ist die Frage nach dem Stellenwert der kardiorespiratorischen Fitness und den damit verbundenen Möglichkeiten einer aktiven Lebensgestaltung zunehmend bedeutsam. In zahlreichen Untersuchungen wurde in den letzten Jahren der Zusammenhang von Fitness und Körpergewicht dargestellt und diskutiert. Aus großen Surveys ist bekannt, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren in Zusammenhang zum Körpergewicht bzw. Body-Mass-Index (BMI) stehen. Inwiefern diese Zusammenhänge auch bei morbid adipösen Personengruppen rekonstruierbar sind, soll der Gegenstand der vorliegenden Untersuchung sein. Besonderes Augenmerk wird hierbei auf die metabolischen Werte des Blutzuckers und Insulins, die Blutfette und die Werte des C-reaktiven Proteins dieser Patientengruppe gelegt. Weiterhin stehen Fragen nach dem Zusammenhang zwischen der Fitness und den einzelnen Risikofaktoren im Zentrum.

Der thematische Ansatz ist in drei Hauptteile gegliedert, wobei zunächst auf die Adipositas im Allgemeinen und die daraus resultierenden Begleit- und Folgekrankheiten eingegangen wird. Darauf aufbauend wird die Leistungsphysiologie mit den zugrundeliegenden metabolischen Prozessen und Anpassungsreaktionen des menschlichen Organismus thematisiert. Vor diesem Hintergrund werden der Zusammenhang zwischen Adipositas und kardiorespiratorischer Fitness bzw. Leistungsfähigkeit, sowie die Folgen auf individueller Ebene, die diese Beziehung mit sich bringt, beleuchtet.

1.1. Adipositas - ein gesellschaftliches Problem?

Betrachtet man die menschliche Evolution, so herrschte über weite Strecken unserer Entwicklung Nahrungsknappheit. Die Fähigkeit, Energie in Form von Fett zu speichern, stellte somit einen wesentlichen Selektionsvorteil dar. In der heutigen Zeit jedoch, in der die Nahrungsmittelversorgung vor allem in den Industriestaaten nahezu unbegrenzt ist und die Gesellschaft immer sedentärer wird, hat sich dieser Vorteil umgekehrt und stellt eine große Bedrohung für Gesundheit und Wohlbefinden der Gesellschaft dar.

Adipositas ist eines der größten Gesundheitsprobleme unserer Zeit. Weltweit steigt die Verbreitung der Fettleibigkeit in hohem Maße an und stellt damit eine erhebliche gesundheitliche Bedrohungen der Weltbevölkerung dar. Wurde dieses Phänomen einst nur als Problem der wohlhabenden Staaten betrachtet, so steigt die Prävalenz heutzutage auch dramatisch in den Entwicklungsländern [1]. Laut einer Untersuchung der International Obesity Taskforce (IOTF) aus dem Jahre 2010 schätzt man, dass es weltweit circa 1 Milliarde übergewichtige und weitere 475 Millionen adipöse Erwachsene gibt. Allein in der Europäischen Union (EU) sind bis zu 60% der Erwachsenen und über 20% der Schulkinder übergewichtig oder adipös. Zurückblickend auf die letzten zwei Jahrzehnte hat die Prävalenz der Adipositas um das Zwei- bis Dreifache zugenommen [2] (Definition der Adipositas s. Kapitel: „Definition der Adipositas“).

Aus zahlreichen Studien und Surveys ist bekannt, dass die Adipositas erhebliche Komorbiditäten einschließt: Viele Begleit- und Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2-, Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, Schlaganfälle, sowie verschiedene Formen von Krebs [3-7] gefährden die Gesundheit und das Leben der betroffenen Personen. Eine große Zahl an Studien zeigt, dass die Morbidität und Mortalität dieser Risikogruppe deutlich erhöht ist [8-14]. Hinzu kommt, dass neben der Einschränkung der Lebensqualität adipöse Personen häufig unter Vorurteilen, Diskriminierung und Ausgrenzung aus der Gesellschaft zu leiden haben.

Adipositas hat jedoch nicht nur auf individueller Ebene eine enorme Bedeutung. Sozioökonomische Studien belegen die massiven Auswirkungen auf das Gesundheitssystem und damit auf die gesamte Bevölkerung: Ab einem BMI von 35 steigen die Kosten im Vergleich zu einem Normalgewichtigen um 200% [15]. Im Jahr 2020 werden sich laut einer Studie von Knoll/Hauner (2008) die durch Adipositas verursachten Ausgaben im deutschen Gesund-

heitswesen auf rund 22,4 Milliarden Euro belaufen [16].

Aufgrund der fortschreitenden Prävalenz, den gesundheitlichen Folgen und nicht zuletzt den enormen volkswirtschaftlichen Kosten ist es wichtig, nach geeigneten und nachhaltigen Lösungsansätzen zur Eindämmung bzw. Bekämpfung dieser fatalen Entwicklung zu suchen.

1.2. Definition der Adipositas

Klassischerweise hat sich für die Beurteilung des Körpergewichts als Risikofaktor die Maßeinheit des Body-Mass-Index (BMI) eingebürgert. Dieser lässt sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm (kg) geteilt durch das Quadrat der Körpergröße in Metern (m) berechnen. Die Anwendung des BMI zur Beurteilung von Übergewicht bzw. Adipositas ist eine international akzeptierte Methode, da er problemlos für jeden Erwachsenen, unabhängig von Alter und Geschlecht, zu berechnen ist. Laut WHO-Klassifikation gilt eine Person mit einem BMI von 25 oder höher als übergewichtig und ab einem BMI von 30 als adipös. Folgende Gewichtsklassifikationen können laut WHO bei Erwachsenen vorgenommen werden [1]:

Tabelle 1: Gewichtsklassifikation nach der WHO, Stand 2000, mit angegebenem BMI und dem Risiko für Begleiterkrankungen.

Kategorie	BMI (kg/m ²)	Risiko für Begleiterkrankungen
Untergewicht	< 18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5 – 24,9	durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25	
Präadipositas	25 – 29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30 – 34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35 – 39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥ 40	sehr hoch

In den letzten Jahren wurden zunehmend Studien publiziert, die eine Berechnung des Risikos allein auf der Grundlage des BMI in Frage stellen. Diese Studien konnten zeigen, dass neben einem gesteigerten BMI vor allem die Lokalisation des Körperfetts eine wichtige Rol-

le für die Prävalenz von Morbidität spielt. Aus diesen Arbeiten wird deutlich, dass neben der Berechnung des Körpergewichts bzw. BMI vor allem der Anteil des Körperfetts und dessen Verteilung bei übergewichtigen und adipösen Personen beurteilt werden muss. Das Fettgewebe verteilt sich geschlechtsspezifisch und individuell auf unterschiedliche Körperregionen. Klassischerweise weisen Frauen ein eher hüftbetontes, Männer ein körperstammbetontes Fettverteilungsmuster auf. Als Maß dient das Taille-Hüft-Verhältnis (waist-to-hip-ratio, WHR), welches aus dem Quotient aus Umfang der Taille und dem Umfang der Hüfte berechnet wird. Der Taillenumfang wird dabei in der Mitte zwischen Unterrand der untersten Rippe und Beckenkamm gemessen, der Hüftumfang auf Höhe der Trochanter majores [17]. Männer gelten laut WHO ab einem Quotient $>0,9$, Frauen ab einem Quotient $>0,85$ als adipös [18].

Zur Lokalisierung der Fettdepots gilt die alleinige Messung des Bauch- bzw. Taillenumfangs als ebenso aussagekräftig. Bei Frauen spricht man demnach ab einem Taillenumfang $\geq 88\text{cm}$, bei Männern ab einem Umfang $\geq 102\text{cm}$ von abdomineller Adipositas. Weiterhin sollte bei Personen mit einem BMI ≥ 25 stets der Taillenumfang gemessen werden [19]. Es werden zwei Formen unterschieden:

1. Die androide bzw. abdominale oder viszerale Adipositas
2. die gynoide bzw. gluteofemorale Adipositas.

Das Fettverteilungsmuster stellt eine wichtige Determinante für das Gesundheitsrisiko bei übergewichtigen und adipösen Patienten dar und korreliert besonders eng mit kardiovaskulären und metabolischen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus Typ 2 oder Dyslipidämien [20]. Hierfür sind hauptsächlich die hohe Stoffwechselaktivität des Viszeralfettes und die daraus resultierenden Folgen für den Gesamtorganismus verantwortlich.

Die gynoide Form ist durch eine gluteofemorale Fettverteilung charakterisiert. Personen mit dieser Art der Fettverteilung sind weitestgehend vor den verschiedenen Risikofaktoren geschützt.

1.3. Genese der Adipositas

Der eigentliche Ursprung von Übergewicht und Adipositas liegt in einem Missverhältnis zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch. Wird mehr Energie aufgenommen als verbraucht, spricht man von einer „positiven Energiebilanz“. Dies bedeutet, dass die überschüssige Energie in Form von Fett im Körper gespeichert wird. Ursachen, die zu einer Adipositas führen, sind multifaktoriellen Ursprungs. Sowohl genetische als auch sozio-kulturelle und psychosoziale Faktoren spielen eine entscheidende Rolle.

1.3.1. Genetik

Schon im Jahr 1977 zeigte die „National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) Twin Study“, dass genetische Faktoren eine signifikante Rolle in der Entwicklung von Adipositas spielen [21]. Im Jahr 1986 untersuchten Stunkard et al. 1.974 monozygote und 2.097 dizygote Zwillingspaare und stellten eine hohe Korrelation zwischen Gewicht bzw. BMI insbesondere bei den monozygoten Zwillingspaaren fest [22]. In einer dänischen Adoptivstudie zur gleichen Zeit wurde außerdem gezeigt, dass es einen engen Zusammenhang zwischen BMI der Kinder und dem der leiblichen Eltern gab, wohingegen dieser Zusammenhang mit den Adoptiveltern nicht gegeben war [23]. Diese Ergebnisse wurden von zahlreichen späteren Studien bestätigt [24-26].

Erbanlagen sind demnach ein wichtiger Baustein bei der Ursachenforschung zur Adipositas. Als alleinigen Grund können erblich bedingte Faktoren jedoch nur bedingt herangezogen werden, da neuere Studien auch zeigen, dass primär die epigenetischen Aspekte eine wichtige Einflussgröße darstellen.

1.3.2. Lebensbedingungen

Zu den genetischen Faktoren gesellen sich soziokulturelle Dispositionen, die in aller Regel durch ungesunde Lebensstile und Gewohnheiten charakterisiert sind. Dabei stehen besonders zwei Faktoren im Mittelpunkt: Überernährung und Bewegungsmangel.

1.3.2.1. Ernährungsspezifische Aspekte

Fette, Kohlenhydrate und Eiweiße bilden die Grundbestandteile der menschlichen Nahrung und dienen dem Körper als Energielieferanten. Übersteigt die Energieaufnahme die Energieabgabe spricht man von einer „positiven Energiebilanz“ und die überschüssige Energie wird in Form von Fett gespeichert.

Veränderte Ernährungsgewohnheiten, hin zu immer größeren Portionen, höherem Fett- und Zuckergehalt in den Speisen sowie weniger Obst und Gemüse, unterstützen Dysbalancen zwischen Aufnahme und Abgabe von Energie. So zeigte zum Beispiel Pereira et al. in der CARDIA-Studie von 2005, dass die Häufigkeit des Fastfood-Verzehrs direkt mit dem Körpergewicht korreliert [27]. Aus grundlegenden ernährungsphysiologischen Studien ist bekannt, dass vor allem der Zusammenhang zwischen Adipositas und der Zufuhr gesättigter Fettsäuren wie sie in tierischen Fetten vorkommen und kurzkettiger Kohlenhydrate in Form von Zucker, bei der Genese der Adipositas eine wichtige Rolle spielt [28-31]. Außerdem führte das ständige Überangebot und Vorhandensein von Lebensmitteln in Kombination mit einer immer bequemer werdenden Gesellschaft zu diesem großen Anstieg der Adipositasprävalenz in den letzten Jahrzehnten. Aus der Literatur der letzten Jahre wird deutlich, dass man nicht einen einzelnen Nahrungsbaustein oder eine spezifische Verhaltensweise allein für Übergewicht bzw. Adipositas verantwortlich machen kann, es ist daher wichtig, einen multidisziplinären Ansatz zur Prävention anzusteuern [32]. Dazu gehört unter anderem die Aufklärung über Risiken, Umstellung der Ernährung, geregelte Essenszeiten und körperliche Aktivität in jeder Form [33].

1.3.2.2. Bewegungsspezifische Aspekte

In Folge des technologischen und gesellschaftlichen Fortschritts in den letzten Jahren hat sich der Lebensstil der Bevölkerung stark verändert. Durch mangelnde Bewegung, wie beispielsweise der Gebrauch von Autos und Rolltreppen, oder durch zunehmende sitzende Tätigkeiten im Arbeitsalltag, sowie passive Freizeitgestaltung vor Fernseher oder Computer, hat sich der mittlere Energieverbrauch in den letzten 50 Jahren um ca. 500kcal pro Tag verringert [34]. Besonders eindrucksvoll belegt eine Studie von Hu et al. (2003) den Zusam-

menhang zwischen Adipositas und Bewegungsarmut. Es wurde gezeigt, dass pro 2 Stunden längerem Fernsehkonsum am Tag das Adipositasrisiko um 23% steigt, während jede Stunde zügiges Laufen das Risiko um 24% senkt [35]. Slentz et al. (2004) zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Umfang an körperlicher Aktivität und der Gewichtsreduktion bzw. Reduktion von Fettmasse auch ohne Umstellung der Ernährung [36]. Dass ein umgekehrter Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Körperfett besteht, zeigte auch eine Studie von 1996 der „National Institutes of Health“ (NIH) [37]. Da Adipositas durch eine Dysbalance zwischen Energieaufnahme und –abgabe entsteht, wird übereinstimmend argumentiert, dass vermehrte Bewegung und körperliche Aktivität sehr effektive Komponenten darstellen, eine „negative Energiebilanz“ anzusteuern. Aus diesem Grund sollte ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu einer Gewichtsreduktion immer auch eine Erhöhung der körperlichen Aktivität beinhalten.

1.3.3. Krankheitsbedingtes Übergewicht

Als sekundäre Form der Adipositas bezeichnet man die Fettleibigkeit, welche in Folge von bestimmten Erkrankungen auftritt. In der Regel sind dies endokrine Störungen, die zu einer Beeinträchtigung des Stoffwechsels führen. Als Ursache hierfür können beispielsweise das Cushing-Syndrom, ein Wachstumshormonmangel, Hypogonadismus oder eine Hypothyreose, sowie Läsionen im Bereich des Hypothalamus genannt werden.

1.4. Folgeerkrankungen der Adipositas

Zahlreiche Adipositas-assoziierte Begleit- und Folgeerkrankungen wurden durch eine Vielzahl von Studien in den letzten Jahren nachgewiesen. Eine erhöhte Morbidität und Mortalität ist dabei immer eng mit einem erhöhten Körpergewicht bzw. BMI verbunden [5, 11, 38-40]. Zentrale Krankheitsbilder stellen vor allem der Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskuläre Erkrankungen dar [41, 42]. Neben orthopädischen Pathologien, wie Gelenksarthrosen [43, 44] oder chronischen Rückenschmerzen [45], Asthma [46-48], Erkrankungen der Gallenblase [49, 50] oder verschiedenen Arten von Krebs [51-54], ist das metabolische Syndrom ein

weiteres wesentliches Krankheitsbild, das ebenfalls eng mit Adipositas in Verbindung gebracht wird.

1.4.1. Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom beschreibt ein Krankheitsbild mit verschiedenen metabolischen Abnormitäten und ist signifikant mit der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskulären Erkrankungen und einer insgesamt erhöhten Mortalität verbunden. Alarmierend ist vor allem die hohe Prävalenz des metabolischen Syndroms. In einer großen europäischen Studie an 6156 Männern und 5356 Frauen aus dem Jahr 2004 betrug die Prävalenz 16% bei den Männern und 14% bei den Frauen [55]. Amerikanische Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen [56, 57]. Extrem bedenklich ist außerdem, dass nicht nur die Prävalenz unter der erwachsenen Bevölkerung stark zugenommen hat, sondern, dass auch Kinder und Jugendliche stark gefährdet sind [58].

Die Folgen des metabolischen Syndroms äußern sich vor allem in einer gesteigerten Morbidität und Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen [55, 59, 60] und Diabetes mellitus Typ 2 [60-62]. In einer finnischen Studie von Lakka et al. (2002) hatten Versuchsteilnehmer mit einem metabolischen Syndrom ein rund dreifach erhöhtes Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben [63]. Ähnliche Zahlen finden sich auch in der „Botnia-Studie“ (2001) an 4483 Personen. Das Risiko an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben war bei Teilnehmern mit einem metabolischen Syndrom um 81% erhöht im Vergleich zu Teilnehmern ohne metabolisches Syndrom [64]. Auch in der Studie von Sattar et al. (2003) erklärte allein die Präsenz des metabolischen Syndroms ein 1,8-fach höheres kardiovaskuläres Risiko, das Risiko für Diabetes mellitus war um das 3,5-fache erhöht. Waren vier oder fünf Kriterien des metabolischen Syndroms erfüllt, steigerte sich das kardiovaskuläre Risiko um das 3,7-fache, das Diabetes-Risiko sogar um das 24,5-fache [65].

Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden in zahlreichen Studien unterschiedliche Definitionen des metabolischen Syndroms vorgestellt. Im Folgenden werden die heute üblichen und weltweit akzeptierten Definitionen vorgestellt.

Die WHO klassifizierte im Jahr 1998 das metabolische Syndrom und stellte dabei die Insulinresistenz als zentrales Element dar. Demnach müssen neben den obligaten Risikofaktoren des Typ 2 Diabetes, der gestörten Glukosetoleranz und dem erhöhten Nüchternblutzucker mindestens zwei der folgenden Parameter erfüllt werden:

- Taillen-Hüft-Verhältnis > 0,9 (Männer), >0,85 (Frauen) bzw. BMI > 30 kg/m²
- Blutdruck ≥ 140/90 mmHg
- Fettstoffwechselstörungen: Triglyceride > 150mg/dl
oder HDL ≤ 39mg/dl (Männer) bzw. 35 mg/dl (Frauen)

2001 definierte das „National Cholesterol Education Program‘ s Adult Treatment Panel III‘ (ATP III) das metabolische Syndrom auf eine andere Weise. Entsprechend den Kriterien des ATP III ist das metabolische Syndrom durch das Vorhandensein von mindestens drei der in Tabelle 2 aufgeführten Risikokomponenten definiert [66].

International anerkannt ist auch die Definition der „International Diabetes Federation“ (IDF) von 2005. Demnach ist die abdominale Adipositas die *conditio sine qua non*, zusätzlich dazu müssen noch mindestens zwei weitere Risikofaktoren vorhanden sein [67] (s. Tabelle 2).

Tabelle 2 Klassifikation des metabolischen Syndroms nach dem National Cholesterol Education Program‘ s Adult Treatment Panel III und der International Diabetes Federation.

Risikokomponenten	ATP III	IDF
Abdominelle Adipositas (Taillenumfang)	Männer ≥ 102 cm Frauen ≥ 88 cm	Männer ≥ 94 cm Frauen ≥ 80 cm
Erhöhter arterieller Blutdruck	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg
Erhöhter Nüchtern- Blutzuckerspiegel	≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l)	> 100 mg/dl (5,6 mmol/l)
erniedrigte HDL-Cholesterinkonzentration	Männer < 40 mg/d (1,03 mmol/l) Frauen < 50 mg/dl (1,29 mmol/l)	Männer < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) Frauen < 50 mg/dl (1,29 mmol/l)
Erhöhte Triglyceridkonzentration	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l)	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l)

1.4.2. Erhöhter Nüchtern-Blutzuckerspiegel: Insulinresistenz –Diabetes mellitus Typ 2

Die „American Diabetes Association“ (ADA) definiert einen Nüchtern-Blutzuckerspiegel als normal bei Werten <100 mg/dl ($5,6$ mmol/l) und eine normale Glukosetoleranz (Messung zwei Stunden nach einem oralen Glukosetoleranztest, oGTT), bei Werten <140 mg/dl ($7,8$ mmol/l) [68]. Übersteigt die Blutzuckerkonzentration zum Zeitpunkt der Messung diese Normwerte, spricht man von einer abnormen Nüchternglukose (IFG, impaired fasting glucose) und im anderen Fall von einer gestörten Glukosetoleranz (IGT, impaired glucose tolerance). Sowohl IFG als auch IGT können als Vorstufen von einem Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden, weshalb sie in der Literatur auch als Prädiabetes bezeichnet werden [68, 69].

Die Insulinresistenz der insulinabhängigen Gewebe wie Muskulatur, Leber und Fettgewebe ist von wesentlicher Bedeutung in der Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2. Primär die viszerale Form der Adipositas geht mit einer solchen Insulinresistenz einher. Aufgrund großer viszeraler Fettdepots kommt es durch eine erhöhte Lipolyseaktivität zu einem Anstieg an freien Fettsäuren und in Folge dessen nimmt die Insulinsensitivität von Muskeln und Leber ab [70, 71]. Die Insulinsensitivität nimmt weiterhin durch die gesteigerte endokrine Dysfunktion des Fettgewebes mit Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-6 (IL-6) oder Tumornekrosefaktor- α ab (s.Kapitel „Hypertonie“).

Durch ihre Beteiligung am Glukose- und Lipidmetabolismus kommt den Adipozyten große Bedeutung in der Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels zu. Als Folge einer Hyperglykämie, kann ein Diabetes mellitus Typ 2 zu einer Hyperinsulinämie führen, da zur Aufrechterhaltung eines normalen Blutzuckerspiegels immer höhere Insulinspiegel notwendig sind. Dementsprechend kann ein Diabetes mellitus Typ 2 eine „entgleiste“ metabolische Funktion des Fettgewebes, gekennzeichnet durch Hyperglykämie bzw. Hyperlipidämie, darstellen. Hyperglykämie bzw. Hyperlipidämie sind charakteristische Merkmale des metabolischen Syndroms.

1.4.3. Kardiovaskuläre Erkrankungen

Der Begriff kardiovaskuläre Erkrankungen umfasst im weitesten Sinne alle Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und gilt heutzutage als einer der häufigsten Gründe für Morbidität und Mortalität innerhalb der Gesellschaft. Personen mit einem viszeralen Fettverteilungsmuster sind einem deutlich größeren Risiko ausgesetzt, an Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Schlaganfall, koronarer Herzkrankheit oder anderen kardiovaskulären Störungen zu erkranken [6]. Tragende Rollen scheinen dabei die Dyslipidämien, die gesteigerte endokrine Dysfunktion des Fettgewebes sowie die arterielle Hypertonie zu spielen.

1.4.4. Dyslipidämien

Dyslipidämie bei Adipositas ist charakterisiert durch erhöhte Spiegel von VLDL (Very Low Density Lipoproteins), sd-LDL (small-dense Low Density Lipoproteins), Gesamtcholesterin und den Triglyceriden. Der Spiegel an HDL (High Density Lipoproteins) ist dagegen erniedrigt [72-75]. Vor allem die Hypertriglyceridämie kann als Hauptursache für weitere Störungen im Lipidstoffwechsel gesehen werden. Einerseits kommt es dadurch zu einer Anhäufung von Triglyceriden in der Leber, wodurch diese vermehrt VLDL synthetisiert. Andererseits führt eine Hypertriglyceridämie über verschiedene Wege zu einer verminderten HDL-Konzentration und zu einem Anstieg der sd-LDL Konzentration [74, 76, 77]. Fettstoffwechselstörungen im Rahmen einer Adipositas stehen in enger Beziehung zu der Entstehung der Atherosklerose [72, 74, 78]. Vor allem bei Personen mit viszeralem Fettverteilungsmuster ist eine erhöhte LDL-Konzentration, einhergehend mit einem erniedrigtem HDL-Spiegel, bekannt als hoher Risikofaktor für koronare Herzerkrankungen (KHK) [6].

1.4.5. Gesteigerte endokrine Dysfunktion des Fettgewebes

Das Fettgewebe gilt als größtes endokrines Organ unseres Körpers, da es eine große Zahl an Adipocytokinen freisetzt. Unter anderem sind diese die proinflammatorisch wirkenden Zytokine Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und das Interleukin-6 (IL-6), welche bei Adipositas im Fettgewebe überexprimiert werden. TNF- α korreliert dabei besonders eng mit der Ge-

samtkörperfettmasse, IL-6 dagegen mit der Menge viszeralen Fettgewebes [79]. Der Stoffwechsel wird durch diese Zytokine negativ beeinflusst, indem einerseits die Insulinsensitivität gesenkt wird und zum anderen die Leber zur Ausschüttung von akute-Phase Proteinen stimuliert wird [80, 81]. Zu diesen zählt das C-reaktive Protein (CRP), welches neben IL-6 und TNF- α eine zentrale Rolle in der Entstehung von endothelialen Dysfunktionen spielt [82, 83]. Durch ihre proinflammatorische Wirkung werden u.a. vermehrt Adäsionsmoleküle gebildet, die endotheliale Permeabilität und Adhäsivität nimmt zu und Leukozyten werden vermehrt durch Chemokine angezogen. Durch diese proatherosklerotischen Prozesse begünstigt die Endotheldysfunktion entscheidend die Pathophysiologie der Atherosklerose [84-86].

1.4.6. Hypertonie

In der Literatur wird immer wieder darauf hingewiesen, dass neben den klassischen Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht etc.) das Übergewicht und die Adipositas als unabhängige Kenngrößen in die Risikobeurteilung bei der Entstehung von Hypertonie zu betrachten sind [87, 88]. Bei einem Großteil der Hypertoniepatienten liegt Übergewichtigkeit oder Adipositas vor, wobei die Form der Adipositas entscheidend ist. So liegen die höchsten Blutdruckwerte bei Patienten mit einer abdominalen, viszeralen Fettverteilung vor [89]. Stamler et al. (1978) zeigten, dass die Prävalenzrate bei übergewichtigen Personen um 50-300% höher war, als bei normalgewichtigen Individuen [90]. Kovarianz ist hier natürlich die eingeschränkte Möglichkeit adipöser Patienten für körperliche Aktivität (s. Kapitel: „Risikofaktor: Hypertonie“)

1.5. Therapie von Übergewicht und Adipositas

In den Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft von 2007 sind folgende Indikationen zur Therapie von Übergewicht und Adipositas angegeben [91]:

- BMI \geq 30
- Übergewicht mit einem BMI zwischen 25 und 29,9 und gleichzeitiges Vorliegen

- übergewichtsbedingter Gesundheitsstörungen (z.B. Hypertonie, Diabetes mellitus Typ-II)
- eines abdominalen Fettverteilungsmusters
- von Erkrankungen, die durch Übergewicht verschlimmert werden
- eines hohen psychosozialen Leidensdrucks

Folgende Therapieziele sind angegeben:

- Langfristige Senkung des Körpergewichts
- Verbesserung Adipositas-assoziiierter Risikofaktoren und Krankheiten
- Verbesserung des Gesundheitsverhaltens (energieadäquate Ernährung, regelmäßige Bewegung)
- Reduktion von Arbeitsunfähigkeit und vorzeitiger Berentung
- Stärkung der Selbstmanagementfähigkeit und Stressverarbeitung
- Steigerung der Lebensqualität

Diese Ziele können jedoch nur erreicht werden, wenn ausreichende Motivation und Kooperation von Seiten des Patienten besteht. Es sollte auf einen multimodalen Ansatz geachtet werden, der eine Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie umfasst. Dieser Ansatz stellt das Basisprogramm dar und kann gegebenenfalls durch medikamentöse oder chirurgische Therapien ergänzt werden.

1.6. Leistungsphysiologie

1.6.1. Energiemetabolismus / -bereitstellung

Die Energie für alle körperlichen Aktivitäten nimmt der menschliche Körper vorzugsweise über die Makronährstoffe Fett, Kohlenhydrate und Eiweiß in Form von chemischer Energie auf. Diese chemische Energie wird in der Muskelzelle unter Resynthese der energiereichen Verbindung Adenosin-Triphosphat (ATP) in mechanische Energie umgewandelt. Die Energiebereitstellung durch die Resynthese energiereicher Substrate kann je nach gegebenen Umständen auf zwei unterschiedlichen Wegen erfolgen:

1. Auf dem aeroben Weg, bei ausreichend vorhandenem Sauerstoff
2. Auf dem anaeroben Weg, wenn nicht genügend Sauerstoff zur Verfügung steht

1.6.1.1. Aerobe Energiegewinnung in den Mitochondrien

Diese Form der Energiebereitstellung erfolgt im Mitochondrium wenn ausreichend Sauerstoff vorhanden ist, so dass der Sauerstoffbedarf der Muskelzelle durch die Steigerung der kardiorespiratorischen Kapazitäten gedeckt werden kann. Bei sehr niedrigen Belastungen, die unter 50-60% der maximalen oxydativen Kapazität (VO_{2Peak}) liegen, spielt die Energiegewinnung durch Fettutilisation die entscheidende Rolle. Die aerobe Verstoffwechslung der Kohlenhydrate hat einen zunehmenden Einfluss, wenn die relative Belastungsintensität auf über 50-60% der VO_{2Peak} anwächst. Diese Zunahme der Kohlenhydratverbrennung ist notwendig, um den muskulären Energiebedarf zu decken.

Der aerobe Abbau der Glukose und der Fettsäuren geschieht grundsätzlich auf ähnliche Art und Weise. Zunächst werden die Fettsäuren innerhalb der Mitochondrien und die Glukose außerhalb der Mitochondrien durch die β -Oxidation bzw. Glykolyse in aktivierte Essigsäure (Acetyl-CoA) zerlegt. Der weitere Abbau des Acetyl-CoA erfolgt im Zitronensäurezyklus, welcher im Matrixraum der Mitochondrien abläuft. In einer Vielzahl von einzelnen Reaktionsschritten wird ein Molekül aktivierte Essigsäure schließlich in zwei CO_2 -Moleküle und vier Paare Wasserstoff ($4 H_2$) zerlegt. Das entstandene CO_2 gelangt aus dem Mitochondrium durch die Zelle in die Blutbahn, wird zur Lunge zurücktransportiert und abgeatmet. Die Wasserstoffatome gelangen mit Hilfe der Co-Enzyme NAD und FAD zum nächsten Enzymsystem, der Atmungskette. Hier übertragen die reduzierten Co-Enzyme ihre Elektronen in komplexen Reaktionsschritten auf Sauerstoff, so dass H_2O entsteht. Diese Reaktionsschritte, welche im Intermembranraum der Mitochondrien ablaufen, setzen Energie frei, die in der Atmungskette zur Phosphorylierung von ADP zu ATP genutzt wird.

Der Sauerstoff ist in diesem Fall unabdingbar, da er zur Aufnahme der Wasserstoffatompaa-re zur Verfügung stehen muss. Ohne diesen Sauerstoff würden die Atmungskette und schließlich auch der Zitronensäurezyklus zum Erliegen kommen, da die Co-Enzyme NAD und FAD den Wasserstoff nicht mehr abgeben könnten.

1.6.1.2. Anaerobe Energiegewinnung im Sarkoplasma

Diese Form der Energiebereitstellung erfolgt im Sarkoplasma, wenn der Körper den Sauerstoffbedarf der Muskelzellen nicht mehr durch Steigerung des Herzminutenvolumens und vermehrte Sauerstoffaufnahme aufrecht erhalten kann.

Bei maximaler Belastungsintensität erfolgt die Energiegewinnung zunächst durch das intrazellulär gespeicherte ATP. Sehr schnell jedoch erfolgt die ATP-Resynthese durch Übertragung von Phosphatgruppen des Kreatinphosphats auf ADP.

Bei weiterer Belastung dominiert der anaerob-laktazide Energiegewinnungsweg. Dabei werden Kohlenhydrate über zahlreiche Zwischenschritte in der anaeroben Glykolyse zu Pyruvat und schließlich zu Laktat und H^+ abgebaut. Pyruvat wird dabei durch die Aufnahme von H_2 zu Laktat reduziert, während gleichzeitig $NADH_2$ zu NAD^+ oxidiert wird. Dadurch wird sichergestellt, dass die Glykolyse und damit der Abbau der Kohlenhydrate reibungslos vollzogen werden kann.

Die Anhäufung von Laktat in der Muskelzelle bewirkt eine Abnahme der zytosolischen H^+ -Pufferung und der pH-Wert sinkt innerhalb der Zelle. Durch die Senkung des pH-Wertes „verlieren“ die hochsensiblen Enzyme der Glykolyse allmählich ihre Reaktionsfähigkeit. Als Folge wird kein ATP mehr resynthetisiert und die Muskelzelle muss ihre Arbeit einstellen.

1.6.2. Körperliche Aktivität und Leistungsfähigkeit

Die Basisgrundlage jeder körperlichen Aktivität und körperlichen Leistungsfähigkeit ist die Energiebereitstellung durch aerobe und anaerobe Prozesse. Der menschliche Organismus stellt dabei sicher, dass bei gegebener Beanspruchungsform die richtige Menge an Energie zur richtigen Zeit bereit gestellt wird. Gerade im Hinblick auf die beschriebenen Risikofaktoren Bewegungsmangel und fehlende kardiorespiratorische Fitness wird in der Literatur immer wieder der Zusammenhang zwischen Energiemetabolismus und körperlicher Aktivität (physical activity) diskutiert. Gerade bei Personen mit erhöhtem Risikoprofil scheint dieser Zusammenhang besondere Bedeutung zu gewinnen.

Körperliche Aktivität bezieht sich dabei auf jede körperliche Bewegung, die durch die Skelettmuskulatur induziert wird und damit eine metabolische Funktion im Sinne eines Energie-

verbrauchs zur Folge hat. Dementsprechend gehören dazu sämtliche Alltagsaktivitäten und Bewegungen wie Treppensteigen, Laufen oder Fahrradfahren. Zu unterscheiden ist davon der Begriff Sport oder Training (exercise), da damit körperliche Aktivitäten im Sinne von geplanten, strukturierten und wiederholten Bewegungen zur zweckmäßigen Leistungssteigerung, beschrieben werden [92]. Im Gegensatz zur körperlichen Aktivität, welche als Überbegriff für alle menschlichen Bewegungsformen angesehen werden kann, beschreibt die körperliche Fitness oder körperliche Leistungsfähigkeit eine Reihe von Eigenschaften, die eine Person durch intensivere Bewegungen erzielt bzw. erreicht hat. Unter dem Begriff der körperlichen Leistungsfähigkeit versteht man also die größtmögliche Leistung bei einer bestimmten Beanspruchungsform [93]. Die körperliche Leistungsfähigkeit wird dabei in erster Linie von der kardiorespiratorischen Fitness bestimmt. Sie beschreibt die Fähigkeit des Kreislauf- und respiratorischen Systems, die beanspruchte Muskulatur mit ausreichend Sauerstoff zu versorgen. Wichtige Metaanalysen bestätigen seit Jahren die zentrale Rolle der körperlichen Fitness in der Gesundheitsprävention, der Morbidität und Mortalität von z.B. kardiovaskulären Erkrankungen [40, 94-96]. Die aktuelle Leistungsfähigkeit ist dabei abhängig von physischen, psychischen und sozialen Gegebenheiten wie Trainingszustand, Körperkonstitution, Alter oder genetischen Faktoren. Hinzu kommen äußere Einflüsse wie Umweltfaktoren und gegebene Rahmenbedingungen. Zwischen körperlicher Aktivität und Leistungsfähigkeit besteht dann ein positiver Zusammenhang, wenn Intensität, Dauer und Umfang der Bewegungsformen gesteigert werden [92, 94].

1.6.3. Quantifizierung der körperlichen Aktivität

Der Energieverbrauch bei körperlicher Aktivität wird mit Hilfe des metabolischen Äquivalents (MET) angegeben. 1 MET entspricht dem Umsatz von 3,5 ml Sauerstoff pro Kilogramm Körpergewicht und Minute, dies entspricht annähernd dem Ruheenergieumsatz [97]. Ausgehend von diesem Referenzwert können unterschiedliche körperliche Aktivitäten hinsichtlich ihres Energieverbrauchs quasi als Vielfaches des individuellen Energieumsatzes verglichen werden. Von leichten körperlichen Aktivitäten spricht man bei einer relativen Sauerstoffaufnahme bis 3 MET, von moderaten körperlichen Aktivitäten bei 3-6 MET, oberhalb von 6 MET von schwerer körperlicher Aktivität [39]. Als aussagekräftiges Kriterium

der individuellen Leistungsfähigkeit - insbesondere der Ausdauerleistungsfähigkeit - dient die auf das Körpergewicht normierte maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2Peak}).

1.6.4. Maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2Peak}) und Ausbelastung

Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2Peak}) ist eine Standardmessgröße der aeroben Leistungsfähigkeit bzw. kardiorespiratorischen Fitness und beschreibt die maximale Menge Sauerstoff, die bei schwerer körperlicher Arbeit aufgenommen werden kann. Neben der absoluten VO_{2Peak} (l/min) ist vor allem die relative maximale Sauerstoffaufnahme bezogen auf das Körpergewicht von großer Bedeutung. Diese beträgt im Mittel bei Männern 40-45 ml/kg KG/min und bei Frauen 35-40 ml/kg KG/min [97]. Um unterschiedliche Patientengruppen hinsichtlich relativer Belastungsintensitäten vergleichen zu können, ist es wichtig, dass die Patienten während der Belastungsuntersuchung tatsächlich ausbelastet werden. Hierfür gelten folgende objektive Kriterien [98]:

- maximale Sauerstoffaufnahme mit „levelling off“
- maximaler respiratorischer Quotient $> 1,1$
- maximales Atemäquivalent > 30
- Nichtanstieg des Sauerstoffpuls trotz Steigerung der Belastung

Diese Ausbelastungskriterien können von Personen mit bestimmten Beschwerden und Komorbiditäten häufig nicht während einer Belastungsuntersuchung erreicht werden. Gerade bei morbid adipösen Personen führen orthopädische Beschwerden häufig zum Abbruch der Belastung, obwohl aus kardiorespiratorischer und muskulärer Sicht höhere Belastungsintensitäten möglich gewesen wären. Desweiteren muss berücksichtigt werden, dass die kardiorespiratorische Fitness bei morbid adipösen Patienten, sofern sie relativ zum Körpergewicht bestimmt ist, deutlich durch die Fettmasse beeinflusst wird, da diese während der Belastung nicht zur Sauerstoffaufnahme beiträgt. Trotzdem beschreibt ein Großteil der bisher veröffentlichten Studien die kardiorespiratorische Fitness von adipösen Patienten, anhand der relativ auf das Körpergewicht bezogenen Sauerstoffaufnahme [99-101]. Als Folge wird die VO_{2Peak} deutlich häufiger nicht erreicht als bei nicht-adipösen Personen. Es ist daher sinnvoll, die kardiorespiratorische Fitness derartiger Patientengruppen hinsichtlich definierter

submaximaler Belastungsstufen, wie die ventilatorisch anaerobe Schwelle (AT), die aerobe Schwelle (LT) oder der anaeroben Schwelle (IAS) zu beurteilen [102, 103].

1.7. Körperliche Aktivität und Fitness vs. Morbidität und Mortalität

Die körperliche Leistungsfähigkeit wird entscheidend über das Ausmaß der körperlichen Aktivität einer Person definiert. Auch wenn die Leistungszunahme abhängig von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen ist, steigt mit Zunahme der körperlichen Aktivität in aller Regel auch die individuelle körperliche Leistungsfähigkeit [94].

Innerhalb der letzten Jahrzehnte wurde in einer Vielzahl von Studien der Nachweis erbracht, dass ein starker und reziproker Zusammenhang zwischen Fitnesszustand und kardiovaskulärer- bzw. Gesamtmortalität besteht [9, 94, 95, 104, 105]. Vor dem Hintergrund der steigenden Prävalenz von Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonie oder des metabolischen Syndroms, scheint der gesundheitsfördernde und präventive Einfluss von körperlicher Aktivität und Leistungsfähigkeit von eminenter Bedeutung für die Gesundheit der Gesellschaft zu sein.

1.7.1. Körperliche Aktivität, Fitness und Mortalität

Körperliche Inaktivität und insuffiziente kardiorespiratorische Fitness stehen in hohem Maße mit erhöhter Morbidität und Allgemeinmortalität in Verbindung. Dies lässt sich sowohl bei gesunden als auch bei Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen beobachten. Auch nach Adjustieren von intermittierenden Kovarianten wie Alter, Geschlecht oder ethnischer Herkunft bleibt dieser Zusammenhang bestehen [95, 106-110].

Myers et al. (2002) kamen zu dem Ergebnis, dass die körperliche Leistungsfähigkeit als stärkerer Prädiktor für Mortalität als jeder andere Risikofaktor (z.B. Hypertonie, Rauchen oder Diabetes mellitus) für kardiovaskuläre Erkrankungen zu sehen ist [95]. Personen, die Höchstwerte bei einem Laufbandtest erzielten (> 8 METs), hatten ein annähernd halb so großes Mortalitätsrisiko wie Versuchsteilnehmer, die schlechte Fitnesswerte (< 5 METs) erreichten (Abb. 1). Dabei ging jede Zunahme um 1 MET mit einer 12% größeren Überlebens-

chance einher [95]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Blair et al. (1995) die bei aufeinanderfolgenden Untersuchung an fast 10.000 Männern ein um 7,9% erniedrigtes Mortalitätsrisiko pro Steigerung um eine Minute während des Laufbandtests beobachteten [104]. In einer tiefer greifenden Studie (1996) analysierte er die Veränderung des relativen Risikos (RR) für kardiovaskuläre- und Gesamtmortalität innerhalb verschiedener Fitnesskategorien. Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen war eine geringe Fitness ein starker, unabhängiger Prädiktor für Mortalität (RR 1,52; RR 2,1). Bezogen auf die verschiedenen Fitnesskategorien nahm das relative Risiko von der untersten Fitnesskategorie, über die mittlere, bis hin zu der obersten Fitnesskategorie stetig ab. Desweiteren hatten Personen mit einer hohen Fitness, aber zusätzlichen Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Rauchen oder erhöhten Cholesterolverwerten, ein geringeres Mortalitätsrisiko als Personen mit schlechter Fitness und keinen weiteren Risikofaktoren [111]. Durch weitere Studien konnte verifiziert werden, dass fitte Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren ähnliche Risikoprofile wie unfitte Personen ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren aufzeigen [96, 108]. Diese Befunde legen den Schluss nahe, dass durch vermehrte körperliche Bewegung und daraus resultierend einer guten Fitness die negativen Einflüsse von bestimmten Risikofaktoren, wie Adipositas, Hypertonie, Dyslipidämien oder verminderter Insulinsensitivität, umkehrbar bzw. relativierbar sind.

Bei Berry et al. (2011) gingen höhere Fitnesslevel in jeder Altersgruppe mit signifikant weniger Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen einher [96]. Das größte kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko hatten Personen mit geringer Fitness und einem hohen Level an Risikofaktoren bei Untersuchungsbeginn. Im Gegensatz dazu war das Mortalitätsrisiko bei Personen mit guter Fitness und wenigen Risikofaktoren am geringsten.

Immer wieder werden Leitlinien und Empfehlungen für Dauer, Intensität und Art der körperlichen Bewegungen von verschiedenen Institutionen veröffentlicht. War man sich in den 1970 und 1980iger Jahren noch einig, dass hauptsächlich starke körperliche Anstrengungen zu einer verbesserten Gesundheit beitragen, vertrat man in den 1990iger Jahren vermehrt die Auffassung, dass sich auch moderate körperliche Anstrengungen durchaus positiv auf die Gesundheit des Körpers auswirken. Heutzutage wird ein Programm favorisiert, welches sowohl hohe als auch moderate körperliche Belastung beinhaltet [39]. In einer Studie von Leitzmann et al. (2007) hatten Personen, welche die Empfehlungen für moderate körperliche Aktivität erfüllten (mind. 30 min. an den meisten Tagen der Woche), ein um 27% erniedrigtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu inaktiven Personen. Bei denjenigen, welche die Vorga-

be für hohe körperlicher Aktivität erfüllten (mind. 20 min, drei Tage die Woche), wurde ein um 32% erniedrigtes Risiko festgestellt. Wurde der Umfang für beide Empfehlungen erreicht, sank das Mortalitätsrisiko auf bis zu 50% im Vergleich zu inaktiven Versuchsteilnehmern [112].

Allgemein gilt der Grundsatz, dass „jede körperliche Aktivität besser ist als keine Aktivität“ [39]. Dies zeigt sich besonders darin, dass der größte Gesundheitsnutzen von vermehrter körperlicher Aktivität bei den am wenigsten fitten Personen anzutreffen ist [39, 95]. Schon kleinste Zunahmen zeigen in den Anfangsphasen deutlich positive Folgen für die Gesundheit.

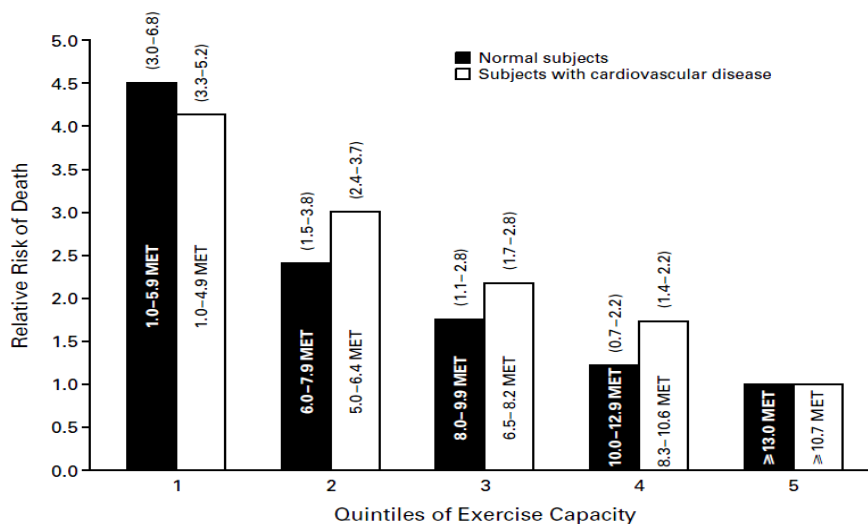


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und Mortalitätsrisiko bei Personen mit bzw. ohne kardiorespiratorische Erkrankungen. Eine höhere körperliche Leistungsfähigkeit bzw. höhere Werte (METs) bei einem Laufbandtest gehen mit einer deutlichen Senkung des Mortalitätsrisikos einher. Dieser Zusammenhang kann auch für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen festgestellt werden (Myers et al. (2002))[95].

1.7.2. Risikofaktoren: Körperliche Aktivität und kardiorespiratorische Fitness

1.7.2.1. Risikofaktor: Adipositas

Es besteht die weitverbreitete Meinung, dass Adipositas eng mit einer geringen Leistungsfähigkeit vergesellschaftet ist und adipöse Patienten in ihrem Alltag und ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt sind [113, 114]. Studien, welche die Leistungsfähigkeit dieser Patienten bezogen auf das relative Körpergewicht untersuchten, zeigen, dass diese eine geringere kardiorespiratorische Fitness aufweisen, als nicht-adipöse Personen [99, 115]. Unter der Vo-

raussetzung, dass Adipositas die chronische Manifestation einer gestörten Energiebilanz darstellt, sollte auch die Forderung nach kalorischem Mehrverbrauch diese Bilanz beeinflussen und ein positives Resultat am Krankheitsbild der Adipositas nach sich ziehen.

Carnethon et al. zeigten, dass eine geringe Fitness sowohl bei Jugendlichen als auch bei Erwachsenen in allen Altersgruppen mit einer erhöhten Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert ist [116]. Jugendliche und Erwachsene mit geringer Fitness waren 2-4mal so häufig übergewichtig oder adipös wie fittere Versuchsteilnehmer und hatten einen signifikant höheren BMI und Taillenumfang.

Ab einem bestimmten Maß des Taillenumfangs und des viszeralen Fettgewebes waren individuell hohe kardiorespiratorische Fitnesslevel mit einer erheblichen Verringerung von metabolischen Risikofaktoren verbunden, wie Lee et al. (2005) in einer Studie zeigen konnten [117]. Das Risiko, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln, war bei Personen in der untersten Fitnesskategorie 1,8mal so groß, verglichen mit Personen in der höchsten Fitnesskategorie [117].

Körperliche Aktivität und körperliche Fitness sind wichtige Komponenten in der Behandlung und Bekämpfung von Adipositas, da viele metabolische Risikofaktoren, unabhängig von Gewichtsreduktionen, verbessert werden können [118, 119]. Folglich ist der gesundheitliche Nutzen von körperlicher Mehraktivität bei Risikogruppen wie übergewichtigen oder adipösen Personen sehr groß, da schon kleine Fortschritte deutliche, positive Folgen für die Gesundheit haben [39].

1.7.2.2. Risikofaktor: Diabetes mellitus Typ 2

Die Faktoren Übergewicht bzw. Adipositas und eine mangelhafte kardiorespiratorische Fitness spielen neben genetischen Prädispositionen und ungesunden Lebensumständen eine bestimmende Rolle in der Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 [120, 121]. So konnten mehrere Studien nachweisen, dass vermehrte Bewegung, Gewichtsreduktion und damit eine gesündere Lebensweise auch das Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, deutlich senkt [122-124]. Durch regelmäßiges körperliches Training wird die Insulinsensitivität auch im Ruhezustand deutlich verbessert [125, 126]. Die durch vermehrte körperliche Aktivität verbesserte Insulinsensitivität ist auch bei gesunden Personen zu beobachten, spielt jedoch

hauptsächlich bei Diabetespatienten, deren Insulinsensitivität im Ruhezustand erniedrigt ist eine wichtige Rolle.

Lee et al. (2009) zeigten im Rahmen einer Untersuchung an über 14000 Männern, dass eine geringe kardiorespiratorische Fitness das Risiko für Diabetes mellitus im selben Maß wie Adipositas erhöht [127]. Andere Studien kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass obwohl Adipositas und auch eine geringe Fitness als unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung eines Diabetes mellitus gelten, der Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und Diabetes mellitus stärker war [123, 124]. Der Schweregrad des Übergewichts ist dabei ein entscheidender Faktor, je höher der BMI, desto höher ist auch das Risiko an Diabetes mellitus zu erkranken [128]. So haben Personen mit einem BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ein 20mal höheres Erkrankungsrisiko als normalgewichtige Personen mit einem BMI von 18,5 – 24,9 kg/m^2 [129].

Den Einfluss von Ernährung und körperlicher Aktivität auf das Diabetesrisiko zeigt auch eine Untersuchung von Pan et al. (1997) an 577 Personen mit einer gestörten Glukosetoleranz (IGT). Dafür wurden die Versuchsteilnehmer in eine Ernährungsgruppe, eine Trainingsgruppe und eine Kontrollgruppe eingeteilt. Bei der Nachuntersuchung 6 Jahre später, betrug die Diabetesinzidenz für die Kontrollgruppe 67,7%, in der Ernährungsgruppe und der Trainingsgruppe dagegen nur 43,8% bzw. 41,1% [130]. Dies zeigt, dass Ernährung und Fitness einen signifikanten und unabhängigen Einfluss auf das Diabetesrisiko haben.

1.7.2.3. Risikofaktor: Dyslipidämie

Körperliche Aktivität und Blutfettwerte stehen in engem Zusammenhang. Besonders das HDL-Cholesterol und die Triglyceride stehen in enger Beziehung mit dem Umfang des körperlichen Trainings. So konnte nachgewiesen werden, dass eine verbesserte Fitness den HDL-Spiegel signifikant erhöht, den Triglyceridwert dagegen senkt [131-133]. Im Gegensatz dazu ist die Auswirkung von körperlicher Aktivität auf den LDL-Spiegel im Blut nur sehr gering. Der positive Effekt war umso größer, je schlechter die Ausgangswerte waren, d.h. je niedriger der HDL-Wert bzw. je höher der Triglycerid-Wert zu Beginn der Untersuchung war. HDL- und Triglycerid-Wert stehen demnach in einer umgekehrten Beziehung zueinander und assoziieren eng mit körperlicher Aktivität und Fitness.

Kraus et al. (2002) untersuchten an 111 inaktiven, übergewichtigen Personen mit Dyslipidämien den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Veränderung der Lipidkonzentrationen. Alle Versuchsgruppen verbesserten, auch ohne signifikanten Gewichtsverlust, durch vermehrte körperliche Aktivität die Serum-Lipidkonzentrationen [134]. Der Umfang der sportlichen Aktivitäten spielt dabei die größte Rolle, wohingegen die Intensität nur einen sehr geringen Einfluss auf die Verbesserung ausübt [134-136]. Ein Kalorienverbrauch von mindestens 1200-2200 kcal pro Woche sollte dabei angestrebt werden, um einen positiven Effekt zu erreichen [137].

1.7.2.4. Risikofaktor: gesteigerte endokrine Dysfunktion des Fettgewebes

In einer Studie von Kullo et al. aus dem Jahr 2007 wurde der umgekehrte Zusammenhang zwischen kardiorespiratorischer Fitness (VO_{2Peak}) und Entzündungsmarkern wie IL-6, CRP und Fibrinogen festgestellt. Höhere Blutwerte von IL-6, CRP und Fibrinogen assoziierten dabei unabhängig mit niedrigeren VO_{2Peak} -Werten, auch nach Adjustieren von Alter, BMI, körperlicher Aktivität und anderen potentiell intermittierenden Faktoren [138].

Bei einer Studie von Mora et al. (2006) an 27.153 Frauen waren eine geringe Fitness und hohe BMI-Werte signifikant und unabhängig mit schlechteren Werten für nahezu alle Entzündungsmarker verbunden. Dabei hatte der BMI einen gering höheren Einfluss auf die Entzündungsmarker als die Inaktivität [139].

Der CRP-Wert korreliert stark mit dem BMI, der Insulinresistenz und der kardiorespiratorischen Fitness. Mit steigendem BMI steigt auch der CRP-Level im Blut und damit die Insulinresistenz [81, 140-142]. Church et al. (2002) zeigten in ihrer Studie an 722 Männern, dass ein umgekehrter Zusammenhang, unabhängig vom Körperfettanteil und Fettverteilung, zwischen kardiorespiratorischer Fitness und dem CRP-Werten besteht. Bei den übergewichtigen und adipösen Versuchsteilnehmern waren die CRP-Werte der Teilnehmer in der untersten Fitnesskategorie signifikant höher als bei fitteren Teilnehmern [143].

Auch wenn in allen Einzelbetrachtungen klare Indizien vorliegen, dass vermehrte körperliche Aktivität und eine verbesserte Fitness zu einem verbesserten klinischen Bild führen, können diese im Hinblick auf klinische und physiologische Gesichtspunkte nicht getrennt voneinander betrachtet werden.

1.7.2.5. Risikofaktor: Hypertonie

Körperlicher Aktivität und damit der Fitness kommt große Bedeutung bei der Entstehung von Hypertonie zu. Man geht heute davon aus, dass körperliche Inaktivität für 5-13% aller Hypertonien verantwortlich ist [144].

In einer Studie von Paffenbarger et al. (1991) waren steigende BMI-Werte und Inaktivität mit einem deutlich erhöhten Hypertonierisiko verbunden [145]. Auch Hu et al. (2004) untersuchten, wie sich körperliche Aktivität auf das Hypertonie-Risiko auswirkt. Erhöhte körperliche Aktivität war dabei mit einem deutlich niedrigeren Hypertonie-Risiko assoziiert, wenngleich Übergewicht immer mit einem erhöhten Blutdruck, unabhängig vom Fitnesslevel, korrelierte [88]. In einer Studie von Borhani et al. (1996) war Gewichtsverlust durch vermehrte körperliche Bewegung und geringerer Kalorienzufuhr ein signifikanter Prädiktor für die Senkung des Blutdrucks [146].

Außerdem gibt es einen kurzzeitigen Effekt, den Blutdruck durch körperliche Aktivität zu senken. Durch die sogenannte „post-exercise hypotension“ kommt es nach körperlicher Aktivität zu einer signifikanten Abnahme des Blutdrucks [147]. Durch diesen Effekt kann durch regelmäßige Wiederholung der körperlichen Aktivität der Blutdruck dauerhaft gesenkt werden.

Regelmäßige körperliche Aktivität kann sich demnach positiv auf die Entwicklung einer Hypertonie, vor allem auch bei prädisponierten Personen, ausüben.

1.8. Ziele der Arbeit

Die Beziehung zwischen Adipositas und kardiorespiratorischer Fitness wurde in den letzten Jahrzehnten umfangreich untersucht und differenziert analysiert. Alle Originalarbeiten und Metaanalysen dokumentieren übereinstimmend, dass die körperliche Fitness als eigenständiger Faktor die Prävalenz von Morbidität und Mortalität beeinflusst. Damit ist die kardiorespiratorische Fitness neben der Adipositas und den bekannten endokrinologischen Risikofaktoren eine entscheidende Kovariante in der Bewertung von Mortalität und Morbidität [39, 40, 95, 96]. In zahlreichen interventionellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem metabolischen Syndrom eine gesteigerte körperliche Aktivität, im Zusammenhang mit vermehrter körperlicher Bewegung, die negativen Risikobewertungen bei Übergewicht und teilweise bei Adipositas deutlich verbessern, teilweise sogar kompensieren können.

Ob diese Zusammenhänge auch bei Personen mit extremer bzw. morbid Adipositas gelten, ist in der Literatur nicht ausreichend diskutiert. Die überwiegende Zahl von Original- bzw. Metaanalysen befasst sich entweder pauschal mit „Adipositas“ (z.B. BMI > 30) [39, 148] oder mit Personengruppen aus Perzentilbereichen (z.B. > 90% Median) [149, 150] auf der Basis vorgegebener, relativ kleiner Personenstichproben. Bislang liegen noch keine Untersuchungen vor, in denen der spezifische Zusammenhang von kardiorespiratorischer Fitness, BMI und endokrinologischen Risikofaktoren bei morbid adipösen Patienten vergleichend und differenziert untersucht wurde.

Das zentrale Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, in einer Kohorte morbid adipöser Patientinnen den Zusammenhang zwischen kardiorespiratorischer Fitness, dem metabolen Risiko und dem Körpergewicht bzw. BMI zu analysieren.

Im Einzelnen ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Besitzen morbid adipöse Frauen eine limitierte kardiorespiratorische Fitness?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem BMI bei morbid adipöse Frauen und der Ausprägung der klinisch relevanten metabolen Risikofaktoren?
3. Lassen sich Zusammenhänge zwischen Parametern der Fitness und krankheitsrelevanten Risikofaktoren darstellen?

2. Patienten und Methodik

2.1. Patienten und Untersuchungsablauf

Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Daten stammen von insgesamt 204 weiblichen adipösen Patientinnen der Tübinger „Plattform Adipositas“. Bei der „Plattform Adipositas“ handelt es sich um eine multimodale, interdisziplinäre Plattform zur Untersuchung und Behandlung der Adipositas. Die Patienten durchlaufen im Rahmen der Eingangsdiagnostik verschiedene Fachdisziplinen. Im Einzelnen sind diese die Abteilungen der Endokrinologie, Sportmedizin, Psychosomatik, Ernährungsmedizin, sowie der Chirurgie. Auf der Basis der erhobenen diagnostischen Befunde entwickeln die verschiedenen Fachbereiche für jeden Patienten ein individuelles, spezifisches Therapieangebot mit dem gemeinsamen Ziel der Gewichtsreduktion.

Neben einer initialen Anamnese umfasst die Untersuchung in der Sportmedizin folgende Bereiche:

- Anthropometrische Messungen
- Lungenfunktionsprüfung
- Echokardiographie
- Blutdruckmessung
- Ruhe- bzw. Belastungs-EKG
- Laufbandspiroergometrie

Im Rahmen der Untersuchung in der Endokrinologie wurde außerdem eine Blutanalyse vorgenommen. Dabei wurden die Daten für den Blutzuckerspiegel (Nüchtern, sowie im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests, oGTT), der Cholesterinspiegel, die Konzentration der Blutfette (Triglyceride, High-Density-Lipoprotein und Low-Density-Lipoprotein), sowie die Konzentration des C-reaktiven-Proteins im Blut erhoben. Personen mit einem manifesten Diabetes mellitus wurden von der Studie ausgeschlossen.

2.2. Methodisches Vorgehen

Im Folgenden werden jene Untersuchungen näher erläutert, welche für die Arbeit und die daraus resultierenden Ergebnisse von Bedeutung sind:

2.2.1. Anthropometrische Messung

Infolge der anthropometrischen Untersuchung wurde die Körpergröße sowie das Körpergewicht des Patienten ermittelt. Anhand dieser Werte lässt sich der Body-Mass-Index (BMI = Körpergewicht (kg) geteilt durch die Körpergröße (m) ins Quadrat) berechnen.

2.2.2. Laufbandergometrie

Der Belastungstest wurde auf dem Laufband Saturn 2.0 der Firma h/p/cosmos sports & medical GmbH, Nussdorf-Traunstein, durchgeführt. Dafür wurde ein mehrstufiges Belastungsprotokoll, angelehnt an das von Porszasz et al. (2003) publizierte Rampenprotokoll verwendet [151]. Die spirometrischen Daten wie Ventilation (l/min), Sauerstoffaufnahme (VO_2), Kohlendioxidabgabe (VCO_2) und die Atemfrequenz (1/min), wurden mit dem Spirometer „MetaLyzer 3B“ der Firma Cortex ermittelt. Dieser Spirometer arbeitet mit der üblichen „breath-by-breath“-Analyse, bei der die genannten Messvariablen für jeden einzelnen Atemzug ermittelt werden und somit eine hohe Messwertauflösung garantiert werden kann. Das Elektrokardiogramm (EKG) wurde mit einem EKG-Gerät der Firma Customed, Ottobrunn, aufgezeichnet.

Die Patienten wurden im Nüchternzustand in den Testablauf eingewiesen, die EKG-Elektroden aufgeklebt und die Atemmaske angelegt. Vor dem Start der Belastung erfolgte eine zweiminütige Referenzphase zur Eingewöhnung an das Laufband, sowie zur Atemnormalisierung. Darauf folgte die Belastungsphase. Die Erhöhung der Geschwindigkeit und Steigung und damit der Belastungsintensität erfolgte stufenweise, wobei jede Belastungsstufe drei Minuten dauerte. Ab der sechsten Stufe wurde die Maximalgeschwindigkeit von 6,5 km/h erreicht, für die weiteren Belastungsstufen wurde lediglich die Steigung erhöht. Patien-

tinnen, bei denen eine sehr geringe Belastungsfähigkeit prognostiziert wurde, führten ein modifiziertes Belastungsprotokoll mit einer Startgeschwindigkeit von 2 km/h und einer Steigung von 0% aus.

Tabelle 3: Belastungsprotokoll der laufbandergometrischen Gehergometrie.

Stufe	Dauer (min)	Geschwindigkeit (km/h)	Steigung (%)
Ruhe	2	0	0
1	3	3	0
2	3	3,7	3
3	3	4,4	4,9
4	3	5,1	6,3
5	3	5,8	7,4
6	3	6,5	8,2
7	3	6,5	9,8

Die Belastung dauerte so lange, bis die subjektive Erschöpfung des Patienten erreicht war oder bis objektive Abbruchkriterien erreicht wurden.

Folgende Ereignisse führten zum Abbruch der Untersuchung:

- Anstieg des systolischen Blutdrucks auf Werte >220 mmHg
- Angina pectoris oder Angina pectoris-ähnliche Symptome
- Schwere Herzrhythmusstörungen
- Dyspnoe
- Muskel- oder Gelenkbeschwerden
- Schwindel, Übelkeit, Zyanose des Patienten
- Wunsch des Patienten nach Abbruch der Untersuchung

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss von der Belastungsuntersuchung:

- Bekannte instabile Angina pectoris
- Gelenk- und Wirbelsäulenbeschwerden, die eine Untersuchung auf dem Laufband unmöglich machen

- Arterielle Hypertonie mit systolischen Werten > 170 mmHg und diastolischen Werten > 95mmHg

2.2.3. EKG-Ableitung

Ein EKG wurde vor der Belastungsphase abgenommen, alle 60 Sekunden während der Belastung und 1,3 bzw. 5 Minuten nach der Belastung. Die Herzfrequenz wurde durch die Abmessung der RR-Abstände bestimmt.

2.2.4. Spirometrische Daten und Leistungsdaten

Atemzugvolumen, Atemfrequenz, Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe wurden während der gesamten Belastungsphase bis 5 Minuten nach Ende der Belastung alle 20 Sekunden gemessen. Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2 Peak) ergab sich aus dem Durchschnittswert der Sauerstoffaufnahme während den letzten 20 Sekunden vor Abbruch bzw. Ende der Belastung. Die ventilatorisch anaerobe Schwelle (AT) wurde mit der V-Slope Methode nach Beaver et al. bestimmt [152, 153]. Dabei wurde in einem Koordinatensystem abgelesen, wann der VCO_2 -Anstieg nicht mehr linear, sondern überproportional zu VO_2 angestiegen ist und dieser Punkt als AT definiert. Die maximale Sauerstoffaufnahme und die Sauerstoffaufnahme an submaximalen Belastungsstufen wurden sowohl als absolute Werte als auch bezogen auf das kalkulierte Normalkörpergewicht („predicted (normal body) weight“ = PW) berechnet. „Predicted weight“ (PW) wurde dabei mit der Formel nach Wassermann et al. [103] unter Berücksichtigung der Körpergröße (H) ermittelt:

$$PW = 0,65 \cdot H - 42,8$$

Die während des Belastungstests erbrachte Leistung (Watt) wurde gemäß der folgenden Formel mit Hilfe der Laufgeschwindigkeit (V), der Laufbandneigung (I), des Patientengewichts und der Erdbeschleunigung (G) errechnet:

$$\text{Leistung (Watt)} = V \cdot I \cdot \text{Gewicht} \cdot G$$

Aus einem Vergleichskollektiv mit 634 adipösen Frauen [154] ergab sich die Soll-Wert-Errechnung für die maximalen und submaximalen Sauerstoffaufnahmen, sowie für die erbrachten Leistungen an den definierten Belastungsstufen. Die Soll-Werte beziehen sich auf das „predicted weight“ und wurden mit folgenden Formeln errechnet:

$$\text{Soll-Wert für } VO_{2PW_AT} = 18,04 + (0,27 \cdot \text{BMI}) - (0,06 \cdot \text{Alter})$$

$$\text{Soll-Wert für } VO_{2PW_Peak} = 38,74 + (0,125 \cdot \text{BMI}) - (0,204 \cdot \text{Alter})$$

$$\text{Soll-Leistung Watt } PW_AT = 1,28 + (-0,0115 \cdot \text{BMI}) + (-0,0047 \cdot \text{Alter})$$

$$\text{Soll-Leistung Watt } PW_Peak = 2,51 + (-0,013 \cdot \text{BMI}) + (-0,013 \cdot \text{Alter})$$

2.2.5. Laktatmessung

Die Laktatmessung erfolgte aus dem arterialisierten Kapillarblut des rechten Ohrläppchens und erfolgte vor der Belastungsphase, jeweils am Ende einer Belastungsstufe und drei Minuten nach Belastungsende.

Mit einer sterilen Lanzette wurde das rechte Ohrläppchen punktiert und das Blut in eine 20 µl „end-to-end“ Einmalkapillare aufgenommen. In einem 1,5 ml Safe-Lock Gefäß wurde es mit 1000 µl einer Laktat-Pufferlösung versetzt und geschüttelt. So konnte sichergestellt werden, dass sich die entnommene Blutprobe und die Hämolyselösung ausreichend vermischen. Direkt nach Entnahme der letzten Blutprobe wurden die einzelnen Proben analysiert.

Für die Analyse wurde das Gerät „EBIO plus“ der Firma Eppendorf, Hamburg, verwendet, welches nach dem enzymatisch-amperometrischen Messprinzip arbeitet.

2.2.6. Laktatleistungskurve, Laktatschwellen

Mit dem Datenmanagement-System „AIMS“ wurde für jeden Patient anhand der gemessenen Laktatwerte eine individuelle Laktatleistungskurve entwickelt. Dabei wurde die Herzfrequenz (Schläge/min) bzw. der Laktatwert (mmol/l) gegen die Belastungszeit dargestellt

(Abb. 2).

Die Berechnung der aeroben Schwelle (Lactate Threshold = LT) und der individuell anaeroben Schwelle (IAS) erfolgte nach der Methode von Dickhuth [155].

Ausgehend von der Basislaktatkonzentration markiert der erste Anstieg der Blutlaktatkonzentration die LT [156]. Zu diesem Zeitpunkt ist der Quotient aus Laktat und Sauerstoffaufnahme minimal (sog. „minimales Laktatäquivalent“). Der Muskel kann seinen Energiebedarf nicht mehr rein durch den aeroben Stoffwechsel decken, es wird Laktat produziert, das in das Blut abgegeben wird.

Die IAS ergibt sich aus der berechneten LT. Nach Dickhuth et al. [155] wird ein Laktatwert von 1,5mmol/l zu der ermittelten LT hinzuaddiert und als IAS definiert. An dieser individuell anaeroben Schwelle ist die maximal kompensierbare Laktatbildung („maximales Lactat-Steady-State“) erreicht. Die Belastungsstufe beim Erreichen der IAS wird als Dauerleistungsgrenze festgelegt.

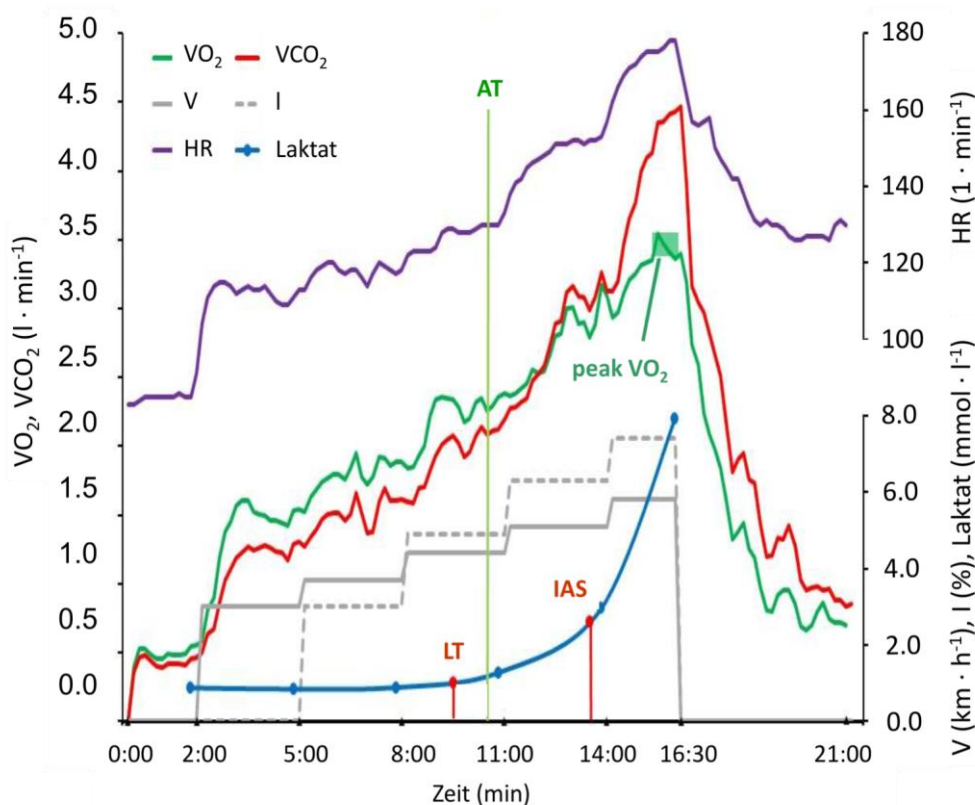


Abbildung 2: Beispielhafte Aufzeichnung eines Laufbandergometertests (Urheber P. Schneeweiß)

2.2.7. Metabolische Werte

Im Rahmen der Untersuchung in der Endokrinologie wurde eine Blutanalyse vorgenommen. Blutzuckerwerte wurden im Nüchternzustand (BZ0) sowie 120 Minuten nach Gabe von Kohlenhydraten im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests (oGGT) (BZ120) erhoben. Außerdem wurde der jeweilige Cholesterinspiegel (CHO) im Blut des Patienten gemessen, sowie die Konzentrationen der Blutfette (Triglyceriden (TG), High Density Lipoproteins (HDL) und Low Density Lipoproteins (LDL)), ferner die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) und des Nüchterninsulins (INS).

2.3. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Softwareprogramm JMP (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) benutzt. Die Darstellung der Daten erfolgt deskriptiv (Mittelwert (M) \pm Standardabweichung (SD)).

Um den Zusammenhang zweier Variablen X und Y zu vergleichen, wurde eine einfache lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Statistische Unterschiede zwischen BMI- oder Fitnessparametern wurden mit Hilfe einer nichtparametrischen Wilcoxon-Analyse durchgeführt. Spielten Kovarianten wie beispielsweise das Alter eine Rolle, wurden die Daten zusätzlich für das Alter adjustiert. Messwerte, die auf die VO_{2PW} bzw. $Watt_{PW}$ an submaximalen und maximalen Belastungsstufen bezogen sind, sind adjustiert auf das Alter und den BMI. p-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant angesehen und mit einem Stern (*) gekennzeichnet. Im Folgenden wird „ r^2 “ für das Bestimmtheitsmaß bzw. die aufgeklärte Varianz und „p“ für das Signifikanzniveau verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Anthropometrische Charakteristika des Patientenkollektivs

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 204 weiblichen Patienten der Tübinger Plattform Adipositas untersucht. Die jüngste Patientin war 15, die älteste 64 Jahre alt. Das gemessene Körpergewicht lag zwischen 83 und 190 Kilogramm (kg), die Körpergröße lag zwischen 148 und 186 Zentimetern (cm). Die Spanne des Body-Mass-Index (BMI) unseres Patientenkollektivs reichte von 30,12 bis 64,71 kg/m². Die Patientinnen wurden in Abhängigkeit ihres jeweiligen BMIs in zwei BMI-Gruppen eingeteilt. Dabei entspricht BMI-Gruppe 0 einem BMI von 30,12 – 39,9 kg/m² und BMI-Gruppe 1 einem BMI von 40,0 – 64,71 kg/m². Darüber hinaus wurden die Patientinnen in zwei Fitnessgruppen bzw. Leistungsgruppen, bezogen auf den Median der VO₂- bzw. Watt-Werte an den jeweiligen Belastungsstufen, eingeteilt. Tabelle 4 zeigt eine Übersicht des Patientenkollektivs.

Tabelle 4: Anzahl und anthropometrische Charakteristika des Patientenkollektivs.

	Gesamtkollektiv	BMI-Gruppe 0	BMI-Gruppe 1	p - Wert
Anzahl (n)	204	48	156	
Alter	39,0 ± 11,7	40,5 ± 12,1	38,5 ± 11,5	0,3262
Gewicht (kg)	124,7 ± 21,9	101,7 ± 11,2	131,8 ± 19,4	< 0,0001*
Größe (cm)	166,0 ± 7,4	166,7 ± 7,2	165,8 ± 7,5	0,5315
BMI (kg/m ²)	45,2 ± 7,3	36,6 ± 2,8	47,9 ± 6,0	< 0,0001*

3.2. Zusammenhang zwischen BMI und der kardiorespiratorischen Fitness

3.2.1. BMI vs. kardiorespiratorische Fitness

Die kardiorespiratorische Fitness ist definiert als die Sauerstoffaufnahme (VO_{2PW}) an der ventilatorisch anaeroben Schwelle (VO_{2PW_AT}) bzw. als maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2PW_Peak}). Die Werte sind relativ auf das kalkulierte Normalgewicht (PW) nach der Formel von Wassermann et. al [103] bezogen.

Es ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2PW_Peak}) (Abb. 3), ebenso zwischen dem BMI und der Sauerstoffaufnahme an der AT (VO_{2PW_AT}) (Abb. 5) zu sehen. Mit steigendem BMI steigt auch die Sauerstoffaufnahme, was sich mit einer aufgeklärten Varianz von 19,6% vor allem an der submaximalen Belastungsstufe AT nachweisen lassen.

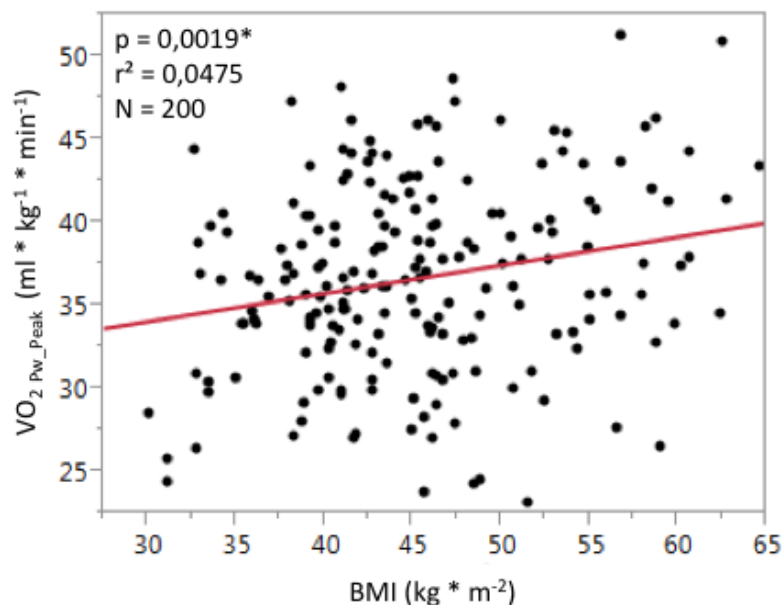


Abbildung 3: Lineare Regressionsanalyse mit Bestimmtheitsmaß (r^2), Signifikanzniveau (p) und Fallzahl (N) zwischen dem BMI und der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2PW_Peak}). Die Korrelationen weisen auf einen gesteigerten relativen Sauerstoffverbrauch hin.

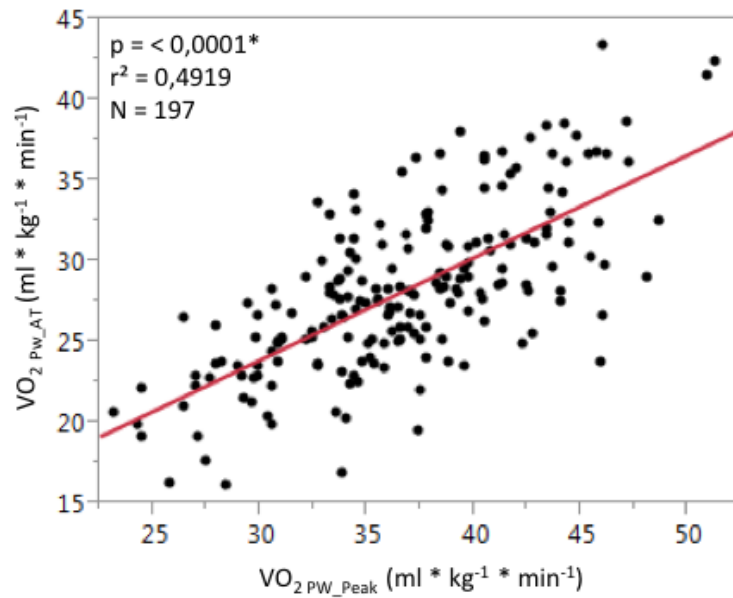


Abbildung 4: Lineare Regressionsanalyse mit Bestimmtheitsmaß (r^2), Signifikanzniveau (p) und Fallzahl (N) zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2PW_Peak}) und der Sauerstoffaufnahme an der AT (VO_{2PW_AT}).

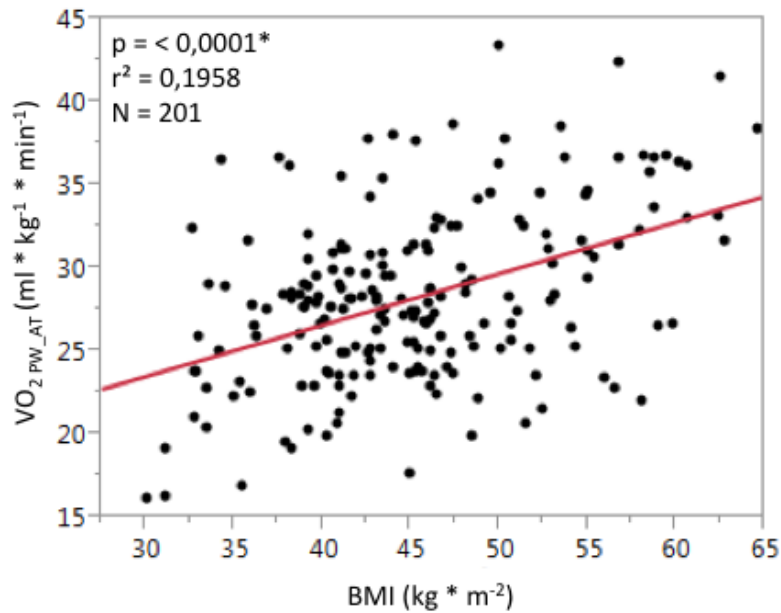


Abbildung 5: Lineare Regressionsanalyse mit Bestimmtheitsmaß (r^2), Signifikanzniveau (p) und Fallzahl (N) zwischen dem BMI und der Sauerstoffaufnahme (VO_{2PW_AT}) an der AT. Die Korrelationen weisen auf einen gesteigerten relativen Sauerstoffverbrauch hin.

3.2.2. BMI-Gruppen vs. kardiorespiratorische Fitness

BMI-Gruppe 1 zeigt signifikant höhere Werte als BMI-Gruppe 0, sowohl für die Sauerstoffaufnahme an der AT (VO_{2PW_AT}) als auch für die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2PW_Peak}). Mit einem Mittelwert von $-28,90$ l/min – erreichte die BMI-Gruppe 1 an der AT deutlich höhere Werte als BMI-Gruppe 0 mit $-25,99$ l/min –. Mit $-37,10$ l/min – erreichte BMI-Gruppe 1 auch deutlich höhere Werte für die maximale Sauerstoffaufnahme im Vergleich zu BMI-Gruppe 0 – $35,12$ l/min –.

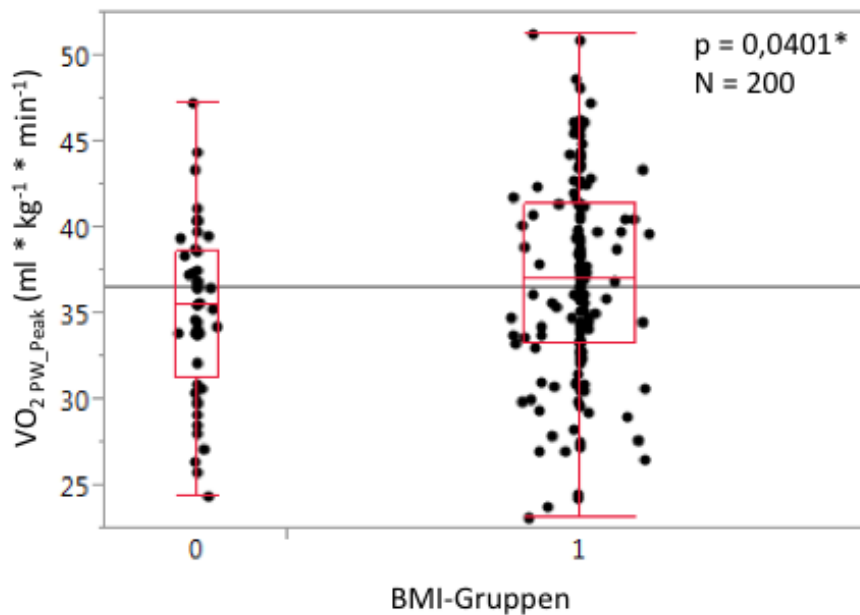


Abbildung 6: Nichtparametrische Wilcoxon-Analyse mit Signifikanzniveau (p) und Fallzahl (N) zwischen den BMI-Gruppen (0; 1) und der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2PW_Peak}).

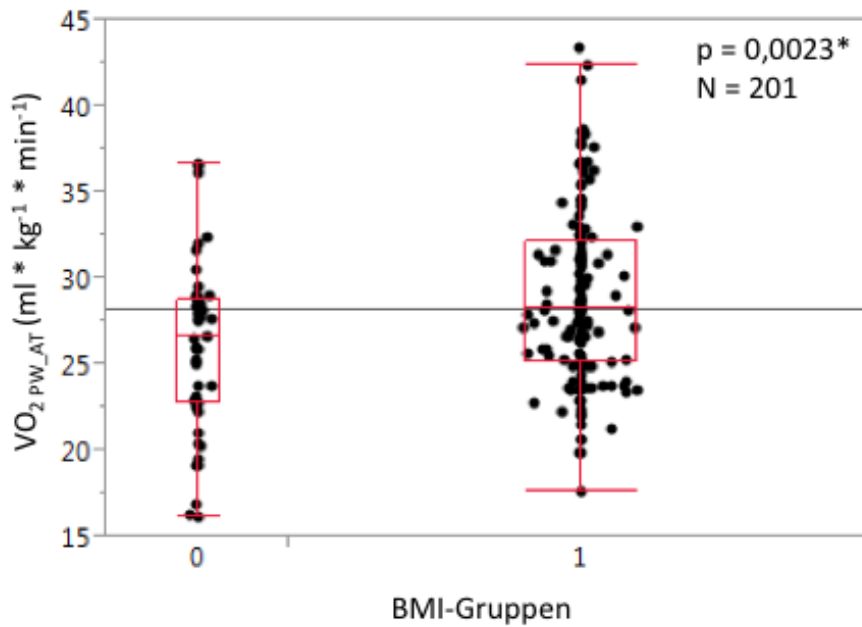


Abbildung 7: Nichtparametrische Wilcoxon-Analyse mit Signifikanzniveau (p) und Fallzahl (N) zwischen den BMI-Gruppen (0; 1) und der Sauerstoffaufnahme an der AT (VO_{2PW_AT}).

3.3. Zusammenhang zwischen BMI und den verschiedenen Risikofaktoren

3.3.1. Normwerte der Risikofaktoren

Tabelle 5 zeigt die Normwerte der Risikofaktoren, sowie die jeweiligen Mittelwerte \pm Standardabweichung innerhalb der BMI-Gruppen 0 und 1. Die erhobenen Risikofaktorkonzentrationen, die außerhalb dieser Normbereiche lagen, wurden als pathologisch definiert.

Tabelle 5: Normwerte mit Mittelwertdaten und Standardabweichung ($M \pm SD$) der verschiedenen Risikofaktoren innerhalb der BMI-Gruppen (0; 1), sowie Signifikanzniveau p zwischen den beiden BMI-Gruppen.

Risikofaktor	Normwerte	BMI-Gruppe 0	BMI-Gruppe 1	p
Nüchternblutzucker (BZ0)	3,9 – 5,5 mmol/l	5,3 $\pm 0,5$ mmol/l	5,5 $\pm 0,7$ mmol/l	0,0462*
Blutzucker im oGTT nach 2h (BZ120)	< 7,8 mmol /l	7,1 $\pm 1,7$ mmol/l	7,5 $\pm 1,9$ mmol/l	0,1876
Insulin (INS)	> 175 pmol/l	96,5 $\pm 47,1$ pmol/l	169,5 $\pm 103,0$ pmol/l	< 0,0001*
Triglyceride (TG)	< 200 mg/dl	117,0 $\pm 62,0$ mg/dl	139,9 $\pm 61,1$ mg/dl	0,0036*
Cholesterin (CHO)	< 190 mg/dl	192,3 $\pm 34,2$ mg/dl	192,2 $\pm 38,2$ mg/dl	0,9816
High-density-lipoprotein (HDL)	>35 mg/dl	54,5 $\pm 11,5$ mg/dl	48,7 $\pm 11,1$ mg/dl	0,0027*
Low-density-lipoprotein (LDL)	< 160 mg/dl	121,0 $\pm 31,3$ mg/dl	127,8 $\pm 35,7$ mg/dl	0,1672
C-reaktives Protein (CRP)	< 1,5 mg/dl	0,7 $\pm 0,6$ mg/dl	1,0 $\pm 0,8$ mg/dl	0,0020*

3.3.2. BMI vs. Risikofaktoren

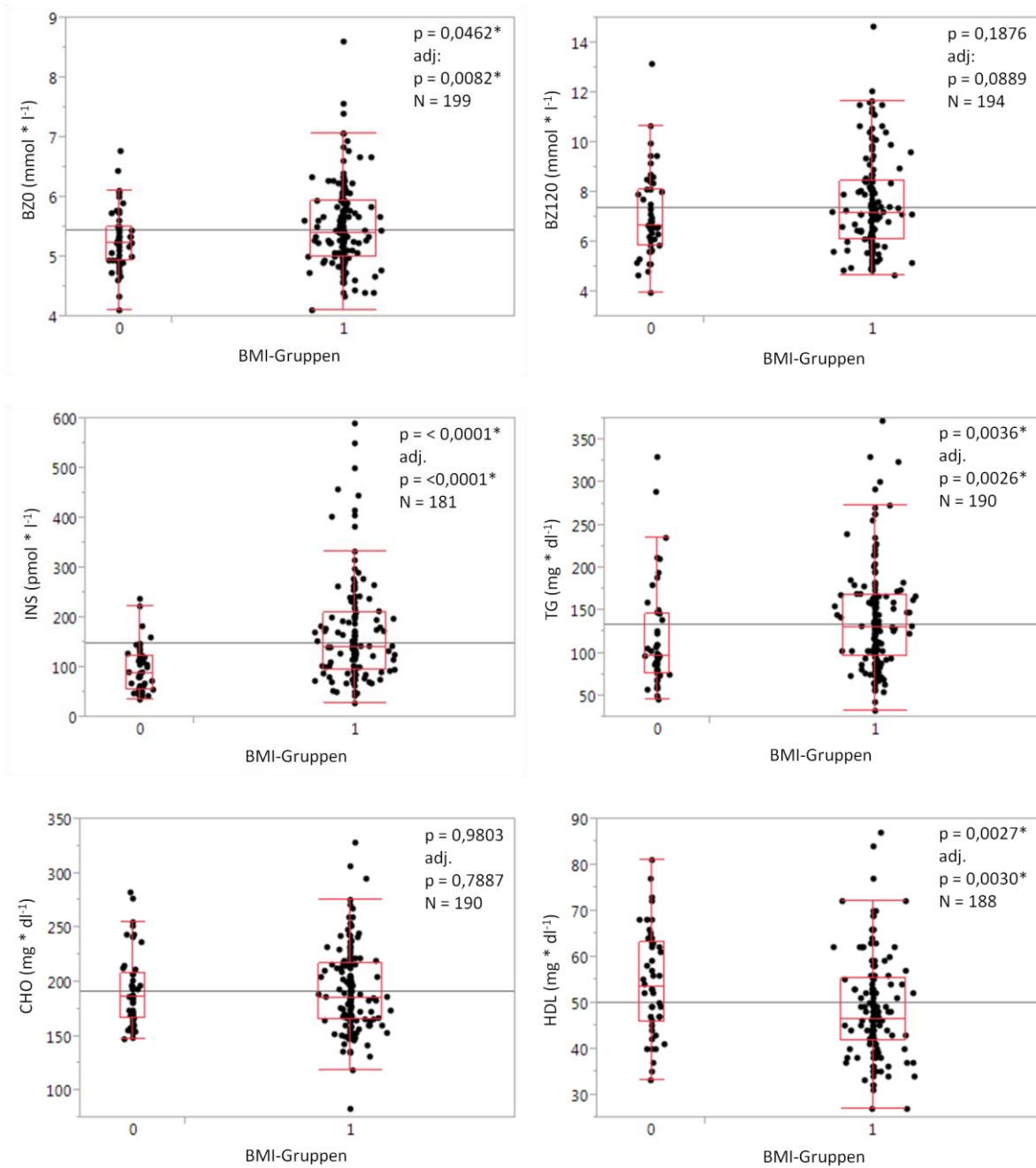
Obwohl die Werte für die aufgeklärte Varianz (r^2) insgesamt recht gering sind, ist ein signifikanter positiver Zusammenhang mit dem BMI für die absoluten und altersadjustierten Werte der Risikofaktoren BZ0, INS, TG und CRP – Konzentration erkennbar. Für das HDL besteht ein signifikant negativer Zusammenhang mit dem BMI. LDL zeigt lediglich eine Tendenz nach Altersadjustierung ($p = 0,0576$). INS sowie CRP zeigen mit einer jeweiligen auf-

geklärten Varianz von < 0,001 die stärkste Korrelation mit dem BMI. Für die anderen absoluten und altersadjustierten Werte der Risikofaktoren zeigte sich keine Signifikanz.

Tabelle 6: Lineare Regressionsanalyse mit Bestimmtheitsmaß (r^2) und Signifikanzniveau (p) zwischen dem BMI und den verschiedenen Risikofaktoren mit absoluten und altersadjustierten Werten.

Risikofaktoren		r^2	p
BZO	abs.:	0,0483	0,0018*
	adj.:	0,0659	0,0003*
BZ120	abs.:	0,0097	0,1729
	adj.:	0,0148	0,0911
INS	abs.:	0,2141	<0,0001*
	adj.:	0,2056	<0,0001*
TG	abs.:	0,0456	0,0031*
	adj.:	0,0468	0,0027*
CHO	abs.:	0,0035	0,4169
	adj.:	0,0067	0,2599
HDL	abs.:	0,0507	0,0019*
	adj.:	0,0482	0,0025*
LDL	abs.:	0,0144	0,1010
	adj.:	0,0192	0,0576
CRP	abs.:	0,1518	<0,0001*
	adj.:	0,1484	<0,0001*

3.3.3. BMI-Gruppen vs. Risikofaktoren



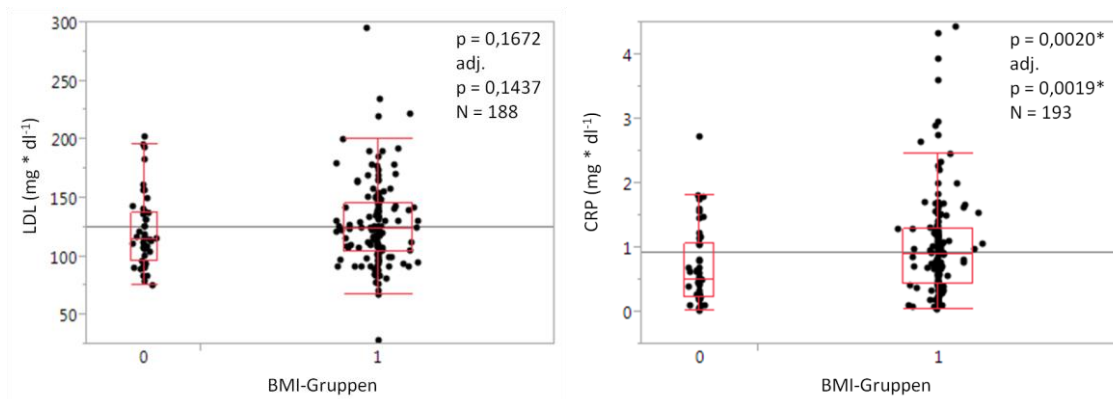


Abbildung 8: Nichtparametrische Wilcoxon-Analyse mit Signifikanzniveau (p) zwischen den BMI-Gruppen (0; 1) und den verschiedenen Risikofaktoren. Das Signifikanzniveau (p) ist jeweils für die absoluten und die altersadjustierten Werte (adj.) der Risikofaktoren angegeben.

Signifikante Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen (0; 1) bezogen auf die verschiedenen Konzentrationen der Risikofaktoren zeigten sich für BZO, INS, TG, HDL und CRP. BZO, INS, TG und CRP zeigten dabei positive Korrelationen mit dem BMI, HDL dagegen einen negativen Zusammenhang. Mit einem durchschnittlichen Wert innerhalb BMI-Gruppe 0 von - 96,52 pmol/l – im Vergleich zu - 169,49 pmol/l – innerhalb BMI-Gruppe 1, zeigte sich die größte Varianz für den INS-Wert.

Auch nach Adjustierung für das Alter blieben diese signifikanten Zusammenhängen mit den Konzentrationen der Risikofaktoren BZO, INS, TG, HDL und CRP bestehen.

3.3.4. Verteilung des kumulativen Risikos bezogen auf die BMI-Gruppen

Abbildung 6 spiegelt die Verteilung wieder, welcher Prozentsatz der Patientinnen innerhalb der BMI-Gruppen (0; 1) wie viele pathologische Veränderungen der Risikofaktoren hat. In der BMI-Gruppe 0 nimmt mit steigender Zahl der pathologischen Veränderung der Prozentsatz kontinuierlich ab. Bei 40% der Patientinnen in BMI-Gruppe 0 liegen alle Konzentrationen der Risikofaktoren im Normbereich – 29% haben eine – 21% haben zwei – 8% drei und lediglich 2% haben vier oder mehr pathologische Veränderungen der Risikofaktorkonzentrationen.

Innerhalb BMI-Gruppe 1 haben die meisten Patientinnen mit 26% bzw. 28% ein oder

zwei pathologische Veränderungen, jeweils 19% haben null bzw. drei pathologische Veränderungen und 9% haben vier oder mehr.

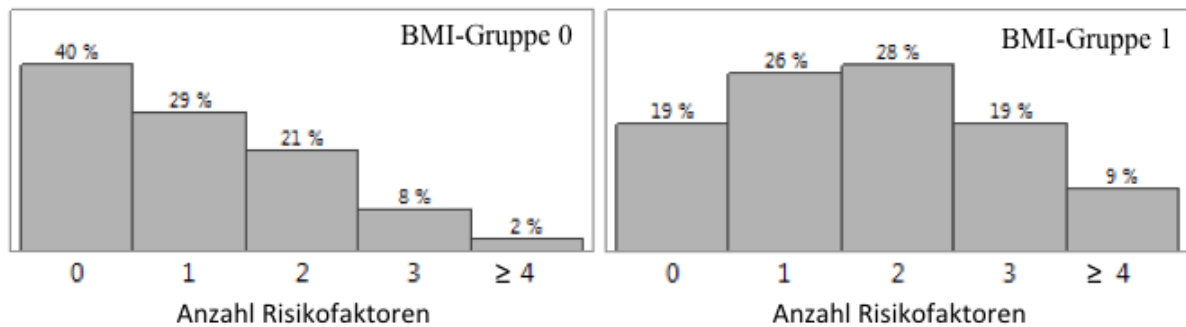


Abbildung 9: Verteilung des kumulativen Risikos bezogen auf die BMI-Gruppen (0; 1). Die Zahlen 0-5 geben die Anzahl der pathologischen Risikofaktorenkonzentrationen einer Patientin an. Die Prozentzahlen geben die Häufigkeitsverteilung innerhalb der BMI-Gruppen an.

3.4. Zusammenhang zwischen der kardiorespiratorischen Fitness und den Risikofaktoren

3.4.1. Kardiorespiratorische Fitness vs. Risikofaktoren

Die relative kardiorespiratorische Fitness in Form der Sauerstoffaufnahme für das kalkulierte Normalgewicht (VO_{2PW}), offenbarte nur einen relativ schwachen Zusammenhang mit den Risikofaktoren bezogen auf das Bestimmtheitsmaß (r^2) bzw. das Signifikanzniveau (p). Dies gilt sowohl für VO_{2PW_Peak} , als auch für VO_{2PW_AT} . Bezogen auf die Sauerstoffaufnahme ergaben sich für INS positive Signifikanzen sowohl an der submaximalen Belastungsstufe AT (VO_{2PW_AT}), als auch am Belastungsende (VO_{2PW_Peak}). BZ120 zeigte einen signifikant negativen Zusammenhang mit VO_{2PW_Peak} . Nach Altersadjustierung der Risikofaktoren konnten an der AT signifikant positive Zusammenhänge für INS und LDL beobachtet werden. Signifikanzen – bei geringen Bestimmtheitsmaßen – ergaben sich vermehrt, wenn man die Leistungsdaten bezogen auf das kalkulierte Normalgewicht ($Watt_{PW_AT/Peak}$) in Relation zu den Risikofaktoren setzte. Die relativ erbrachte Leistung an der AT ($Watt_{PW_AT}$) zeigte eine signifikant negative Beziehung mit BZ0, INS, TG und CRP dies galt jeweils für die absoluten als auch für die altersadjustierten Werte. HDL zeigte altersadjustiert einen positiven signifikanten Zusammenhang, absolut zeigte sich lediglich eine Ten-

denz ($p = 0,0899$). Die maximale Leistung bezogen auf das kalkulierte Normalgewicht ($\text{Watt}_{\text{PW_Peak}}$) ergab einen signifikanten negativen Zusammenhang mit den absoluten Werten von BZ0, BZ120, TG und CHO. Altersadjustiert konnten signifikant negative Zusammenhänge mit BZ120, INS, TG und CRP beobachtet werden, für HDL zeigte sich ein signifikant positiver Zusammenhang.

Tabelle 7: Lineare Regressionsanalyse mit Bestimmtheitsmaß (r^2) und Signifikanzniveau (p) zwischen der Sauerstoffaufnahme an der AT ($\text{VO}_{2\text{PW_AT}}$) und bei Belastungsende ($\text{VO}_{2\text{PW_Peak}}$) bzw. zwischen der Leistung an der AT ($\text{Watt}_{\text{PW_AT}}$) und bei Belastungsende ($\text{Watt}_{\text{PW_Peak}}$) und den verschiedenen Risikofaktoren (absolute Werte).

Risikofaktoren	$\text{VO}_{2\text{PW_AT}}$	$\text{VO}_{2\text{PW_Peak}}$	$\text{Watt}_{\text{PW_AT}}$	$\text{Watt}_{\text{PW_Peak}}$
BZ0	$p = 0,3960$ $r^2 = 0,0037$	$p = 0,0739$ $r^2 = 0,0165$	$p = 0,0030^*$ $r^2 = 0,0446$	$p = 0,0019^*$ $r^2 = 0,0478$
BZ120	$p = 0,7117$ $r^2 = 0,0007$	$p = 0,0107^*$ $r^2 = 0,0342$	$p = 0,0845$ $r^2 = 0,0157$	$p = < 0,0001^*$ $r^2 = 0,0765$
INS	$p = 0,0069^*$ $r^2 = 0,0405$	$p = 0,0221^*$ $r^2 = 0,0296$	$p = 0,0019^*$ $r^2 = 0,0538$	$p = 0,1098$ $r^2 = 0,0142$
TG	$p = 0,5607$ $r^2 = 0,0018$	$p = 0,2514$ $r^2 = 0,0071$	$p = 0,0002^*$ $r^2 = 0,0716$	$p = 0,0004^*$ $r^2 = 0,0654$
CHO	$p = 0,3868$ $r^2 = 0,0041$	$p = 0,2053$ $r^2 = 0,0087$	$p = 0,1014$ $r^2 = 0,0145$	$p = 0,0194^*$ $r^2 = 0,0287$
HDL	$p = 0,7826$ $r^2 = 0,0004$	$p = 0,9207$ $r^2 = 0$	$p = 0,0899$ $r^2 = 0,0157$	$p = 0,2301$ $r^2 = 0,0077$
LDL	$p = 0,0932$ $r^2 = 0,0153$	$p = 0,6088$ $r^2 = 0,0014$	$p = 0,2096$ $r^2 = 0,0086$	$p = 0,1381$ $r^2 = 0,0118$
CRP	$p = 0,1950$ $r^2 = 0,0089$	$p = 0,3517$ $r^2 = 0,0046$	$p = 0,0033^*$ $r^2 = 0,0452$	$p = 0,2048$ $r^2 = 0,0084$

Tabelle 8: Lineare Regressionsanalyse mit Bestimmtheitsmaß (r^2) und Signifikanzniveau (p) zwischen der Sauerstoffaufnahme an der AT (VO_{2PW_AT}) und bei Belastungsende (VO_{2PW_Peak}) bzw. zwischen der Leistung an der AT ($Watt_{PW_AT}$) und bei Belastungsende ($Watt_{PW_Peak}$) und den verschiedenen Risikofaktoren (altersadjustierte Werte).

Risikofaktoren (adj.)	VO_{2PW_AT}	VO_{2PW_Peak}	$Watt_{PW_AT}$	$Watt_{PW_Peak}$
BZO	$p = 0,1247$ $r^2 = 0,0121$	$p = 0,8256$ $r^2 = 0,0003$	$p = 0,0109^*$ $r^2 = 0,0331$	$p = 0,2070$ $r^2 = 0,0081$
BZ120	$p = 0,3731$ $r^2 = 0,0042$	$p = 0,2628$ $r^2 = 0,0067$	$p = 0,1651$ $r^2 = 0,0102$	$p = 0,0097^*$ $r^2 = 0,0343$
INS	$p = 0,0222^*$ $r^2 = 0,0292$	$p = 0,2399$ $r^2 = 0,0079$	$p = 0,0004^*$ $r^2 = 0,0687$	$p = 0,0066^*$ $r^2 = 0,0405$
TG	$p = 0,6141$ $r^2 = 0,0014$	$p = 0,3868$ $r^2 = 0,0041$	$p = 0,0003^*$ $r^2 = 0,0681$	$p = 0,0011^*$ $r^2 = 0,0554$
CHO	$p = 0,1360$ $r^2 = 0,0119$	$p = 0,5050$ $r^2 = 0,0024$	$p = 0,2804$ $r^2 = 0,0063$	$p = 0,6628$ $r^2 = 0,0010$
HDL	$p = 0,9646$ $r^2 = 0$	$p = 0,2978$ $r^2 = 0,0059$	$p = 0,0486^*$ $r^2 = 0,0212$	$p = 0,0314^*$ $r^2 = 0,0247$
LDL	$p = 0,0361^*$ $r^2 = 0,0238$	$p = 0,3784$ $r^2 = 0,0043$	$p = 0,3555$ $r^2 = 0,0047$	$p = 0,8833$ $r^2 = 0,0001$
CRP	$p = 0,3027$ $r^2 = 0,0056$	$p = 0,9841$ $r^2 = 0$	$p = 0,0010^*$ $r^2 = 0,0567$	$p = 0,0270^*$ $r^2 = 0,0254$

3.4.2. Normierte Fitness vs. Risikofaktoren

Die Norm (Norm%) bildet die durchschnittliche Sauerstoffaufnahme innerhalb des Patientenkollektivs und ist sowohl für das Alter als auch für den BMI adjustiert. Höhere Werte für die kardiorespiratorische Fitness zeigten an der AT ($VO_{2PW_ATNorm\%}$) und Maximal ($VO_{2PW_PeakNorm\%}$) keinen bzw. einen nur sehr geringen Zusammenhang mit den Risikofaktoren (geringes Bestimmtheitsmaß (r^2)). Eine Signifikanz zwischen den absoluten und altersadjustierten Werten der Risikofaktoren und der Norm% der Sauerstoffaufnahme bestand in keinem Fall. Betrachtet man $VO_{2PW_ATNorm\%}$ zeigten sich Tendenzen für TG und LDL, bei $VO_{2PW_PeakNorm\%}$ für das HDL.

Das Bestimmtheitsmaß (r^2) war auch für die Leistungswerte ($Watt_{PW_AT/PeakNorm\%}$) nur sehr gering ausgeprägt. Höhere Leistungswerte (absolut und altersadjustiert) an der AT

waren lediglich negativ signifikant mit INS, TG und CRP. Ebenso waren höhere maximale Leistungen negativ signifikant mit BZ120 und TG, sowohl für die absoluten Werte als auch nach Altersadjustierung. Mit allen anderen Risikofaktoren stand die erbrachte Leistung in keinem signifikanten Zusammenhang.

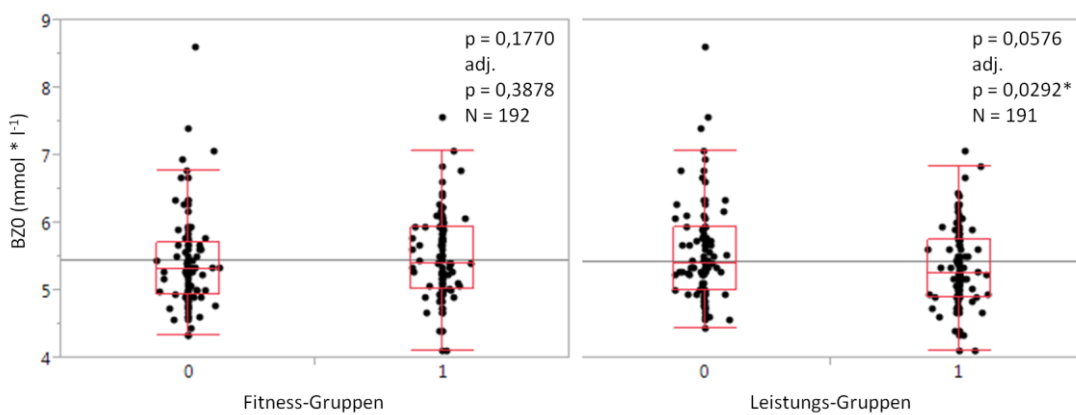
Tabelle 9: Lineare Regressionsanalyse mit Bestimmtheitsmaß (r^2) und Signifikanzniveau (p) zwischen Norm% der Sauerstoffaufnahme an der AT ($VO_{2PW_ATNorm\%}$) und bei Belastungsende ($VO_{2PW_PeakNorm\%}$) bzw. zwischen der Leistung an der AT ($Watt_{PW_ATNorm\%}$) und bei Belastungsende ($Watt_{PW_PeakNorm\%}$) und den verschiedenen Risikofaktoren (absolute Werte).

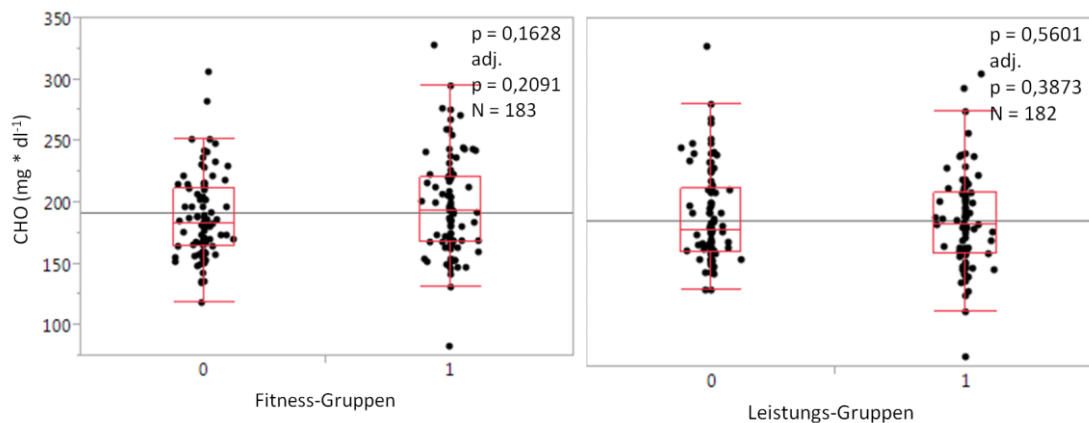
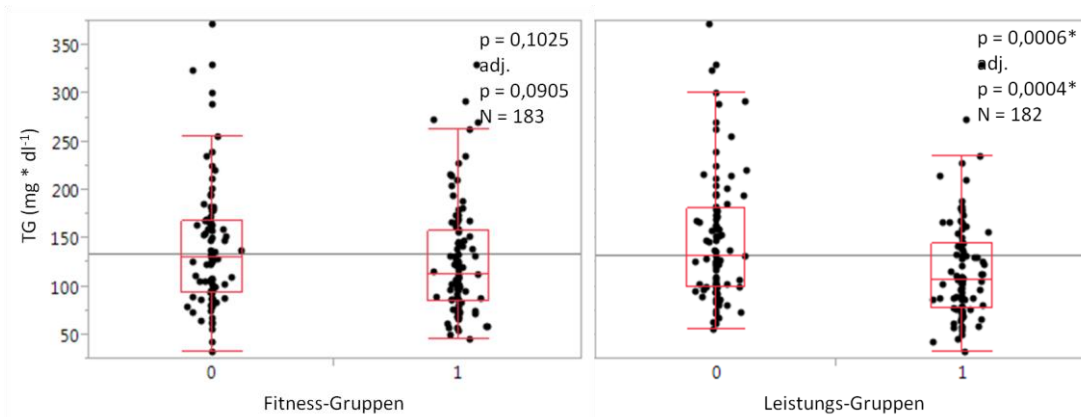
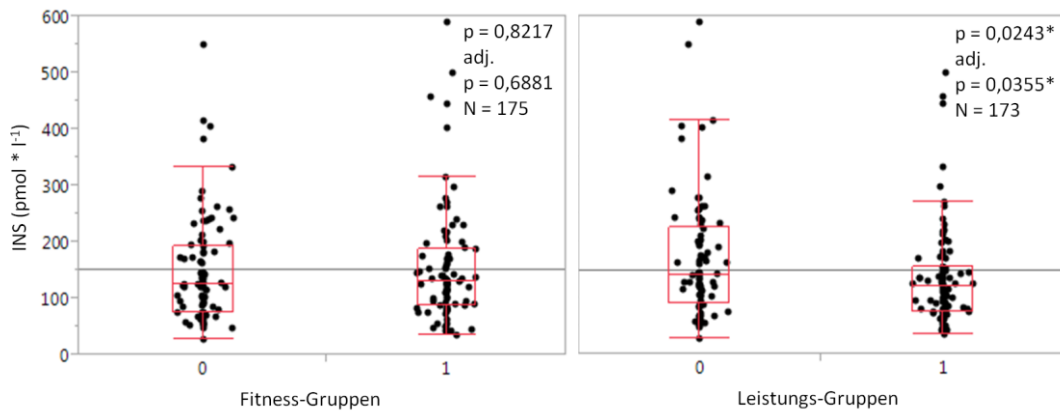
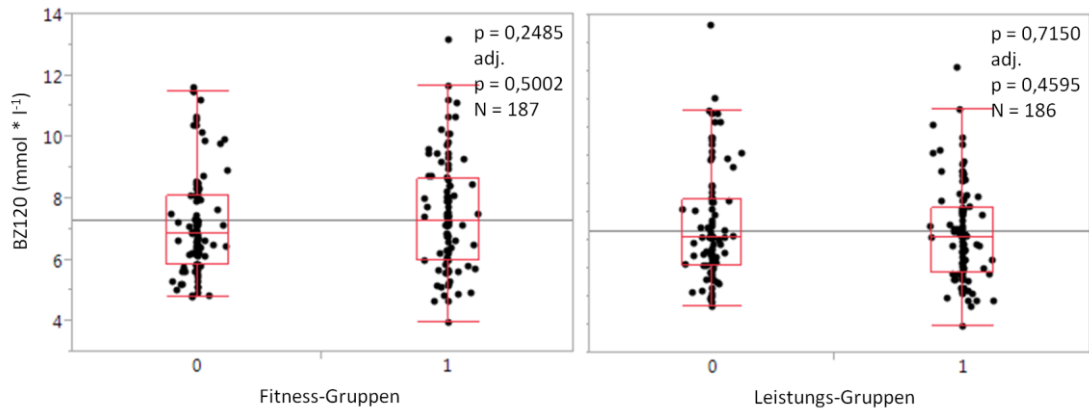
Risikofaktoren	$VO_{2PW_ATNorm\%}$	$VO_{2PW_PeakNorm\%}$	$Watt_{PW_ATNorm\%}$	$Watt_{PW_PeakNorm\%}$
BZ0	$p = 0,7179$ $r^2 = 0,0007$	$p = 0,9536$ $r^2 = 0$	$p = 0,1188$ $r^2 = 0,0126$	$p = 0,5070$ $r^2 = 0,0022$
BZ120	$p = 0,6602$ $r^2 = 0,0010$	$p = 0,2139$ $r^2 = 0,0082$	$p = 0,3955$ $r^2 = 0,0038$	$p = 0,0111^*$ $r^2 = 0,0331$
INS	$p = 0,8356$ $r^2 = 0,0002$	$p = 0,9096$ $r^2 = 0$	$p = 0,0368^*$ $r^2 = 0,0247$	$p = 0,1460$ $r^2 = 0,0118$
TG	$p = 0,0700$ $r^2 = 0,0176$	$p = 0,1775$ $r^2 = 0,0099$	$p = 0,0042^*$ $r^2 = 0,0436$	$p = 0,0043^*$ $r^2 = 0,0426$
CHO	$p = 0,1695$ $r^2 = 0,0102$	$p = 0,4499$ $r^2 = 0,0031$	$p = 0,3255$ $r^2 = 0,0053$	$p = 0,6256$ $r^2 = 0,0013$
HDL	$p = 0,1298$ $r^2 = 0,0125$	$p = 0,0594$ $r^2 = 0,0194$	$p = 0,2998$ $r^2 = 0,0059$	$p = 0,0998$ $r^2 = 0,0145$
LDL	$p = 0,0916$ $r^2 = 0,0154$	$p = 0,4777$ $r^2 = 0,0028$	$p = 0,5525$ $r^2 = 0,0019$	$p = 0,9752$ $r^2 = 0$
CRP	$p = 0,2035$ $r^2 = 0,0085$	$p = 0,2603$ $r^2 = 0,0068$	$p = 0,0325^*$ $r^2 = 0,0242$	$p = 0,2709$ $r^2 = 0,0063$

Tabelle 10: Lineare Regressionsanalyse mit Bestimmtheitsmaß (r^2) und Signifikanzniveau (p) zwischen Norm% der Sauerstoffaufnahme an der AT ($VO_{2PW_ATNorm\%}$) und bei Belastungsende ($VO_{2PW_PeakNorm\%}$) bzw. zwischen der Leistung an der AT ($Watt_{PW_ATNorm\%}$) und bei Belastungsende ($Watt_{PW_PeakNorm\%}$) und den verschiedenen Risikofaktoren (altersadjustierte Werte).

Risikofaktoren (adj.)	$VO_{2PW_ATNorm\%}$	$VO_{2PW_PeakNorm\%}$	$Watt_{PW_ATNorm\%}$	$Watt_{PW_Peak}$ Norm%
BZO	$p = 0,9289$ $r^2 = 0$	$p = 0,7769$ $r^2 = 0,0004$	$p = 0,0758$ $r^2 = 0,0162$	$p = 0,6358$ $r^2 = 0,0011$
BZ120	$p = 0,7975$ $r^2 = 0,0003$	$p = 0,1515$ $r^2 = 0,0109$	$p = 0,3331$ $r^2 = 0,0049$	$p = 0,0134^*$ $r^2 = 0,0314$
INS	$p = 0,8918$ $r^2 = 0,0001$	$p = 0,7768$ $r^2 = 0,0005$	$p = 0,0365^*$ $r^2 = 0,0248$	$p = 0,1190$ $r^2 = 0,0135$
TG	$p = 0,0636$ $r^2 = 0,0185$	$p = 0,1649$ $r^2 = 0,0105$	$p = 0,0041^*$ $r^2 = 0,0439$	$p = 0,0048^*$ $r^2 = 0,0415$
CHO	$p = 0,2457$ $r^2 = 0,0073$	$p = 0,5861$ $r^2 = 0,0016$	$p = 0,2623$ $r^2 = 0,0068$	$p = 0,8278$ $r^2 = 0,0003$
HDL	$p = 0,1703$ $r^2 = 0,0102$	$p = 0,0702$ $r^2 = 0,0179$	$p = 0,3421$ $r^2 = 0,0049$	$p = 0,0735$ $r^2 = 0,0171$
LDL	$p = 0,1356$ $r^2 = 0,0121$	$p = 0,5654$ $r^2 = 0,0018$	$p = 0,4461$ $r^2 = 0,0032$	$p = 0,8879$ $r^2 = 0,0001$
CRP	$p = 0,2408$ $r^2 = 0,0073$	$p = 0,3277$ $r^2 = 0,0051$	$p = 0,0319^*$ $r^2 = 0,0244$	$p = 0,2248$ $r^2 = 0,0077$

3.4.3. Fitnessgruppen vs. Risikofaktoren





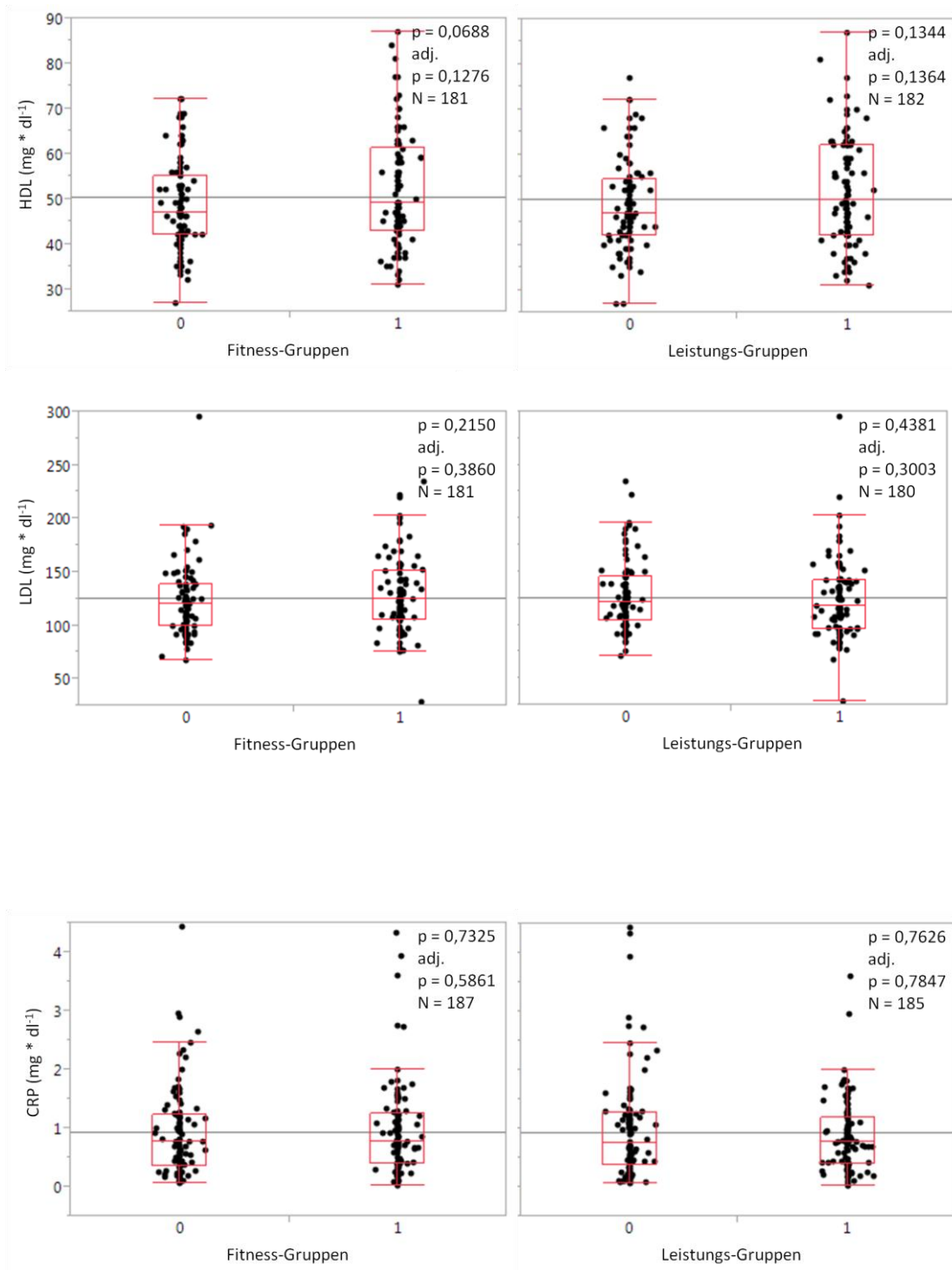


Abbildung 10: Nichtparametrische Wilcoxon-Analyse mit Signifikanzniveau (p) zwischen den Fitnessgruppen (0; 1) bezogen auf die Sauerstoffaufnahme an der AT ($VO_{2PW-ATNorm\%}$, linke Spalte) bzw. zwischen den Leistungsgruppen (0; 1) bezogen auf die erbrachte Leistung an der AT ($Watt_{PW-ATNorm\%}$, rechte Spalte) und den verschiedenen Risikofaktoren. Das Signifikanzniveau (p) ist jeweils für die absoluten und die altersadjustierten Werte (adj.) der Risikofaktoren angegeben.

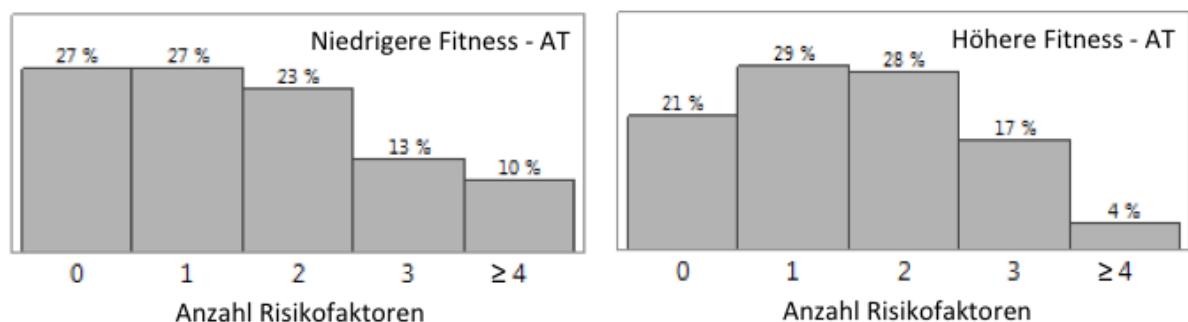
Es konnte kein signifikanter Unterschied, zwischen den beiden Fitnessgruppen (0, 1, bezogen auf die aufgenommene Sauerstoffmenge an der AT), hinsichtlich der Risikofaktoren, beobachtet werden. Dies gilt sowohl für die absoluten als auch für die relativen Werte der Risikofaktoren. Lediglich eine Tendenz zeigt sich für den absoluten HDL-Wert ($p = 0,0688$).

Betrachtet man die erbrachte Leistung der Gruppen an der AT, so ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Leistungsgruppen (0; 1) für BZ0, INS und TG. Für INS und TG zeigt sich sowohl absolut als auch relativ nach Altersadjustierung der Risikofaktoren ein signifikanter Zusammenhang. BZ0 zeigt einen signifikanten Zusammenhang nur für den altersadjustierten Wert, absolut ist eine Tendenz zu erkennen ($p = 0,0576$).

3.4.4. Verteilung des kumulativen Risikos bezogen auf Fitness-Gruppen (VO_{2PW})

Patientinnen mit einer höheren Sauerstoffaufnahme an der AT (Abb. 10) hatten deutlich weniger häufig 4 oder mehr pathologische Veränderungen der Risikofaktorkonzentrationen – 4% - als Patientinnen mit geringerer Sauerstoffaufnahme - 10% - (Abb. 10). Für die Anzahl der Risikofaktoren 0-3, kann die Statistik, bezogen auf die AT, als ausgeglichen betrachtet werden.

Bezogen auf die maximale Sauerstoffaufnahme waren bei –18% bzw. 29% – alle Konzentrationen der Risikofaktoren im Normbereich, – 30% bzw. 24% – hatten einen, – 28% bzw. 24% – hatten zwei, –14% bzw. 18% – hatten drei und – 10% bzw. 5% – hatten vier oder mehr pathologische Veränderungen der Risikofaktorkonzentrationen (Abb.10).



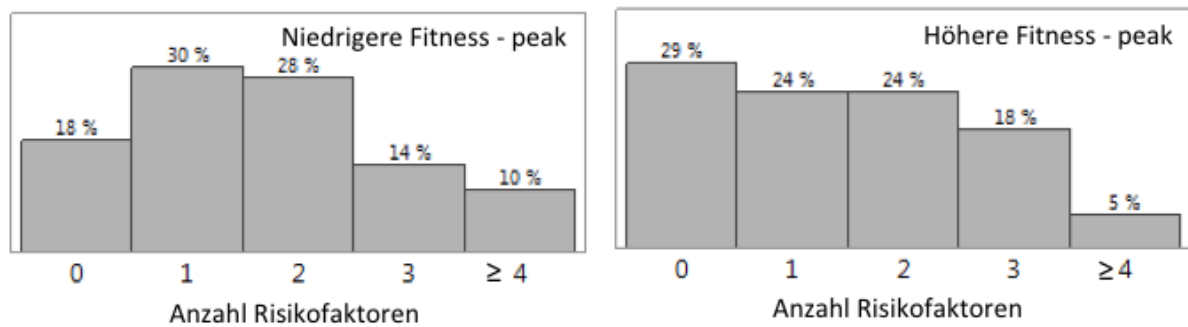


Abbildung 11: Anzahl der kumulierten Risikofaktoren mit Prozentzahlen in Bezug auf die Ausprägung der aeroben Leistungsfähigkeit (VO_{2PW_AT} (oben)); VO_{2PW_Peak} (unten)). Die Zahlen 0-5 geben die Anzahl der pathologischen Risikofaktorenkonzentrationen an. Die Prozentzahlen geben die Häufigkeitsverteilung innerhalb der Fitness-Gruppen an. Es ist zu erkennen, dass die Personengruppen mit niedrigeren Fitnesskennwerten tendenziell ein höheres kumuliertes Risikoprofil aufweisen.

3.4.5. Verteilung des kumulativen Risikos bezogen auf Fitness-Gruppen ($Watt_{PW}$)

Gemessen an der erbrachten Leistung an der AT (Abb. 11), ist die Verteilung des kumulativen Risikos zwischen den Gruppen ähnlich. Der größte prozentuale Unterschied ist bei vier oder mehr pathologischen Veränderungen zu sehen, so sind bei – 12% – der Patientinnen, welche im Vergleich weniger Leistung erbrachten, vier oder mehr Risikofaktorkonzentrationen außerhalb des Normbereiches, wohingegen dies nur bei – 3% – der anderen Gruppe der Fall war.

Betrachtet man die maximal erbrachte Leistung (Abb. 11), waren bei – 22% bzw. 27% – alle Konzentrationen der Risikofaktoren im Normbereich, – 26% bzw. 31% – hatten einen, – 24% bzw. 28 % – hatten zwei, – 15 % bzw. 18% – hatten drei und – 12% bzw. 3% – hatten vier oder mehr pathologische Veränderungen der Risikofaktorkonzentrationen.

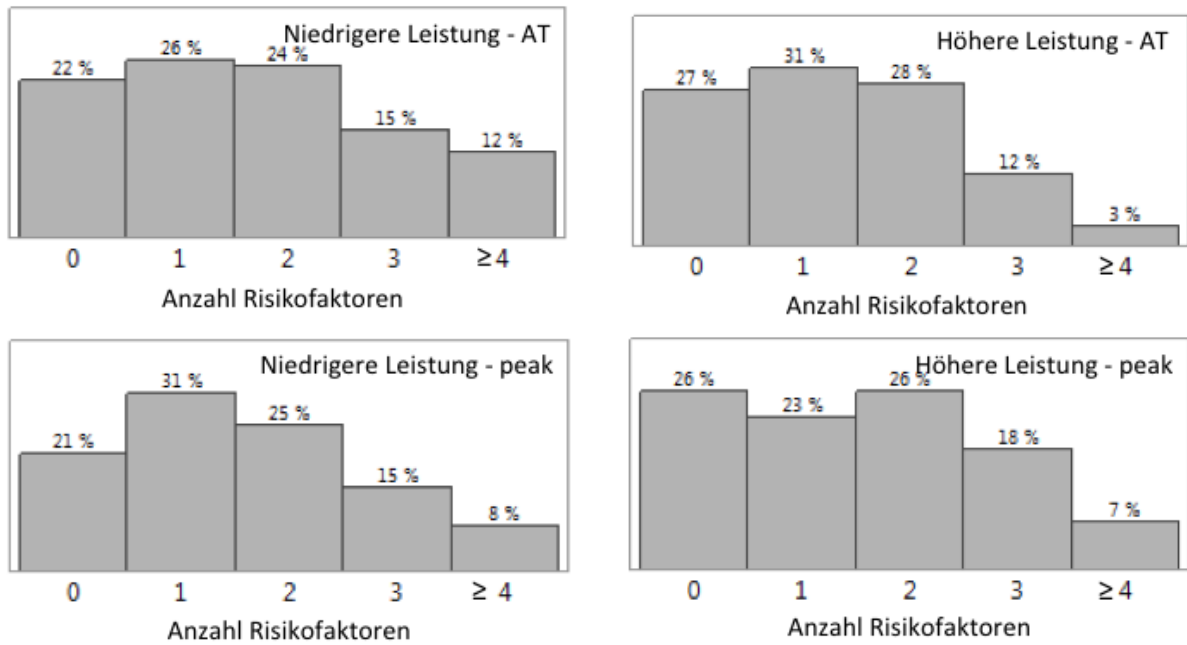


Abbildung 12: Anzahl der kumulierten Risikofaktoren mit Prozentzahlen in Bezug auf die erbrachte Leistung (WattPw_AT (oben)); WattPW_Peak (unten)). Die Zahlen 0-5 geben die Anzahl der pathologischen Risikofaktoren an. Die Prozentzahlen geben die Häufigkeitsverteilung innerhalb der Leistungs-Gruppen an. Es ist zu erkennen, dass die Personengruppen mit niedrigeren Leistungskennwerten tendenziell ein höheres kumuliertes Risikoprofil aufweisen.

4. Diskussion

4.1. Zusammenhang zwischen BMI und der kardiorespiratorischen Fitness

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass morbid adipöse Frauen bezogen auf das kalkulierte Normalgewicht („predicted weight“, PW) signifikant höhere Werte für die Sauerstoffaufnahme und damit eine höhere kardiorespiratorische Fitness aufweisen als Frauen mit leichter bis mäßiger Adipositas. Der Zusammenhang zwischen BMI und Sauerstoffaufnahme zeigte eine signifikante und positive Korrelation. Dies gilt sowohl für die maximalen Werte (VO_{2PW_Peak}) als auch für die Werte an submaximalen Belastungsstufen wie der ventilatorisch anaeroben Schwelle AT (VO_{2PW_AT}). Bezogen auf die Mittelwerte der beiden BMI-Gruppen (0; 1) zeigte konsequenterweise die BMI-Gruppe mit dem höheren BMI (Gruppe 1) mit rund $3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ mehr aufgenommenem Sauerstoff deutlich höhere Werte als BMI-Gruppe 0. Mit einem Signifikanzniveau $p < 0,0001$ ließ sich dieser Unterschied auch in der Statistik deutlich darstellen. Definiert man die kardiorespiratorische Fitness als den Quotienten aus normiertem Sauerstoffverbrauch und dem aus der Körpergröße errechneten Normalgewicht [154], muss entgegen der bislang häufig publizierten Zusammenhänge festgestellt werden, dass die kardiorespiratorische Fitness bei morbid adipösen Personen nicht zwingend herabgesetzt, sondern vielmehr erhalten und teilweise sogar höher ist als bei weniger schwer adipösen oder übergewichtigen Vergleichspatientinnen.

Die kardiorespiratorische Fitness beschreibt die Fähigkeit des kardiopulmonalen Systems, die beanspruchte Muskulatur mit Sauerstoff zu versorgen und wird, neben dem metabolischen Äquivalent, häufig als relative maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2_Peak}) angegeben. VO_{2_Peak} stellt bei einer Steigerung der Belastungsintensität die entscheidende und leistungsbegrenzende Determinante dar. Generell wird die Sauerstoffaufnahmekapazität durch das Herzminutenvolumen und die periphere Sauerstoffausnutzung (arteriovenöse Differenz (AvD)) bestimmt. Es gibt verschiedene Faktoren, die diesen erhöhten Sauerstoffverbrauch und damit erhöhte kardiorespiratorische Fitness morbid adipöser Patienten bei einer gegebenen Belastung erklären können. Eine große An-

zahl an Studien zeigt, dass verglichen mit normalgewichtigen Personen eine erhöhte Körpermasse bei adipösen Personen zu einem erhöhten Energieverbrauch während des Laufens führt [157-159]. Dabei muss Muskelmehrarbeit geleistet werden, um die aktiven und die passiven Anteile der Extremitätenmassen zu bewegen, um Körperstabilität zu halten und vor allem um den Körper gegen die Schwerkraft anzuheben und zu beschleunigen [160]. Aus energetischer Sicht haben adipöse Personen einen, im Vergleich zu Normalgewichtigen, relativ hohen Anteil an nicht aktiver Masse (Fettgewebe, Bindegewebe etc.). Eine vorgegebene motorische Leistung bringt daher eine erhöhte physikalische Arbeit/Zeit (= Leistung) mit sich und muss deshalb auch mit einem Mehraufwand an Sauerstoffverbrauch begleitet werden [161, 162]. Da diese Effekte auch prinzipiell alltagsmotorische Tätigkeiten umfassen, ist ein langfristiger Anpassungsprozess des Muskelmetabolismus zu erwarten [163]. Der metabolische Aufwand, der während der Lokomotion erbracht werden muss, ist also bei adipösen Personen, verglichen mit nicht-adipösen, allein aus physikalischen Gründen erhöht [157-159, 164]. Weitere Gründe für den erhöhten Sauerstoffverbrauch müssen auch in den strukturellen Bedingungen der Adipositas per se gesucht werden. Browning et al. zeigten in einer vergleichenden Studie von 2005, dass sowohl die metabolische Rate als auch der Energieaufwand bei adipösen gegenüber normalgewichtigen Personen um 11% erhöht war [157]. Konsequenterweise konnten sie in ihren Vergleichen feststellen, dass die adipösen Versuchspersonen zwar einen deutlich niedrigeren O₂-Verbrauch pro kg Körpergewicht aufwiesen, sie jedoch einen relativ höheren aeroben Aufwand zu leisten hatten. Dieses kann auch einer vergrößerten Diffusionsstrecke an der Peripherie geschuldet sein. Ähnliche Arbeiten veröffentlichten Öhrström et al. 2005. Sie stellten fest, dass eine Gewichtsreduktion bei Frauen mit einem verminderten Energieaufwand während eines Laufbandtests einhergeht. Dafür ermittelten sie die Sauerstoffaufnahme ($\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) und den Energieaufwand ($\text{KJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) im Rahmen eines Laufbandtests mit vorgegebener Geschwindigkeit. Insgesamt wurden 11 Frauen vor einer Magenbandoperation sowie jeweils 1, 6 bzw. 12 Monate postoperativ untersucht. Nach einem mittleren Gewichtsverlust von 25 kg (22%) innerhalb eines Jahres sank die durchschnittliche Sauerstoffaufnahme von 9,9 auf 8,8 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ und der durchschnittliche Energieverbrauch von 0,24 auf 0,22 $\text{KJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ [164].

Einige Untersuchungen zeigen übereinstimmend, dass sich das Gangbild übergewichtiger Personen von dem Normalgewichtiger deutlich unterscheidet. Übergewichtige kompensieren die veränderten Gelenkspielräume auf Grund erhöhter Fettmassen vor allem in der Frontalebene durch breitere, kürzere Schritte [165] und kreisförmigere Schwingbewegungen der Beine [166], was zu einer erhöhten mechanischen Insuffizienz und damit erhöhtem Energiebedarf führen kann [167]. Ein weiterer Faktor ist die ineffektive Atemarbeit, die vor allem morbid adipöse Personen im Vergleich zu Normalgewichtigen sowohl in Ruhe als auch während einer Belastung leisten müssen [168]. Neben einer Vergrößerung der Thoraxwand ist ein erhöhter Energieaufwand vor allem durch eine Verminderung der Lungencompliance und des funktionellen Residualvolumens, der Erhöhung des Atemwegwiderstands sowie des intraabdominellen Drucks zu erklären [168, 169].

4.1.1. Vorteile der Normierung durch „predicted weight“

In einer großen Zahl an Studien wurde in den letzten Jahrzehnten der Zusammenhang zwischen Übergewicht und kardiorespiratorischer Fitness untersucht und differenziert analysiert. Häufig werden dabei die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2Peak}) relativ zum Körpergewicht beurteilt, was im Vergleich zu nicht adipösen Personen zu deutlich niedrigeren VO_{2Peak} -Werten führt [99, 100]. Eine Beurteilung der kardiorespiratorischen Fitness wird bei dieser Vorgehensweise maßgeblich durch die erhöhte Fettmasse adipöser Patienten verfälscht, da die nicht aktive Körpermasse keinen funktionellen Bezug zu Sauerstoffaufnahme und -verwertung besitzt. Verfahren zur Bestimmung der aktiven Körpermasse („lean-body-mass“) sind entweder aufwändig und damit nicht routinemäßig im klinischen Alltag einsetzbar oder mit mangelnder Validität behaftet.

Messverfahren zur Beurteilung der „lean body mass“ werden in der Literatur zahlreich vorgestellt [170-172]. Wissenschaftlich sehr präzise kann die Körperkomposition mit Hilfe des BodPod® - Verfahrens bestimmt werden. Dieses Messverfahren beruht auf den Methoden der Plethysmographie (Air Displacement Plethysmographie) und wurde in zahlreichen Studien umfangreich und erfolgreich validiert [171, 173, 174]. Air Displacement Plethysmographie -Verfahren sind jedoch apparativ und experimentell

sehr kosten- und personalaufwändig und verbieten sich so als routinemäßige Methode. Ein anderes Verfahren, das Röntgen-Strahlen basierte DEXA-Verfahren, liefert ebenso valide Bestimmungsmöglichkeiten der Körperzusammensetzung, ist aber aus Kostengründen und wegen erhöhter Strahlenbelastungen im Klinikalltag ebenso wenig einsetzbar [175]. Die inzwischen weitverbreiteten Verfahren der Körperfettbestimmung durch die Bioimpedanz-Messung sind zwar wirtschaftlich einsetzbar, besitzen jedoch nur bei normalgewichtigen Personen eine vernünftige Genauigkeit [176]. Bei extrem adipösen Personen können die impedanzbasierten Messwerte ungenau sein [176]. Eine in den letzten Jahren viel diskutierte Methode [154, 177] ist die Bestimmung der kardiorespiratorischen Fitness über Normierungsverfahren. Hier werden die Sauerstoffverbrauchskennwerte auf das „Normalgewicht (PW)“ bezogen, wodurch die kardiorespiratorischen Kennwerte, unabhängig von der Ausprägung der Adipositas der Individuen, verglichen werden können.

4.1.2. Relativierung von individuellen submaximalen Sauerstoff-Verbrauchswerten auf ein Normkollektiv

Häufig können bei Versuchspersonen, die größere körperliche Einschränkungen besitzen, die Kennwerte bei maximaler Auslastung nicht reliabel bestimmt werden [101, 154, 177], da häufig eine maximale Auslastung überhaupt nicht durchgeführt werden kann. Es ist demgemäß wünschenswert zu überprüfen, in welchem Zusammenhang maximal und submaximal erzeugte Leistungs- oder Fitnessparameter zusammenhängen. In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die maximalen und die an der ventilatorisch anaeroben Schwelle normierten Sauerstoffwerte stark korrelieren. Da morbid adipöse Patienten aufgrund von orthopädischen oder anderen Beschwerden häufig die Belastung noch vor vollständiger Erschöpfung abbrechen müssen, wäre ein valider Kennwert wünschenswert, der keine Ausbelastung erfordert. In einer vorangegangenen Studie erreichten lediglich 36% der Frauen mit einem BMI > 45 einen respiratorischen Quotienten (RQ) größer als 1,1, was als Ausbelastungskriterium gesehen werden kann [154]. In der vorliegenden Untersuchung wurde deshalb die Sauerstoffaufnahme sowohl für die maximale Belastungsstufe als auch für submaximale Belastungsstufen relativ auf das kalkulierte Normalgewicht (PW) errechnet (VO_{2PW}). Dabei zeigt

ten morbid adipöse Frauen an den jeweiligen Belastungsstufen signifikant höhere Werte für VO_{2PW} (Abb. 3, 5). Desweiteren ergab sich eine hohe und signifikante Korrelation ($p < 0,001$) zwischen VO_{2PW_Peak} und VO_{2PW_AT} (Abb. 4).

Auf der Basis der hier vorliegenden Erkenntnisse kann eine Normierung auf submaximale Belastungswerte als durchaus sinnvoll bezeichnet werden.

4.2. Zusammenhang zwischen BMI und den verschiedenen Risikofaktoren

In der vorliegenden Arbeit sollten die Fragen geklärt werden, ob sich Zusammenhänge zwischen dem BMI einerseits und den klassischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre bzw. metabolische Erkrankungen andererseits aus den Daten herstellen lassen.

In der Literatur ist ausreichend dokumentiert, dass vor allem die adipositas-assoziierten Dyslipidämien und die Insulinresistenz insulinabhängiger Gewebe, einhergehend mit ihren jeweiligen Folgewirkungen, bedeutsame Risikofaktoren für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen sind [3, 6, 7, 178-180]. Durch die Freisetzung einer großen Zahl an Zytokinen und proinflammatorisch wirkenden Mediatoren durch das Fettgewebe werden metabolische und kardiovaskuläre Prozesse maßgeblich beeinflusst. Als starker Prädiktor für endotheliale Dysfunktionen bzw. atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwände wird das CRP gesehen, welches, stimuliert durch die von den Adipozyten freigesetzten Zytokine $TNF-\alpha$ und vor allem durch das IL-6, in der Leber freigesetzt wird [57, 85]. Starke Prädiktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen stellen weiterhin die Fettstoffwechselstörungen im Rahmen der Adipositas dar. Die Dyslipidämie bei Adipositas ist charakterisiert durch erhöhte Spiegel des VLDLs (Very Low Density Lipoproteins), des Gesamtcholesterins, der sd-LDLs (small-dense Low Density Lipoproteins) und den Triglyceriden. Die HDL (High Density Lipoproteins)-Konzentration ist dagegen erniedrigt [72]. Vor allem die Hypertriglyceridämie bzw. die Überproduktion von VLDL in der Leber kann als zentrale Störung im Lipidstoffwechsel gesehen werden [6], da ausgelöst durch diese Überproduktion im Rahmen des Lipidstoffwechsels die LDL-Konzentration steigt und HDL-Konzentration sinkt. Bei

Personen mit einem hohen Anteil an viszeralem Fettverteilungsmuster ist eine erhöhte LDL-Konzentration, einhergehend mit einem erniedrigten HDL-Spiegel, als hoher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie koronare Herzerkrankungen bekannt (KHK)[6, 20, 181, 182]. Funktionell sind viszerale Fettverteilungen sehr viel stärker mit endothelialen Gefäßveränderungen assoziiert als jedes andere Fettverteilungsmuster.

In der Pathophysiologie der Adipositas ist die Insulinresistenz peripherer Gewebe wie Muskulatur, Leber oder Fettgewebe ein weiterer wichtiger Aspekt. Eine erhöhte Insulinresistenz, einhergehend mit einer Hyperinsulinämie wurde in zahlreichen Arbeiten als eine entscheidende Determinante in der Entstehung eines Diabetes mellitus Typ-II dargestellt [183, 184]. Allerdings ist deren Genese multifaktoriell: Zum Einen kommt es aufgrund großer viszeraler Fettdepots zu einer erhöhten Lipolyseaktivität an den Adipozyten und dadurch zu einem großen Anstieg an freien Fettsäuren, die die Insulinsensitivität von Muskeln und Leber herabsetzen [70]. Zum anderen wird in der Literatur die vermehrte Freisetzung verschiedener Adipozytokine, wie TNF- α , IL-6 oder CRP mit Insulinresistenz in Verbindung gebracht [80, 81]. Als Folge der Insulinresistenz von Leber, Muskulatur und Fettgewebe werden die Glykogenolyse und die Glukoneogenese in der Leber begünstigt und die periphere Glukoseaufnahme gehemmt. Darüber hinaus fehlt der inhibitorische Einfluss des Insulins auf die Freisetzung freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe [6].

Auf der Basis der vorliegenden Daten konnte bei ausgewählten Risikofaktoren ein leicht positiver Zusammenhang von BMI und den absoluten und relativierten, altersadjustierten Konzentrationen gesichert werden. Im Einzelnen ergaben sich positive Korrelationen zwischen dem BMI und den absoluten bzw. altersadjustierten Werten des Nüchternblutzuckers, der Insulinkonzentration, sowie der Triglycerid-, bzw. CRP-Konzentration. Die absolute Konzentration des HDLs zeigte einen negativen signifikanten Zusammenhang mit dem BMI. Mit einer aufgeklärten Varianz von rund 21% zwischen BMI und Insulinkonzentration ergab sich hier das stärkste Aufklärungsmaß. Wenngleich die Werte für das Bestimmtheitsmaß relativ gering waren, bestätigen sie die in der Literatur vorgestellten Abhängigkeiten. Ferner muss festgestellt werden, dass die Patientengruppe der vorliegenden Studie nur geringfügige und in wenigen Fällen klinisch relevant erhöhte Risikokennwerte auswiesen (siehe Tabelle 5). Konsequenterwei-

se könnte der beobachtete schwache Zusammenhang zwischen den einzelnen Risikofaktoren zumindest partiell dem untersuchten Patientenkollektiv geschuldet sein. Im vorliegenden Untersuchungskollektiv handelte es sich um eine nicht spezifisch selektierte Personengruppe, sondern um ein Patientenkollektiv, welches aus Daten von Routineuntersuchungen gewonnen wurde. Es könnte also die Vermutung aufgestellt werden, dass das vorhandene Datenkollektiv über positivere Funktions- bzw. Gesundheitswerte verfügt als klinisch selektierte Vergleichsgruppen.

Um das Risikoprofil der Patientinnen in einem generellen Ansatz zu klassifizieren, wurde das kumulierte Risiko in Bezug auf die BMI-Gruppen untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Patientinnen mit morbid erhöhten BMI-Werten (BMI-Gruppe 1) tendenziell ein höheres Risikoprofil aufwiesen, als Patientinnen mit milderer Ausprägung (BMI-Gruppe 0). So hatten innerhalb der BMI-Gruppe 0 die meisten Patientinnen (39%) keine pathologischen Veränderungen der Risikofaktoren, wohingegen dies bei BMI-Gruppe 1 lediglich bei 19% der Fall war. Das höchste Risikoprofil mit vier oder mehr pathologischen Veränderungen zeigte sich innerhalb BMI-Gruppe 0 lediglich bei 2%, bei BMI-Gruppe 1 bei 9%. Diese Beobachtungen unterstreichen die These, dass ein erhöhter BMI durchaus mit einem erhöhten kumulierten Risikoprofil einhergehen kann.

Die tendenziell schwach ausgeprägte Korrelationen zwischen BMI und Risikoprofilstruktur könnte durch mehrere Faktoren hervorgerufen worden sein: In der vorliegenden Studie wurden konkrete Verteilungsmuster des Körperfettes bei den Patienten nicht erhoben. Aus pragmatischen Gründen wurde die Schwere der Adipositas pauschal mit dem BMI abgeschätzt. Die in Kapitel „Definition der Adipositas“ beschriebenen Abhängigkeiten von Fettverteilungsmustern und Risikofaktoren können also unter strenger Argumentation nicht für das vorliegende Datenkollektiv feinstrukturiert werden. Verschiebungen zwischen den individuellen Verteilungsmustern der Körperfettmasse könnten Varianzen in den Risikoprofilen ergeben. Aus diesem Grund ist es problematisch, die in der Literatur beschriebenen Abhängigkeiten entsprechend korrelativ herausarbeiten zu können.

In den letzten Jahren wurden zunehmend Studien vorgestellt, die nicht primär dem relativierten Körpergewicht, sondern der speziellen spezifischen Verteilung des Fettgewebes eine hohe Bedeutung zumessen. So stellen Despres et al. (2001) und

Tchernof&Despres (2013) in einer umfassenden Überblicksarbeit klar die Forderungen, dass nicht nur die Adipositas selbst, sondern in erster Linie das regionale Fettverteilungsmuster besonders eng mit kardiovaskulären und metabolischen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus Typ 2 oder Dyslipidämien korrelieren [7, 20]. Während die Stoffwechselaktivitäten des Viszeralfettes sich negativ auf den Gesundheitszustand des Gesamtorganismus auswirken, konnte dieser Effekt bei primär subkutaner Fettverteilung nicht beobachtet werden.

Desweiteren gilt zu berücksichtigen, dass sich die Lebensbedingungen und die Lebensart, vor allem in Bezug auf sportliche Aktivität, grundsätzlich zwischen Normalgewichtigen und morbid adipösen Personen unterscheiden. Diese Kontrastierung ist bei dem vorliegenden Patientenkollektiv nicht in diesem Maße gegeben, da lediglich adipöse Personen mit einem BMI > 30kg/m² untersucht wurden, was zu eingeschränkten Varianzen in den abhängigen Parametern führen kann. Eine Limitation der vorliegenden Studie liegt in der Tatsache, dass die Untersuchungsdaten nicht mit normalgewichtigen Vergleichskollektiven in Beziehung gesetzt werden konnten. Weiterhin könnte aber auch der studienbedingte Ausschluss von Personen mit klinisch manifester Diabetes mellitus dazu geführt haben, dass die Kovarianzen zwischen diabetes- und adipositas-induzierten Abhängigkeiten in den meisten Studien in der Literatur nicht berücksichtigt wurden. Unter diesen Prämissen wären viele der Adipositas zugeordnete Risikofaktoren wesentlich durch den Diabetes mellitus assoziiert.

4.3. Zusammenhang zwischen der kardiorespiratorischen Fitness bzw. der Leistung und den verschiedenen Risikofaktoren

Bisher wurde der Zusammenhang zwischen BMI und der kardiorespiratorischen Fitness bzw. den verschiedenen Risikofaktoren dargestellt. Ob es auch einen Zusammenhang zwischen der kardiorespiratorischen Fitness bzw. der Leistungsfähigkeit adipöser Personen und den verschiedenen Risikofaktoren gibt, soll im Folgenden diskutiert werden.

Der Zusammenhang zwischen kardiorespiratorischer Fitness und Morbidität/Mortalität wurde in der Literatur umfassend untersucht und differenziert bewertet. Es besteht übereinstimmend Konsens, dass eine generell geringe kardiorespiratorische Fitness mit ei-

nem höheren Risiko, insbesondere für kardiovaskuläre Erkrankungen [111, 185, 186] und für die Gesamtmortalität [11, 109], assoziiert ist. Nicht nur in Bezug auf die Gesamtmorbidität, sondern auch bezogen auf die einzelnen hier untersuchten Risikofaktoren für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen, zeigt sich in der Literatur übereinstimmend ein Zusammenhang mit der körperlichen Fitness. Mora et al. (2006) weisen in einer Untersuchung an 27.153 Frauen nach, dass eine geringe Fitness und ein hoher BMI signifikant und als eigenständige Faktoren mit schlechteren Werten für nahezu alle Entzündungsmarker, einschließlich IL-6 und CRP, und Lipoproteinmarker wie HDL, LDL oder Cholesterin, assoziiert waren [139]. Unabhängig vom Körperfettanteil und der Fettverteilung konnten Church et al. (2002) einen reziproken Zusammenhang zwischen kardiorespiratorischer Fitness (VO_{2Peak}) und den CRP-Werten aufzeigen [143].

In der vorliegenden Untersuchung ist der Zusammenhang zwischen der Morbidität bzw. dem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen und den Fitnesskennwerten nur in geringem Maße erkennbar. Betrachtet man die Fitness- bzw. Leistungs-Risikokennwerte aus Abb. 11 und 12, so zeigt sich jedoch, dass die Patientinnen mit einer relativ geringen Sauerstoffaufnahme bzw. Leistungsfähigkeit bei submaximalen und bei maximalen Belastungsstufen tendenziell ein höheres kumuliertes Risikoprofil aufweisen. Am deutlichsten lässt sich dies für den Hochrisikobereich, den Patientinnen mit vier oder mehr Risikofaktoren, veranschaulichen. Im Umkehrschluss könnte man hier auch interpretieren, dass Patientinnen mit multiplem Risikoprofil auch geringe kardiorespiratorische Kapazitäten bzw. geringere Leistungsprofile aufzeigen.

Bei erster Interpretation erscheint es überraschend, dass dieser Zusammenhang an der submaximalen Belastungsstufe AT deutlicher erkennbar ist als bei maximaler Auslastung. In Analogie zur Diskussion über den Zusammenhang von BMI und kardiorespiratorischer Fitness muss hier aber auch festgestellt werden, dass nicht alle adipösen Patientinnen, insbesondere diejenigen mit höchsten BMI-Werten, bis zur völligen Erschöpfung regelhaft ausbelastet werden konnten. Dieser Befund erscheint aus klinischer Sicht hoch relevant, da es sinnvoll erscheint, bei morbid adipösen Patientengruppen neben den Maximalwerten vor allem auch die Schwellenwerte, wie z.B. die VO_2 - und Leistungskennwerte an der AT zu untersuchen und zu bewerten.

Besonders relevant erscheint weiterhin die Beobachtung, dass die Leistungskennwerte einen größeren Zusammenhang mit den einzelnen Risikofaktoren aufweisen als die Fitnesskennwerte bezogen auf die Sauerstoffaufnahme. Wie in dem Kapitel „Zusammenhang zwischen BMI und der kardiorespiratorischen Fitness“ beschrieben, müssen adipöse Patienten aufgrund ihrer Körperkonstitution mit einem relativ hohen Anteil nicht aktiver Körpermasse einen erheblichen Anteil Mehrarbeit leisten und somit einen erhöhten metabolischen Aufwand betreiben. Zu einem bedeutenden Teil ist die dadurch erforderliche vermehrte Sauerstoffaufnahme und dadurch definitionsgemäß erhöhte kardiorespiratorische Fitness adipöser Personen also allein durch den Mehrbedarf der adipositas-assoziierten Begleitumstände (nicht aktive Körpermasse, verändertes Gangbild etc.) beeinflusst. Dieser Effekt tritt bei Betrachtung der erbrachten Leistung innerhalb des Patientenkollektivs nicht auf und ist besonders am Beispiel des Insulins darstellbar. So ist eine erhöhte Sauerstoffaufnahme an der AT positiv mit dem Insulinwert der Patientinnen korreliert, betrachtet man jedoch die Leistungskennwerte der untersuchten Frauen an der AT, dann zeigt sich, dass dieser Zusammenhang umgekehrt wurde und mit einem erniedrigten Insulinwert einhergeht. Es ist also vorstellbar, dass die positive Korrelation zwischen den Insulinwerten und der kardiorespiratorischen Fitness zu einem maßgeblichen Teil durch die oben beschriebenen Effekte des BMIs auf die Risikofaktoren zurückzuführen ist.

Grundsätzlich gibt es einen signifikanten, negativen Zusammenhang zwischen BMI und der Leistungsfähigkeit adipöser Frauen. Frauen mit einem erhöhten BMI müssen demnach, sofern man die Fitness über die erbrachte Leistung definiert, als weniger fit gesehen werden. Dieser Kontext erfordert als Konsequenz, dass insbesondere bei morbid adipösen Frauen die funktionellen Bewertungen von Fitness und Risikofaktoren sowohl für die erbrachte Leistung als auch für das kardiorespiratorische Leistungsvermögen vorgenommen werden müssten. Konsequenterweise erscheint es deshalb durchaus sinnvoll, bei morbid adipösen Frauen die Fitness nach Parametern des Leistungsvermögens bzw. der erbrachten Leistung in Watt zu bewerten.

Aus Untersuchungen ist bekannt, dass mit dem Krankheitsbild eines Diabetes Mellitus Typ 2 eine mangelnde kardiorespiratorische Fitness einhergeht. Shalev-Goldmann et al. (2014) zeigten in einer Studie, dass die kardiorespiratorische Fitness, neben dem Hüft-

umfang, als unabhängiger Parameter mit den Werten für die Glukosetoleranz bzw. Insulinresistenz korrelierte [125]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Lee et al. (2009). Sie zeigten im Rahmen einer Untersuchung an über 14000 Männern, dass eine geringe kardiorespiratorische Fitness das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 im selben Maß wie Adipositas erhöht [127]. Im Gegensatz dazu kamen andere Studien zu dem Ergebnis, dass der Einfluss des BMI auf das Diabetesrisiko deutlich höher einzuschätzen ist als der Einfluss der Fitness [123, 124].

In Analogie zu den Interpretationen in dem Kapitel „Zusammenhang zwischen BMI und den verschiedenen Risikofaktoren“ muss auch für die in dieser Arbeit dokumentierten Zusammenhänge zwischen kardiorespiratorischer Fitness bzw. Leistungsfähigkeit und Risikoprofil die Zusammensetzung der hier untersuchten Patientinnen für die beobachtete Diskrepanz in den Untersuchungsergebnissen verantwortlich gemacht werden. So wurden, wie bereits erwähnt, Personen mit einem manifesten Diabetes mellitus von der Studie ausgeschlossen. Da zudem nicht alle Personen maximal ausbelastet werden konnten, sondern häufig aus orthopädischen Gründen das Belastungsprotokoll abbrechen mussten, müssen unter strengen Kriterien gewisse Einschränkungen in der Allgemeingültigkeit der vorliegenden Aussagen akzeptiert werden. Ein Grund hierfür ist auch die Tatsache, dass im vorliegenden Fall die Patientinnen über ein Mindestmaß an körperlicher Leistungsfähigkeit - wenigstens Gehfähigkeit - verfügen mussten.

5. Zusammenfassung

Eine große Zahl an Untersuchungen dokumentiert den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Adipositas einerseits und einer Zunahme des Krankheitsrisikos und einer Erhöhung metaboler Risikofaktoren andererseits. Darüber hinaus gibt es erste Hinweise darauf, dass eine gesteigerte kardiorespiratorische Fitness die Sterblichkeit und das Risiko für Begleit- und Folgekrankheiten der Adipositas attenuieren kann. Unklar ist, ob sich der modulierende Effekt der kardiorespiratorischen Fitness auch auf Patienten mit morbidem Adipositas übertragen lässt.

In der vorliegenden Arbeit wurde auf der Basis einer Personenstichprobe von Patienten der Tübinger Plattform Adipositas der Zusammenhang zwischen morbidem Adipositas, dem vorliegenden metabolen Risiko und der kardiorespiratorischen Fitness bzw. Leistungsfähigkeit untersucht. Hierzu wurden ausschließlich aus Routineuntersuchungen die Daten von 204 Patientinnen der Tübinger „Plattform Adipositas“ ausgewertet und über Laboranalysen das metabolische Risikoprofil bestimmt. Die Patientinnen mussten gewisse Vorbedingungen erfüllen - Gehfähigkeit, Ausschluss von Diabetes Mellitus Typ 2 - und möglichst in der Lage sein, das Belastungsprotokoll weitgehend absolvieren zu können. Das Belastungsprotokoll (Stufentest) wurde wenn möglich bis zur maximalen Auslastung der Patientinnen durchgeführt. Mit Hilfe endokrinologischer Verfahren wurden aus Blutanalysen die einzelnen Risikofaktoren ermittelt.

Die Ergebnisse zeigten, dass mit steigendem BMI die Sauerstoffaufnahme der Patientinnen bei submaximalen aber auch bei maximalen Belastungsstufen signifikant zunahm. Definiert man die kardiorespiratorische Fitness als den Quotienten aus normiertem Sauerstoffverbrauch und dem aus der Körpergröße errechneten Normalgewicht, wiesen Frauen mit morbidem Adipositas eine höhere kardiorespiratorische Fitness auf als Frauen mit leichter bis mittelschwerer Adipositas. Erstmals konnte an einem relativ großen Kollektiv ($n > 200!$) beobachtet werden, dass die kardiorespiratorische Fitness morbid adipöser Personen nicht zwingend herabgesetzt, sondern vielmehr erhalten bzw. im Vergleich zu weniger adipösen Vergleichspersonen erhöht ist.

Ein zentrales Anliegen der vorliegenden Arbeit war die Herausarbeitung von entspre-

chenden klinischen und physiologischen Konsequenzen. Zunächst musste geklärt werden, ob sich durch den Einfluss des morbid erhöhten Körpergewichts auch veränderte metabolische Risikoprofile ergeben. Bei den ausgewählten Risikofaktoren konnte ein leicht positiver Zusammenhang von BMI und sowohl den absoluten als auch den altersadjustierten Konzentrationen beobachtet werden. Kumuliert man unterschiedliche Risikofaktoren in abgestufte Klassen und setzt diese in Beziehung zum BMI der Teilnehmerinnen konnte klar dargestellt werden, dass Patientinnen mit morbid erhöhtem BMI ein höheres Risikoprofil als Patientinnen mit milderer Ausprägung aufwiesen. Die generell relativ geringen Ausprägungen des Bestimmtheitsmaßes machen allerdings allgemeine Aussagen problematisch, da im Allgemeinen nur relativ schwache Tendenzen zwischen BMI und individuellen Risikoprofilstrukturen ermittelt werden konnten. In der dritten Fragestellung sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen der kardiorespiratorischen Fitness und den Risikofaktoren herausgearbeitet werden. Dieser Zusammenhang konnte zwar für die submaximalen und für die maximalen Fitnesswerte, abgeschätzt durch die Sauerstoffaufnahme, teilweise gesichert werden, die erklärten Kovarianzen sind jedoch überraschend gering. Deshalb wurden in einem erweiterten Schritt die Leistungskennwerte an den Belastungsstufen mit dem Risikoprofil verglichen. Hierbei ließen sich signifikante Zusammenhänge zwischen der geleisteten Wattzahl sowohl bei maximaler als auch bei submaximaler Auslastung nachweisen. Interessanterweise zeigte sich in diesem Kontext, dass das kumulierte Risikoprofil bei Frauen mit relativ geringen Sauerstoffaufnahmewerten bzw. geringer Leistungsfähigkeit bei submaximalen Belastungsstufen höhere Korrelationen aufwies als bei maximalen Belastungsstufen.

Betrachtet man die positiven Zusammenhänge zwischen dem BMI und der körpergewicht-normierten Sauerstoffaufnahme, so könnte in erster Sicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass morbid adipöse Frauen eine erhöhte funktionelle Fitness besitzen. Dieser Schluss ist aus einigen Punkten nicht gerechtfertigt: einerseits ist die reale, nicht gewichtsnormierte Sauerstoffaufnahme nicht proportional erhöht, andererseits sind die erreichten maximalen Leistungen ebenfalls nicht vergrößert. Demnach könnte als Erklärungsmodell die Unverhältnismäßigkeit der aktiven und nicht aktiven Körpermasse herangezogen werden: Frauen mit morbid adipöser Konstitution müssen mit ihrer vorhandenen Muskelmasse die disproportional erhöhten Fettmassen (Fett- und Bindegewebe)

zusätzlich bewegen, was durchaus für eine erhöhte periphere Sauerstoffausnutzung sprechen würde. Diese Schlussfolgerung stützt sich primär auf den erhöhten Energiebedarf eines veränderten, ineffizienten Gangbildes und eine erhöhte Atemarbeit. Unterstellt man adipösen Personen eine vergleichbare Größe an „lean-body-mass“, so ist allein aus mechanischer Sicht verständlich, dass die Mehrarbeit bei Personen mit hohen BMI-Werten durch die physiologische Mehrarbeit der beteiligten Muskulatur umgesetzt werden muss. Allein hieraus ergäben sich höhere Trainingsreize und damit logisch auch entsprechend verbesserte Fitnesskennwerte.

Auch wenn für die Risikofaktoren im Einzelnen nur schwache Tendenzen vorlagen, so konnte auf der Basis des umfangreichen Datensatzes erstmalig gezeigt werden, dass eine Kumulation der Anzahl der Risikofaktoren durchaus mit dem Körpergewicht, der Fitness und der Leistungsfähigkeit unter maximalen und submaximalen Beanspruchungen assoziiert ist. Die durchweg niederen, teilweise nur randständig statistischen Differenzen lassen sich primär aus der Selektivität (Diabetes mellitus als Ausschlusskriterium, klinisch nicht bedeutsame Veränderungen der individuellen Risikofaktoren etc.) interpretieren. Weiterhin muss limitierend konstatiert werden, dass die Verfahren bei der vorliegenden Studie nicht differenziert auf die Verteilung der Fettmassen eingehen konnten. In der neueren Literatur wird der anatomischen Variante des Körperfettanteils eine erhebliche Bedeutung für die Bewertung von Risikofaktoren eingeräumt. Hierzu müssten in künftigen Untersuchungen die individuellen Verteilungsmuster differenziert analysiert werden.

Der etwas überraschende Befund, dass Sauerstoffparameter kaum und Leistungsparameter sehr viel deutlicher mit dem Risikoprofil assoziiert sind, könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Effekte, welche bei adipösen Patienten zu einer vermehrten Sauerstoffaufnahme führen (wie nicht aktive Körpermasse, vermehrte Atemarbeit, Haltestütz-Kontrolle etc.), eigentlich nicht auf die erbrachten Leistungen übertragbar sind. Eine Erklärung dieser Diskrepanz könnte sein, dass das Risikoprofil eher durch eine höhere aerobe Kapazität der in die Fortbewegung einbezogenen Skelettmuskulatur als durch Faktoren der generellen kardiorespiratorischen Kapazität (Fitness) beeinflusst wird.

Die vorliegende Arbeit zeigt an einem sehr großen Patientenkollektiv den Zusammenhang von erhöhter Adipositas und Fitness- bzw. Risikoprofilierung auf. Die Ergebnisse weisen in einigen Aspekten auf die Bedeutung von kardiorespiratorischen Parametern zur Beschreibung der Fitness und damit letztendlich auch der Risikoprofilierung hin. Allerdings sind die Zusammenhänge einerseits relativ milde und andererseits häufig durch andere Einflussgrößen maskiert.

6. Literaturverzeichnis

1. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.* World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.
2. James, P.T., et al., *The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies.* Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2004. **11**(1): p. 3-8.
3. Must, A., et al., *The disease burden associated with overweight and obesity.* Jama-Journal of the American Medical Association, 1999. **282**(16): p. 1523-1529.
4. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults.* New England Journal of Medicine, 2003. **348**(17): p. 1625-1638.
5. Bray, G.A., *Health hazards of obesity.* Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 1996. **25**(4): p. 907-&.
6. Van Gaal, L.F., I.L. Mertens, and C.E. De Block, *Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease.* Nature, 2006. **444**(7121): p. 875-880.
7. Tchernof, A. and J.P. Despres, *PATHOPHYSIOLOGY OF HUMAN VISCERAL OBESITY: AN UPDATE.* Physiological Reviews, 2013. **93**(1): p. 359-404.
8. Hubert, H.B., et al., *Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study.* Circulation, 1983. **67**(5): p. 968-77.
9. Paffenbarger, R.S., Jr., et al., *Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni.* N Engl J Med, 1986. **314**(10): p. 605-13.
10. Fontaine, K.R., et al., *Years of life lost due to obesity.* Jama-Journal of the American Medical Association, 2003. **289**(2): p. 187-193.
11. Manson, J.E., et al., *BODY-WEIGHT AND MORTALITY AMONG WOMEN.* New England Journal of Medicine, 1995. **333**(11): p. 677-685.
12. Shaper, A.G., S.G. Wannamethee, and M. Walker, *Body weight: Implications for the prevention of coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus in a cohort study of middle aged men.* British Medical Journal, 1997. **314**(7090): p. 1311-1317.
13. Pi-Sunyer, F.X., *Health implications of obesity.* Am J Clin Nutr, 1991. **53**(6 Suppl): p. 1595S-1603S.
14. Reis, J.P., et al., *Overall Obesity and Abdominal Adiposity as Predictors of Mortality in US White and Black Adults.* Annals of Epidemiology, 2009. **19**(2): p. 134-142.
15. von Lengerke, T., P. Reitmeir, and J. John, *Direct medical costs of (severe) obesity: a bottom-up assessment of over- vs. normal-weight adults in the KORA-Study region (Augsburg, Germany).* Gesundheitswesen, 2006. **68**(2): p. 110-115.
16. Knoll K.-P., H.H., *Kosten der Adipositas in der Bundesrepublik Deutschland - Eine aktuelle Krankheitskostenstudie.* Adipositas 2008, Heft 4, 2008. **2**: p. 204-210.
17. Hauner, H., *Übergewicht im Erwachsenenalter*, in *Ernährungsmedizin*. 2004, Biesalski et al.: Georg Thieme Verlag. p. 246-269.
18. World, Health, Organization, *Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008.* . 2011.
19. Lean, M.E.J., T.S. Han, and C.E. Morrison, *WAIST CIRCUMFERENCE AS A MEASURE FOR INDICATING NEED FOR WEIGHT MANAGEMENT.* British Medical Journal, 1995. **311**(6998): p. 158-161.

20. Despres, J.P., I. Lemieux, and D. Prud'homme, *Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients*. British Medical Journal, 2001. **322**(7288): p. 716-720.
21. Feinleib, M., et al., *THE NATIONAL HEART LUNG AND BLOOD INSTITUTE TWIN STUDY OF CARDIO VASCULAR DISEASE RISK FACTORS METHODOLOGY AND SUMMARY OF RESULTS*. American Journal of Epidemiology, 1977. **106**(4): p. 284-295.
22. Stunkard, A.J., T.T. Foch, and Z. Hrubec, *A TWIN STUDY OF HUMAN OBESITY*. Jama-Journal of the American Medical Association, 1986. **256**(1): p. 51-54.
23. Stunkard, A.J., et al., *An adoption study of human obesity*. N Engl J Med, 1986. **314**(4): p. 193-8.
24. Wardle, J., et al., *Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment*. Am J Clin Nutr, 2008. **87**(2): p. 398-404.
25. Carmelli, D., L.R. Cardon, and R. Fabsitz, *Clustering of hypertension, diabetes, and obesity in adult male twins: same genes or same environments?* Am J Hum Genet, 1994. **55**(3): p. 566-73.
26. Maes, H.H.M., M.C. Neale, and L.J. Eaves, *Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity*. Behavior Genetics, 1997. **27**(4): p. 325-351.
27. Pereira, M.A., et al., *Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis*. Lancet, 2005. **365**(9453): p. 36-42.
28. Miller, W.C., et al., *DIETARY-FAT, SUGAR, AND FIBER PREDICT BODY-FAT CONTENT*. Journal of the American Dietetic Association, 1994. **94**(6): p. 612-615.
29. Alfieri, M., J. Pomerleau, and D.M. Grace, *A comparison of fat intake of normal weight, moderately obese and severely obese subjects*. Obes Surg, 1997. **7**(1): p. 9-15.
30. Nutrition, E.C.o., et al., *Role of dietary factors and food habits in the development of childhood obesity: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011. **52**(6): p. 662-9.
31. Ward, K.D., et al., *THE RELATIONSHIPS OF ABDOMINAL OBESITY, HYPERINSULINEMIA AND SATURATED FAT INTAKE TO SERUM-LIPID LEVELS - THE NORMATIVE AGING STUDY*. International Journal of Obesity, 1994. **18**(3): p. 137-144.
32. Agostoni, C., et al., *Role of dietary factors and food habits in the development of childhood obesity: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2011. **52**(6): p. 662-9.
33. Roblin, L., *Childhood obesity: food, nutrient, and eating-habit trends and influences*. Applied Physiology Nutrition and Metabolism-Physiologie Appliquee Nutrition Et Metabolisme, 2007. **32**(4): p. 635-645.
34. Hauner, H., *Obesity - a somatic or psychological condition or both?* Herz, 2006. **31**(3): p. 207-212.
35. Hu, F.B., et al., *Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women*. Jama-Journal of the American Medical Association, 2003. **289**(14): p. 1785-1791.
36. Slentz, C.A., et al., *Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity - STRRIDE - A randomized controlled study*. Archives of Internal Medicine, 2004. **164**(1): p. 31-39.
37. Health, N.I.o., *Physical activity and cardiovascular health. NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 1996. **276**(3): p. 241-6.
38. Lee, I.M., et al., *BODY-WEIGHT AND MORTALITY - A 27-YEAR FOLLOW-UP OF MIDDLE-AGED MEN*. Jama-Journal of the American Medical Association, 1993. **270**(23): p. 2823-2828.

39. O'Donovan, G., et al., *The ABC of Physical Activity for Health: A consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences*. Journal of Sports Sciences, 2010. **28**(6): p. 573-591.
40. Hainer, V., H. Toplak, and V. Stich, *Fat or fit: what is more important?* Diabetes Care, 2009. **32 Suppl 2**: p. S392-7.
41. Dorn, J.M., et al., *Body mass index and mortality in a general population sample of men and women - The Buffalo Health Study*. American Journal of Epidemiology, 1997. **146**(11): p. 919-931.
42. Guh, D.P., et al., *The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis*. BMC Public Health, 2009. **9**.
43. Jarvholm, B., et al., *Age, bodyweight, smoking habits and the risk of severe osteoarthritis in the hip and knee in men*. European Journal of Epidemiology, 2005. **20**(6): p. 537-542.
44. Flugsrud, G.B., et al., *The impact of body mass index on later total hip arthroplasty for primary osteoarthritis - A cohort study in 1.2 million persons*. Arthritis and Rheumatism, 2006. **54**(3): p. 802-807.
45. Hagen, K.B., K. Tambs, and T. Bjerkedal, *A prospective cohort study of risk factors for disability retirement because of back pain in the general working population*. Spine, 2002. **27**(16): p. 1790-1796.
46. Chen, Y., et al., *Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: Longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys*. American Journal of Epidemiology, 2002. **155**(3): p. 191-197.
47. Ford, E.S., et al., *Body mass index and asthma incidence among USA adults*. European Respiratory Journal, 2004. **24**(5): p. 740-744.
48. Beuther, D.A. and E.R. Sutherland, *Overweight, obesity, and incident asthma - A meta-analysis of prospective epidemiologic studies*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2007. **175**(7): p. 661-666.
49. Tsai, C.J., et al., *Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men*. American Journal of Clinical Nutrition, 2004. **80**(1): p. 38-44.
50. Layde, P.M., M.P. Vessey, and D. Yeates, *RISK FACTORS FOR GALLBLADDER DISEASE A COHORT STUDY OF YOUNG WOMEN ATTENDING FAMILY PLANNING CLINICS*. Journal of Epidemiology and Community Health, 1982. **36**(4): p. 274-278.
51. Lukanova, A., et al., *Body mass index and cancer: Results from the northern Sweden health and disease cohort*. International Journal of Cancer, 2006. **118**(2): p. 458-466.
52. Calle, E.E. and R. Kaaks, *Overweight, obesity and cancer: Epidemiological evidence and proposed mechanisms*. Nature Reviews Cancer, 2004. **4**(8): p. 579-591.
53. Pischon, T., U. Nothlings, and H. Boeing, *Obesity and cancer*. Proceedings of the Nutrition Society, 2008. **67**(2): p. 128-145.
54. Rapp, K., et al., *Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145 000 adults in Austria*. British Journal of Cancer, 2005. **93**(9): p. 1062-1067.
55. Hu, G., et al., *Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women*. Archives of Internal Medicine, 2004. **164**(10): p. 1066-1076.
56. Ford, E.S., W.H. Giles, and W.H. Dietz, *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults - Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Jama-Journal of the American Medical Association, 2002. **287**(3): p. 356-359.
57. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events*. Circulation, 2003. **107**(3): p. 391-397.
58. Zimmet, P., et al., *The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report*. Pediatric Diabetes, 2007. **8**(5): p. 299-306.

59. Galassi, A., K. Reynolds, and J. He, *Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis*. American Journal of Medicine, 2006. **119**(10): p. 812-819.
60. Nakanishi, N., et al., *Components of the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular disease and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men*. Diabetes Research and Clinical Practice, 2004. **64**(1): p. 59-70.
61. Eschwege, E., *The dysmetabolic syndrome, insulin resistance and increased cardiovascular (CV) morbidity and mortality in type 2 diabetes: Aetiological factors in the development of CV complications*. Diabetes & Metabolism, 2003. **29**(4 Part 2): p. 6S19-6S27.
62. Meigs, J.B., et al., *Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(8): p. 2906-2912.
63. Lakka, H.M., et al., *The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men*. Jama-Journal of the American Medical Association, 2002. **288**(21): p. 2709-2716.
64. Isomaa, B., et al., *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome*. Diabetes Care, 2001. **24**(4): p. 683-689.
65. Sattar, N., et al., *Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study*. Circulation, 2003. **108**(4): p. 414-419.
66. Cleeman, J.I., et al., *Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)*. Jama-Journal of the American Medical Association, 2001. **285**(19): p. 2486-2497.
67. IDF, *The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*. International Diabetes Federation. 2005.
68. Association, A.D., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2005. **28**: p. S37-S42.
69. Shaw, J.A., et al., *Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance - What best predicts future diabetes in Mauritius?* Diabetes Care, 1999. **22**(3): p. 399-402.
70. Boden, G. and G.I. Shulman, *Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction*. European Journal of Clinical Investigation, 2002. **32**: p. 14-23.
71. Houmard, J.A., W.J. Pories, and G.L. Dohm, *Severe Obesity: Evidence for a Deranged Metabolic Program in Skeletal Muscle?* Exercise and Sport Sciences Reviews, 2012. **40**(4): p. 204-210.
72. Howard, B.V., G. Ruotolo, and D.C. Robbins, *Obesity and dyslipidemia*. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2003. **32**(4): p. 855-+.
73. Kannel, W.B., T. Gordon, and W.P. Castelli, *OBESITY LIPIDS AND GLUCOSE INTOLERANCE THE FRAMINGHAM STUDY*. American Journal of Clinical Nutrition, 1979. **32**(6): p. 1238-1245.
74. Klop, B., J.W.F. Elte, and M.C. Cabezas, *Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets*. Nutrients, 2013. **5**(4): p. 1218-1240.
75. Forde, O.H., et al., *DISTRIBUTION OF HIGH-DENSITY-LIPOPROTEIN CHOLESTEROL ACCORDING TO RELATIVE BODY-WEIGHT, CIGARETTE-SMOKING AND LEISURE-TIME PHYSICAL-ACTIVITY - THE CARDIOVASCULAR-DISEASE STUDY IN FINNMARK 1977*. Acta Medica Scandinavica, 1986. **219**(2): p. 167-171.
76. Groot, P.H.E., et al., *POSTPRANDIAL LIPOPROTEIN METABOLISM IN NORMOLIPIDEMIC MEN WITH AND WITHOUT CORONARY-ARTERY DISEASE*. Arteriosclerosis and Thrombosis, 1991. **11**(3): p. 653-662.

77. Patsch, J.R., et al., *RELATION OF TRIGLYCERIDE-METABOLISM AND CORONARY-ARTERY DISEASE - STUDIES IN THE POSTPRANDIAL STATE*. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 1992. **12**(11): p. 1336-1345.
78. Manninen, V., et al., *JOINT EFFECTS OF SERUM TRIGLYCERIDE AND LDL CHOLESTEROL AND HDL CHOLESTEROL CONCENTRATIONS ON CORONARY HEART-DISEASE RISK IN THE HELSINKI HEART-STUDY - IMPLICATIONS FOR TREATMENT*. *Circulation*, 1992. **85**(1): p. 37-45.
79. Cartier, A., et al., *Visceral obesity and plasma glucose-insulin homeostasis: Contributions of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in men*. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008. **93**(5): p. 1931-1938.
80. Bastard, J.P., et al., *Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance*. *European Cytokine Network*, 2006. **17**(1): p. 4-12.
81. Yudkin, J.S., et al., *C-reactive protein in wealthy subjects: Associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction - A potential role for cytokines originating from adipose tissue?* *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 1999. **19**(4): p. 972-978.
82. Blake, G.J. and P.M. Ridker, *Novel clinical markers of vascular wall inflammation*. *Circulation Research*, 2001. **89**(9): p. 763-771.
83. Esteve, E., et al., *Serum interleukin-6 correlates with endothelial dysfunction in healthy men independently of insulin sensitivity*. *Diabetes Care*, 2007. **30**(4): p. 939-945.
84. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. *New England Journal of Medicine*, 2000. **342**(12): p. 836-843.
85. Lagrand, W.K., et al., *C-reactive protein as a cardiovascular risk factor - More than an epiphenomenon?* *Circulation*, 1999. **100**(1): p. 96-102.
86. Gabay, C. and I. Kushner, *Mechanisms of disease: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation*. *New England Journal of Medicine*, 1999. **340**(6): p. 448-454.
87. Dyer, A.R. and P. Elliott, *THE INTERSALT STUDY - RELATIONS OF BODY-MASS INDEX TO BLOOD-PRESSURE*. *Journal of Human Hypertension*, 1989. **3**(5): p. 299-308.
88. Hu, G., et al., *Relationship of physical activity and body mass index to the risk of hypertension: A prospective study in Finland*. *Hypertension*, 2004. **43**(1): p. 25-30.
89. Poirier, P., et al., *Impact of waist circumference on the relationship between blood pressure and insulin - The Quebec Health Survey*. *Hypertension*, 2005. **45**(3): p. 363-367.
90. Stamler, R., et al., *WEIGHT AND BLOOD PRESSURE FINDINGS IN HYPERTENSION SCREENING OF 1 MILLION AMERICANS*. *Journal of the American Medical Association*, 1978. **240**(15): p. 1607-1610.
91. Hauner, H., Buchholz, G., Hamann, A., Husemann, B., Koletzko, B., Liebermeister, H., Wabitsch, M., Westenhöfer, J., Wirth, A., Wolfram, G., *Evidenzbasierte Leitlinie - Prävention und Therapie der Adipositas*. 2007, Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
92. Caspersen, C.J., K.E. Powell, and G.M. Christenson, *PHYSICAL-ACTIVITY, EXERCISE, AND PHYSICAL-FITNESS - DEFINITIONS AND DISTINCTIONS FOR HEALTH-RELATED RESEARCH*. *Public Health Reports*, 1985. **100**(2): p. 126-131.
93. Goldstein, E., *Exercise Capacity*, in *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.*, H. Walker, W. Hall, and J. Hurst, Editors. 1990: Boston: Butterworths.

94. Blair, S.N., Y. Cheng, and J.S. Holder, *Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits?* *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2001. **33**(6): p. S379-S399.
95. Myers, J., et al., *Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing.* *New England Journal of Medicine*, 2002. **346**(11): p. 793-801.
96. Berry, J.D., et al., *Lifetime Risks for Cardiovascular Disease Mortality by Cardiorespiratory Fitness Levels Measured at Ages 45, 55, and 65 Years in Men The Cooper Center Longitudinal Study.* *Journal of the American College of Cardiology*, 2011. **57**(15): p. 1604-1610.
97. Dickhuth, H.-H., et al., *Herz-Kreislauf-System*, in *Sportmedizin für Ärzte*. 2010, Deutsche Ärzte-Verlag. p. 85.
98. Boldt, F., et al., *Leitlinien zur Belastungsuntersuchung in der Sportmedizin*. 2002, Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP).
99. Salvadori, A., et al., *Oxygen uptake and cardiac performance in obese and normal subjects during exercise.* *Respiration*, 1999. **66**(1): p. 25-33.
100. McAuley, P.A., et al., *The obesity paradox and cardiorespiratory fitness.* *Journal of obesity*, 2012. **2012**: p. 951582.
101. Lorenzo, S. and T.G. Babb, *Oxygen Cost of Breathing and Breathlessness during Exercise in Nonobese Women and Men.* *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2012. **44**(6): p. 1043-1048.
102. Roecker, K., et al., *Predicting competition performance in long-distance running by means of a treadmill test (vol 30, pg 1552, 1998).* *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 1998. **30**(12): p. 1750-1750.
103. Wasserman, K., Hansen JE, Sue DY, et al, *Normal Values*, in *Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications*, L.W.a. Wilkins, Editor. 2005: Philadelphia, PA. p. 160-182.
104. Blair, S.N., et al., *CHANGES IN PHYSICAL-FITNESS AND ALL-CAUSE MORTALITY - A PROSPECTIVE-STUDY OF HEALTHY AND UNHEALTHY MEN.* *Jama-Journal of the American Medical Association*, 1995. **273**(14): p. 1093-1098.
105. Kodama, S., et al., *Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women A Meta-analysis.* *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2009. **301**(19): p. 2024-2035.
106. Kokkinos, P., et al., *Exercise capacity and mortality in black and white men.* *Circulation*, 2008. **117**(5): p. 614-622.
107. Blair, S.N., et al., *PHYSICAL-FITNESS AND ALL-CAUSE MORTALITY - A PROSPECTIVE-STUDY OF HEALTHY-MEN AND WOMEN.* *Jama-Journal of the American Medical Association*, 1989. **262**(17): p. 2395-2401.
108. Tjonna, A.E., et al., *The association of metabolic clustering and physical activity with cardiovascular mortality: the HUNT study in Norway.* *Journal of Epidemiology and Community Health*, 2010. **64**(8): p. 690-695.
109. Sandvik, L., et al., *PHYSICAL-FITNESS AS A PREDICTOR OF MORTALITY AMONG HEALTHY, MIDDLE-AGED NORWEGIAN MEN.* *New England Journal of Medicine*, 1993. **328**(8): p. 533-537.
110. Laukkanen, J.A., et al., *Cardiovascular fitness as a predictor of mortality in men.* *Archives of Internal Medicine*, 2001. **161**(6): p. 825-831.
111. Blair, S.N., et al., *Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women.* *Jama-Journal of the American Medical Association*, 1996. **276**(3): p. 205-210.
112. Leitzmann, M.F., et al., *Physical activity recommendations and decreased risk of mortality.* *Archives of Internal Medicine*, 2007. **167**(22): p. 2453-2460.

113. Han, T.S., et al., *Quality of life in relation to overweight and body fat distribution*. American Journal of Public Health, 1998. **88**(12): p. 1814-1820.
114. Dixon, J.B., M.E. Dixon, and P.E. O'Brien, *Quality of life after lap-band placement: Influence of time, weight loss, and comorbidities*. Obesity Research, 2001. **9**(11): p. 713-721.
115. Gallagher, M.J., et al., *Comparative impact of morbid obesity vs heart failure on cardiorespiratory fitness*. Chest, 2005. **127**(6): p. 2197-2203.
116. Carnethon, M.R., M. Gulati, and P. Greenland, *Prevalence and cardiovascular disease correlates of low cardiorespiratory fitness in adolescents and adults*. Jama-Journal of the American Medical Association, 2005. **294**(23): p. 2981-2988.
117. Lee, S., et al., *Cardiorespiratory fitness attenuates metabolic risk independent of abdominal subcutaneous and visceral fat in men*. Diabetes Care, 2005. **28**(4): p. 895-901.
118. Shaw, K., et al., *Exercise for overweight or obesity*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006(4).
119. Hamer, M. and G. O'Donovan, *Cardiorespiratory fitness and metabolic risk factors in obesity*. Current Opinion in Lipidology, 2010. **21**(1): p. 1-7.
120. Riserus, U., W.C. Willett, and F.B. Hu, *Dietary fats and prevention of type 2 diabetes*. Progress in Lipid Research, 2009. **48**(1): p. 44-51.
121. Wilmot, E.G., et al., *Prevalence of diabetes and impaired glucose metabolism in younger 'at risk' UK adults: insights from the STAND programme of research*. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association, 2013. **30**(6): p. 671-5.
122. Tuomilehto, J., et al., *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**(18): p. 1343-1350.
123. Rana, J.S., et al., *Adiposity compared with physical inactivity and risk of type 2 diabetes in women*. Diabetes Care, 2007. **30**(1): p. 53-58.
124. Weinstein, A.R., et al., *Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women*. Jama-Journal of the American Medical Association, 2004. **292**(10): p. 1188-1194.
125. Shalev-Goldman, E., K.A. McGuire, and R. Ross, *Waist circumference and cardiorespiratory fitness are independently associated with glucose tolerance and insulin resistance in obese women*. Applied Physiology Nutrition and Metabolism-Physiologie Appliquee Nutrition Et Metabolisme, 2014. **39**(3): p. 358-362.
126. Ivy, J.L., *Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus*. Sports medicine (Auckland, N.Z.), 1997. **24**(5): p. 321-36.
127. Lee, D.C., et al., *Associations of Cardiorespiratory Fitness and Obesity With Risks of Impaired Fasting Glucose and Type 2 Diabetes in Men*. Diabetes Care, 2009. **32**(2): p. 257-262.
128. Meisinger, C., et al., *Body fat distribution and risk of type 2 diabetes in the general population: are there differences between men and women? The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study*. American Journal of Clinical Nutrition, 2006. **84**(3): p. 483-489.
129. Field, A.E., et al., *Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period*. Archives of Internal Medicine, 2001. **161**(13): p. 1581-1586.
130. Pan, X.R., et al., *Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance - The Da Qing IGT and diabetes study*. Diabetes Care, 1997. **20**(4): p. 537-544.

131. Wood, P.D., et al., *INCREASED EXERCISE LEVEL AND PLASMA-LIPOPROTEIN CONCENTRATIONS - A ONE-YEAR, RANDOMIZED, CONTROLLED-STUDY IN SEDENTARY, MIDDLE-AGED MEN*. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 1983. **32**(1): p. 31-39.
132. Dengel, D.R., et al., *Improvements in blood pressure, glucose metabolism, and lipoprotein lipids after aerobic exercise plus weight loss in obese, hypertensive middle-aged men*. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 1998. **47**(9): p. 1075-1082.
133. Hagberg, J.M., et al., *Exercise training-induced blood pressure and plasma lipid improvements in hypertensives may be genotype dependent*. *Hypertension (Baltimore)*, 1999. **34**(1): p. 18-23.
134. Kraus, W.E., et al., *Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins*. *New England Journal of Medicine*, 2002. **347**(19): p. 1483-1492.
135. Duncan, J.J., N.F. Gordon, and C.B. Scott, *WOMEN WALKING FOR HEALTH AND FITNESS - HOW MUCH IS ENOUGH*. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 1991. **266**(23): p. 3295-3299.
136. Crouse, S.F., et al., *CHANGES IN SERUM-LIPIDS AND APOLIPOPROTEINS AFTER EXERCISE IN MEN WITH HIGH CHOLESTEROL - INFLUENCE OF INTENSITY*. *Journal of Applied Physiology*, 1995. **79**(1): p. 279-286.
137. Björck, L. and D.S. Thelle, *Lipids, in Physical Activity in the Prevention and Treatment of Disease*, S.N.I.o.P. Health, Editor. 2010, Professional Association for Physical Activity, Sweden: Stockholm. p. 438-445.
138. Kullo, I.J., M. Khaleghi, and D.D. Hensrud, *Markers of inflammation are inversely associated with Vo(2max) in asymptomatic men*. *Journal of Applied Physiology*, 2007. **102**(4): p. 1374-1379.
139. Mora, S., et al., *Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women*. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2006. **295**(12): p. 1412-1419.
140. Festa, A., et al., *The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation*. *International Journal of Obesity*, 2001. **25**(10): p. 1407-1415.
141. Pannacciulli, N., et al., *C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women*. *International Journal of Obesity*, 2001. **25**(10): p. 1416-1420.
142. Barinas-Mitchell, E., et al., *Serum levels of C-reactive protein are associated with obesity, weight gain, and hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women*. *American Journal of Epidemiology*, 2001. **153**(11): p. 1094-1101.
143. Church, T.S., et al., *Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men*. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 2002. **22**(11): p. 1869-1876.
144. Börjesson, M., S. Kjeldsen, and B. Dahlöf, *Hypertension, in Physical Activity in the Prevention and Treatment of Disease*, S.N.I.o.P. Health, Editor. 2010, Professional Associations for Physical Activity, Sweden: Stockholm. p. 409-424.
145. Paffenbarger, R.S., et al., *PHYSICAL-ACTIVITY AND HYPERTENSION - AN EPIDEMIOLOGIC VIEW*. *Annals of Medicine*, 1991. **23**(3): p. 319-327.
146. Borhani, N.O., *Significance of physical activity for prevention and control of hypertension*. *Journal of Human Hypertension*, 1996. **10**: p. S7-S11.
147. Guidry, M.A., et al., *The influence of short and long duration on the blood pressure response to an acute bout of dynamic exercise*. *American Heart Journal*, 2006. **151**(6).
148. Hu, G., et al., *The effects of physical activity and body mass index on cardiovascular, cancer and all-cause mortality among 47,212 middle-aged Finnish men and women*. *International Journal of Obesity*, 2005. **29**(8): p. 894-902.

149. Cole, T.J., et al., *Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey*. British Medical Journal, 2000. **320**(7244): p. 1240-1243.
150. Hammer, L.D., et al., *STANDARDIZED PERCENTILE CURVES OF BODY-MASS INDEX FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS*. American Journal of Diseases of Children, 1991. **145**(3): p. 259-263.
151. Porszasz, J., et al., *A treadmill ramp protocol using simultaneous changes in speed and grade*. Medicine and Science in Sports and Exercise, 2003. **35**(9): p. 1596-1603.
152. Beaver, W.L., K. Wasserman, and B.J. Whipp, *A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange*. J Appl Physiol, 1986. **60**(6): p. 2020-7.
153. Wasserman, K., et al., *Determination of the anaerobic threshold by gas exchange: biochemical considerations, methodology and physiological effects*. Z Kardiol, 1994. **83 Suppl 3**: p. 1-12.
154. Andreas Michael Niess, A.H., Jochen Hansel, Christof Burgstahler, Florian Gollhofer, Julian Kolatschek, Tobias Meile, Stephan Zipfel, Patrick Schneeweiss, *Low cardiorespiratory fitness with increasing grade of obesity in women – Is it merely a stigma*. 2014.
155. Dickhuth H.-H., H.M., Münzel T., Drexler H., Berg A., Keul J., *Individual anaerobic threshold for evaluation of competitive athletes and patients with left ventricular dysfunctions*, in Bachl., Graham T.E., Löllgen H. (Hrsg.): *Advances in ergometry*. 1991, Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York. p. 173-179.
156. Wasserman, K. and M.B. McIlroy, *Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise*. Amer J Cardiol, 1964. **14**((6)): p. 844-852.
157. Browning, R.C. and R. Kram, *Energetic cost and preferred speed of walking in obese vs. normal weight women*. Obesity Research, 2005. **13**(5): p. 891-899.
158. Freyschuss, U. and A. Melcher, *EXERCISE ENERGY-EXPENDITURE IN EXTREME OBESITY - INFLUENCE OF ERGOMETRY TYPE AND WEIGHT-LOSS*. Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation, 1978. **38**(8): p. 753-759.
159. Melanson, E.L., et al., *Body mass index and sex influence the energy cost of walking at self-selected speeds*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2003. **35**(5 Supplement): p. S183.
160. Browning, R.C., et al., *Obesity does not impair walking economy across a range of speeds and grades*. Journal of Applied Physiology, 2013. **114**(9): p. 1125-1131.
161. Grabowski, A., C.T. Farley, and R. Kram, *Independent metabolic costs of supporting body weight and accelerating body mass during walking*. Journal of Applied Physiology, 2005. **98**(2): p. 579-583.
162. Huang, L., et al., *Metabolic Cost, Mechanical Work, and Efficiency During Normal Walking in Obese and Normal-Weight Children*. Research Quarterly for Exercise and Sport, 2013. **84**: p. S72-S79.
163. Trappe, S., et al., *New records in aerobic power among octogenarian lifelong endurance athletes*. Journal of Applied Physiology, 2013. **114**(1): p. 3-10.
164. Ohrstrom, M., J. Hedenbro, and M. Ekelund, *Energy expenditure during treadmill walking before and after vertical banded gastroplasty: A one-year follow-up study in 11 obese women*. European Journal of Surgery, 2001. **167**(11): p. 845-850.
165. Browning, R.C. and R. Kram, *Effects of obesity on the biomechanics of walking at different speeds*. Medicine and Science in Sports and Exercise, 2007. **39**(9): p. 1632-1641.
166. Peyrot, N., et al., *Mechanical Work and Metabolic Cost of Walking after Weight Loss in Obese Adolescents*. Medicine and Science in Sports and Exercise, 2010. **42**(10): p. 1914-1922.

167. Peyrot, N., et al., *Do mechanical gait parameters explain the higher metabolic cost of walking in obese adolescents?* Journal of Applied Physiology, 2009. **106**(6): p. 1763-1770.
168. Lin, C.K. and C.C. Lin, *Work of breathing and respiratory drive in obesity.* Respiriology, 2012. **17**(3): p. 402-411.
169. Babb, T.G., et al., *Dyspnea on exertion in obese women - Association with an increased oxygen cost of breathing.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2008. **178**(2): p. 116-123.
170. Kyle, U.G., et al., *Bioelectrical impedance analysis principles and methods.* Clinical Nutrition, 2004. **23**(5): p. 1226-1243.
171. Fields, D.A., M.I. Goran, and M.A. McCrory, *Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review.* American Journal of Clinical Nutrition, 2002. **75**(3): p. 453-467.
172. St-Onge, M.P., et al., *Dual-energy X-ray absorptiometry-measured lean soft tissue mass: Differing relation to body cell mass across the adult life span.* Journals of Gerontology Series a-Biological Sciences and Medical Sciences, 2004. **59**(8): p. 796-800.
173. Ginde, S.R., et al., *Air displacement plethysmography: Validation in overweight and obese subjects.* Obesity Research, 2005. **13**(7): p. 1232-1237.
174. Noreen, E.E. and P.W.R. Lemon, *Reliability of air displacement plethysmography in a large, heterogeneous sample.* Medicine and Science in Sports and Exercise, 2006. **38**(8): p. 1505-1509.
175. Haarbo, J., et al., *VALIDATION OF BODY-COMPOSITION BY DUAL ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY (DEXA).* Clinical Physiology, 1991. **11**(4): p. 331-341.
176. Coppini, L.Z., D.L. Waitzberg, and A.C.L. Campos, *Limitations and validation of bioelectrical impedance analysis in morbidly obese patients.* Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 2005. **8**(3): p. 329-332.
177. O'Donnell, D.E., et al., *Respiratory Consequences of Mild-to-Moderate Obesity: Impact on Exercise Performance in Health and in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* Pulmonary medicine, 2012. **2012**: p. 818925.
178. Bray, G.A., *Risks of obesity.* Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2003. **32**(4): p. 787-+.
179. Haslam, D.W. and W.P.T. James, *Obesity.* Lancet, 2005. **366**(9492): p. 1197-1209.
180. Kahn, S.E., R.L. Hull, and K.M. Utzschneider, *Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes.* Nature, 2006. **444**(7121): p. 840-846.
181. Grundy, S.M., et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome - An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement.* Current Opinion in Cardiology, 2006. **21**(1): p. 1-6.
182. Kissebah, A.H. and G.R. Krakower, *REGIONAL ADIPOSITY AND MORBIDITY.* Physiological Reviews, 1994. **74**(4): p. 761-811.
183. Kissebah, A.H., D.S. Freedman, and A.N. Peiris, *HEALTH RISKS OF OBESITY.* Medical Clinics of North America, 1989. **73**(1): p. 111-138.
184. Pouliot, M.C., et al., *VISCERAL OBESITY IN MEN - ASSOCIATIONS WITH GLUCOSE-TOLERANCE, PLASMA-INSULIN, AND LIPOPROTEIN LEVELS.* Diabetes, 1992. **41**(7): p. 826-834.
185. Hassinen, M., et al., *Cardiorespiratory Fitness and Metabolic Syndrome in Older Men and Women The Dose Responses to Exercise Training (DR's EXTRA) study.* Diabetes Care, 2010. **33**(7): p. 1655-1657.
186. Li, T.Y., et al., *Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women.* Circulation, 2006. **113**(4): p. 499-506.

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
ADP	Adenosin-Diphosphat
AT	ventilatorisch anaerobe Schwelle
ATP	Adenosin-Triphosphat
ATP III	National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
CHO	Cholesterin
CRP	C-reaktive Protein
EKG	Elektrokardiogramm
FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid
HDL	High Density Lipoproteins
IAS	anaeroben Schwelle
IDF	International Diabetes Federation
IFG	impaired fasting glucose
IGT	impaired glucose tolerance
IL-6	Interleukin-6
INS	Insulin
IOTF	International Obesity Taskforce
KHK	koronare Herzerkrankungen
LT	aerobe Schwelle
M	Mittelwert

MET	metabolisches Äquivalent
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
NHLBI	National Heart Lung and Blood Institute
NIH	National Institutes of Health
PW	predicted weight
RF	Risikofaktor
RQ	respiratorischer Quotient
RR	relatives Risiko
SD	Standardabweichung
sd-LDL	small-dense Low Density Lipoproteins
TG	Triglyceride
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VLDL	Very Low Density Lipoproteins
WHO	World Health Organization

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gewichtsklassifikation nach WHO (2000), mit angegebenem BMI und Risiko für Begleiterkrankungen

Tabelle 2: Klassifikation des metabolischen Syndroms nach dem National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III und der International Diabetes Federation

Tabelle 3: Belastungsprotokoll der laufbandergometrischen Gehergometrie

Tabelle 4: Anzahl und anthropometrische Charakteristika des Patientenkollektivs

Tabelle 5: Normwerte mit Mittelwertdaten und Standardabweichung ($M \pm SD$) der verschiedenen Risikofaktoren innerhalb der BMI-Gruppen (0; 1), sowie Signifikanzniveau p zwischen den beiden BMI-Gruppen.

Tabelle 6: Lineare Regressionsanalyse mit Bestimmtheitsmaß (r^2) und Signifikanzniveau (p) zwischen dem BMI und den verschiedenen Risikofaktoren mit absoluten und altersadjustierten Werten.

Tabelle 7: Lineare Regressionsanalyse mit Bestimmtheitsmaß (r^2) und Signifikanzniveau (p) zwischen der Sauerstoffaufnahme an der AT (VO_{2PW_AT}) und bei Belastungsende (VO_{2PW_Peak}) bzw. zwischen der Leistung an der AT ($Watt_{PW_AT}$) und bei Belastungsende ($Watt_{PW_Peak}$) und den verschiedenen Risikofaktoren (absolute Werte).

Tabelle 8: Lineare Regressionsanalyse mit Bestimmtheitsmaß (r^2) und Signifikanzniveau (p) zwischen der Sauerstoffaufnahme an der AT (VO_{2PW_AT}) und bei Belastungsende (VO_{2PW_Peak}) bzw. zwischen der Leistung an der AT ($Watt_{PW_AT}$) und bei Belastungsende ($Watt_{PW_Peak}$) und den verschiedenen Risikofaktoren (altersadjustierte Werte).

Tabelle 9: Lineare Regressionsanalyse mit Bestimmtheitsmaß (r^2) und Signifikanzniveau (p) zwischen Norm% der Sauerstoffaufnahme an der AT ($VO_{2PW_ATNorm\%}$) und bei Belastungsende ($VO_{2PW_PeakNorm\%}$) bzw. zwischen der Leistung

an der AT ($\text{Watt}_{\text{PW_ATNorm\%}}$) und bei Belastungsende ($\text{Watt}_{\text{PW_PeakNorm\%}}$) und den verschiedenen Risikofaktoren (absolute Werte).

Tabelle 10: Lineare Regressionsanalyse mit Bestimmtheitsmaß (r^2) und Signifikanzniveau (p) zwischen Norm% der Sauerstoffaufnahme an der AT ($\text{VO}_{2\text{PW_ATNorm\%}}$) und bei Belastungsende ($\text{VO}_{2\text{PW_PeakNorm\%}}$) bzw. zwischen der Leistung an der AT ($\text{Watt}_{\text{PW_ATNorm\%}}$) und bei Belastungsende ($\text{Watt}_{\text{PW_PeakNorm\%}}$) und den verschiedenen Risikofaktoren (altersadjustierte Werte).

7.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammenhang zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und Mortalitätsrisiko bei Personen mit bzw. ohne kardiorespiratorische Erkrankungen.

Abbildung 2: Beispielhafte Aufzeichnung eines Laufbandergometertests

Abbildung 3: Lineare Regressionsanalyse mit Bestimmtheitsmaß (r^2), Signifikanzniveau (p) und Fallzahl (N) zwischen dem BMI und der maximalen Sauerstoffaufnahme ($\text{VO}_{2\text{PW_Peak}}$). Die Korrelationen weisen auf einen gesteigerten relativen Sauerstoffverbrauch hin.

Abbildung 4: Lineare Regressionsanalyse mit Bestimmtheitsmaß (r^2), Signifikanzniveau (p) und Fallzahl (N) zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme ($\text{VO}_{2\text{PW_Peak}}$) und der Sauerstoffaufnahme an der AT ($\text{VO}_{2\text{PW_AT}}$).

Abbildung 5: Lineare Regressionsanalyse mit Bestimmtheitsmaß (r^2), Signifikanzniveau (p) und Fallzahl (N) zwischen dem BMI und der Sauerstoffaufnahme ($\text{VO}_{2\text{PW_AT}}$) an der AT. Die Korrelationen weisen auf einen gesteigerten relativen Sauerstoffverbrauch hin.

Abbildung 6: Nichtparametrische Wilcoxon-Analyse mit Signifikanzniveau (p) und Fallzahl (N) zwischen den BMI-Gruppen (0; 1) und der maximalen Sauerstoffaufnahme ($\text{VO}_{2\text{PW_Peak}}$).

Abbildung 7: Nichtparametrische Wilcoxon-Analyse mit Signifikanzniveau (p) und Fallzahl (N) zwischen den BMI-Gruppen (0; 1) und der Sauerstoffaufnahme an der AT (VO_{2PW_AT}).

Abbildung 8: Nichtparametrische Wilcoxon-Analyse mit Signifikanzniveau (p) zwischen den BMI-Gruppen (0; 1) und den verschiedenen Risikofaktoren. Das Signifikanzniveau (p) ist jeweils für die absoluten und die altersadjustierten Werte (adj.) der Risikofaktoren angegeben.

Abbildung 9: Verteilung des kumulativen Risikos bezogen auf die BMI-Gruppen (0; 1). Die Zahlen 0-5 geben die Anzahl der pathologischen Risikofaktorenkonzentrationen einer Patientin an. Die Prozentzahlen geben die Häufigkeitsverteilung innerhalb der BMI-Gruppen an.

Abbildung 10: Nichtparametrische Wilcoxon-Analyse mit Signifikanzniveau (p) zwischen den Fitnessgruppen (0; 1) bezogen auf die Sauerstoffaufnahme an der AT ($VO_{2PW_ATNorm\%}$, linke Spalte) bzw. zwischen den Leistungsgruppen (0; 1) bezogen auf die erbrachte Leistung an der AT ($WattPW_ATNorm\%$, rechte Spalte) und den verschiedenen Risikofaktoren. Das Signifikanzniveau (p) ist jeweils für die absoluten und die altersadjustierten Werte (adj.) der Risikofaktoren angegeben.

Abbildung 11: Anzahl der kumulierten Risikofaktoren mit Prozentzahlen in Bezug auf die Ausprägung der aeroben Leistungsfähigkeit (VO_{2PW_AT} (oben)); VO_{2PW_Peak} (unten)). Die Zahlen 0-5 geben die Anzahl der pathologischen Risikofaktorenkonzentrationen an. Die Prozentzahlen geben die Häufigkeitsverteilung innerhalb der Fitness-Gruppen an.

Abbildung 12: Anzahl der kumulierten Risikofaktoren mit Prozentzahlen in Bezug auf die erbrachte Leistung ($WattPw_AT$ (oben)); $WattPW_Peak$ (unten)). Die Zahlen 0-5 geben die Anzahl der pathologischen Risikofaktoren an. Die Prozentzahlen geben die Häufigkeitsverteilung innerhalb der Leistungs-Gruppen an.

8. Erklärung zum Eigenanteil

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Andreas Nieß, ärztlicher Direktor der Abteilung Sportmedizin der Universitätsklinik Tübingen.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Daten von 204 Patientinnen der Tübinger „Plattform Adipositas“, wurden routinemäßig von Mitarbeitern der sportmedizinischen Abteilung bzw. der endokrinologischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen erhoben.

Die statistische Erfassung und Auswertung der Untersuchungsprotokolle erfolgte durch mich. Unterstützung erhielt ich dankenswerter Weise durch Patrick Schneeweiß (Sportmedizin Tübingen) und Prof. Dr. med. Andreas Nieß.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Freiburg, 12.12.2015

F. Gollhofer

9. Danksagung

Mein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Andreas Nieß, für die Möglichkeit diese Dissertation anzufertigen, für die stets konstruktive Kritik und für die vielen Hilfestellungen und Anregungen, welche maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen.

Ebenso möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Patrick Schneeweiß für die Unterstützung während der Auswertung der statistischen Daten bedanken.

Nicht zuletzt danke ich ganz besonders herzlich meiner Familie und meinen Lieben zuhause für die einmalige Unterstützung, die ihr mich nicht nur während des Studiums und dem Schreiben dieser Arbeit spüren habt lassen, sondern auch in allen anderen Lebenslagen.