

Aus der Klinik für Endokrinologie, Stoffwechsel- und Ernährungsmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Unterschiedliche Effekte einer Gewichtsreduktion bei adipösen  
Patienten mit und ohne metabolische Störungen

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Julia Gawron  
aus Baden-Baden

**Datum der Promotion: 05.03.2021**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>10</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>12</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>14</b>
1.1 Problemstellung: Definition und Prävalenz der Adipositas .....	14
1.2 Adipositas und Komorbidität.....	15
1.3 Therapiekonzepte der Adipositas .....	16
1.4 Pathophysiologische Bedeutung der Adipositas.....	18
1.5 Adipositas und metabolischer Status.....	19
1.6 Effekte einer Gewichtsreduktion bei metabolisch gesunden und metabolisch ungesunden Adipösen.....	21
1.7 Definition von metabolischem Risiko .....	22
1.8 Zielstellung dieser Arbeit .....	23
<b>2 Methodik</b> .....	<b>25</b>
2.1 Design der MAINTAIN-Studie.....	25
2.1.1 Zeitlicher Verlauf der Studie .....	25
2.1.2 Rekrutierung und Selektion der Studienteilnehmer .....	26
2.1.3 Phase der Gewichtsreduktion vor Beginn der MAINTAIN-Studie .....	27
2.1.4 Gewichterhaltungsphase der MAINTAIN-Studie .....	28
2.1.5 Nachbeobachtungsphase der MAINTAIN-Studie .....	29
2.2 Phänotypisierung der Studienteilnehmer.....	29
2.2.1 Phänotypisierungszeitpunkte.....	29
2.2.2 Anthropometrie .....	31
2.2.3 Nüchternblutentnahmen .....	31

2.2.4	Oraler Glukosetoleranztest (oGTT) .....	31
2.2.5	Euglykämischer-hyperinsulinämischer Clamp .....	32
2.3	Verwendete Indizes und Klassifikationssysteme .....	33
2.3.1	Body Mass Index (BMI) .....	33
2.3.2	Indizes der Insulinsensitivität .....	33
2.3.3	Klassifikation des metabolischen Syndroms nach Kriterien der International Diabetes Federation (IDF) .....	34
2.3.4	Erstellen der Vergleichsgruppen „Metabolically healthy obesity“ (MHO) und „Metabolically unhealthy obesity“ (MUHO) .....	36
2.4	Datenverarbeitung und Statistik.....	37
2.4.1	Deskriptive Statistik der Gesamtstudienpopulation.....	37
2.4.2	Korrelationsanalysen in der Gesamtstudienpopulation.....	37
2.4.3	Analyse der Gewichtsreduktionsphase.....	38
2.4.4	Analyse der Langzeiteffekte durch die Gewichtsreduktion .....	39
2.4.5	Analyse des Einflusses durch das Geschlecht .....	39
2.4.6	Sensitivitätsanalyse .....	39
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>41</b>
3.1	Grundcharakterisierung der Gesamtstudienpopulation .....	41
3.1.1	Beschreibung der Gesamtstudienpopulation vor der Gewichtsreduktion .....	41
3.1.2	Korrelation anthropometrischer und metabolischer Parameter .....	42
3.1.3	Korrelation von Alter mit anthropometrischen und metabolischen Parametern	44
3.1.4	Einfluss des Geschlechts auf metabolische Parameter.....	46
3.2	Aufteilung der Studienpopulation in Teilnehmer mit „Metabolically healthy obesity“ (MHO) und Teilnehmer mit „Metabolically unhealthy obesity“ (MUHO) .....	49
3.3	Unmittelbare Effekte der Gewichtsreduktion .....	52
3.3.1	Einfluss der Gewichtsreduktion auf anthropometrische und metabolische Parameter in der Gesamtstudienpopulation .....	52

3.3.2	Einfluss der Gewichtsreduktion auf anthropometrische und metabolische Parameter bei MHO und MUHO entsprechend den Kriterien der International Diabetes Federation (IDF) .....	56
3.3.3	Einfluss der Gewichtsreduktion auf anthropometrische und metabolische Parameter bei MHO und MUHO entsprechend der Gruppeneinteilung nach dem HOMA-IR .....	60
3.3.4	Einfluss der Gewichtsreduktion auf anthropometrische und metabolische Parameter bei MHO und MUHO entsprechend der Gruppeneinteilung nach dem ISI .....	63
3.4	Langzeiteffekte der Gewichtsreduktion.....	65
3.4.1	Langzeiteffekte auf anthropometrische und metabolische Parameter in der Gesamtstudienpopulation .....	65
3.4.2	Langzeiteffekte auf anthropometrische und metabolische Parameter bei MHO und MUHO entsprechend den Kriterien der International Diabetes Federation (IDF) .....	67
3.4.3	Langzeiteffekte auf anthropometrische und metabolische Parameter bei MHO und MUHO entsprechend der Gruppeneinteilung nach dem HOMA-IR .....	70
3.4.4	Langzeiteffekte auf anthropometrische und metabolische Parameter bei MHO und MUHO entsprechend der Gruppeneinteilung nach dem ISI .....	73
3.5	Einfluss des Geschlechts auf die Effekte der Gewichtsreduktion .....	76
3.5.1	Einfluss des Geschlechts bei MHO(IDF) .....	77
3.5.2	Einfluss des Geschlechts bei MUHO(IDF).....	80
3.6	Sensitivitätsanalyse .....	83
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>85</b>
4.1	Einteilung der Studienpopulation in Adipöse mit und ohne metabolische Stoffwechselstörungen .....	85
4.2	Kurz- und langfristige Effekte der Gewichtsreduktion auf anthropometrische und metabolische Parameter in der Gesamtstudienpopulation .....	86
4.3	Kurzfristige Effekte durch die Gewichtsreduktion im Vergleich zwischen metabolisch gesunden und metabolisch ungesunden Teilnehmern .....	88

4.3.1	Vergleich zwischen MHO und MUHO anhand der Einteilung nach Kriterien der International Diabetes Federation (IDF) .....	88
4.3.2	Vergleich zwischen MHO und MUHO anhand der Einteilung nach dem HOMA-IR.....	91
4.3.3	Vergleich zwischen MHO und MUHO anhand der Einteilung nach dem Insulin-Sensitivitäts-Index .....	93
4.4	Langzeiteffekte durch die Gewichtsreduktion im Vergleich zwischen metabolisch gesunden und metabolisch ungesunden Teilnehmern .....	96
4.5	Einfluss des Geschlechts auf kurz- und langfristige Effekte einer Gewichtsreduktion.....	98
4.6	Sensitivitätsanalyse .....	101
4.7	Schlussfolgerungen und Implikationen für den klinischen Alltag .....	103
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>106</b>
<b>6</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>117</b>
<b>7</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>118</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>121</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung		Seite
2.1	Studienphasen und Untersuchungszeitpunkte der MAINTAIN-Studie im zeitlichen Verlauf	26
3.1	Korrelation von HOMA-IR und ISI vor Gewichtsreduktion	43
3.2	Korrelation von BMI und HOMA-IR vor Gewichtsreduktion	43
3.3	Korrelation von BMI und ISI vor Gewichtsreduktion	44
3.4	Korrelation von Alter und Nüchternblutzucker vor Gewichtsreduktion	45
3.5	Korrelation von Alter und Höhe der Triglyceride vor Gewichtsreduktion	45
3.6	Korrelation von Alter und systolischem Blutdruck vor Gewichtsreduktion	46
3.7	Korrelation von BMI und HOMA-IR vor Gewichtsreduktion für die Männer	47
3.8	Korrelation von BMI und ISI vor Gewichtsreduktion für die Männer	47
3.9	Korrelation von BMI und HOMA-IR vor Gewichtsreduktion für die Frauen	48
3.10	Korrelation von BMI und ISI vor Gewichtsreduktion für die Frauen	48
3.11	Verteilung der Teilnehmer in den Gruppen MHO(HOMA-IR) und MUHO(HOMA-IR)	49
3.12	Verteilung der Teilnehmer in den Gruppen MHO(ISI) und MUHO(ISI)	50
3.13	Verhältnis zwischen Entwicklung des BMI und des HOMA-IR unter der Gewichtsreduktion	54
3.14	Verhältnis zwischen Entwicklung des Taillenumfangs und des HOMA-IR unter der Gewichtsreduktion	54
3.15	Verhältnis zwischen Entwicklung des BMI und des ISI unter der Gewichtsreduktion	55
3.16	Verhältnis zwischen Entwicklung des HOMA-IR und des ISI unter der Gewichtsreduktion	55
3.17	Verhältnis zwischen Entwicklung des BMI und des ISI unter der Gewichtsreduktion bei MUHO(IDF)	59
3.18	Verhältnis zwischen Entwicklung des Taillenumfangs und des ISI unter der Gewichtsreduktion bei MUHO(IDF)	59
3.19	Verhältnis zwischen Langzeitentwicklung von BMI und HOMA-IR	67

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle</b>		<b>Seite</b>
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien der MAINTAIN-Studie	27
2.2	Übersicht der erhobenen Daten und durchgeführten Untersuchungen zu den einzelnen Phänotypisierungszeitpunkten	30
2.3	Blutzuckergrenzwerte der kapillären Glukosemessung zur Einteilung in die Kategorien der Glukosetoleranz gemäß DDG-Leitlinie	32
2.4	IDF-Definition des metabolischen Syndroms	35
2.5	Angepasste IDF-Kriterien zur Definition des metabolischen Syndroms	36
2.6	Definition der Vergleichsgruppen MHO und MUHO	37
3.1	Basale Charakteristika der Gesamtstudienpopulation vor Gewichtsreduktion (T-3)	42
3.2	Aufteilung der Studienpopulation in Teilnehmer mit MHO und Teilnehmer mit MUHO	50
3.3	Basale Charakteristika für MHO(IDF) und MUHO(IDF) vor Gewichtsreduktion (T-3)	51
3.4	Basale Charakteristika für MHO(HOMA-IR) und MUHO(HOMA-IR) vor Gewichtsreduktion (T-3)	51
3.5	Basale Charakteristika für MHO(ISI) und MUHO(ISI) vor Gewichtsreduktion (T-3)	52
3.6	Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase in der Gesamtstudienpopulation	53
3.7	Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase bei MHO(IDF)	56
3.8	Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase bei MUHO(IDF)	57
3.9	MHO(IDF) versus MUHO(IDF) über den Zeitraum der Gewichtsreduktionsphase	58
3.10	Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase bei MHO(HOMA-IR)	60
3.11	Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase bei MUHO(HOMA-IR)	61
3.12	MHO(HOMA-IR) versus MUHO(HOMA-IR) über den Zeitraum der Gewichtsreduktionsphase	62
3.13	Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase bei MHO(ISI)	63
3.14	Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase bei MUHO(ISI)	64

3.15	MHO(ISI) versus MUHO(ISI) über den Zeitraum der Gewichtsreduktionsphase	65
3.16	Langzeitveränderungen in der Gesamtstudienpopulation	66
3.17	Langzeitveränderungen bei MHO(IDF)	68
3.18	Langzeitveränderungen bei MUHO(IDF)	69
3.19	MHO(IDF) versus MUHO(IDF) über den Langzeitverlauf	70
3.20	Langzeitveränderungen bei MHO(HOMA-IR)	71
3.21	Langzeitveränderungen bei MUHO(HOMA-IR)	72
3.22	MHO(HOMA-IR) versus MUHO(HOMA-IR) über den Langzeitverlauf	73
3.23	Langzeitveränderungen bei MHO(ISI)	74
3.24	Langzeitveränderungen bei MUHO(ISI)	75
3.25	MHO(ISI) versus MUHO(ISI) über den Langzeitverlauf	76
3.26	Einfluss des Geschlechts bei MHO(IDF) über die Gewichtsreduktionsphase	78
3.27	Einfluss des Geschlechts bei MHO(IDF) über den Langzeitverlauf	79
3.28	Einfluss des Geschlechts bei MUHO(IDF) über die Gewichtsreduktionsphase	81
3.29	Einfluss des Geschlechts bei MUHO(IDF) über den Langzeitverlauf	82
3.30	Geschlechterverteilung in den Gruppen T18-Teilnehmer und T18-Dropout	83
3.31	Vergleich der T-3-Werte zwischen T18-Teilnehmer und T18-Dropout	84
3.32	Vergleich der $\Delta T_0 T-3\%$ -Werte zwischen T18-Teilnehmer und T18-Dropout	84

## Abkürzungsverzeichnis

AHA/NHLBI	American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute
ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
eGFR	estimated glomerular filtration rate
HDL	High-density Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostasis model assessment-estimated insulin resistance
IDF	International Diabetes Federation
IL-1 $\beta$	Interleukin 1 $\beta$
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
ISI	Insulin-Sensitivitäts-Index des euglykämischen-hyperinsulinämischen Clamps
LDL	Low-density Lipoprotein
MHO	Metabolically healthy obesity
MUHO	Metabolically unhealthy obesity
MW	Mittelwert
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
Q1	25. Perzentile
Q3	75. Perzentile
RR	Blutdruck
SD	Standardabweichung
TG	Triglyceride
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
WHO	World Health Organisation
WHR	Waist to Hip Ratio

## Zusammenfassung

*Einleitung:* Strukturierte Gewichtsinterventionsprogramme weisen nur moderate Erfolgsraten in der Therapie der Adipositas auf. Angesichts der stetig wachsenden Prävalenz von Adipositas erscheint es daher sinnvoll, individuell angepasste Therapiestrategien zu entwickeln und einzusetzen. In dieser Arbeit wurden die Effekte einer Gewichtsreduktion bei Adipösen mit und ohne metabolische Störungen im kurz- und langfristigen Verlauf verglichen. Dabei sollten unterschiedliche Definitionen von Adipositas assoziierten Veränderungen hinsichtlich ihrer Eignung zur Diskrimination von Patienten mit und ohne metabolische Verbesserung unter Gewichtsreduktion untersucht werden.

*Material und Methodik:* In dieser Arbeit wurden Daten der MAINTAIN-Studie, welche die Effekte einer randomisierten, multimodalen Gewichterhaltungstherapie nach vorausgegangener Gewichtsabnahme bei 143 Frauen und Männern untersuchte, im Rahmen einer Sekundäranalyse ausgewertet. Die Unterteilung der Studienpopulation in metabolisch gesunde (MHO) bzw. metabolisch ungesunde (MUHO) Teilnehmer erfolgte anhand der IDF-Kriterien des metabolischen Syndroms sowie anhand des HOMA-IR und des Insulin-Sensitivitäts-Index (ISI) des euglykämischen-hyperinsulinämischen Clamps. Die prozentuale Veränderung der untersuchten anthropometrischen und metabolischen Parameter wurde zwischen MHO und MUHO im Kurzzeitverlauf der 3-monatigen Gewichtsreduktion und 18 Monate nach deren Beendigung verglichen. Dazu wurden intra- und inter-Gruppen-Vergleiche mittels T-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt.

*Ergebnisse:* Im Kurzzeitverlauf zeigte sich bei MUHO(IDF) eine signifikant stärkere Verbesserung der Ganzkörper- und der muskulären Insulinsensitivität, des Nüchternblutzuckers und des Lipidprofils gegenüber MHO(IDF) ( $p < 0,05$ ). Bei Einteilung nach dem HOMA-IR oder dem  $ISI_{Clamp}$  war in der jeweiligen MUHO-Gruppe ebenfalls eine signifikant stärkere Verbesserung der Ganzkörper- und der muskulären Insulinsensitivität sowie bei MUHO(HOMA-IR) auch des Nüchternblutzuckers gegenüber der jeweiligen MHO-Gruppe zu beobachten ( $p < 0,05$ ). In der Langzeitanalyse unterschieden sich MHO(IDF) und MUHO(IDF) nur noch signifikant in der Verbesserung des Nüchternblutzuckers nach 18 Monaten. Bei MUHO(HOMA-IR) bzw. MUHO(ISI) blieb eine signifikant stärkere Verbesserung der Ganzkörper-Insulinsensitivität (HOMA-IR) gegenüber der jeweiligen MHO-Gruppe bestehen.

*Diskussion:* Insbesondere im Kurzzeitverlauf konnten wir einen signifikant stärkeren Benefit durch die Gewichtsabnahme für Teilnehmer mit metabolisch ungesunder Adipositas beobachten. Dabei schien die Nutzung der IDF-Kriterien gut geeignet zu sein, um Adipöse mit einer deutlichen metabolischen Verbesserung unter Gewichtsreduktion im Kurzzeitverlauf zu identifizieren. Im Langzeitverlauf sahen wir nur noch unter Nutzung der Definition mittels HOMA-IR oder ISI einen größeren Benefit bei metabolisch ungesunden Teilnehmern hinsichtlich der Insulinsensitivität, wobei jedoch die geringe Praktikabilität des ISI dessen Nutzen einschränken dürfte. Diese Studie ist die erste, welche auch der Fragestellung hinsichtlich langfristiger Unterschiede zwischen metabolisch gesunden und metabolisch ungesunden Adipösen durch Gewichtsreduktion nachgegangen ist. Es bedarf weiterer Studien, um Subgruppen adipöser Patienten mit zu erwartendem, maximalem Langzeiterfolg durch Gewichtsabnahme zukünftig noch besser charakterisieren zu können.

## **Abstract**

*Introduction:* In view of the constantly growing prevalence of obesity, it seems sensible to implement individually adapted therapy strategies. In this study the effects of weight reduction in obese patients with and without metabolic disorders in the short and long term were compared. Different definitions of obesity-associated changes were to be examined with regard to their suitability for the discrimination of patients with and without metabolic improvement under weight reduction.

*Methods:* In this paper data from the MAINTAIN study were evaluated in a secondary analysis. The study population was subdivided into metabolically healthy (MHO) and metabolically unhealthy (MUHO) participants based on the IDF criteria of metabolic syndrome, HOMA-IR and insulin sensitivity index (ISI) of the euglycemic hyperinsulinemic clamp. The percentage change of the investigated anthropometric and metabolic parameters was compared between MHO and MUHO in the short-term course of the 3-month weight reduction and 18 months after its completion. Intra- and inter-group comparisons were performed using T-tests and Mann-Whitney-U-tests.

*Results:* In the short-term MUHO(IDF) showed a significantly stronger improvement in whole-body and muscular insulin sensitivity, fasting blood glucose and lipid profile compared to MHO(IDF) ( $p < 0.05$ ). When classified according to the HOMA-IR or the  $ISI_{\text{Clamp}}$ , a significantly stronger improvement in whole-body and muscular insulin sensitivity was also observed in the respective MUHO group as well as in fasting blood glucose in the case of MUHO(HOMA-IR) compared to the respective MHO group ( $p < 0.05$ ). In the long-term analysis MHO(IDF) and MUHO(IDF) only differed significantly in the improvement of fasting blood glucose after 18 months. MUHO(HOMA-IR) and MUHO(ISI) showed a significantly stronger improvement in whole-body insulin sensitivity (HOMA-IR) compared to the respective MHO group.

*Conclusion:* Particularly in the short term we observed a significantly greater benefit from weight loss for participants with metabolically unhealthy obesity. The use of the IDF criteria seemed to be well suited to identify obese with a significant metabolic improvement with weight loss in the short term. In the long term we saw a greater benefit in metabolically unhealthy participants with regard to insulin sensitivity only using the definition of HOMA-IR or ISI, although the low practicability of ISI might limit its benefit. This study is the first to address the issue of long-term differences between metabolically

healthy and metabolically unhealthy obese through weight loss. Further studies are requested to better characterize subgroups of obese patients with expected maximum long-term success through weight loss.

# 1 Einleitung

## 1.1 Problemstellung: Definition und Prävalenz der Adipositas

Adipositas stellt eine systemische, chronische und multifaktorielle Erkrankung dar und ist definiert als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts<sup>1, 2</sup>. Gemäß der „World Health Organisation“ (WHO) ist Adipositas als ein „Body Mass Index“  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  definiert<sup>3</sup>. Ursächlich für ein erhöhtes Körpergewicht ist in erster Linie ein Ungleichgewicht zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch, welches infolge einer chronisch positiven Energiebilanz bei hyperkalorischer Ernährung und fehlender körperlicher Aktivität entsteht<sup>2</sup>. Jedoch sind die individuellen Ursachen, die zu der erhöhten Kalorienaufnahme führen, meist vielschichtiger. So wird das Körpergewicht von einer komplexen Interaktion aus genetischer Prädisposition, Umwelt- und psychosozialen Faktoren, wie beispielsweise den individuellen Lebensumständen und Lebensweisen, mitbestimmt<sup>4, 5</sup>.

Die weltweite, altersstandardisierte Prävalenz von Adipositas hat sich mit 6,4 % im Jahr 1980 auf 12,0 % im Jahr 2008 beinahe verdoppelt, wobei die Hälfte dieses Anstiegs allein zwischen den Jahren 2000 und 2008 stattgefunden hat<sup>6</sup>. Prognosen für das Jahr 2030 gehen von weltweit mehr als 1 Milliarde Betroffenen aus<sup>7</sup>. Aus diesem Grund ist auch häufig von einer globalen Pandemie die Rede<sup>8, 9</sup>. Im Jahr 2010 haben Schätzungen zu Folge Übergewicht und Adipositas weltweit 3,4 Millionen Todesfälle sowie 3,8 % der sogenannten „Disability adjusted life years (DALYs)“ verursacht<sup>10</sup>. Gemäß der WHO stellen Übergewicht und Adipositas somit eines der offensichtlichsten Probleme des öffentlichen Gesundheitswesens dar, welches sowohl Industrie- als auch Entwicklungsländer zu überwältigen droht<sup>3</sup>.

In Deutschland gelten 67 % der Männer und 53 % der Frauen als übergewichtig, sowie davon wiederum je rund 23 % als adipös<sup>11</sup>. Im Erwachsenenalter nimmt die Prävalenz der Adipositas bei Männern und Frauen altersabhängig bis um das Vierfache zu. Von 1999 bis 2009 ist insbesondere die Prävalenz der extremen Adipositas deutlich angestiegen<sup>12</sup>. Übergewicht und Adipositas bedeuten nicht nur weitreichende gesundheitliche Konsequenzen für das einzelne Individuum, sondern stellen auch eine hohe finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem dar und betreffen somit auch die Gesellschaft als Ganzes<sup>13</sup>. Hierbei muss unterschieden werden zwischen den direkten und den indirekten Kosten, die durch Adipositas erzeugt werden. Die direkten Kosten

umfassen Kosten für die Behandlung der Adipositas selbst sowie der mit Adipositas assoziierten Komorbiditäten. Eine Krankheitskostenanalyse für das Bezugsjahr 2003 ergab direkte Behandlungskosten für Adipositas in einer Höhe von ca. 85 Millionen € sowie ca. 11 Milliarden € für assoziierte Folgeerkrankungen, gemessen für die Bundesrepublik Deutschland<sup>14, 15</sup>. Hinzu kommen erhebliche indirekte Kosten, welche beispielsweise durch den Verlust von Produktivität, durch krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit und durch vorzeitige Erwerbsunfähigkeit entstehen<sup>2</sup>. Auf den Zusammenhang zwischen Adipositas und Arbeitsunfähigkeit aufgrund von Krankheit wurde bereits durch zahlreiche Studien hingewiesen<sup>16</sup>. Diese indirekten Kosten wurden für das Jahr 2003 auf 1,4 bis 1,6 Milliarden € geschätzt, was wiederum, auf die nationale Produktivität bezogen, einen Verlust von ca. 500.000 Erwerbsjahren im Jahr bedeutet<sup>14</sup>. Unter Berücksichtigung der seither gestiegenen Prävalenz der Adipositas<sup>11</sup>, ist mit einem weiteren Anstieg der krankheitsbedingten Kosten zu rechnen. Bezug nehmend auf Trendrechnungen der WHO für die Entwicklung der Adipositas in Europa, die bis 2020 zwar von einem moderaten aber dennoch zu erwartenden Zuwachs ausgeht<sup>14, 17</sup>, ist alleine für Deutschland ein Anstieg der Gesamtkosten für Adipositas von mindestens knapp 26 Milliarden € zu erwarten. In Zusammenschau der steigenden Prävalenzzahlen sowie der weitreichenden gesundheitlichen und ökonomischen Konsequenzen der Adipositas besteht folglich zwingender Handlungsbedarf.

## **1.2 Adipositas und Komorbidität**

Zahlreiche Organe und Organsysteme werden durch Übergewicht bzw. Adipositas in ihrer Funktion ungünstig beeinflusst<sup>2</sup>. Der fördernde Effekt von Adipositas auf die Entstehung einer Insulinresistenz bzw. eines Diabetes mellitus Typ 2 und das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen, wie beispielsweise einer koronaren Herzerkrankung oder eines Schlaganfalls, ist langjährig bekannt<sup>2, 18</sup>. Circa 80 % der Diabetes mellitus Typ 2 Erkrankungen sind durch eine Adipositas charakterisiert<sup>2</sup>. Darüber hinaus treten in Zusammenhang mit Adipositas in der Regel gehäuft Fettstoffwechselstörungen auf, welche sich insbesondere durch erhöhte Triglyceride sowie ein erniedrigtes HDL-Cholesterin manifestieren<sup>19</sup> und das Risiko für die Entstehung arteriosklerotischer Plaques und daraus resultierender kardiovaskulärer Erkrankungen noch zusätzlich steigern<sup>20, 21</sup>. Ferner nimmt mit zunehmendem BMI auch das Risiko für die Entwicklung eines arteriellen Hypertonus oder einer Herzinsuffizienz zu<sup>2, 22</sup>. Neben den metabolischen und kardiovaskulären Folgeerscheinungen können Übergewicht und

Adipositas jedoch auch noch zu zahlreichen weiteren Folgeerkrankungen führen. So weisen diverse Fall-Kontroll- und prospektive Kohortenstudien auf ein erhöhtes Krebsrisiko bei Übergewichtigen und Adipösen hin<sup>23, 24, 25</sup>. Bei Frauen beobachtet man insbesondere vermehrt Karzinome des Ösophagus, der Mamma, des Kolons, des Endometriums, des Pankreas und der Gallenblase; bei Männern treten u.a. Ösophagus-, Kolon-, Rektal- und Nierenzellkarzinome bei Adipositas gehäuft auf<sup>2</sup>. Weiterhin können mit Übergewicht und Adipositas hormonelle Störungen verbunden sein, welche sich bei Frauen u.a. durch eine Hyperandrogenämie und bei Männern durch erniedrigte Testosteronspiegel äußern können<sup>2</sup>. Pulmonale Komplikationen, im Sinne einer reduzierten Lungenfunktion und eines gehäuften Auftretens eines Schlaf-Apnoe-Syndroms, werden im Zusammenhang mit Adipositas ebenfalls berichtet<sup>2</sup>. Nicht zuletzt sind auch degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates, wie beispielsweise Wirbelsäulensyndrome und Arthrose der großen Gelenke, häufiger bei Personen mit Übergewicht bzw. Adipositas zu beobachten<sup>3</sup>. Neben den somatischen Aspekten sind auch die psychosozialen Auswirkungen von Übergewicht und Adipositas zu berücksichtigen. So ist Adipositas, insbesondere in den westlichen Nationen, häufig mit einer negativen Stigmatisierung und Diskriminierung verbunden<sup>2</sup>. Diese Stigmatisierungserfahrung fördert in vielen Fällen ein maladaptives Essverhalten, beispielsweise in Form einer „Binge-Eating-Störung“, mit dem Resultat eines Circulus vitiosus<sup>2</sup>. Ferner kommt es bei den Betroffenen meist auch zu einer Selbststigmatisierung mit Annahme eines negativen Körperbildes und einem reduzierten Selbstvertrauen, wodurch eine erhöhte Vulnerabilität für depressive Störungen entstehen kann<sup>2</sup>. Diverse Studien haben zudem gezeigt, dass Übergewichtige und Adipöse im Allgemeinen häufiger Einschränkungen in den Aktivitäten des alltäglichen Lebens und eine hiermit verbundene, verminderte Lebensqualität angeben<sup>26, 27</sup>. Zusammenfassend wird also ersichtlich, dass ein erhöhtes Körpergewicht mit zahlreichen Komorbiditäten und Komplikationen einhergeht. Angesichts dieses hohen Gesundheitsrisikos bedarf es Strategien, um Adipositas und die hiermit verbundenen Komplikationen zu therapieren oder bestenfalls zu verhindern.

### **1.3 Therapiekonzepte der Adipositas**

Die bei Übergewicht und Adipositas zur Verfügung stehenden Therapieoptionen reichen von konservativen, über medikamentöse bis hin zu chirurgischen Maßnahmen. Letztere beinhalten restriktive, malabsorptive und Kombinationsverfahren. Dabei kommt es durch

eine Nahrungsrestriktion bzw. verminderte Nahrungsresorption zu einer negativen Energiebilanz, welche zu einer deutlichen Gewichtsreduktion führt. Zudem weisen diese Verfahren ebenfalls gute Erfolgsraten in der Behandlung der Adipositas-assoziierten Folgeerkrankungen auf <sup>28, 29</sup>. Jedoch ist nicht jeder Patient für ein solch invasives und komplikationsträchtiges Verfahren geeignet <sup>30</sup>. Hinzukommt, dass angesichts der steigenden Zahlen adipöser Patienten die finanziellen und chirurgischen Kapazitäten limitiert sind. So bleibt eine Lebensstilintervention in Form eines strukturierten Gewichtsinterventionsprogrammes, welches neben diätetischen Maßnahmen und Steigerung der körperlichen Aktivität auch auf edukativen Maßnahmen fußt, weiterhin das Therapieverfahren der ersten Wahl. Gleichzeitig ist dieses Verfahren prinzipiell für eine große Zahl an Adipösen zugänglich (auch wenn es hier in der Regel noch der Kostenübernahmeerklärung bedarf) und sollte auch aufgrund der niedrigen Komplikationsrate die erste Therapieoption in der Behandlung der Adipositas darstellen <sup>30</sup>. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Gewichtsabnahme durch kalorische Restriktion zu einem klinisch relevanten Gewichtsverlust führt, welcher wiederum eine Verbesserung des Stoffwechsels sowie eine Reduktion kardiovaskulärer Risikomarker und Neuerkrankungen an Diabetes mellitus Typ 2 mit sich bringt <sup>31, 32</sup>. Dabei scheint die genaue Zusammensetzung der Reduktionskost hinsichtlich der Makronährstoffe Kohlenhydrate, Fette und Proteine nicht die entscheidende Rolle zu spielen <sup>31</sup>. Der positive Effekt auf den Kohlenhydratstoffwechsel, Herz-Kreislauffunktionen und den Blutdruck wird bereits bei einem moderaten Gewichtsverlust von 5-8 % des Ausgangsgewichts beobachtet <sup>30</sup>. Darüber hinaus wirkt sich eine Gewichtsabnahme auch positiv auf die meisten anderen Komorbiditäten der Adipositas, wie degenerative Veränderungen des Bewegungsapparates, Schlaf-Apnoe-Syndrom und Depression aus <sup>2</sup>. Somit kann eine Gewichtsabnahme bei adipösen Patienten also eine relevante Reduktion der metabolischen und kardiovaskulären Folgeerscheinungen bewirken. In wie fern bestimmte Patientengruppen jedoch besonders profitieren, ist insbesondere auch im langfristigen Verlauf nicht gut untersucht. Angesichts der hohen Prävalenz der Adipositas und der antizipierten Entwicklung für die kommenden Jahre, droht das Risiko, dass die genannten Strategien zur Prävention und Therapie erschöpflich sind. Folglich erscheint eine Fokussierung auf bestimmte Subgruppen adipöser Patienten mit einem zu erwartenden, maximalen Benefit durch gewichtsreduzierende Maßnahmen gegebenenfalls sinnvoll. Zu diesem Zweck ist es hilfreich, die pathophysiologische Bedeutung des Fettgewebes bei Adipositas näher zu betrachten.

#### 1.4 Pathophysiologische Bedeutung der Adipositas

Natürlicherweise ist eine der Hauptfunktionen des Fettgewebes die Speicherung von Triglyceriden in Zeiten positiver Energiebilanzen sowie die Freisetzung der selbigen unter Fastenbedingungen <sup>33</sup>. Darüber hinaus verfügt das Fettgewebe jedoch auch über zahlreiche endokrine Funktionen. Die Zellen des Fettgewebes, die sogenannten Adipozyten, sowie Endothel-, immunologische Zellen und Fibroblasten des Fettgewebes sezernieren diverse Metabolite und bioaktive Peptide, die in ihrer Gesamtheit als Adipokine bezeichnet werden und deren Anzahl auf bis zu 600 verschiedene Botenstoffe geschätzt wird <sup>33</sup>. Wichtige Hauptvertreter der Adipokine sind beispielsweise die Peptidhormone Leptin und Adiponektin <sup>34</sup>. Leptin nimmt eine wichtige Rolle in der Regulation des Sättigungssignals ein, indem es dieses verstärkt, bei gleichzeitiger Stimulation des Energieverbrauches <sup>35</sup>. Darüber hinaus beeinflusst Leptin den Glukosestoffwechsel durch Reduktion der hepatischen Glukoseproduktion und Steigerung der Insulinsensitivität und somit der Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur <sup>36</sup>. Interessanterweise sind die Leptinspiegel bei Adipositas widererwartend erhöht. Dies erklärt sich durch eine Leptinresistenz und eine dadurch gesteigerte Leptinsekretion der hypertrophen Adipozyten <sup>37, 38</sup>. Adiponektin besitzt ebenfalls günstige Eigenschaften in Bezug auf den Glukose- und Fettstoffwechsel, die Insulinsensitivität und auf inflammatorische Prozesse <sup>39</sup>. Bei Adipositas finden sich nachweislich erniedrigte Konzentrationen von Adiponektin, was letztlich zu einer Insulinresistenz führt <sup>40</sup>. Bei zunehmendem Körpergewicht kommt es darüber hinaus zu Veränderungen des Fettgewebes hinsichtlich dessen Ausmaß, Verteilung, zellulärer Zusammensetzung und folglich auch seiner Funktionen <sup>33</sup>. Von pathophysiologischer Bedeutung scheint hierbei insbesondere eine zunehmende Hypertrophie der Adipozyten und zunehmender oxidativer Stress innerhalb des Fettgewebes zu sein, was letztlich zu einem gestörten Adipokin-Sekretionsmuster führt <sup>33</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass sich bei Individuen mit hypertrophen Adipozyten typischerweise erhöhte Spiegel proinflammatorischer Marker wie beispielsweise TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-8 finden <sup>41</sup>. Diese wiederum beeinträchtigen die Insulinsensitivität peripherer Gewebe und der Skelettmuskulatur und induzieren eine Dysfunktion der  $\beta$ -Zellen im Pankreas mit nachfolgend gestörter Insulinsekretion <sup>42</sup>. Die Aktivierung inflammatorischer Prozesse spielt somit eine pathophysiologisch bedeutsame Rolle bei der Induktion metabolischer Veränderungen im Kontext der Adipositas <sup>43</sup>. Hinzu kommen weitere Mechanismen, wie beispielsweise eine gesteigerte Lipolyse in den hypertrophen Adipozyten mit folglich

vermehrter Freisetzung freier Fettsäuren ins Blutplasma. Die Akkumulation freier Fettsäuren in der Skelettmuskulatur trägt entscheidend zur Entstehung einer muskulären Insulinresistenz durch Aktivierung proinflammatorischer Prozesse und Induktion von oxidativem Stress bei <sup>44</sup>. Pathophysiologisch kommt es auch hier zu einer vermehrten Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  sowie einer Interaktion mit Mitgliedern der Familie der Toll-like-Rezeptoren (TLR), insbesondere dem TLR 4, was wiederum zu einem gestörten Insulin-Signalübertragungsweg führt <sup>44</sup>. Die komplexe Interaktion aus einer gestörten Architektur des Fettgewebes mit charakteristischer Adipozytenhypertrophie, chronischer Inflammation und folglich gestörter Adipokinsekretion scheint somit eine Schlüsselrolle in der Entstehung der mit Adipositas assoziierten metabolischen und kardiovaskulären Komplikationen zu spielen.

Über die vergangenen Jahre konnte zunehmend eine Subgruppe sogenannter metabolisch gesunder Adipöser („Metabolically healthy obese“) identifiziert werden, die trotz Adipositas ein deutlich geringeres Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer und metabolischer Folgeerkrankungen zu haben scheinen und bei denen demzufolge die beschriebenen pathophysiologischen Mechanismen scheinbar nicht zum Tragen kommen <sup>45, 46, 47</sup>. Hierbei sind Unterschiede in der Fettgewebestruktur als wesentliche Unterschiede identifiziert worden <sup>46</sup>.

### **1.5 Adipositas und metabolischer Status**

Zahlreiche Arbeiten haben sich in der Vergangenheit bereits mit dem Konzept der metabolisch gesunden Adipositas und der Frage nach den Charakteristika, die einen metabolisch gesunden Phänotyp ausmachen auseinandergesetzt <sup>30, 48</sup>. Dabei scheint das Muster der Fettverteilung eine entscheidende Rolle zu spielen. Bei Adipositas kommt es allgemein zu einer pathologischen Vermehrung sowohl des Depotfetts (viszeral und subkutan) als auch ektopter Fettdepots, insbesondere in der Leber, der Muskulatur und dem Pankreas <sup>2</sup>. Es ist bekannt, dass insbesondere das viszerale Depotfett sehr stoffwechselaktiv ist und ein Adipokinmuster aufweist, welches in seiner Gesamtheit proinflammatorische, diabetogene und atherogene Prozesse fördert <sup>49</sup>. Folglich stellt die abdominal-viszerale Adipositas einen der Hauptrisikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und die Entwicklung einer Insulinresistenz dar <sup>50, 51, 52</sup>. Man nimmt an, dass der Entstehung eines viszeralen Fettdepots ätiologisch eine gestörte Architektur und Funktionalität des Fettgewebes zugrunde liegt, wie sie bei der Mehrzahl adipöser Patienten zu beobachten ist <sup>49</sup>. Dies lässt vermuten, dass die Ursache, warum manche

adipöse Patienten keine metabolischen oder kardiovaskulären Folgeerscheinungen entwickeln und somit als „Metabolically healthy obese“ zu betrachten sind, in einer noch erhaltenen Fettgewebsarchitektur und -funktion liegen könnte <sup>49</sup>. Auch die Vermehrung ektoper Fettdepots scheint bei metabolisch gesunden Adipösen weniger stark ausgeprägt zu sein. Das hierzu zählende hepatische Fettdepot ist pathophysiologisch insbesondere bei der Entstehung einer Insulinresistenz und der Förderung systemischer Entzündungs- sowie arteriosklerotischer Prozesse von Bedeutung <sup>53</sup>. Dies steht im Einklang mit den Erkenntnissen einer nachweisbar höheren Insulinsensitivität, eines geringeren hepatischen Fettgehalts sowie einer geringeren Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis bei metabolisch gesunden Adipösen <sup>48</sup>.

Neben der Erforschung der unterschiedlichen pathophysiologischen Grundcharakteristika, die dem metabolisch gesunden bzw. ungesunden Phänotyp zugrunde liegen, nahm in der Vergangenheit die Frage nach einer einheitlichen Definition metabolischer Gesundheit einen ebenso hohen Stellenwert ein. Zwar existieren bislang keine standardisierten Kriterien zur Definition metabolisch gesunder Adipositas, abgesehen von dem Vorhandensein einer Adipositas mit einem entsprechendem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  <sup>46</sup>, jedoch wird metabolisch gesunde Adipositas häufig an die Abwesenheit eines metabolischen Syndroms geknüpft <sup>54</sup>. Das metabolische Syndrom stellt eine Verflechtung von Risikofaktoren dar und beinhaltet im speziellen die Kombination aus abdominaler Adipositas, Dyslipidämie, arterieller Hypertonie und Störungen des Glukosestoffwechsels <sup>55</sup>. Die Genese des metabolischen Syndroms ist multifaktoriell, jedoch gelten Übergewicht und Adipositas als dessen wichtigste Promotoren <sup>2</sup>. Weltweit existieren unterschiedliche Definitionen des metabolischen Syndroms <sup>56</sup>. Die erste formale Definition stammte von einer Arbeitsgruppe der WHO zur einheitlichen Definition des Diabetes mellitus aus dem Jahr 1998 <sup>57</sup>. Diese Definition erachtete eine Insulinresistenz als Hauptrisikofaktor und forderte folglich deren Vorhandensein als zwingende Voraussetzung für die Diagnosestellung eines metabolischen Syndroms <sup>56</sup>. Neben der Insulinresistenz mussten zwei weitere Risikofaktoren vorliegen, welche eine Adipositas, einen arteriellen Hypertonus, hohe Triglyceride, ein erniedrigtes HDL-Cholesterin oder eine Mikroalbuminurie umfassten. Eine weitere, häufig verwendete Definition des metabolischen Syndroms wurde im Jahr 2001 vonseiten des „National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III“ (ATP III) vorgestellt <sup>58</sup>. Diese Definition fokussierte nicht auf einen speziellen Risikofaktor, welcher zwangsläufig zur

Diagnosestellung vorhanden sein muss, einzige Voraussetzung war das Vorhandensein von 3 aus 5 Risikofaktoren, welche eine abdominale Adipositas, erhöhte Triglyceride, ein erniedrigtes HDL-Cholesterin, eine arterielle Hypertonie sowie eine gestörte Glukosetoleranz bzw. einen Diabetes mellitus Typ 2 beinhalteten <sup>56</sup>.

Die derzeit anerkannteste und gleichzeitig aktuellste Definition des metabolischen Syndroms <sup>2</sup> stellt diejenige der „International Diabetes Federation“ (IDF) <sup>59</sup> dar. Hier kommt insbesondere dem Taillenumfang eine besondere Bedeutung zu. So fordern die IDF-Kriterien einen vermehrten Taillenumfang als grundlegendes Kriterium für die Diagnose des metabolischen Syndroms <sup>59</sup>. Darüber hinaus müssen mindestens zwei von vier weiteren Risikofaktoren erfüllt sein, welche erhöhte Triglyceride, ein erniedrigtes HDL-Cholesterin, erhöhte Blutdruckwerte und eine erhöhte Nüchternblutglukose umfassen.

### **1.6 Effekte einer Gewichtsreduktion bei metabolisch gesunden und metabolisch ungesunden Adipösen**

Infolge des hohen Gesundheitsrisikos und der hohen individuellen psychischen und emotionalen Belastung für den Patienten, bedarf es Strategien, um Adipositas effektiv zu behandeln und die mit ihr assoziierten Folgeerkrankungen zu verhindern. Dies stellt eine enorme medizinische und sozioökonomische Herausforderung dar. Angesichts dessen ist es von hoher Wichtigkeit, Patientengruppen zu definieren, die am meisten von einer frühzeitigen Lebensstilintervention profitieren können <sup>46</sup>. Aktuelle Leitlinien zur Therapie und Prävention der Adipositas unterscheiden bislang nicht zwischen metabolisch gesunden Adipösen und Adipösen mit bereits vorhandenen metabolischen Störungen und empfehlen gewichtsreduzierende Maßnahmen, insbesondere in Form einer multimodalen Lebensstilintervention, für alle adipösen Patienten, unabhängig von deren metabolischem Status <sup>60</sup>. Jedoch kann die Berücksichtigung des metabolischen Status einen Ansatz für die Stratifizierung adipöser Patienten in diejenigen mit hohem und jene mit niedrigem kardiometabolischem Risikoprofil bieten und könnte somit hinsichtlich der Fragestellung dienen, ob und inwiefern alle adipösen Patienten aus metabolischer Sicht kurz- und langfristig von einer Gewichtsreduktion profitieren. In diesem Zusammenhang scheint insbesondere die Frage, ob metabolisch gesunde adipöse Patienten durch eine Gewichtsabnahme überhaupt einen Benefit in Bezug auf ihren metabolischen Status erzielen, bislang noch nicht eindeutig beantwortet zu sein <sup>61</sup>. Folglich haben sich einige Arbeiten in der Vergangenheit bereits dieser Thematik angenommen und die Effekte

multimodaler Gewichtsinterventionen zwischen metabolisch gesunden und metabolisch ungesunden Adipösen verglichen<sup>61, 62, 63, 64</sup>. Die hierbei untersuchten Fallzahlen weisen mit teilweise nur 44 Teilnehmern<sup>61</sup> bis hin zu 129 Teilnehmern<sup>62</sup> zum einen eine große Spannweite auf und sind insgesamt kleiner als die von uns untersuchte Kohorte. Darüber hinaus wurden im Rahmen dieser Untersuchungen die Effekte der Gewichtsabnahme oft nur in weiblichen Kohorten untersucht<sup>61, 62, 64</sup>. Entscheidend ist zudem auch, dass in den genannten Untersuchungen jeweils nur eine Analyse der unmittelbaren Effekte nach Gewichtsreduktion über 3-6 Monate erfolgte, da es keine Nachbeobachtungsphase gab. Daher ist die Frage hinsichtlich der Langzeiteffekte aktuell gänzlich ungeklärt. Hinzu kommt, dass die im Rahmen dieser Analysen festgestellten Ergebnisse bezüglich des Kurzzeiteffektes durchaus divergent sind. So finden sich einerseits Hinweise auf einen deutlich größeren Benefit zugunsten metabolisch ungesunder Adipöser<sup>62</sup>, wohingegen andere Daten von einem nahezu vergleichbaren Effekt gewichtsreduzierender Maßnahmen zwischen metabolisch Gesunden und metabolisch Ungesunden berichten<sup>64, 65</sup>. Problematisch ist dabei insbesondere die Tatsache, dass die verschiedenen Studien hierbei unterschiedliche Definitionen metabolischer Gesundheit zugrunde gelegt haben, was den Vergleich untereinander erschwert und somit ursächlich an den unterschiedlichen Ergebnissen beteiligt sein könnte. Ein Vergleich verschiedener Definitionsmethoden im gleichen Untersuchungskollektiv liegt bislang noch nicht vor.

### **1.7 Definition von metabolischem Risiko**

Der Begriff der metabolisch gesunden Adipositas im Allgemeinen beschreibt die Abwesenheit jeglicher metabolischer Störungen, insbesondere eines Diabetes mellitus Typ 2, einer Dyslipidämie oder eines arteriellen Hypertonus bei adipösen Patienten<sup>66</sup>. Die Selektion von Patienten mit metabolisch gesunder Adipositas geschieht folglich häufig anhand der Kriterien des metabolischen Syndroms<sup>54</sup>, welche auf Parameter des Lipid- und Glukosestoffwechsels sowie den Blutdruck fokussieren und somit hinweisgebend für das metabolische und kardiovaskuläre Gesundheitsrisiko sind<sup>2</sup>. Im Zentrum der metabolischen Störung scheint jedoch insbesondere die Störung des Glukosestoffwechsels zu stehen. Dies stützt sich auf zahlreiche Arbeiten, welche bei metabolisch gesunden Adipösen auf eine noch erhaltene Insulinsensitivität hindeuteten und diese als entscheidenden, zugrundeliegenden Faktor für die metabolische Gesundheit bewerteten<sup>48, 67, 68</sup>. Folglich stellt sich die Frage, ob man die Selektion der Patienten, welche kurz- und langfristig von gewichtsreduzierenden Maßnahmen

profitieren können, verbessern kann, wenn man sich nicht nur auf das metabolische Syndrom im Allgemeinen, sondern auch auf spezifische Marker fokussiert, die explizit hinweisgebend für Störungen des Glukosestoffwechsels bzw. der Insulinresistenz sind. Zur Messung der Insulinresistenz stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Häufig wird hierzu das sogenannte Homöostase-Modell-Assessment der Insulinresistenz (HOMA-IR) herangezogen, auf dessen Grundlage auch bereits einige Studien eine Stratifizierung adipöser Patienten in metabolisch Gesunde und metabolisch Ungesunde vornahmen <sup>54</sup>. Im Rahmen der metabolischen Störungen ist die verminderte Glukoseaufnahme im Muskelgewebe ein zentraler Faktor. Ein sehr spezifisches Verfahren, welches der Messung der Insulinsensitivität des Muskelgewebes dient und als Goldstandard in der Messung der Insulinresistenz gilt, ist der von DeFronzo und Kollegen erstmals beschriebene euglykämische-hyperinsulinämische Clamp <sup>69</sup>. Diese Methode erlaubt eine präzise Messung der muskulären Glukoseaufnahme. Zwischen der mittels euglykämischen-hyperinsulinämischen Clamp ermittelten Insulinsensitivität und dem BMI kardiometabolisch gesunder Patienten konnte ein kontinuierlicher Zusammenhang nachgewiesen werden <sup>66</sup>. Jedoch stellt diese Methode ein sehr aufwändiges Verfahren dar und ist daher meist nur spezialisierten Einrichtungen vorbehalten bzw. wird nur in Studien mit kleiner Fallzahl durchgeführt.

### **1.8 Zielstellung dieser Arbeit**

Zielstellung dieser Arbeit war es, zu analysieren, ob alle adipösen Patienten aus metabolischer Sicht von einer Gewichtsreduktionsintervention gleichermaßen profitieren. Dabei sollte sowohl der kurzfristige Effekt über 3 Monate, als auch der langfristige Effekt nach 21 Monaten erfasst werden. Ferner sollten unterschiedliche Definitionen metabolischer Gesundheit hinsichtlich ihrer Eignung zur Diskrimination von Patienten mit und ohne metabolische Verbesserung unter Gewichtsabnahme unterschieden werden. Zu diesem Zweck wurden drei verschiedene Definitionen metabolischer Gesundheit, wie sie in der Literatur bereits beschrieben wurden, für die Stratifizierung adipöser Patienten in metabolisch gesunde und metabolisch ungesunde Adipöse festgelegt. Dies geschah zum einen anhand der Kriterien des metabolischen Syndroms gemäß der IDF, da diese zum jetzigen Zeitpunkt die aktuellsten Kriterien des metabolischen Syndroms darstellen. Die zugrundeliegende Überlegung hierbei war, dass, wie oben beschrieben, die Definition metabolischer Gesundheit anhand des metabolischen Syndroms einem gängigen Verfahren im klinischen Alltag entspricht und uns somit einen validen Vergleich zu bereits

vorhandenen Daten ermöglichen konnte. Darüber hinaus ist diese Definition gut in die klinische Praxis umsetzbar, da sie auf Parametern beruht, die in der klinischen Versorgung routinemäßig erfasst werden. Die zwei weiteren Definitionen metabolischer Gesundheit entstanden unter Berücksichtigung der zentralen Rolle, die die pathologischen Veränderungen im Glukosestoffwechsel bei der Entstehung metabolischer Störungen einnehmen. Folglich unterteilten wir die Probanden und Probandinnen in insulinresistente Adipöse und insulinresistente Adipöse, um die Effekte einer Gewichtsreduktion zwischen diesen beiden Gruppen zu vergleichen. Dabei verwendeten wir einerseits die Methode des Homöostase-Modell-Assessment der Insulinresistenz (HOMA-IR) sowie die aus dem euglykämischen-hyperinsulinämischen Clamp abgeleitete Insulinsensitivität ( $ISI_{Clamp}$ ).

## **2 Methodik**

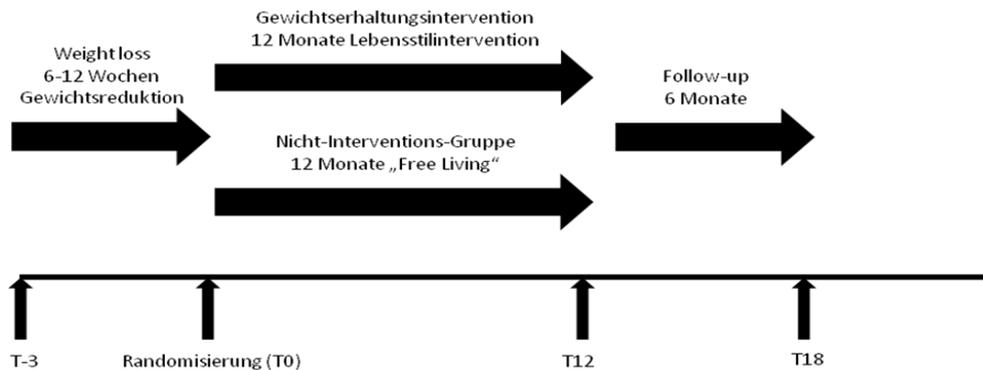
### **2.1 Design der MAINTAIN-Studie**

#### **2.1.1 Zeitlicher Verlauf der Studie**

Die für diese Arbeit ausgewerteten Daten stammten aus der MAINTAIN-Studie, einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie, welche von 2010 bis 2016 von der Clinical Research Group an der Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin der Charité Berlin durchgeführt wurde. Die hier folgenden Informationen zu Ablauf und Inhalt der Studie berufen sich auf das publizierte Studienprotokoll <sup>70</sup>. Die Studie wurde unter der Nummer NCT00850629 bei ClinicalTrials.gov registriert. Ziel der Studie war es, den Einfluss einer 12-monatigen Lifestyle-Intervention auf den Erhalt des Körpergewichtes nach einer vorangegangenen Phase der Gewichtsreduktion bei übergewichtigen und adipösen Erwachsenen zu untersuchen. Hierzu wurden die Teilnehmer zu unterschiedlichen Studienzeitpunkten untersucht, wobei in die Auswertung dieser Arbeit die Messwerte zu den Zeitpunkten T-3, T0 und T18 einfließen. Die nachstehende Abbildung 2.1 soll einen Überblick über die verschiedenen Studienphasen und Untersuchungszeitpunkte in ihrem zeitlichen Ablauf verschaffen.

## Abbildung 2.1: Studienphasen und Untersuchungszeitpunkte der MAINTAIN-Studie im zeitlichen Verlauf <sup>70</sup>

Zeitpunkt T-3: Beginn der 12-wöchigen Gewichtsreduktionsphase mittels streng hypokalorischer Diät  
Zeitpunkt T0: Randomisierung, Beginn der Studie: 12-monatige Gewichterhaltungsphase  
Zeitpunkt T12: Beginn der 6-monatigen Nachbeobachtungsphase  
Zeitpunkt T18: Erste Nachbeobachtungsuntersuchung.



### 2.1.2 Rekrutierung und Selektion der Studienteilnehmer

Die Studienteilnehmer wurden mit Hilfe von Broschüren und Aushängen in der Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin der Charité Berlin rekrutiert. Interessierte wurden zunächst telefonisch kontaktiert, um deren potentiellen Benefit bei Teilnahme an der Studie zu eruieren. Im Anschluss daran wurden bei einem ersten Klinikbesuch alle potentiellen Teilnehmer hinsichtlich medizinischer oder funktioneller Ausschlusskriterien, insbesondere die medizinische Vorgeschichte und körperliche Leistungsfähigkeit betreffend, detailliert befragt und untersucht. Hierbei wurden durch Messung der TSH-Konzentration Schilddrüsenfunktionsstörungen und mittels eines 1 mg Dexamethason-Hemmtests ein Hypercortisolismus als Ursachen der Adipositas ausgeschlossen. Des Weiteren wurden die eGFR, Leberenzyme, Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium) sowie ein Lipidprofil (Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterin und Triglyceride) bestimmt. Nach umfangreicher Aufklärung über Ablauf der Studie, potentielle Risiken der Untersuchungen und Datenschutzrichtlinien sowie sorgfältiger Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 2.1) wurden, nach schriftlicher Einverständniserklärung der Teilnehmer, die für die basale Phänotypisierung zum Zeitpunkt T-3 notwendigen Untersuchungen durchgeführt. Nach deren Abschluss und Evaluation der Ergebnisse durch den Studienarzt wurden die Teilnehmer in den Gewichtsreduktionskurs aufgenommen.

**Tabelle 2.1: Ein- und Ausschlusskriterien der MAINTAIN-Studie**

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Volljährigkeit (>18 Jahre)	Gewichtsabnahme von mehr als 5 kg in den letzten 2 Monaten
BMI > 27 kg/m <sup>2</sup>	Schwangerschaft, Stillzeit
	Schwere chronische Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzinsuffizienz, instabile koronare Herzerkrankung</li> <li>• Gestörte Leber- und/oder Nierenfunktion</li> <li>• Anämie</li> <li>• Gerinnungsstörung</li> <li>• Systemische Infektion</li> <li>• Malabsorption</li> <li>• Schwere Bluthochdruck (≥ 180/110 mmHg)</li> <li>• Anderweitige endokrinologische Funktionsstörungen</li> </ul>
	Veränderungen im Rauchverhalten oder Diät über die letzten 3 Monate vor Studieneinschluss

### **2.1.3 Phase der Gewichtsreduktion vor Beginn der MAINTAIN-Studie**

Als Vorbereitung für die eigentliche Studienphase fand ein 12-wöchiger Gewichtsreduktionskurs statt, welcher neben kalorischer Restriktion auch Ernährungsberatung und körperliche Bewegung beinhaltete. Ziel des Kurses war eine Gewichtsabnahme um mindestens acht Prozent des ursprünglichen Körpergewichts. In diese Phase wurden insgesamt 156 Studienteilnehmer eingeschlossen, die im Rahmen wöchentlicher Treffen in Gruppen von 8-12 Personen von Ernährungsberaterinnen der Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin der Charité am Campus Benjamin Franklin in Berlin-Steglitz intensiv geschult wurden. Die ersten acht Wochen erhielten alle Teilnehmer eine kalorienreduzierte Formula-Diät (Optifast 2®, Nestlé HealthCare Nutrition GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland), wobei ein täglicher Verzehr von fünf Packungen, entsprechend 800 kcal, angeordnet wurde und die Teilnehmer dazu angehalten wurden, keine zusätzliche Nahrung zu sich zu nehmen. Im Anschluss an die acht Wochen folgte eine energiereduzierte Diät, um die weitere Gewichtsabnahme zu erleichtern. Diese setzte sich hinsichtlich der Makronährstoffe aus 35-45 % Kohlenhydraten, 25-35 % Fett und 25-30 % Proteinen zusammen, wobei eine tägliche Kalorienaufnahme von ca. 1500 kcal angestrebt wurde, u.a. in Anpassung an die

jeweiligen Ernährungsprotokolle, den berechneten Energieumsatz und der berichteten körperlichen Leistungsfähigkeit. Bei den wöchentlichen Treffen wurden die Teilnehmer bezüglich eines gesunden Lebensstils und zu Empfehlungen für mehr körperliche Aktivität ausführlich beraten. Des Weiteren führten die Ernährungsberaterinnen mit den Teilnehmern auch gemeinsame Koch-Workshops in Kleingruppen durch, in denen spezielle Rezepte, Kochratschläge und Anweisungen zur Änderung des Ernährungsverhaltens helfen sollten, die Compliance der Teilnehmer hinsichtlich der Diät zu unterstützen. Hierbei lag der Schwerpunkt der Beratung insbesondere in der Begrenzung auf drei Mahlzeiten pro Tag mit einem Mindestabstand von vier Stunden zwischen den Mahlzeiten und einer reduzierten Kohlenhydratzufuhr am Abend. Um das Bewegungsausmaß zu steigern fand ferner im Anschluss an die wöchentlichen Treffen eine 30-minütige, durch Physiotherapeuten und Sporttrainer betreute Bewegungstherapie statt und die Teilnehmer wurden dazu ermutigt, mindestens einen weiteren Sportkurs pro Woche zu besuchen. Schließlich begleiteten auch Psychologen die Teilnehmer bei insgesamt vier der Sitzungen, in den Wochen 5,7,9, und 11, um Erfahrungen und eventuelle Befürchtungen durch die Gewichtsabnahme zu thematisieren. Am Ende der Gewichtsreduktionsphase erfolgte für alle Teilnehmer die T0-Phänotypisierung.

#### **2.1.4 Gewichterhaltungsphase der MAINTAIN-Studie**

Im Anschluss an die Gewichtsreduktionsphase folgte für alle Teilnehmer, die die erforderliche achtprozentige Gewichtsabnahme erreicht hatten, eine 12-monatige Gewichterhaltungsphase (siehe auch Abbildung 2.1). Hierzu wurden die Teilnehmer, stratifiziert nach Geschlecht und Ausgangs-BMI (drei BMI-Strata je Geschlecht: BMI 27 bis  $< 30 \text{ kg/m}^2$ , BMI 30 bis  $< 35 \text{ kg/m}^2$  und BMI  $> 35 \text{ kg/m}^2$ ), in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe randomisiert. Während die Kontrollgruppe unter „Free Living“-Bedingungen lediglich ein Merkblatt mit den wichtigsten Empfehlungen zur fortlaufenden Lebensstilveränderung, aber keine weitere Intervention erhielt, wurden in der Interventionsgruppe Ernährungsberatung, Bewegungs- sowie Verhaltenstherapie im Sinne einer multimodalen Intervention fortgeführt. Die hierbei stattfindenden regelmäßigen Treffen sollten den Erhalt des Körpergewichts bzw. eine fortlaufende Gewichtsabnahme unterstützen. Die Kurstreffen waren in ihrem Ablauf vergleichbar mit den Treffen während der Gewichtsreduktionsphase und fanden über die ersten 16 Wochen zunächst in wöchentlichen Abständen statt. In den darauffolgenden zwei

Monaten verringerte sich die Frequenz der Treffen auf alle zwei Wochen und über die letzten 6 Monate wurden die Treffen schließlich nur noch einmal im Monat abgehalten. Die vorgesehene Ernährung basierte auf den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung <sup>71</sup> und war in ihrer Zusammensetzung der Makronährstoffe ebenfalls vergleichbar mit derjenigen am Ende der Gewichtsreduktionsphase. In der Ernährungsberatung lag der Fokus insbesondere auf der Empfehlung einer ballaststoffreichen Ernährung mit zusätzlich reichlichem Verzehr von magerem Fleisch (Geflügel, Fisch etc.) und ausreichend Gemüse. Ferner wurde für jeden Teilnehmer die individuelle tägliche Kalorienzufuhr kalkuliert. Bei jedem Treffen erfolgte eine Kontrolle des Körpergewichts, wobei im Falle einer Wiedezunahme während der Interventionsphase eine geringere Kalorienaufnahme (500 kcal unter der kalkulierten täglichen Kalorienzufuhr) empfohlen wurde. Zusätzlich fand in den ersten 12 Wochen weiterhin das betreute Bewegungsprogramm im Anschluss an jede Sitzung statt. Nach diesem Zeitraum wurden die Teilnehmer dazu motiviert, mindestens zweimal pro Woche in Eigenregie Sport zu betreiben. Auch die psychologische Betreuung wurde bei insgesamt sechs der Treffen fortgeführt. Am Ende der 12-monatigen Gewichterhaltungsphase erfolgte für alle Teilnehmer die T12-Phänotypisierung.

### **2.1.5 Nachbeobachtungsphase der MAINTAIN-Studie**

Der 12-monatigen Gewichterhaltungsphase schloss sich in beiden Gruppen eine 6-monatige Nachbeobachtungsphase an, um langfristige Effekte der Gewichtsabnahme bzw. der Lebensstilintervention zu beurteilen. Hierbei fanden keine weiteren Interventionen mehr statt, sodass sich die Interventionsgruppe in ihrem Protokoll nicht mehr von der Kontrollgruppe unterschied. Am Ende dieser 6 Monate erfolgte die erste Nachbeobachtungsuntersuchung, die T18-Phänotypisierung.

## **2.2 Phänotypisierung der Studienteilnehmer**

### **2.2.1 Phänotypisierungszeitpunkte**

Über den zeitlichen Gesamtverlauf hinweg (siehe auch Abbildung 2.1) war jeweils zu Beginn bzw. am Übergang einer Studienphase in die darauffolgende eine umfassende Phänotypisierung der Studienteilnehmer vorgesehen. Vor und nach der Gewichtsreduktionsphase (T-3 bzw. T0) sowie nach der Gewichterhaltungsphase (T12)

wurden bei allen Teilnehmern sehr umfangreiche Untersuchungen an mehreren Tagen in der endokrinologischen Forschungsambulanz durchgeführt, wobei ein Mindestabstand von zwei Tagen zwischen den einzelnen Untersuchungstagen eingeplant wurde, um etwaige Interaktionen einzelner Untersuchungen untereinander möglichst gering zu halten. Die T18-Phänotypisierung wurde hinsichtlich des zeitlichen Umfangs, mit nur noch einem einzelnen ambulanten Termin, sowie des Ausmaßes an Untersuchungen gekürzt. Tabelle 2.2 gibt einen Überblick über die zu den jeweiligen Phänotypisierungszeitpunkten erhobenen Daten und durchgeführten Untersuchungen.

**Tabelle 2.2: Übersicht der erhobenen Daten und durchgeführten Untersuchungen zu den einzelnen Phänotypisierungszeitpunkten**

WHR = Waist to Hip Ratio.

<b>T-3; T0; T12 Phänotypisierung</b>	<b>T18 Phänotypisierung</b>
Anthropometrie (Tag 1): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Größe, Gewicht zur Bestimmung des BMI</li> <li>• Bioimpedanzanalyse</li> <li>• Hüftumfang, Taillenumfang, WHR</li> <li>• Blutdruck, Puls</li> <li>• Bestimmung der Hautfaltendicke</li> </ul>	Anthropometrie (Tag 1): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Größe, Gewicht zur Bestimmung des BMI</li> <li>• Bioimpedanzanalyse</li> <li>• Hüftumfang, Taillenumfang, WHR</li> <li>• Blutdruck, Puls</li> <li>• Bestimmung der Hautfaltendicke</li> </ul>
Fragebögen zum Ernährungs- und Bewegungsverhalten (Tag 1)	Fragebögen zum Ernährungs- und Bewegungsverhalten (Tag 1)
Fragebogen zum individuellen zirkadianen Rhythmus (Munich Chronotype Questionnaire) (Tag 1)	
Oraler Glukosetoleranztest (oGTT) (Tag 1)	Oraler Glukosetoleranztest (oGTT) (Tag 1)
Nüchternblutentnahmen (Tag 1)	Nüchternblutentnahmen (Tag 1)
Messung des Grundumsatzes mittels indirekter Kalorimetrie (Tag 1)	Messung des Grundumsatzes mittels indirekter Kalorimetrie (Tag 1)
Euglykämischer-hyperinsulinämischer Clamp (Tag 2)	
Biopsien des subkutanen, abdominellen Fettgewebes (Tag 2)	
Muskelbiopsien (Tag 2)	
Speichelproben (Tag 3)	
24h-Sammelurin (Kortisol und Metanephrine) (Tag 3 und 4)	
Kortisonkinetik (Tag 5)	
Ernährungsprotokoll über 3 Tage	Ernährungsprotokoll über 3 Tage

In den folgenden Abschnitten werden nur die Untersuchungsmethoden, deren Ergebnisse zu den Zeitpunkten T-3, T0 und T18 in dieser Arbeit ausgewertet wurden, näher erläutert.

### **2.2.2 Anthropometrie**

Zunächst wurden Körpergröße und Körpergewicht durch das geschulte Studienpersonal unter standardisierten Bedingungen erfasst und der BMI, als ein maßgebender Parameter für Adipositas, aus dem Quotienten des Körpergewichts (kg) und der Körpergröße zum Quadrat ( $m^2$ ) berechnet <sup>72</sup>. Ebenso wurden Taillen- und Hüftumfang erfasst. Hierbei wurde, nach allgemeinem Standard <sup>73</sup>, am stehenden Probanden der Taillenumfang (cm) waagrecht in der Mitte zwischen dem unteren Rippenbogenrand und dem Beckenkamm und der Hüftumfang (cm) ebenfalls waagrecht auf Höhe des weitesten Umfangs zwischen Taille und Oberschenkeln gemessen. Blutdruck und Puls wurden nach einer 10-minütigen Ruhephase, sitzend, auf Herzhöhe mithilfe eines automatischen Messgerätes (OMRON, Healthcare Inc., USA) gemessen, wobei aus insgesamt drei Messungen jeweils der Mittelwert bestimmt wurde.

### **2.2.3 Nüchternblutentnahmen**

Voraussetzung für die am Morgen des ersten Untersuchungstages stattfindende Nüchternblutentnahme war eine mindestens 12-stündige Nahrungskarenz der Teilnehmer. Serum- und Plasmablutproben wurden nach Zentrifugation zur weiteren Analyse unmittelbar bei  $-80^{\circ}C$  tiefgefroren. Die Bestimmung der metabolischen Parameter erfolgte im Labor Berlin (Charité Vivantes GmbH, Endokrinologie & Stoffwechsel Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin). In dieser Arbeit wurden insbesondere die Veränderungen im Lipidprofil über die unterschiedlichen Studienphasen hinweg analysiert. Dieses beinhaltete neben den Triglyceriden das Gesamtcholesterin sowie das LDL- und das HDL-Cholesterin. Die Bestimmung erfolgte aus Heparin-Plasma (Cobas® c111 Analyzer; Roche Diagnostic, Mannheim, Deutschland).

### **2.2.4 Oraler Glukosetoleranztest (oGTT)**

Auch vor Durchführung des oralen Glukosetoleranztests (oGTT) wurde zunächst eine Nahrungskarenz von mindestens 12 Stunden sichergestellt. Die erste Glukosemessung erfolgte somit nüchtern, unmittelbar zu Beginn des Tests (BZ 0 min.), danach erfolgte die

orale Gabe von 75 g Glukose (Dextro O.G-T. 300 ml, Roche, Deutschland). Weitere Messungen fanden nach 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten statt. Die Glukosekonzentration wurde mittels Glukoseoxidase-Methode (Dr. Müller Super GL, Freital, Deutschland) aus kapillärem Blut, welches aus dem Ohrläppchen entnommen wurde, bestimmt. Die nachstehende Tabelle 2.3 gibt die Blutzuckergrenzwerte für die Einteilung in die unterschiedlichen Kategorien der Glukosetoleranz gemäß evidenzbasierter Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) <sup>74</sup> wider.

**Tabelle 2.3: Blutzuckergrenzwerte der kapillären Glukosemessung zur Einteilung in die Kategorien der Glukosetoleranz gemäß DDG-Leitlinie <sup>74</sup>**

	<b>Nüchternblutzucker</b>	<b>Blutzucker 2-h-oGTT</b>
Normale Glukosetoleranz (NGT)	< 90 mg/dl	< 140 mg/dl
Abnorme Nüchternglukose (IFG)	≥ 90 mg/dl bis < 110 mg/dl	
Gestörte Glukosetoleranz (IGT)		≥ 140 bis < 200 mg/dl
Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM)	≥ 110 mg/dl <u>und/oder</u>	≥ 200 mg/dl

### 2.2.5 Euglykämischer-hyperinsulinämischer Clamp

Als etablierte Methode zur Bestimmung der Insulinsensitivität des Muskelgewebes wurde ein euglykämischer-hyperinsulinämischer Clamp durchgeführt <sup>69</sup>. Auch hierfür wurde wiederum eine 12-stündige Nahrungskarenz vorausgesetzt. Vorbereitend wurde an beiden Unterarmen je eine Venenverweilkanüle gelegt sowie die basale Glukosekonzentration aus kapillärem Blut bestimmt (Glukoseoxidase-Methode, Dr. Müller Super GL, Freital, Deutschland). Über einen der beiden Venenzugänge erhielten die Teilnehmer eine kontinuierliche Infusion eines Humaninsulins (Actrapid®, Novo Nordisk, Bagsvaard, Dänemark) mit einer konstanten Laufrate von 40 mIU\*m<sup>-2</sup>\*min<sup>-1</sup> mit dem Ziel, eine Hyperinsulinämie zu erreichen und somit die hepatische Glukoneogenese vollständig zu blockieren und die muskuläre Glukoseaufnahme zu stimulieren. Über den kontralateralen Venenzugang erfolgte parallel die Gabe einer 10 %-igen Glukoseinfusion (Serag Wiessner, Naila, Deutschland) mit einer individuell variierenden Laufrate, sodass der Blutzucker immer bei 80 mg/dl (± 10 %) lag. Die Menge an infundierter Glukose

entsprach somit der Menge an Glukose, die unter Hyperinsulinämie in den Muskel aufgenommen wurde. Um die Laufrate kontinuierlich anpassen zu können, erfolgten kapilläre Glukosekonzentrationsmessungen in fünfminütigen Abständen. Ziel war es insgesamt, einen sogenannten „steady state“ zu erreichen. Dieser war definiert als eine stabile Glukosekonzentration im Blut von  $80 \pm 8$  mg/dl über mindestens 30 Minuten unter konstanter Glukoseinfusionsrate. Diese im „steady state“ bestimmte Glukoseinfusionsrate wurde zur Berechnung der individuellen Insulinsensitivität herangezogen (siehe Punkt 2.3.2.2). Dabei wurde das Erreichen des „steady state“-Stadiums frühestens nach zwei Stunden angestrebt. Im „steady state“ wurden außerdem drei venöse Blutproben zur Bestimmung des zirkulierenden Insulins im Abstand von zehn Minuten abgenommen, deren Mittelwert letztlich als Insulinkonzentration in die Berechnung des Insulin-Sensitivitäts-Index einfluss. Die Blutproben wurden zentrifugiert und sowohl Plasma- als auch Serumproben sofort bei  $-80^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren.

## **2.3 Verwendete Indizes und Klassifikationssysteme**

### **2.3.1 Body Mass Index (BMI)**

Der BMI wurde nach folgender Formel berechnet <sup>72</sup>:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße}^2 \text{ (m}^2\text{)}.$$

Entsprechend der WHO Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI galten folgende BMI-Kategorien <sup>3</sup>:

Normalgewicht:	BMI 18,5–24,9 kg/m <sup>2</sup>
Übergewicht/Präadipositas:	BMI 25–29,9 kg/m <sup>2</sup>
Adipositas Grad I:	BMI 30–34,9 kg/m <sup>2</sup>
Adipositas Grad II:	BMI 35–39,9 kg/m <sup>2</sup>
Adipositas Grad III:	BMI $\geq 40$ kg/m <sup>2</sup>

### **2.3.2 Indizes der Insulinsensitivität**

#### **2.3.2.1 Homöostase-Modell-Assessment der Insulinresistenz (HOMA-IR)**

Dem HOMA-IR liegt die Überlegung zu Grunde, dass die Homöostase aus Nüchtern-Plasmaglukosekonzentration (mg/dl) und Nüchtern-Plasma-Insulinkonzentration (mU/l)

einen präzisen Index für die Abschätzung der Insulinsensitivität darstellt <sup>75</sup>. Demnach lässt sich durch folgende Gleichung die individuelle Insulinresistenz ermitteln:

$$\text{HOMA-IR} = c(\text{Glukose}) \times c(\text{Insulin}) / 22.5$$

### **2.3.2.2 Insulin-Sensitivitäts-Index (ISI<sub>Clamp</sub>) unter Verwendung der Parameter des euglykämischen-hyperinsulinämischen Clamps**

Im „steady state“ erfolgte die Kalkulation des M-Wertes. Diesen bildet der Quotient aus der Glukoseinfusionsrate (mg/min) zu „steady state“-Bedingungen (s.o.) und dem Körpergewicht (kg). Ein höherer Wert spricht hierbei für eine höhere Insulinsensitivität.

Die muskuläre Insulinsensitivität lässt sich, abgeleitet aus dem M-Wert, als sogenannter Insulin-Sensitivitäts-Index (ISI<sub>Clamp</sub>) erfassen <sup>76</sup>.

$$\text{ISI}_{\text{Clamp}} (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}) / (\text{mU} \cdot \text{l}^{-1}) = \mathbf{M/I}$$

Dabei entspricht I der Plasma-Insulinkonzentration (mU/L) zu „steady state“-Bedingungen.

### **2.3.3 Klassifikation des metabolischen Syndroms nach Kriterien der International Diabetes Federation (IDF)**

Gemäß dem Konsensus der International Diabetes Federation (IDF) zur Definition des metabolischen Syndroms müssen die in Tabelle 2.4 aufgeführten Kriterien zur Diagnose eines metabolischen Syndroms erfüllt sein <sup>77</sup>.

**Tabelle 2.4: IDF-Definition des metabolischen Syndroms** <sup>77</sup>

<b>Erhöhter Taillenumfang</b>	Männer: $\geq 94$ cm* Frauen: $\geq 80$ cm*
<b>und</b> mind. 2 der zusätzlichen Faktoren:	
<b>Erhöhte Triglyceride</b>	$\geq 150$ mg/dl <b>oder</b> spezifische Behandlung der Hypertriglyceridämie
<b>Erniedrigtes HDL-Cholesterin</b>	Männer: $< 40$ mg/dl Frauen: $< 50$ mg/dl <b>oder</b> spezifische Behandlung niedriger HDL-Spiegel
<b>Erhöhter Blutdruck</b>	Systolisch $\geq 130$ mmHg und/oder diastolisch $\geq 85$ mmHg <b>oder</b> Behandlung eines bereits diagnostizierten Hypertonus
<b>Erhöhter Plasma-Nüchternblutzucker</b>	$\geq 100$ mg/dl <b>oder</b> bereits diagnostizierter Typ 2 Diabetes mellitus

\* Grenzwerte für Europäer

Für die Aufteilung der Studienpopulation in Teilnehmer mit und ohne metabolische Störungen nach IDF-Kriterien (siehe Punkt 2.3.4) wurden die IDF-Kriterien den Studienbedingungen angepasst (siehe Tabelle 2.5), da beispielsweise der Nüchternblutzucker aus kapillärem Vollblut bestimmt wurde und demnach der Grenzwert entsprechend der DDG (siehe Tabelle 2.3) berücksichtigt wurde. Da keiner der Studienteilnehmer Fibrate oder Nikotinsäure einnahm, flossen die Aspekte „spezifische Behandlung der Hypertriglyceridämie oder niedriger HDL-Cholesterinspiegel“ in die für diese Arbeit angepassten IDF-Kriterien nicht mit ein.

**Tabelle 2.5: Angepasste IDF-Kriterien zur Definition des metabolischen Syndroms**

<b>Erhöhter Taillenumfang</b>	Männer: $\geq 94$ cm* Frauen: $\geq 80$ cm*
<b>und</b> mind. 2 der zusätzlichen Faktoren:	
<b>Erhöhte Triglyceride</b>	$\geq 150$ mg/dl
<b>Erniedrigtes HDL-Cholesterin</b>	Männer: $< 40$ mg/dl Frauen: $< 50$ mg/dl
<b>Erhöhter Blutdruck</b>	Systolisch $\geq 130$ mmHg und/oder diastolisch $\geq 85$ mmHg <b>oder</b> Behandlung eines bereits diagnostizierten Hypertonus
<b>Erhöhter Nüchternblutzucker (Vollblutglukose kapillär)</b>	$\geq 90$ mg/dl

\* Grenzwerte für Europäer

### 2.3.4 Erstellen der Vergleichsgruppen „Metabolically healthy obesity“ (MHO) und „Metabolically unhealthy obesity“ (MUHO)

Für den Vergleich der Effekte der Gewichtsreduktion zwischen Adipösen ohne (MHO) und Adipösen mit (MUHO) metabolischen Störungen wurden die beiden Gruppen anhand drei unterschiedlicher Definitionen metabolischer Gesundheit erstellt. Unter Berücksichtigung der angepassten IDF-Kriterien entstanden die Gruppen MHO(IDF) und MUHO(IDF). Analog dazu entstanden MHO(HOMA-IR) und MUHO(HOMA-IR) bzw. MHO(ISI) und MUHO(ISI) für die Definition nach dem HOMA-IR bzw. nach dem ISI. Dabei erfolgte die Einteilung entsprechend der kalkulierten 50. Perzentile (Median) für den HOMA-IR bzw. den ISI mittels Häufigkeitsverteilung der entsprechenden Variablen zum Zeitpunkt T-3. Tabelle 2.6 demonstriert die für die jeweiligen Gruppen geltenden Kriterien.

**Tabelle 2.6: Definition der Vergleichsgruppen MHO und MUHO**

<b>Gruppeneinteilung</b>	<b>Kriterium</b>
MHO(IDF)	Angepasste IDF-Kriterien des metabolischen Syndroms zum Zeitpunkt T-3 <b>nicht</b> erfüllt (s. Tab. 2.5)
MUHO(IDF)	Angepasste IDF-Kriterien des metabolischen Syndroms zum Zeitpunkt T-3 erfüllt (s. Tab. 2.5)
MHO(HOMA-IR)	HOMA-IR-Wert zum Zeitpunkt T-3 $\leq 50$ . Perzentile (Median = 2,18)
MUHO(HOMA-IR)	HOMA-IR-Wert zum Zeitpunkt T-3 $> 50$ . Perzentile (Median = 2,18)
MHO(ISI)	ISI-Wert zum Zeitpunkt T-3 $\geq 50$ . Perzentile (Median = $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} / \text{mU} \cdot \text{l}^{-1}$ )
MUHO(ISI)	ISI-Wert zum Zeitpunkt T-3 $< 50$ . Perzentile (Median = $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} / \text{mU} \cdot \text{l}^{-1}$ )

## 2.4 Datenverarbeitung und Statistik

Für die statistischen Analysen wurde das Programm IBM SPSS Statistics (Version 24.0) für Windows verwendet.

### 2.4.1 Deskriptive Statistik der Gesamtstudienpopulation

Im Sinne einer basalen Charakterisierung der Gesamtstudienpopulation erfolgte eine deskriptive Statistik nach Alter, Geschlecht, Menopause und BMI. Hierbei wurden kategoriale Variablen (Geschlecht, Menopause) mittels Chi-Quadrat-Verteilung in absoluter und relativer Häufigkeit angegeben, stetige Variablen (Alter, BMI) in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

### 2.4.2 Korrelationsanalysen in der Gesamtstudienpopulation

In den Korrelationsanalysen wurde bei normalverteilten Variablen der Korrelationskoeffizient nach Pearson, bei nicht normalverteilten Variablen der Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho berechnet. Die Normalverteilung aller untersuchten Variablen wurde jeweils immer mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest überprüft.

## **2.4.3 Analyse der Gewichtsreduktionsphase**

### **2.4.3.1 Auswertung in der Gesamtstudienpopulation**

Die Analyse der Gewichtsreduktionsphase (T-3 bis T0) in der Gesamtstudienpopulation beinhaltete zunächst eine deskriptive Statistik der untersuchten anthropometrischen und metabolischen Parameter zu den Zeitpunkten T-3 bzw. T0. Die hierbei und in den nachfolgenden Analysen berechneten Werte wurden immer als Median mit der entsprechenden 25. und 75. Perzentile angegeben. Im Anschluss wurden die T0-Werte mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test für zwei verbundene Stichproben den T-3-Werten gegenübergestellt. Bei allen Berechnungen in dieser Arbeit wurde statistische Signifikanz bei einem p-Wert von  $< 0,05$  festgelegt. Die Auswertung der Daten war rein explorativ und erfolgte somit ohne Adjustierung für multiples Testen.

### **2.4.3.2 Auswertung in den Gruppen MHO und MUHO**

Analog zum Vorgehen in der Gesamtstudienpopulation wurden anschließend die über die Gewichtsreduktionsphase entstandenen Effekte getrennt für die Gruppen MHO und MUHO, entsprechend den drei unterschiedlichen Definitionen, betrachtet.

### **2.4.3.3 Vergleich der unmittelbaren Effekte der Gewichtsreduktion zwischen MHO und MUHO**

Für den Vergleich zwischen MHO und MUHO wurde zunächst die über die Gewichtsreduktionsphase entstandene, prozentuale Differenz der untersuchten Parameter als neue Variable  $\Delta T0T-3\%$  berechnet. Es erfolgte anschließend, getrennt für die jeweiligen MHO- bzw. MUHO-Gruppen, eine deskriptive statistische Analyse der  $\Delta T0T-3\%$ -Variablen sowie deren Testung auf Normalverteilung. Im Vergleich der  $\Delta T0T-3\%$ -Werte zwischen MHO und MUHO kam, im Falle einer Normalverteilung, der T-Test, bei Nicht-Normalverteilung der Mann-Whitney-Test zur Anwendung.

## **2.4.4 Analyse der Langzeiteffekte durch die Gewichtsreduktion**

### **2.4.4.1 Auswertung in der Gesamtstudienpopulation**

In der Analyse der Langzeiteffekte erfolgte die deskriptive Statistik für die zum Zeitpunkt T18 in der Gesamtstudienpopulation erhobenen Parameter sowie deren Gegenüberstellung mit den Ausgangswerten zu T-3, erneut mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test für zwei verbundene Stichproben.

### **2.4.4.2 Auswertung in den Gruppen MHO und MUHO**

Unter demselben Vorgehen wurde anschließend der Langzeitverlauf, wiederum getrennt für die jeweiligen MHO- bzw. MUHO-Gruppen, betrachtet.

### **2.4.4.3 Vergleich der Langzeiteffekte der Gewichtsreduktion zwischen MHO und MUHO**

Hierbei wurde, analog zum Vorgehen beim Vergleich über die Gewichtsreduktionsphase, die über den Langzeitverlauf entstandene, prozentuale Differenz der untersuchten Parameter als Variable  $\Delta T18T-3\%$  berechnet sowie deren deskriptive Statistik, getrennt für die jeweiligen MHO- bzw. MUHO-Gruppen, angegeben. Anschließend erfolgte der Vergleich der  $\Delta T18T-3\%$ -Werte zwischen MHO und MUHO.

### **2.4.5 Analyse des Einflusses durch das Geschlecht**

Ein etwaiger Einfluss des Geschlechts auf unmittelbare und langfristige Effekte der Gewichtsreduktion wurde für die Gruppen MHO(IDF) und MUHO(IDF) untersucht. Hierbei wurde das Geschlecht als Gruppierungsvariable eingesetzt und für beide Geschlechter getrennt die deskriptive Statistik der  $\Delta T0T-3\%$ -Werte sowie der  $\Delta T18T-3\%$ -Werte in den Gruppen MHO(IDF) bzw. MUHO(IDF) durchgeführt. Anschließend wurden diese Werte zwischen den Männern und Frauen der MHO(IDF)- bzw. der MUHO(IDF)-Gruppe mittels eines nicht parametrischen Tests (Mann-Whitney-Test) für zwei unabhängige Stichproben verglichen.

### **2.4.6 Sensitivitätsanalyse**

Bekanntermaßen ist im Rahmen von Gewichtsreduktions- und -erhaltungsinterventionen ein nicht zu vernachlässigender Drop-out von Studienteilnehmern zu beobachten <sup>78</sup>. In

Abhängigkeit der Charakteristika derjenigen, welche die Studienteilnahme vorzeitig beendet haben, kann hier ein Effekt auf die Studiendaten auftreten. Um diesen Drop-out-Effekt auf die hier gefundenen Ergebnisse zu analysieren, erfolgte eine Sensitivitätsanalyse. Dabei sollte spezifisch untersucht werden, ob die beobachteten Effekte in Bezug auf die Verbesserung der anthropometrischen und metabolischen Parameter, insbesondere über die Gewichtsreduktionsphase, durch die Studienabbrecher bedingt gewesen sein könnten. Für diese Sensitivitätsanalyse wurde der Drop-out an Studienteilnehmern über den Zeitraum von T-3 bis zu T18 bestimmt und den zu T18 verbliebenen Studienteilnehmern gegenübergestellt. Hierbei wurden die basalen Ausgangswerte der untersuchten Parameter zum Zeitpunkt T-3 sowie die  $\Delta T0T-3\%$ -Werte zwischen der Drop-out-Gruppe und der Gruppe der verbliebenen Studienteilnehmer verglichen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Grundcharakterisierung der Gesamtstudienpopulation

#### 3.1.1 Beschreibung der Gesamtstudienpopulation vor der Gewichtsreduktion

Von den initialen 156 Teilnehmern erreichten insgesamt 143 Teilnehmer die erforderliche achtprozentige Gewichtsreduktion und wurden somit in die Studie eingeschlossen. Tabelle 3.1 gibt einen Überblick über die Grundcharakteristika dieser 143 Teilnehmer vor der Gewichtsreduktion (Zeitpunkt T-3). Das Alter lag im Mittel bei  $50 \pm 13$  Jahren. Die Teilnehmer waren zu 78 % weiblich und zu 22 % männlich. Das Verhältnis prä- zu postmenopausaler Frauen war nahezu ausgeglichen. Der mittlere BMI vor der Gewichtsreduktion lag bei  $37,3 \pm 6,1$  kg/m<sup>2</sup>, einer Adipositas Grad II nach WHO-Einteilung entsprechend. Insgesamt ließ sich bei 54 Teilnehmern eine Adipositas Grad I, bei 38 eine Adipositas Grad II und bei 42 eine Adipositas Grad III diagnostizieren. Der mittlere Taillenumfang war mit  $108,2 \pm 13,2$  cm gemäß IDF-Kriterien deutlich erhöht. Mit einem Mittelwert von ca. 130/80 mmHg befand sich der Blutdruck im hochnormalen Bereich, jedoch standen 40 % der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt T-3 unter blutdrucksenkender Medikation. Die Triglyceride waren mit einem Mittelwert von 142 mg/dl gemäß IDF-Kriterien nicht pathologisch erhöht. Der Nüchternblutzucker lag mit einem Mittelwert von  $89,9 \pm 18,2$  mg/dl gemäß DDG-Kriterien im Grenzbereich zur abnormen Nüchternglukose (IFG). Bei einem mittleren HOMA-IR von  $2,9 \pm 2,7$  war die Studienpopulation vorwiegend durch Insulinresistenz gekennzeichnet.

**Tabelle 3.1: Basale Charakteristika der Gesamtstudienpopulation (n=143) vor Gewichtsreduktion (T-3)**

Angabe in MW  $\pm$  SD bzw. als Anzahl n (% der Gesamtanzahl n=143).

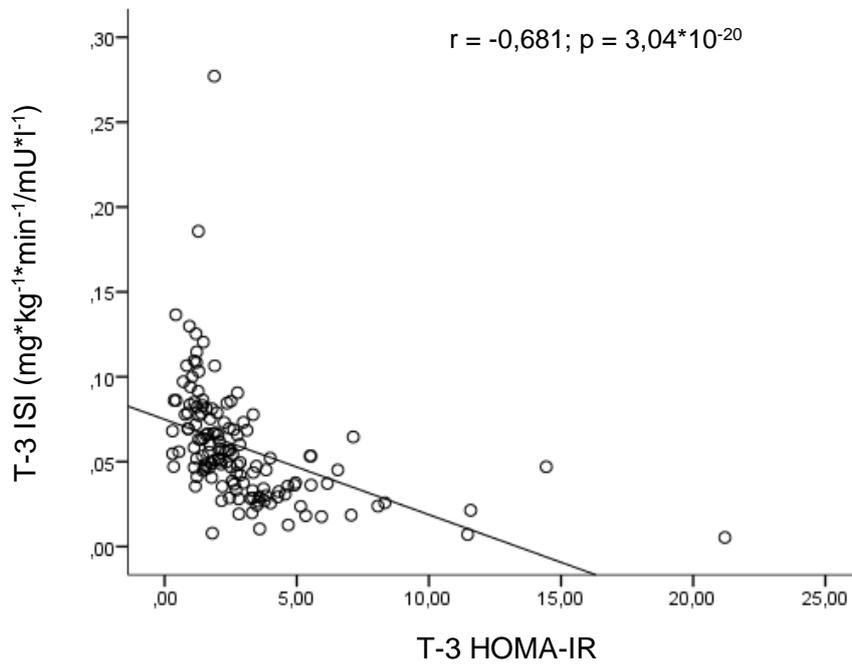
Parameter	n	T-3
<b>Epidemiologie</b>		
Alter	143	50,5 $\pm$ 12,6
Männer, n (%)	143	31 (21,7)
Frauen, n (%)	143	112 (78,3)
Frauen prämenopausal, n (%)	143	54 (37,8)
Frauen postmenopausal, n (%)	143	58 (40,5)
<b>Anthropometrie</b>		
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	143	37,3 $\pm$ 6,1
Taillenumfang (cm)	143	108,2 $\pm$ 13,2
<b>Blutdruck (RR)</b>		
Systolischer RR (mmHg)	138	129,2 $\pm$ 13,8
Diastolischer RR (mmHg)	138	80,7 $\pm$ 10,8
<b>Lipidstoffwechsel</b>		
Triglyceride (mg/dl)	143	142,0 $\pm$ 108,3
Cholesterin (mg/dl)	143	203,6 $\pm$ 41,8
LDL (mg/dl)	143	124,8 $\pm$ 34,1
HDL (mg/dl)	143	52,0 $\pm$ 14,0
<b>Insulinsensitivität</b>		
BZ 0 min (mg/dl)	143	89,9 $\pm$ 18,2
HOMA-IR	142	2,9 $\pm$ 2,7
ISI (mg*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> /mU*l <sup>-1</sup> )	140	0,06 $\pm$ 0,03

### 3.1.2 Korrelation anthropometrischer und metabolischer Parameter

Erwartungsgemäß ließ sich eine statistisch hochsignifikante, negative Korrelation des HOMA-IR mit dem ISI nachweisen (Abbildung 3.1). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass ein höherer BMI signifikant mit einem höheren HOMA-IR bzw. niedrigeren ISI korrelierte (Abbildungen 3.2 und 3.3). Die Korrelation von BMI und Nüchternblutzucker hingegen war mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,110 nicht signifikant ( $p = 0,192$ ). Der systolische Blutdruck korrelierte mit einem Koeffizienten von 0,177 schwach signifikant mit dem BMI ( $p = 0,038$ ).

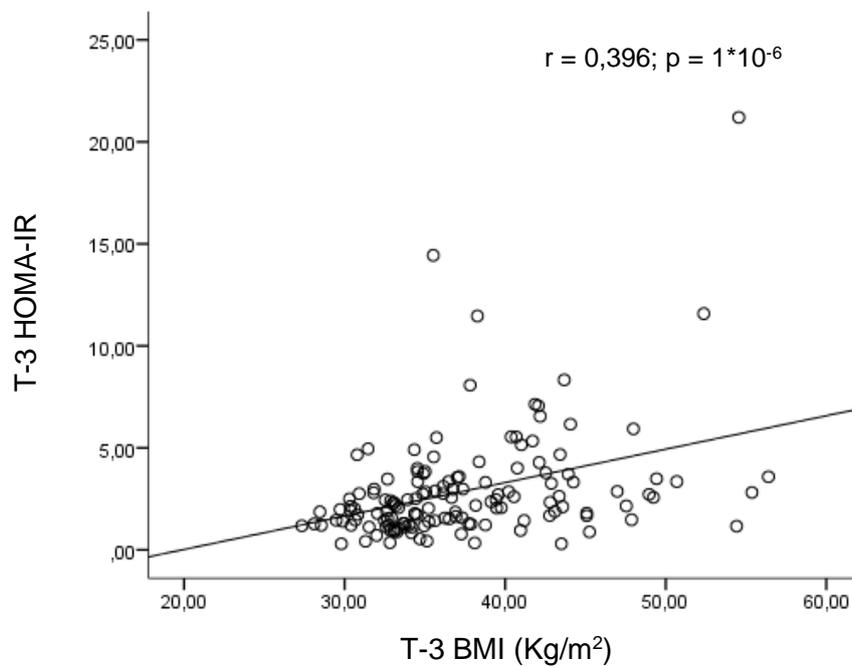
**Abbildung 3.1: Korrelation von HOMA-IR und ISI vor Gewichtsreduktion**

*r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman.



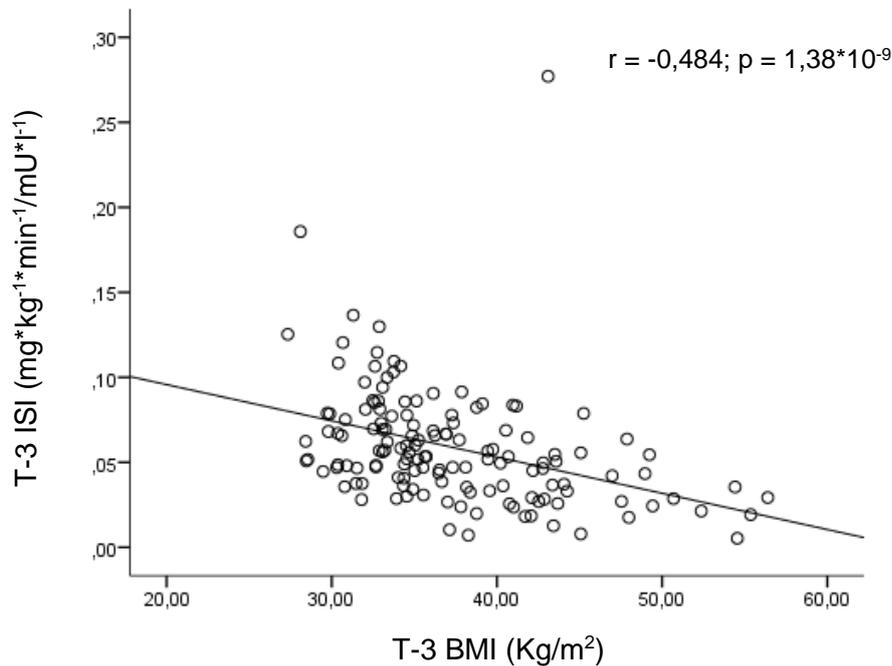
**Abbildung 3.2: Korrelation von BMI und HOMA-IR vor Gewichtsreduktion**

*r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman.



### Abbildung 3.3: Korrelation von BMI und ISI vor Gewichtsreduktion

$r$  = Korrelationskoeffizient nach Spearman.

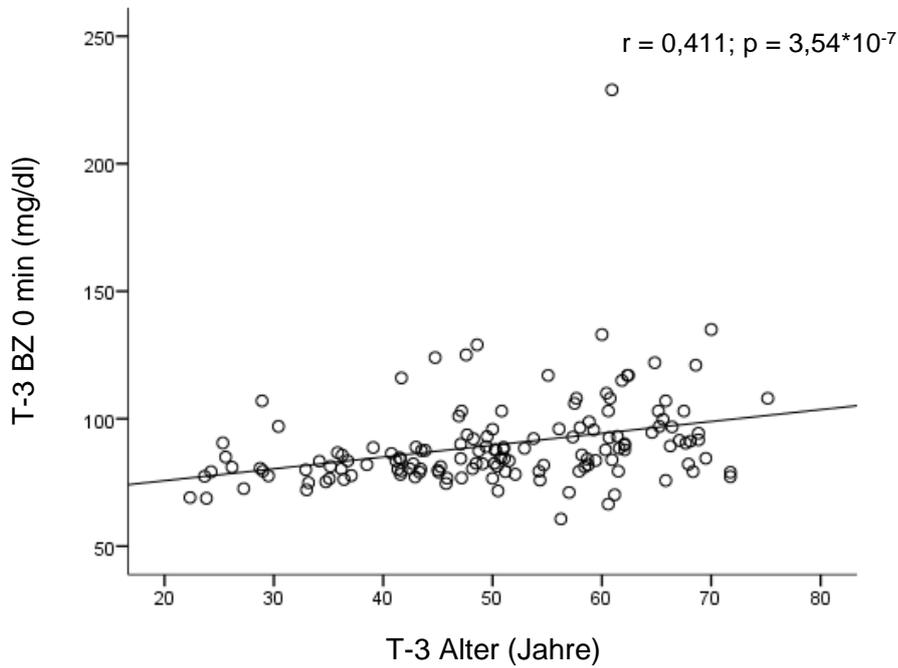


#### 3.1.3 Korrelation von Alter mit anthropometrischen und metabolischen Parametern

Im nächsten Schritt wurde der Einfluss des Lebensalters auf anthropometrische und metabolische Parameter untersucht. Hierbei konnte eine statistisch hochsignifikante Korrelation eines höheren Lebensalters mit einem höheren Nüchternblutzuckerwert gezeigt werden (Abbildung 3.4). Das Alter korrelierte jedoch nicht mit dem HOMA-IR bzw. dem ISI. Auch zwischen BMI bzw. Taillenumfang und dem Alter bestand keine Korrelation. Hingegen fanden sich ansteigende Triglyceride sowie ein höherer systolischer Blutdruck mit steigendem Alter (Abbildung 3.5 und 3.6).

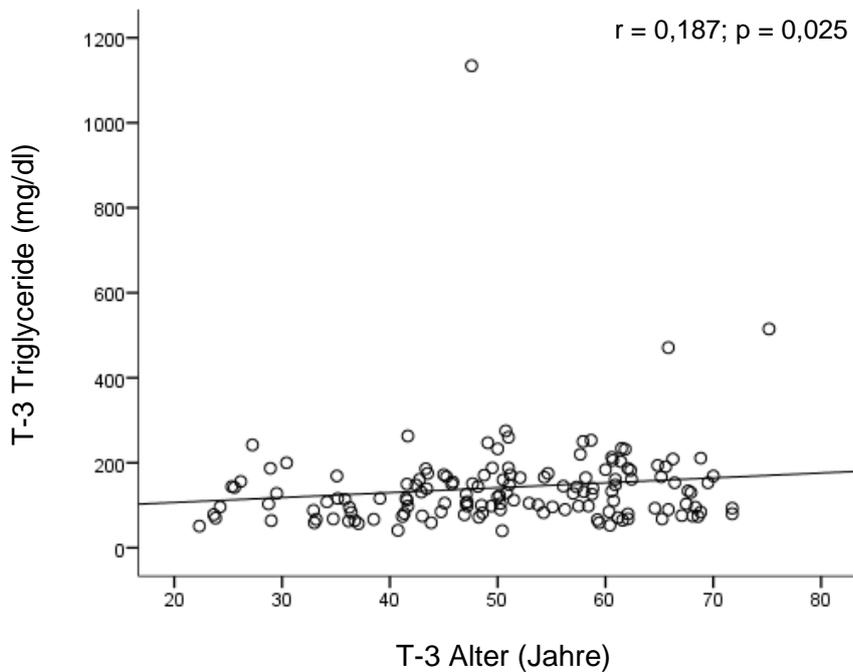
**Abbildung 3.4: Korrelation von Alter und Nüchternblutzucker vor Gewichtsreduktion**

*r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman.



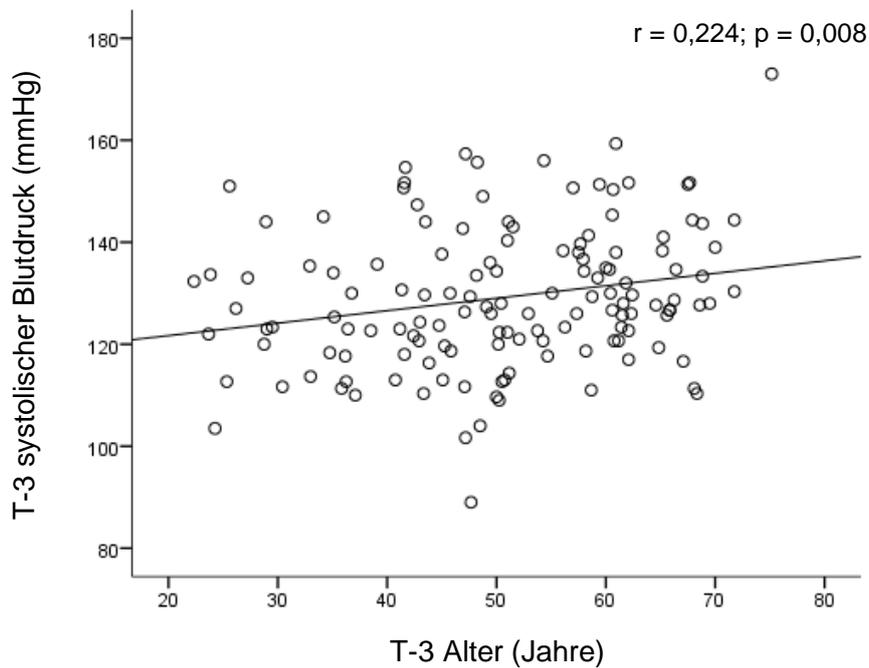
**Abbildung 3.5: Korrelation von Alter und Höhe der Triglyceride vor Gewichtsreduktion**

*r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman.



### Abbildung 3.6: Korrelation von Alter und systolischem Blutdruck vor Gewichtsreduktion

$r$  = Korrelationskoeffizient nach Pearson.

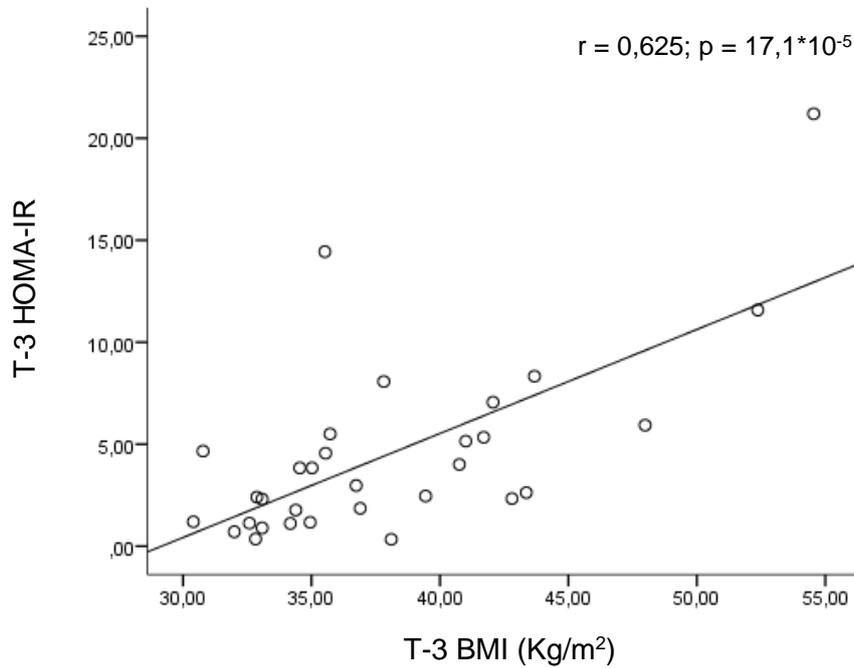


#### 3.1.4 Einfluss des Geschlechts auf metabolische Parameter

Zuletzt wurden die Zusammenhänge zwischen der Höhe des BMI und den untersuchten metabolischen Parametern noch einmal geschlechtsspezifisch betrachtet. Hierbei zeigte sich, wie bereits für die Gesamtstudienpopulation, sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen wiederum die hochsignifikante Korrelation zwischen einem höheren BMI und einem höheren HOMA-IR bzw. niedrigerem ISI. Obgleich die Korrelationen für beide Geschlechter signifikant waren, konnte ein beinahe doppelt so hoher Korrelationskoeffizient bei den Männern im Vergleich zu den Frauen gefunden werden (Abbildungen 3.7 bis 3.10). Hinsichtlich der Triglyceride und des Nüchternblutzuckers war die Korrelation mit der Höhe des BMI auch geschlechtsspezifisch nicht signifikant.

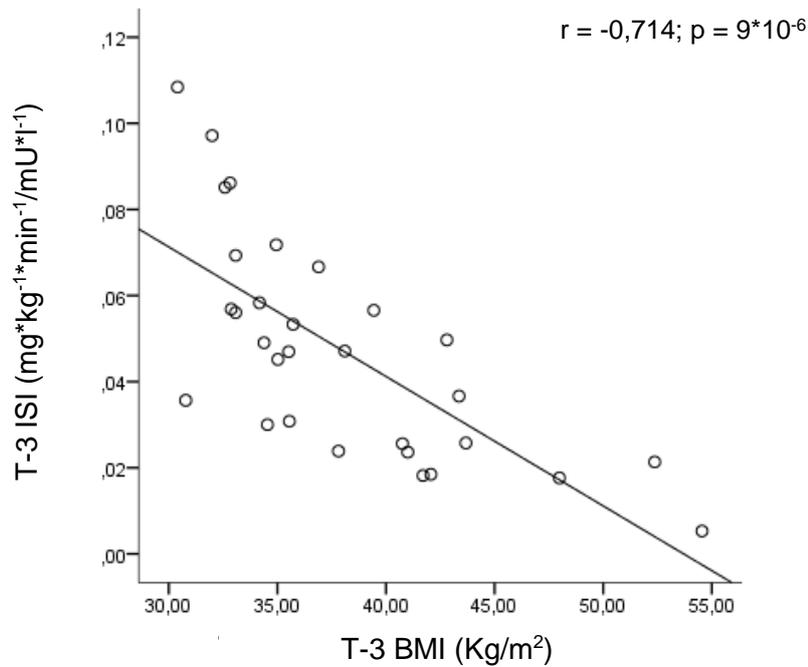
**Abbildung 3.7: Korrelation von BMI und HOMA-IR vor Gewichtsreduktion für die Männer**

$r$  = Korrelationskoeffizient nach Spearman. Anzahl Männer:  $n = 31$ .



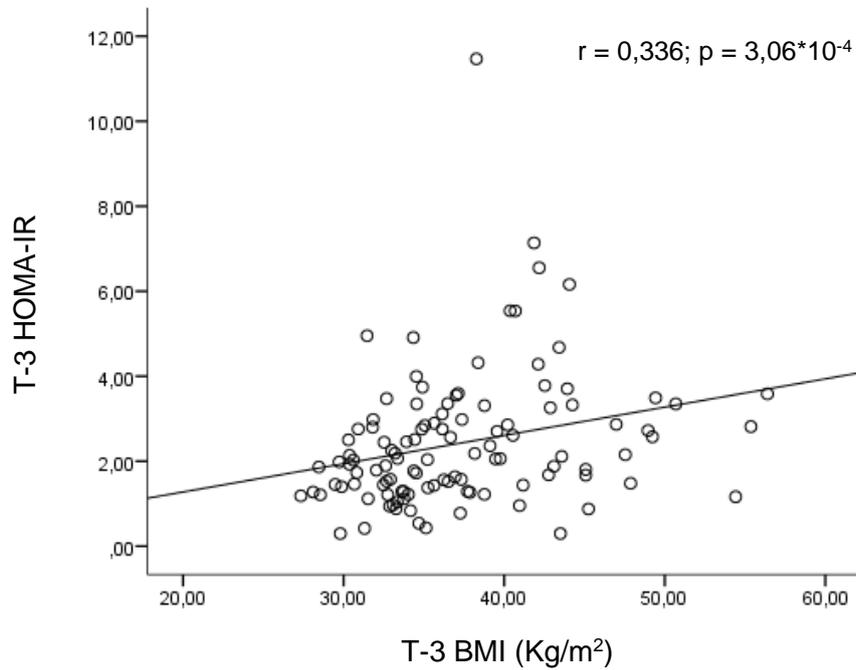
**Abbildung 3.8: Korrelation von BMI und ISI vor Gewichtsreduktion für die Männer**

$r$  = Korrelationskoeffizient nach Pearson. Anzahl Männer:  $n = 30$ .



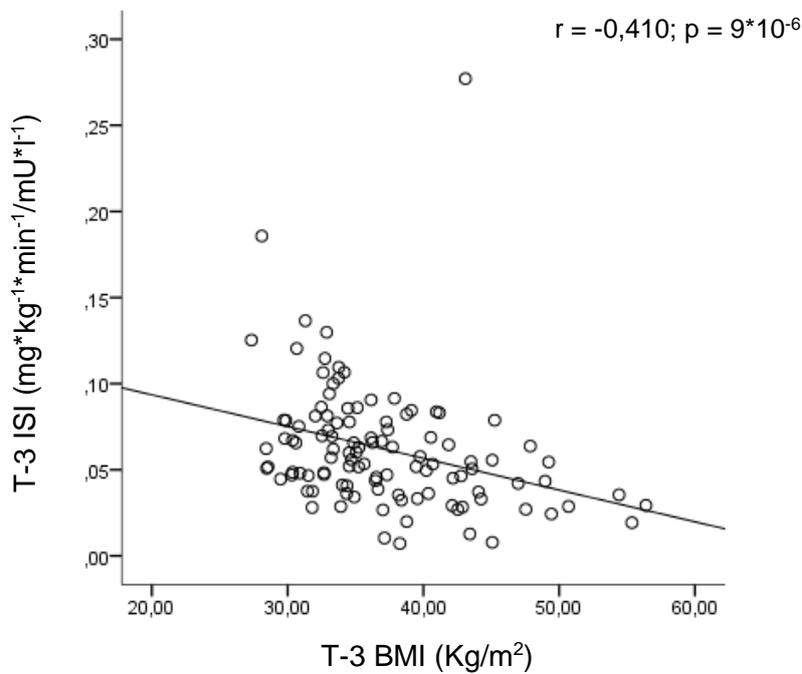
**Abbildung 3.9: Korrelation von BMI und HOMA-IR vor Gewichtsreduktion für die Frauen**

$r$  = Korrelationskoeffizient nach Spearman. Anzahl Frauen:  $n = 111$ .



**Abbildung 3.10: Korrelation von BMI und ISI vor Gewichtsreduktion für die Frauen**

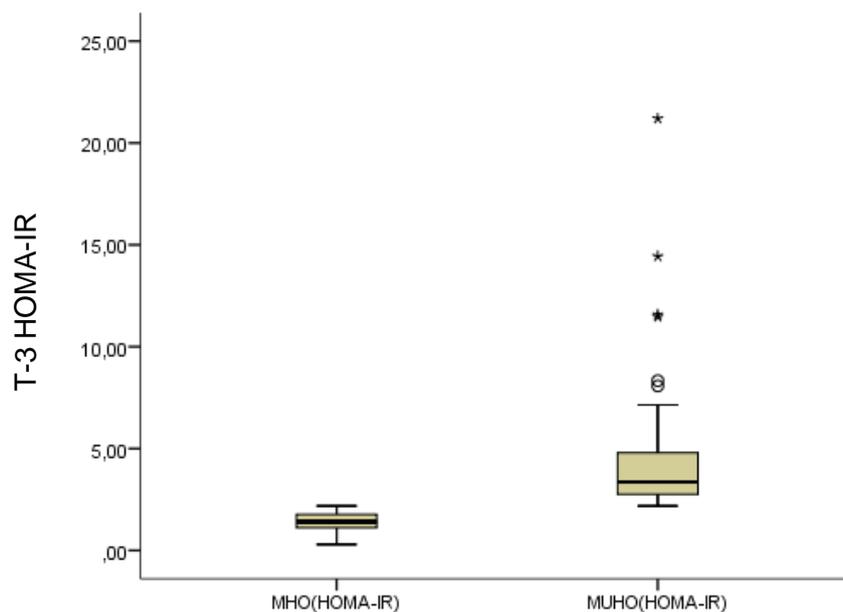
$r$  = Korrelationskoeffizient nach Spearman. Anzahl Frauen:  $n = 110$ .



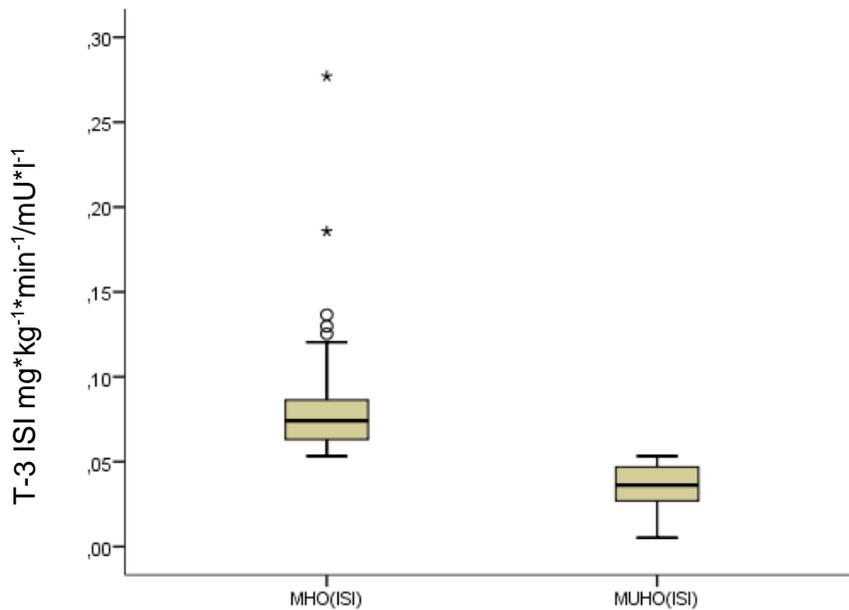
### 3.2 Aufteilung der Studienpopulation in Teilnehmer mit „Metabolically healthy obesity“ (MHO) und Teilnehmer mit „Metabolically unhealthy obesity“ (MUHO)

Wie unter Punkt 2.3.4 beschrieben, wurden die 143 Studienteilnehmer anhand drei unterschiedlicher Definitionen in MHO und MUHO unterteilt. Da zum Zeitpunkt T-3 die Werte für den HOMA-IR bzw. den ISI nur bei 142 bzw. 140 Teilnehmern vorlagen, ergab sich für die Gruppeneinteilung nach dem HOMA-IR eine Gesamtpopulation von 142 und für die Gruppeneinteilung nach dem ISI von 140 Studienteilnehmern. Tabelle 3.2 gibt die Anzahl und die Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer in den verschiedenen Gruppen wider. Für die Gruppen MHO(HOMA-IR) und MUHO(HOMA-IR) bzw. MHO(ISI) und MUHO(ISI) ist die Verteilung der Teilnehmer in den Abbildungen 3.11 und 3.12 auch graphisch dargestellt. Die in der Häufigkeitsverteilung ermittelte 50. Perzentile (Median) für den HOMA-IR zum Zeitpunkt T-3 lag gerundet bei 2,18; die des ISI gerundet bei  $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} / \text{mU} \cdot \text{l}^{-1}$ .

**Abbildung 3.11: Verteilung der Teilnehmer in den Gruppen MHO(HOMA-IR) und MUHO(HOMA-IR)**



**Abbildung 3.12: Verteilung der Teilnehmer in den Gruppen MHO(ISI) und MUHO(ISI)**



**Tabelle 3.2: Aufteilung der Studienpopulation in Teilnehmer mit MHO und Teilnehmer mit MUHO**

Anzahl der Teilnehmer mit MHO und mit MUHO vor Gewichtsreduktion (T-3) unter Berücksichtigung der drei unterschiedlichen Definitionen metabolischer Gesundheit; Angabe in Anzahl n (%).

Gruppeneinteilung	gesamt	männlich	weiblich
MHO(IDF)	59 (41,3)	9 (6,3)	50 (35,0)
MUHO(IDF)	84 (58,7)	22 (15,4)	62 (43,3)
MHO(HOMA-IR)	71 (49,7)	10 (7,0)	61 (42,7)
MUHO(HOMA-IR)	71 (49,7)	21 (14,7)	50 (35,0)
MHO(ISI)	70 (49,0)	12 (8,4)	58 (40,6)
MUHO(ISI)	70 (49,0)	18 (12,6)	52 (36,4)

Die nachfolgenden Tabellen 3.3 bis 3.5 zeigen die basalen Ausgangswerte der untersuchten anthropometrischen und metabolischen Parameter vor der Gewichtsreduktion getrennt für die jeweiligen MHO- bzw. MUHO-Gruppen.

**Tabelle 3.3: Basale Charakteristika für MHO(IDF) und MUHO(IDF) vor Gewichtsreduktion (T-3)**

Angabe in MW  $\pm$  SD.

Parameter	MHO(IDF) (n=59)	MUHO(IDF) (n=84)
<b>Anthropometrie</b>		
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	36,2 $\pm$ 5,7	38,2 $\pm$ 6,3 (*)
Taillenumfang (cm)	103,6 $\pm$ 11,5	111,4 $\pm$ 13,4 (**)
<b>Blutdruck (RR)</b>		
Systolischer RR (mmHg)	125,7 $\pm$ 12,9	131,7 $\pm$ 14,0 (**)
Diastolischer RR (mmHg)	80,9 $\pm$ 10,4	80,7 $\pm$ 11,0
<b>Lipidstoffwechsel</b>		
Triglyceride (mg/dl)	104,7 $\pm$ 58,0	168,2 $\pm$ 126,7 (***)
Cholesterin (mg/dl)	204,6 $\pm$ 40,6	202,8 $\pm$ 42,8
LDL (mg/dl)	124,4 $\pm$ 35,0	125,1 $\pm$ 33,6
HDL (mg/dl)	58,8 $\pm$ 13,3	47,3 $\pm$ 12,5 (***)
<b>Insulinsensitivität</b>		
BZ 0 min (mg/dl)	82,0 $\pm$ 8,1	95,4 $\pm$ 21,0 (***)
HOMA-IR	2,1 $\pm$ 2,3	3,4 $\pm$ 2,8 (***)
ISI (mg*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> /mU*l <sup>-1</sup> )	0,08 $\pm$ 0,04	0,05 $\pm$ 0,02 (***)

\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 im Vergleich MHO(IDF) vs. MUHO(IDF)

**Tabelle 3.4: Basale Charakteristika für MHO(HOMA-IR) und MUHO(HOMA-IR) vor Gewichtsreduktion (T-3)**

Angabe in MW  $\pm$  SD.

Parameter	MHO(HOMA-IR) (n=71)	MUHO(HOMA-IR) (n=71)
<b>Anthropometrie</b>		
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	35,5 $\pm$ 5,3	39,4 $\pm$ 6,2 (***)
Taillenumfang (cm)	103,5 $\pm$ 11,8	113,0 $\pm$ 13,0 (***)
<b>Blutdruck (RR)</b>		
Systolischer RR (mmHg)	127,6 $\pm$ 14,0	130,8 $\pm$ 13,7
Diastolischer RR (mmHg)	81,0 $\pm$ 10,5	80,4 $\pm$ 11,1
<b>Lipidstoffwechsel</b>		
Triglyceride (mg/dl)	126,6 $\pm$ 69,8	157,7 $\pm$ 135,7 (*)
Cholesterin (mg/dl)	211,3 $\pm$ 41,8	195,7 $\pm$ 40,8 (*)
LDL (mg/dl)	130,8 $\pm$ 35,7	118,6 $\pm$ 31,6 (*)
HDL (mg/dl)	56,2 $\pm$ 13,8	48,0 $\pm$ 13,1 (***)
<b>Insulinsensitivität</b>		
BZ 0 min (mg/dl)	84,4 $\pm$ 11,0	95,3 $\pm$ 22,1 (***)
HOMA-IR	1,4 $\pm$ 0,5	4,4 $\pm$ 3,0 (***)
ISI (mg*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> /mU*l <sup>-1</sup> )	0,08 $\pm$ 0,04	0,04 $\pm$ 0,02 (***)

\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 im Vergleich MHO(HOMA-IR) vs. MUHO(HOMA-IR)

**Tabelle 3.5: Basale Charakteristika für MHO(ISI) und MUHO(ISI) vor Gewichtsreduktion (T-3)**

Angabe in MW  $\pm$  SD.

Parameter	MHO(ISI) (n=70)	MUHO(ISI) (n=70)
<b>Anthropometrie</b>		
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	35,2 $\pm$ 4,5	39,4 $\pm$ 6,8 (***)
Taillenumfang (cm)	102,4 $\pm$ 10,2	113,9 $\pm$ 13,7 (***)
<b>Blutdruck (RR)</b>		
Systolischer RR (mmHg)	125,9 $\pm$ 13,2	133,2 $\pm$ 13,3 (**)
Diastolischer RR (mmHg)	79,8 $\pm$ 10,7	82,3 $\pm$ 10,4
<b>Lipidstoffwechsel</b>		
Triglyceride (mg/dl)	127,2 $\pm$ 71,0	158,6 $\pm$ 136,1 (*)
Cholesterin (mg/dl)	205,5 $\pm$ 40,1	202,5 $\pm$ 44,1
LDL (mg/dl)	126,5 $\pm$ 34,1	123,9 $\pm$ 34,8
HDL (mg/dl)	55,1 $\pm$ 14,5	48,9 $\pm$ 13,0 (*)
<b>Insulinsensitivität</b>		
BZ 0 min (mg/dl)	84,1 $\pm$ 8,7	96,0 $\pm$ 23,0 (***)
HOMA-IR	1,7 $\pm$ 1,1	4,0 $\pm$ 3,3 (***)
ISI (mg*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> /mU*l <sup>-1</sup> )	0,08 $\pm$ 0,03	0,04 $\pm$ 0,01 (***)

\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 im Vergleich MHO(ISI) vs. MUHO(ISI)

### 3.3 Unmittelbare Effekte der Gewichtsreduktion

#### 3.3.1 Einfluss der Gewichtsreduktion auf anthropometrische und metabolische Parameter in der Gesamtstudienpopulation

Betrachtet für die Gesamtstudienpopulation zeigte sich über die Gewichtsreduktionsphase eine Abnahme des BMI um 12,2 %. Damit einhergehend ließ sich beim Taillenumfang, als weiteren Parameter der Adipositas, mit einer Reduktion um 8,5 % ebenfalls ein deutlicher Effekt feststellen. Dies war assoziiert mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität. Hierbei fiel der HOMA-IR um 37,9 % gegenüber seines Ausgangswertes ab. Die Verbesserung des HOMA-IR korrelierte sowohl mit der Reduktion des BMI als auch mit der Reduktion des Taillenumfangs signifikant (Abbildungen 3.13 und 3.14). Gleichzeitig kam es durch die Gewichtsabnahme zu einem Anstieg des ISI um 48,9 %, wobei sich auch hier eine signifikante Korrelation des ISI-Anstiegs mit der Reduktion des BMI fand (Abbildung 3.15). Diese war vergleichbar zu der Korrelation des ISI-Anstiegs mit der Reduktion des Taillenumfangs, auch wenn diese Beziehung nicht mehr signifikant war ( $r = -0,134$ ;  $p = 0,114$ ). Zwischen der Entwicklung

des HOMA-IR und derjenigen des ISI unter der Gewichtsabnahme zeigte sich erwartungsgemäß eine signifikante, negative Korrelation (Abbildung 3.16). Weiterhin war insgesamt eine Verbesserung des Lipidprofils mit Abfall der Triglyceride und der Cholesterinwerte zu beobachten. Tabelle 3.6 fasst die Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase zusammen.

**Tabelle 3.6: Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase in der Gesamtstudienpopulation**

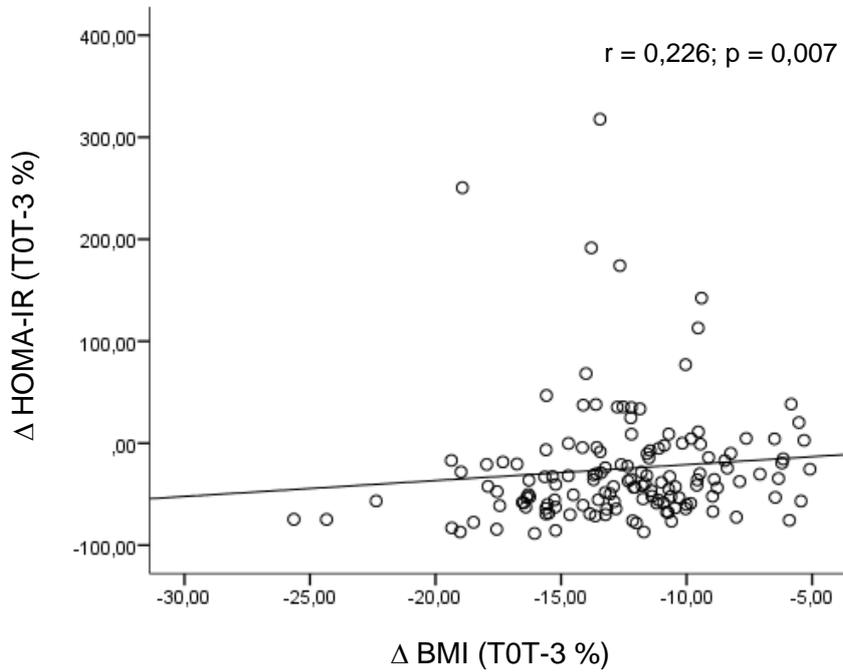
Angabe des Median sowie der 25. und 75. Perzentile (Q1;Q3) der untersuchten Parameter zu den Messzeitpunkten T-3 und T0 für die Gesamtstudienpopulation (n=143); Änderung der Parameter gegenüber T-3 (\*).

<b>Gesamtstudienpopulation</b>	<b>T-3 Median (Q1;Q3)</b>	<b>T0 Median (Q1;Q3)</b>
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	35,64 (32,91;41,00)	31,28 (28,72;36,14) (***)
Taillenumfang (cm)	106,50 (97,00;117,00)	97,00 (88,00;107,00) (***)
Systolischer RR (mmHg)	127,67 (120,00;138,08)	119,00 (111,25;126,42) (***)
Diastolischer RR (mmHg)	80,50 (73,00;87,33)	73,00 (68,33;81,38) (***)
Triglyceride (mg/dl)	126,00 (85,00;169,00)	84,00 (64,00;117,00) (***)
Cholesterin (mg/dl)	200,00 (176,00;233,00)	171,00 (148,00;200,20) (***)
LDL (mg/dl)	123,05(103,15;146,80)	104,50 (86,00;129,10) (*)
HDL (mg/dl)	49,31 (40,60;61,30)	47,10 (39,00;56,30) (***)
BZ 0 min (mg/dl)	85,00 (79,50;94,60)	82,50 (76,40;88,20) (***)
HOMA-IR	2,19 (1,40;3,38)	1,35 (0,91;2,14) (***)
ISI (mg*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> /mU*I <sup>-1</sup> )	0,05 (0,04;0,07)	0,08 (0,07;0,10) (***)

\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 vs. T-3

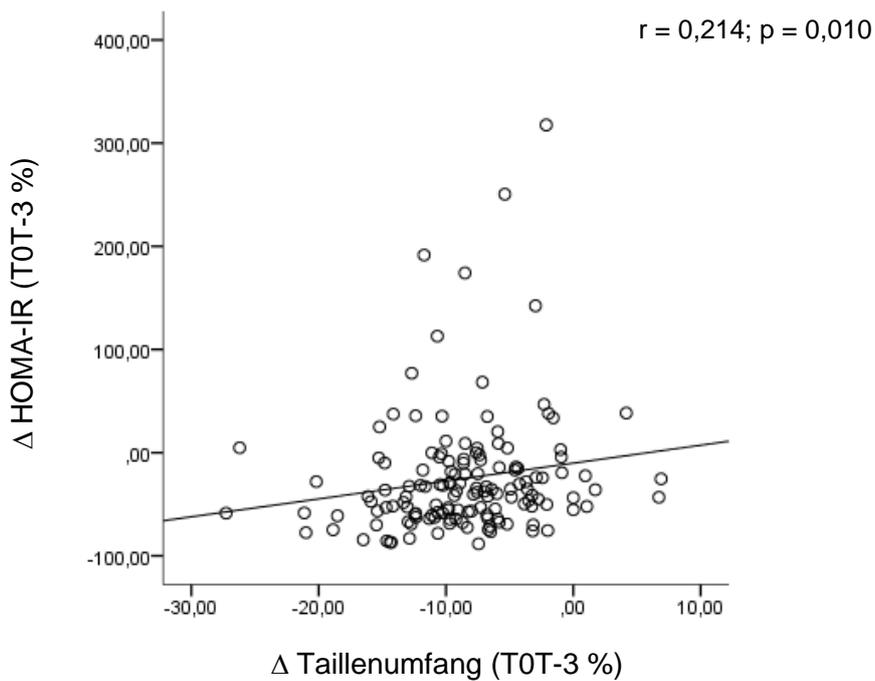
**Abbildung 3.13: Verhältnis zwischen Entwicklung des BMI und des HOMA-IR unter der Gewichtsreduktion**

Angabe als prozentuale Differenz der Parameter zwischen T-3 und T0.



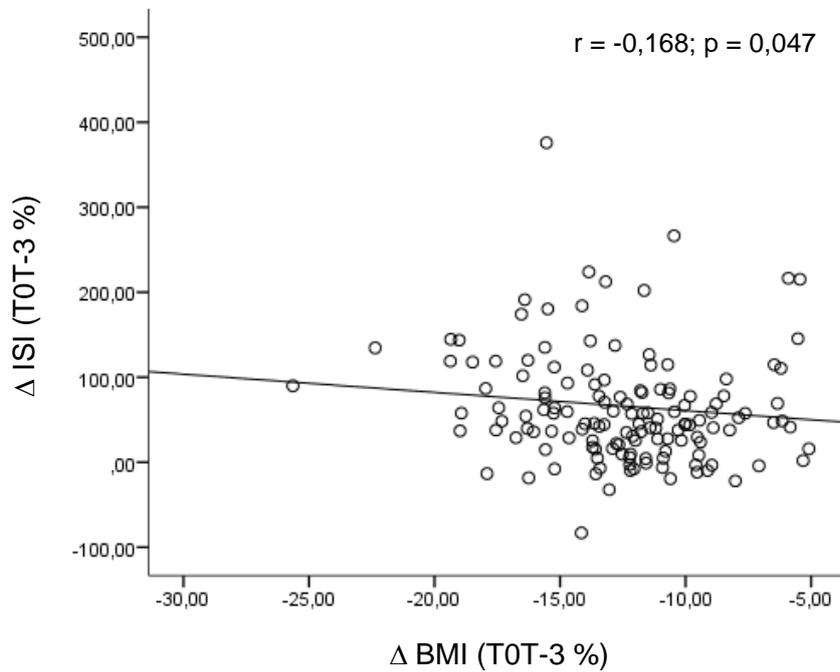
**Abbildung 3.14: Verhältnis zwischen Entwicklung des Taillenumfangs und des HOMA-IR unter der Gewichtsreduktion**

Angabe als prozentuale Differenz der Parameter zwischen T-3 und T0.



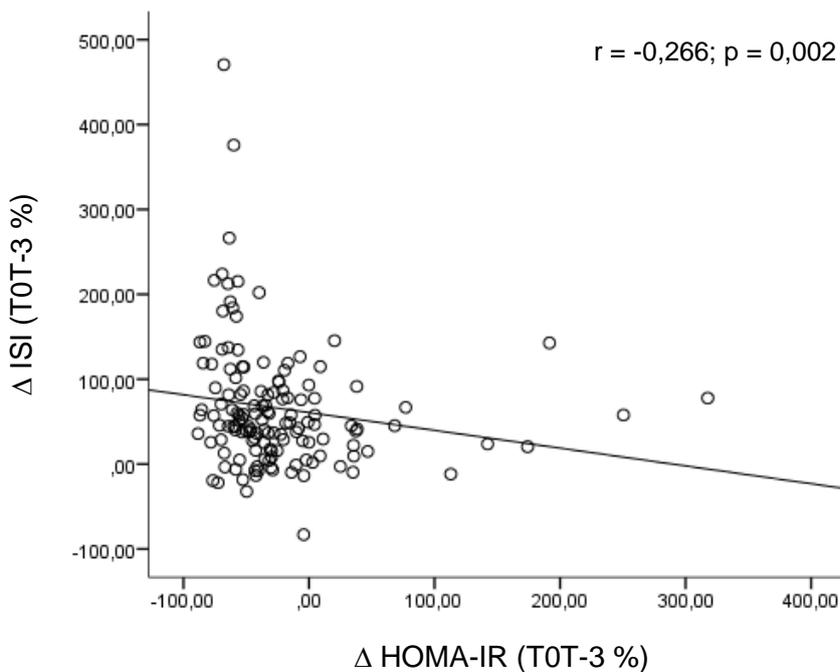
**Abbildung 3.15: Verhältnis zwischen Entwicklung des BMI und des ISI unter der Gewichtsreduktion**

Angabe als prozentuale Differenz der Parameter zwischen T-3 und T0.



**Abbildung 3.16: Verhältnis zwischen Entwicklung des HOMA-IR und des ISI unter der Gewichtsreduktion**

Angabe als prozentuale Differenz der Parameter zwischen T-3 und T0.



### 3.3.2 Einfluss der Gewichtsreduktion auf anthropometrische und metabolische Parameter bei MHO und MUHO entsprechend den Kriterien der International Diabetes Federation (IDF)

#### 3.3.2.1 Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase bei MHO(IDF)

In der MHO(IDF)-Gruppe zeigte sich eine Reduktion des BMI um 12,8 % sowie des Taillenumfangs um 8,5 %. Der hiermit assoziierte Abfall des HOMA-IR betrug rund 29 % und der ISI stieg um 37,9 % an. Hingegen zeigte sich keine relevante Verbesserung des Nüchternblutzuckers. Im Lipidprofil war eine Reduktion der Triglyceride um 23 % und des LDL-Cholesterins um knapp 13 % zu beobachten. Zuletzt ließ sich mit einer Abnahme um 6,3 % auch ein positiver Effekt auf den systolischen sowie mit 8,2 % auf den diastolischen Blutdruck nachweisen. Tabelle 3.7 fasst die unmittelbaren Effekte durch die Gewichtsreduktion in der Gruppe MHO(IDF) zusammen.

**Tabelle 3.7: Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase bei MHO(IDF)**

Angabe des Median sowie der 25. und 75. Perzentile (Q1;Q3) der untersuchten Parameter zu den Messzeitpunkten T-3 und T0 für MHO(IDF) (n=59); Änderung der Parameter gegenüber T-3 (\*).

MHO(IDF)	T-3 Median (Q1;Q3)	T0 Median (Q1;Q3)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	34,69 (32,67;38,77)	30,11 (28,43;34,02) (***)
Taillenumfang (cm)	102,00 (94,00;111,50)	92,50 (87,00;104,00) (***)
Systolischer RR (mmHg)	123,00 (116,92;131,67)	116,33 (109,00;123,00) (***)
Diastolischer RR (mmHg)	81,00 (73,00;86,17)	73,00 (68,00;79,67) (***)
Triglyceride (mg/dl)	95,00 (74,00;126,00)	71,90 (59,00;92,00) (***)
Cholesterin (mg/dl)	202,00 (179,00;234,00)	170,00 (148,60;203,00) (***)
LDL (mg/dl)	122,10 (100,10;148,40)	102,00 (86,00;128,10) (***)
HDL (mg/dl)	58,33 (47,40;68,50)	54,30 (42,60;59,80) (***)
BZ 0 min (mg/dl)	81,90 (77,70;86,40)	81,30 (74,60;83,40)
HOMA-IR	1,53 (1,13;2,46)	1,19 (0,86;1,53) (***)
ISI (mg*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> /mU*l <sup>-1</sup> )	0,07 (0,05;0,09)	0,09 (0,07;0,11) (***)

\*p<0,05; \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 vs. T-3

### 3.3.2.2 Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase bei MUHO(IDF)

In der MUHO(IDF)-Gruppe zeigte sich eine Reduktion des BMI um 12,1 % und des Taillenumfangs um 8,6 %. Hierbei fiel der HOMA-IR um 45,1 % ab und der ISI stieg um 61,8 % an. Der Nüchternblutzucker nahm gegenüber T-3 um 8,1 % ab. Hinsichtlich des Lipidprofils war eine Reduktion der Triglyceride um 30 % und des LDL-Cholesterins um knapp 17 % zu beobachten. Der systolische Blutdruck fiel um 9,2 % und der diastolische um 6,8 %. In Tabelle 3.8 sind die Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase in der MUHO(IDF)-Gruppe abgebildet.

**Tabelle 3.8: Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase bei MUHO(IDF)**

Angabe des Median sowie der 25. und 75. Perzentile (Q1;Q3) der untersuchten Parameter zu den Messzeitpunkten T-3 und T0 für MUHO(IDF) (n=84); Änderung der Parameter gegenüber T-3 (\*).

MUHO(IDF)	T-3 Median (Q1;Q3)	T0 Median (Q1;Q3)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	36,88 (33,80;42,10)	32,25 (28,91;36,82) (***)
Taillenumfang (cm)	108,00 (101,25;120,13)	99,75 (91,63;110,75) (***)
Systolischer RR (mmHg)	131,00 (122,83;139,50)	120,33 (113,00;129,67) (***)
Diastolischer RR (mmHg)	80,33 (72,75;88,17)	72,67 (68,33;81,67) (***)
Triglyceride (mg/dl)	158,50 (101,50;190,25)	97,35 (69,25;127,65) (***)
Cholesterin (mg/dl)	198,50 (173,75;228,75)	173,45 (146,88;195,38) (***)
LDL (mg/dl)	124,45 (105,43;145,06)	108,45 (86,10;129,93) (***)
HDL (mg/dl)	44,25 (38,43;53,38)	43,62 (36,03;51,85) (***)
BZ 0 min (mg/dl)	91,90 (81,43;103,00)	85,25 (78,03;94,38) (***)
HOMA-IR	2,76 (1,93;4,28)	1,55 (0,97;2,32) (***)
ISI (mg*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> /mU*I <sup>-1</sup> )	0,05 (0,03;0,06)	0,07 (0,05;0,09) (***)

\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 vs. T-3

### 3.3.2.3 Vergleich der unmittelbaren Effekte der Gewichtsreduktion zwischen MHO(IDF) und MUHO(IDF)

Im Vergleich der prozentualen Abnahme von BMI und Taillenumfang fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen MHO(IDF) und MUHO(IDF). Jedoch ließ sich im Vergleich der  $\Delta T0T-3\%$ -Werte insbesondere in Bezug auf die Verbesserung der Insulinsensitivität ein deutlicher Unterschied zwischen MHO(IDF) und MUHO(IDF) nachweisen. Hierbei wies MUHO(IDF) einen ca. 1,5-fach so starken Abfall des HOMA-IR

bzw. Zunahme des ISI auf wie MHO(IDF). Interessanterweise korrelierte nur bei MUHO(IDF) der Abfall des HOMA-IR mit der BMI-Reduktion ( $r = 0,330$ ;  $p = 0,002$ ), wohingegen bei MHO(IDF) kein signifikanter Zusammenhang mit der Gewichtsabnahme erkennbar war ( $r = 0,138$ ;  $p = 0,299$ ). Dasselbe galt für den ISI, bei dem nur MUHO(IDF) eine signifikante Korrelation, sowohl mit der BMI-Reduktion als auch mit der Abnahme des Taillenumfangs aufwies (Abbildungen 3.17 und 3.18). Bei MHO(IDF) war die Korrelation wiederum nicht signifikant ( $r = -0,104$ ;  $p = 0,441$  für die Korrelation mit dem BMI;  $r = 0,144$ ;  $p = 0,286$  für die Korrelation mit dem Taillenumfang). Auch der Vergleich der Nüchternblutzuckerabnahme erbrachte, mit einem fast viermal so hohen Wert bei MUHO(IDF), einen deutlichen Unterschied. Die unterschiedlich starke Verbesserung der Insulinsensitivität spiegelte sich letztlich auch im Lipidprofil wider. Hierbei ließ sich bei MUHO(IDF) eine statistisch signifikante, ca. 7 % höhere Abnahme der Triglyceride sowie ebenfalls ca. 4 % geringere Abnahme des HDL-Cholesterins beobachten. Hinsichtlich des Gesamt- sowie des LDL-Cholesterins hingegen waren die unmittelbaren Effekte der Gewichtsabnahme zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Auch die Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks war nicht unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Tabelle 3.9 fasst die Ergebnisse des Vergleichs zusammen.

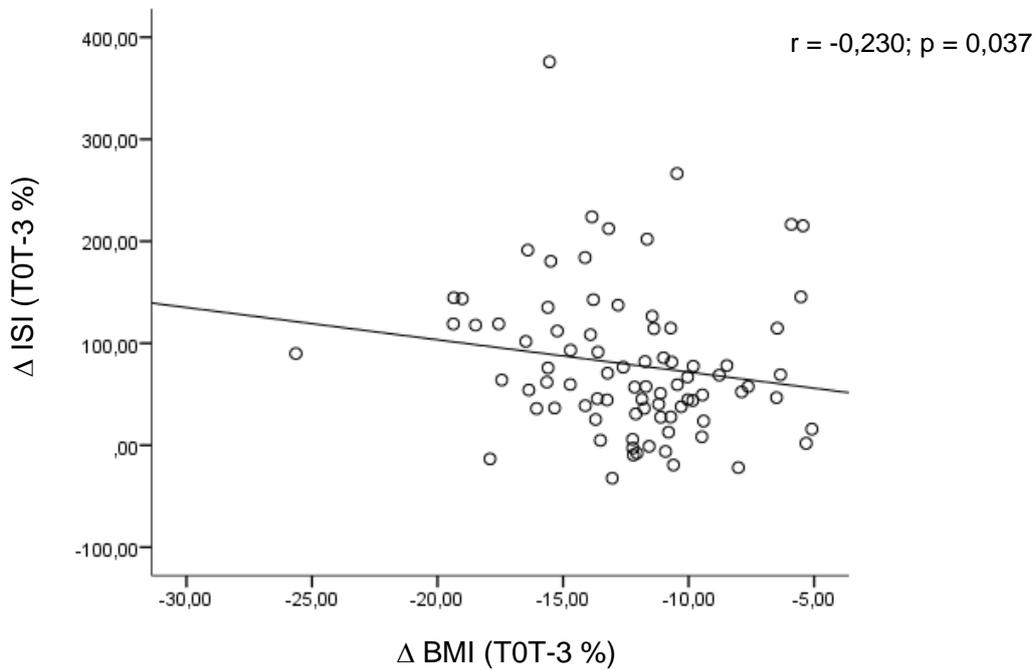
**Tabelle 3.9: MHO(IDF) versus MUHO(IDF) über den Zeitraum der Gewichtsreduktionsphase**

Prozentuale Differenz der untersuchten Parameter über die Gewichtsreduktionsphase im Vergleich zwischen MHO(IDF) und MUHO(IDF); Angabe von  $\Delta$  T0T-3% in Median (Q1;Q3).

$\Delta$ T0T-3%	MHO(IDF)	MUHO(IDF)	p-Wert
BMI (%)	-12,76 (-15,22;-10,01)	-12,08 (-14,71;-10,34)	0,661
Taillenumfang (%)	-8,51 (-10,68;-3,70)	-8,61 (-12,62;-5,95)	0,180
Systolischer RR (%)	-6,27 (-12,67;-2,25)	-9,21 (-13,26;-2,60)	0,379
Diastolischer RR (%)	-8,17 (-14,48;-1,93)	-6,84 (-15,47;1,74)	0,553
Triglyceride (%)	-22,97 (-36,56;2,35)	-30,00 (-52,44;-13,35)	<b>0,004</b>
Cholesterin (%)	-13,21 (-22,89;-4,00)	-14,17 (-21,49;-5,98)	0,726
LDL (%)	-12,87 (-24,88;-5,37)	-16,96 (-25,36;-3,19)	0,876
HDL (%)	-11,03 (-20,08;-2,34)	-7,43 (-13,15;4,67)	<b>0,012</b>
BZ 0 min (%)	-2,41 (-7,10;2,96)	-8,09 (-14,09;0,08)	<b>0,001</b>
HOMA-IR (%)	-28,97 (-50,63;-4,22)	-45,10 (-64,21;-16,85)	<b>0,004</b>
ISI (%)	37,93 (12,27;62,01)	61,80 (35,95;114,80)	<b>0,002</b>

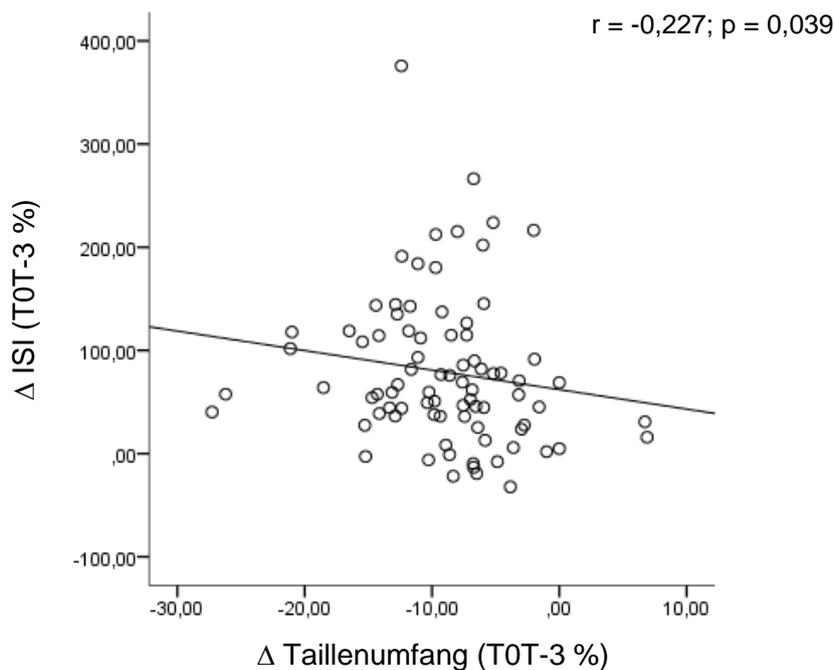
**Abbildung 3.17: Verhältnis zwischen Entwicklung des BMI und des ISI unter der Gewichtsreduktion bei MUHO(IDF)**

Angabe als prozentuale Differenz der Parameter zwischen T-3 und T0.



**Abbildung 3.18: Verhältnis zwischen Entwicklung des Taillenumfangs und des ISI unter der Gewichtsreduktion bei MUHO(IDF)**

Angabe als prozentuale Differenz der Parameter zwischen T-3 und T0.



### 3.3.3 Einfluss der Gewichtsreduktion auf anthropometrische und metabolische Parameter bei MHO und MUHO entsprechend der Gruppeneinteilung nach dem HOMA-IR

#### 3.3.3.1 Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase bei MHO(HOMA-IR)

In der MHO(HOMA-IR)-Gruppe betrug die Reduktion des BMI 12,2 % und die Abnahme des Taillenumfangs 8,6 %. Gleichzeitig fiel der HOMA-IR um 20,8 % und beim ISI zeigte sich eine Zunahme um 40,5 %. Ähnlich wie bei MHO(IDF), war auch bei MHO(HOMA-IR) keine klinisch relevante Verbesserung des Nüchternblutzuckers erkennbar. Im Lipidprofil hingegen war eine Reduktion der Triglyceride um 25 % und des LDL-Cholesterins um 16,1 % zu beobachten. Es zeigte sich auch hier der positive Einfluss der Gewichtsabnahme auf den Blutdruck, mit einer Reduktion um 6,3 % des systolischen sowie um 7,7 % des diastolischen Blutdrucks. In Tabelle 3.10 sind die Veränderungen in der MHO(HOMA-IR)-Gruppe zusammenfassend dargestellt.

**Tabelle 3.10: Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase bei MHO(HOMA-IR)**

Angabe des Median sowie der 25. und 75. Perzentile (Q1;Q3) der untersuchten Parameter zu den Messzeitpunkten T-3 und T0 für MHO(HOMA-IR) (n=71); Änderung der Parameter gegenüber T-3 (\*).

MHO(HOMA-IR)	T-3 Median (Q1;Q3)	T0 Median (Q1;Q3)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	34,17 (32,04;37,86)	30,13 (27,84;32,60) (***)
Taillenumfang (cm)	101,00 (94,00;111,00)	92,00 (86,00;104,00) (***)
Systolischer RR (mmHg)	126,67 (117,67;136,67)	118,67 (111,58;125,08) (***)
Diastolischer RR (mmHg)	81,33 (74,00;87,33)	73,17 (69,00;81,54) (***)
Triglyceride (mg/dl)	108,00 (74,00;165,00)	78,00 (62,00;114,00) (***)
Cholesterin (mg/dl)	212,00 (181,00;241,00)	172,00 (150,00;205,40) (***)
LDL (mg/dl)	127,43 (105,00;162,00)	105,20 (86,70;133,30) (***)
HDL (mg/dl)	55,60 (43,21;67,60)	52,30 (42,60;58,40) (***)
BZ 0 min (mg/dl)	82,50 (78,20;89,30)	81,40 (76,00;85,00) (*)
HOMA-IR	1,40 (1,11;1,78)	1,04 (0,68;1,39) (**)
ISI (mg*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> /mU*l <sup>-1</sup> )	0,07 (0,05;0,09)	0,09 (0,07;0,11) (***)

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 vs. T-3

### 3.3.3.2 Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase bei MUHO(HOMA-IR)

Dem gegenüber zeigte die MUHO(HOMA-IR)-Gruppe eine 12,8 %-ige Reduktion des BMI, die Abnahme des Taillenumfangs betrug 8,3 %. Wie auch bei der Gruppeneinteilung nach IDF-Kriterien zu beobachten, wies die MUHO-Gruppe in der Einteilung nach dem HOMA-IR, mit einem Abfall des HOMA-IR um 54,5 % eine starke Reduktion auf. Analog hierzu ließ sich mit 77 % eine deutliche Zunahme des ISI beobachten. Unter der Gewichtsreduktion kam es zu einem Abfall des Nüchternblutzuckers um 7,1 % und der Triglyceride um 28,6 %. Die Reduktion des LDL-Cholesterins betrug knapp 16 %. Der systolische Blutdruck fiel um 9,8 %, der diastolische um 7,7 %. Tabelle 3.11 stellt die Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase in der MUHO(HOMA-IR)-Gruppe dar.

**Tabelle 3.11: Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase bei MUHO(HOMA-IR)**

Angabe des Median sowie der 25. und 75. Perzentile (Q1;Q3) der untersuchten Parameter zu den Messzeitpunkten T-3 und T0 für MUHO(HOMA-IR) (n=71); Änderung der Parameter gegenüber T-3 (\*).

MUHO(HOMA-IR)	T-3 Median (Q1;Q3)	T0 Median (Q1;Q3)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	38,27 (34,55;42,80)	33,49 (29,80;37,88) (***)
Taillenumfang (cm)	110,00 (103,00;122,00)	101,00 (94,00;111,50) (***)
Systolischer RR (mmHg)	128,67 (122,42;138,33)	119,00 (110,33;127,33) (***)
Diastolischer RR (mmHg)	80,33 (72,17;86,92)	72,67 (67,00;80,00) (***)
Triglyceride (mg/dl)	134,00 (98,00;172,00)	90,00 (67,00;127,20) (***)
Cholesterin (mg/dl)	192,00 (170,00;226,00)	169,00 (146,50;190,20) (***)
LDL (mg/dl)	117,00 (102,20;138,10)	104,00 (84,70;122,90) (***)
HDL (mg/dl)	45,80 (38,13;56,80)	42,50 (35,30;53,20) (***)
BZ 0 min (mg/dl)	88,90 (81,30;103,00)	83,50 (78,20;94,60) (***)
HOMA-IR	3,36 (2,75;4,91)	1,89 (1,29;2,42) (***)
ISI (mg*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> /mU*I <sup>-1</sup> )	0,04 (0,03;0,05)	0,07 (0,05;0,08) (***)

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 vs. T-3

### 3.3.3.3 Vergleich der unmittelbaren Effekte der Gewichtsreduktion zwischen MHO(HOMA-IR) und MUHO(HOMA-IR)

Wie schon in der Gruppeneinteilung nach IDF-Kriterien, zeigte sich auch im Vergleich der  $\Delta$ T0T-3%-Werte zwischen MHO(HOMA-IR) und MUHO(HOMA-IR) eine vergleichbare Reduktion von BMI und Taillenumfang im Gruppenvergleich. Die Verbesserung der Insulinsensitivität war jedoch deutlich unterschiedlich. Hierbei war bei MUHO(HOMA-IR) die Änderung des HOMA-IR und des ISI fast doppelt so hoch wie bei den Teilnehmern der MHO(HOMA-IR)-Gruppe. Auch die beinahe viermal so große Abnahme des Nüchternblutzuckers erwies sich gegenüber MHO(HOMA-IR) als statistisch signifikant. Im Gegensatz zur Gruppeneinteilung nach IDF-Kriterien fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Abnahme der Triglyceride und des HDL-Cholesterins und auch die Reduktion des Gesamt- und des LDL-Cholesterins war vergleichbar zwischen MHO(HOMA-IR) und MUHO(HOMA-IR). Zwar war der Abfall des systolischen Blutdrucks bei MUHO(HOMA-IR) um ca. 3 % höher, erreichte jedoch ebenfalls keine statistische Signifikanz gegenüber der Abnahme bei MHO(HOMA-IR). In Tabelle 3.12 ist der Vergleich zusammenfassend dargestellt.

**Tabelle 3.12: MHO(HOMA-IR) versus MUHO(HOMA-IR) über den Zeitraum der Gewichtsreduktionsphase**

Prozentuale Differenz der untersuchten Parameter über die Gewichtsreduktionsphase im Vergleich zwischen MHO(HOMA-IR) und MUHO(HOMA-IR); Angabe von  $\Delta$  T0T-3% in Median (Q1;Q3).

$\Delta$ T0T-3%	MHO(HOMA-IR)	MUHO(HOMA-IR)	p-Wert
BMI (%)	-12,20 (-14,15;-9,60)	-12,81 (-15,34;-10,73)	0,161
Taillenumfang (%)	-8,60 (-11,72;-4,24)	-8,26 (-12,37;-5,83)	0,676
Systolischer RR (%)	-6,27 (-12,45;-2,08)	-9,77 (-14,67;-2,68)	0,256
Diastolischer RR (%)	-7,66 (-15,24;0,86)	-7,74 (-14,86;-1,28)	0,764
Triglyceride (%)	-25,00 (-41,33;0,79)	-28,57 (-46,15;-10,69)	0,224
Cholesterin (%)	-13,53 (-23,02;-5,39)	-13,91 (-21,52;-5,56)	0,395
LDL (%)	-16,05 (-25,30;-4,66)	-15,98 (-25,38;-4,10)	0,569
HDL (%)	-7,69 (-16,76;1,26)	-8,38 (-14,15;3,72)	0,622
BZ 0 min (%)	-2,41 (-10,06;3,47)	-7,10 (-13,79;-1,20)	<b>0,008</b>
HOMA-IR (%)	-20,77 (-43,65;8,84)	-54,54 (-67,46;-35,32)	<b>2,53*10<sup>-8</sup></b>
ISI (%)	40,53 (15,35;59,35)	77,03 (36,29;134,95)	<b>1,47*10<sup>-4</sup></b>

### 3.3.4 Einfluss der Gewichtsreduktion auf anthropometrische und metabolische Parameter bei MHO und MUHO entsprechend der Gruppeneinteilung nach dem ISI

#### 3.3.4.1 Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase bei MHO(ISI)

Unter Nutzung der Einteilung anhand des ISI fand sich bei MHO(ISI) eine Reduktion des BMI um 12,2 % und eine Abnahme des Taillenumfangs um knapp 9 %. Der HOMA-IR fiel um 29,8 % ab, ebenso ließ sich der Anstieg des ISI erkennen, der in dieser Gruppe bei 29,1 % lag. Wie bereits bei den anderen MHO-Gruppen, ließ sich auch bei MHO(ISI) eine zwar signifikante, aber klinisch nur minimale Verbesserung des Nüchternblutzuckers feststellen. Im Lipidprofil zeigte sich wiederum die Reduktion der Triglyceride um 26,9 % sowie des LDL-Cholesterins um 15,2 %. Beim systolischen Blutdruck ließ sich ein Abfall um 7,1 %, beim diastolischen um 7,7 % verzeichnen. Tabelle 3.13 fasst die Veränderungen in der MHO(ISI)-Gruppe zusammen.

**Tabelle 3.13: Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase bei MHO(ISI)**

Angabe des Median sowie der 25. und 75. Perzentile (Q1;Q3) der untersuchten Parameter zu den Messzeitpunkten T-3 und T0 für MHO(ISI) (n=70); Änderung der Parameter gegenüber T-3 (\*).

MHO(ISI)	T-3 Median (Q1;Q3)	T0 Median (Q1;Q3)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	34,17 (32,61;37,29)	30,10 (28,16;32,53) (***)
Taillenumfang (cm)	100,50 (94,00;109,00)	92,00 (85,38;100,00) (***)
Systolischer RR (mmHg)	124,33 (117,67;134,33)	116,33 (109,50;123,00) (***)
Diastolischer RR (mmHg)	80,00 (72,67;86,00)	73,33 (68,67;81,33) (***)
Triglyceride (mg/dl)	114,00 (75,75;153,50)	77,00 (59,00;114,25) (***)
Cholesterin (mg/dl)	204,50 (180,90;234,00)	167,50 (148,00;203,60) (***)
LDL (mg/dl)	125,93 (101,34;148,52)	101,25 (80,78;132,63) (***)
HDL (mg/dl)	52,77 (43,16;63,26)	48,70 (41,06;56,48) (***)
BZ 0 min (mg/dl)	82,40 (79,15;88,53)	81,35 (74,95;84,63) (**)
HOMA-IR	1,46 (1,12;2,22)	1,04 (0,67;1,42) (***)
ISI (mg*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> /mU*l <sup>-1</sup> )	0,07 (0,06;0,09)	0,10 (0,08;0,13) (***)

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 vs. T-3

### 3.3.4.2 Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase bei MUHO(ISI)

In der MUHO(ISI)-Gruppe betrug der Abfall des BMI 12,5 % und die Abnahme des Taillenumfangs 7,8 %. Dabei fiel der HOMA-IR um 43,5 % ab und der ISI stieg um 77,8 % an. Beim Nüchternblutzucker war eine Reduktion um 7 % zu beobachten. Im Lipidprofil zeigte sich eine Abnahme der Triglyceride um 26,3 % und des LDL-Cholesterins um 17,2 %. Beim systolischen Blutdruck betrug die Abnahme 9,7 %, beim diastolischen 8,4 %. In Tabelle 3.14 sind die Veränderungen in der MUHO(ISI)-Gruppe dargestellt.

**Tabelle 3.14: Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase bei MUHO(ISI)**

Angabe des Median sowie der 25. und 75. Perzentile (Q1;Q3) der untersuchten Parameter zu den Messzeitpunkten T-3 und T0 für MUHO(ISI) (n=70); Änderung der Parameter gegenüber T-3 (\*).

MUHO(ISI)	T-3 Median (Q1;Q3)	T0 Median (Q1;Q3)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	38,32 (34,38;43,38)	33,17 (30,06;37,88) (***)
Taillenumfang (cm)	113,00 (103,00;124,63)	104,00 (93,75;113,25) (***)
Systolischer RR (mmHg)	131,00 (122,83;143,42)	121,83 (113,00;130,33) (***)
Diastolischer RR (mmHg)	82,00 (73,42;88,33)	72,33 (68,33;81,67) (***)
Triglyceride (mg/dl)	142,50 (98,00;184,50)	91,00 (70,75;122,93) (***)
Cholesterin (mg/dl)	194,00 (170,75;230,50)	175,50 (148,75;195,88) (***)
LDL (mg/dl)	123,05 (106,72;143,78)	109,55 (91,00;126,63) (***)
HDL (mg/dl)	46,56 (38,38;58,42)	43,75 (35,38;54,04) (***)
BZ 0 min (mg/dl)	89,85 (81,08;107,25)	84,85 (78,08;94,75) (***)
HOMA-IR	3,32 (2,13;4,67)	1,93 (1,17;2,44) (***)
ISI (mg*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> /mU*l <sup>-1</sup> )	0,04 (0,03;0,05)	0,07 (0,04;0,08) (***)

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 vs. T-3

### 3.3.4.3 Vergleich der unmittelbaren Effekte der Gewichtsreduktion zwischen MHO(ISI) und MUHO(ISI)

Im Vergleich der  $\Delta T0T-3\%$ -Werte zwischen MHO(ISI) und MUHO(ISI) ließ sich auch bei diesem Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Reduktion von BMI und Taillenumfang nachweisen. Wie auch in den beiden bereits beschriebenen Gruppenvergleichen, erwies sich die unterschiedlich starke Verbesserung der Insulinsensitivität als hochsignifikant. Hierbei zeigte sich eine ca. 1,5-fach so starke

Abnahme des HOMA-IR und ein ca. 2,5-fach so hoher Anstieg des ISI in der MUHO(ISI)-Gruppe. Zwar war die Reduktion des Nüchternblutzuckers bei MUHO(ISI) doppelt so hoch wie bei MHO(ISI), dies erreichte jedoch, im Gegensatz zu den Vergleichen gemäß den beiden anderen Gruppeneinteilungen, keine statistische Signifikanz. Ebenso fand sich bei der Abnahme der Triglyceride und des HDL-Cholesterins, anders als in der IDF-Einteilung, kein signifikanter Unterschied und auch die Reduktion von Gesamt- und LDL-Cholesterin war vergleichbar zwischen MHO(ISI) und MUHO(ISI). Der systolische Blutdruck nahm bei MUHO(ISI) wieder stärker ab, jedoch nicht signifikant. In Tabelle 3.15 ist eine Zusammenfassung des Gruppenvergleichs gegeben.

**Tabelle 3.15: MHO(ISI) versus MUHO(ISI) über den Zeitraum der Gewichtsreduktionsphase**

Prozentuale Differenz der untersuchten Parameter über die Gewichtsreduktionsphase im Vergleich zwischen MHO(ISI) und MUHO(ISI); Angabe von  $\Delta$  T0T-3% in Median (Q1;Q3).

$\Delta$ T0T-3%	MHO(ISI)	MUHO(ISI)	p-Wert
BMI (%)	-12,21 (-14,27;-10,03)	-12,47 (-15,26;-10,59)	0,804
Taillenumfang (%)	-8,98 (-12,98;-5,71)	-7,80 (-11,11;-4,92)	0,352
Systolischer RR (%)	-7,07 (-12,09;-2,25)	-9,69 (-14,67;-3,18)	0,242
Diastolischer RR (%)	-7,66 (-14,37;1,61)	-8,35 (-15,77;-1,62)	0,395
Triglyceride (%)	-26,87 (-42,10;-1,08)	-26,25 (-46,89;-8,13)	0,480
Cholesterin (%)	-13,51 (-23,40;-4,61)	-14,22 (-21,62;-6,18)	0,791
LDL (%)	-15,17 (-26,08;-5,26)	-17,23 (-25,41;-2,77)	0,848
HDL (%)	-9,91 (-16,91;1,32)	-7,51 (-15,16;1,36)	0,466
BZ 0 min (%)	-3,43 (-11,15; 2,99)	-7,03 (-13,68;-0,48)	0,086
HOMA-IR (%)	-29,83 (-54,47;1,45)	-43,45 (-62,90;-20,84)	<b>0,010</b>
ISI (%)	29,10 (4,66;51,36)	77,81 (48,51;135,66)	<b>1,44*10<sup>-9</sup></b>

### 3.4 Langzeiteffekte der Gewichtsreduktion

#### 3.4.1 Langzeiteffekte auf anthropometrische und metabolische Parameter in der Gesamtstudienpopulation

Bei den zum Zeitpunkt T18 insgesamt noch verbliebenen 112 Studienteilnehmern zeigte sich hinsichtlich des BMI gegenüber dem Ausgangswert zu T-3 immer noch eine Reduktion um 6,7 %, beim Taillenumfang betrug die Reduktion ebenfalls noch 6,7 % und beim HOMA-IR noch 12,5 %. Da die Analyse der muskulären Insulinsensitivität mittels euglykämischem-hyperinsulinäischem Clamp zum Zeitpunkt T18 nicht erfolgte, konnte hierzu keine Aussage über den Langzeiteffekt getroffen werden. Auch über den

Langzeitverlauf sahen wir die ebenfalls im kurzfristigen Verlauf gefundene Korrelation zwischen der BMI-Reduktion und der damit verbundenen Verbesserung des HOMA-IR (Abbildung 3.19). Interessanterweise konnte beim Nüchternblutzucker über den Langzeitverlauf eher ein minimaler Anstieg um 3 mg/dl über dem Ausgangswert festgestellt werden. Ein langfristiger Benefit, mit anhaltender Reduktion der Triglyceride um 11,4 % und Anstieg des HDL-Cholesterins um 7 % zwischen T-3 und T18, war jedoch auch hinsichtlich des Lipidprofils nachweisbar. Der Blutdruck lag mit einem Median von 122/79 mmHg im normotensiven Bereich und insbesondere systolisch ebenfalls noch unterhalb seines Ausgangswertes zu T-3. In Tabelle 3.16 sind die Langzeiteffekte der Gewichtsreduktion in der Gesamtstudienpopulation zusammengefasst.

**Tabelle 3.16: Langzeitveränderungen in der Gesamtstudienpopulation**

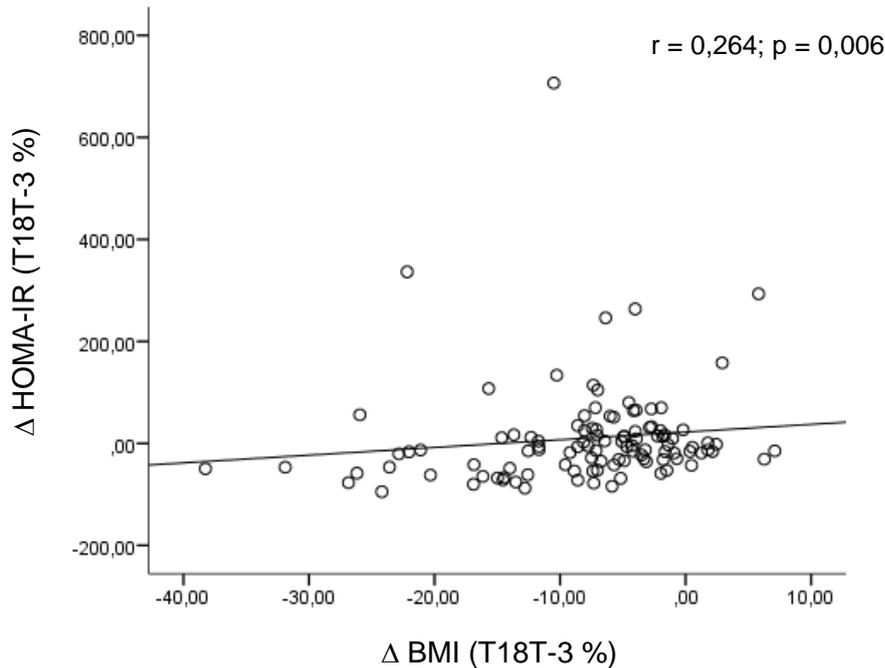
Angabe des Median sowie der 25. und 75. Perzentile (Q1;Q3) der untersuchten Parameter zu den Messzeitpunkten T-3 und T18 für die Gesamtstudienpopulation (n=112); Änderung der Parameter gegenüber T-3 (\*).

<b>Gesamtstudienpopulation</b>	<b>T-3 Median (Q1;Q3)</b>	<b>T18 Median (Q1;Q3)</b>
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	35,64 (32,91;41,00)	32,93 (29,60;35,66) (***)
Taillenumfang (cm)	106,50 (97,00;117,00)	99,00 (90,00;106,00) (***)
Systolischer RR (mmHg)	127,67 (120,00;138,08)	122,17 (111,75;132,58) (***)
Diastolischer RR (mmHg)	80,50 (73,00;87,33)	79,00 (72,00;85,00) (*)
Triglyceride (mg/dl)	126,00 (85,00;169,00)	98,60 (71,13;135,03) (***)
Cholesterin (mg/dl)	200,00 (176,00;233,00)	196,90 (169,15;224,33)
LDL (mg/dl)	123,05(103,15;146,80)	117,50 (101,88;147,88)
HDL (mg/dl)	49,31 (40,60;61,30)	54,85 (43,33;67,30) (***)
BZ 0 min (mg/dl)	85,00 (79,50;94,60)	88,00 (81,40;97,40) (*)
HOMA-IR	2,19 (1,40;3,38)	1,80 (1,16;2,74) (*)

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 vs. T-3

### Abbildung 3.19: Verhältnis zwischen Langzeitentwicklung von BMI und HOMA-IR

Angabe als prozentuale Differenz der Parameter zwischen T18 und T-3.



#### 3.4.2 Langzeiteffekte auf anthropometrische und metabolische Parameter bei MHO und MUHO entsprechend den Kriterien der International Diabetes Federation (IDF)

##### 3.4.2.1 Langzeitveränderungen bei MHO(IDF)

Bei den 44 verbliebenen Studienteilnehmern der MHO(IDF)-Gruppe betrug die Differenz des BMI gegenüber T-3 noch 5,5 %, die des Taillenumfangs 5,7 %. Im Gegensatz zu den Effekten nach 3 Monaten fand sich keine signifikante Reduktion des HOMA-IR mehr. Jedoch ließ sich noch eine anhaltende Reduktion der Triglyceride (-10,6 %) beobachten. Beim HDL-Cholesterin wies MHO(IDF) eine Zunahme um 4,5 % auf. Mit einer Abnahme um 5 % gegenüber T-3 des systolischen Blutdrucks blieb auch ein positiver Effekt auf den Blutdruck bestehen. Die bereits für die Gesamtstudienpopulation beschriebene Wiederzunahme des Nüchternblutzuckers war bei MHO(IDF) mit einem Wert, der knapp 5 mg/dl über dem Ausgangswert lag, ebenfalls zu beobachten. Tabelle 3.17 bildet die Langzeitveränderungen in der MHO(IDF)-Gruppe ab.

### **Tabelle 3.17: Langzeitveränderungen bei MHO(IDF)**

Angabe des Median sowie der 25. und 75. Perzentile (Q1;Q3) der untersuchten Parameter zu den Messzeitpunkten T-3 und T18 für MHO(IDF) (n=44); Änderung der Parameter gegenüber T-3 (\*).

<b>MHO(IDF)</b>	<b>T-3 Median (Q1;Q3)</b>	<b>T18 Median (Q1;Q3)</b>
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	34,69 (32,67;38,77)	32,62 (29,04;35,88) (***)
Taillenumfang (cm)	102,00 (94,00;111,50)	96,00 (86,50;103,00) (***)
Systolischer RR (mmHg)	123,00 (116,92;131,67)	115,83 (109,92;129,83) (*)
Diastolischer RR (mmHg)	81,00 (73,00;86,17)	81,17 (73,83;86,50)
Triglyceride (mg/dl)	95,00 (74,00;126,00)	80,00 (60,58;120,15) (**)
Cholesterin (mg/dl)	202,00 (179,00;234,00)	197,95 (174,80;222,38)
LDL (mg/dl)	122,10 (100,10;148,40)	118,55 (105,05;145,15)
HDL (mg/dl)	58,33 (47,40;68,50)	61,70 (49,73;70,95) (**)
BZ 0 min (mg/dl)	81,90 (77,70;86,40)	86,20 (79,50;89,80) (***)
HOMA-IR	1,53 (1,13;2,46)	1,30 (0,95;2,06)

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 vs. T-3

#### **3.4.2.2 Langzeitveränderungen bei MUHO(IDF)**

Die MUHO(IDF)-Gruppe umfasste zum Zeitpunkt T18 noch 68 Teilnehmer, deren BMI sich sogar noch 7,1 % und Taillenumfang noch 7,8 % unterhalb des jeweiligen Ausgangswertes zu T-3 befanden. In dieser Gruppe zeigte sich noch eine signifikante, nachhaltige Verbesserung der Insulinsensitivität mit einer Reduktion des HOMA-IR um 13 % sowie insbesondere die günstige Beeinflussung des Lipidprofils mit einer Abnahme der Triglyceride um noch 15,2 % und Anstieg des HDL-Cholesterins um 11,5 % gegenüber T-3. Beim systolischen Blutdruck betrug die Reduktion gegenüber T-3 noch 5,6 %. Hinsichtlich des Nüchternblutzuckers ließ sich auch bei MUHO(IDF) über den Studienverlauf eine Wiederrücknahme beobachten. Anders als in der Gesamtstudienpopulation und bei MHO(IDF), waren die Werte zu T18 jedoch nicht höher als der Ausgangswert zu T-3. In Tabelle 3.18 sind die Langzeitveränderungen in der MUHO(IDF)-Gruppe dargestellt.

**Tabelle 3.18: Langzeitveränderungen bei MUHO(IDF)**

Angabe des Median sowie der 25. und 75. Perzentile (Q1;Q3) der untersuchten Parameter zu den Messzeitpunkten T-3 und T18 für MUHO(IDF) (n=68); Änderung der Parameter gegenüber T-3 (\*).

<b>MUHO(IDF)</b>	<b>T-3 Median (Q1;Q3)</b>	<b>T18 Median (Q1;Q3)</b>
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	36,88 (33,80;42,10)	33,26 (29,82;35,37) (***)
Taillenumfang (cm)	108,00 (101,25;120,13)	100,00 (94,00;107,00) (***)
Systolischer RR (mmHg)	131,00 (122,83;139,50)	123,67 (115,00;133,08) (***)
Diastolischer RR (mmHg)	80,33 (72,75;88,17)	78,67 (71,25;84,17) (*)
Triglyceride (mg/dl)	158,50 (101,50;190,25)	113,55 (83,23;161,65) (***)
Cholesterin (mg/dl)	198,50 (173,75;228,75)	194,90 (164,23;225,53)
LDL (mg/dl)	124,45 (105,43;145,06)	114,95 (94,78;148,90)
HDL (mg/dl)	44,25 (38,43;53,38)	51,40 (39,55;63,08) (***)
BZ 0 min (mg/dl)	91,90 (81,43;103,00)	91,25 (84,53;102,00)
HOMA-IR	2,76 (1,93;4,28)	2,30 (1,42;3,18) (*)

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 vs. T-3

### **3.4.2.3 Vergleich der Langzeiteffekte der Gewichtsreduktion zwischen MHO(IDF) und MUHO(IDF)**

Auch im langfristigen Verlauf war kein signifikanter Unterschied in der Reduktion des BMI und des Taillenumfangs zwischen MUHO(IDF) und MHO(IDF) zu beobachten. Im Gegensatz zum kurzfristigen Verlauf über 3 Monate, in dem eine unterschiedlich starke Verbesserung der Insulinsensitivität zwischen MHO(IDF) und MUHO(IDF) nachzuweisen war (siehe Punkt 3.3.2.3), ließ sich nun im Langzeitverlauf kein signifikanter Unterschied mehr im  $\Delta$ T18T-3%-Wert für den HOMA-IR zwischen MUHO(IDF) und MHO(IDF) feststellen, auch wenn der  $\Delta$ T18T-3%-HOMA-IR in der Gruppe der MUHO(IDF) numerisch fast noch doppelt so groß war. Bei Betrachtung der Korrelationen fiel in der MUHO(IDF)-Gruppe ein beinahe signifikanter Zusammenhang zwischen der Langzeitabnahme des Taillenumfangs und der des HOMA-IR auf ( $r = 0,240$ ;  $p = 0,054$ ). Bei MHO(IDF) war diese Korrelation nicht vorhanden ( $r = 0,034$ ;  $p = 0,828$ ).

Darüber hinaus war in der Entwicklung des Nüchternblutzuckers, mit einer Wiederzunahme bei MHO(IDF) sowie einer gegenüber T-3 tendenziell noch erhaltenen Abnahme bei MUHO(IDF), noch ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen erkennbar. Hinsichtlich der Veränderungen des HDL-Cholesterins, der Triglyceride und

des Blutdrucks waren die Langzeiteffekte zwischen MHO(IDF) und MUHO(IDF) vergleichbar. Tabelle 3.19 bildet den Vergleich zwischen MHO(IDF) und MUHO(IDF) über den Langzeitverlauf ab.

**Tabelle 3.19: MHO(IDF) versus MUHO(IDF) über den Langzeitverlauf**

Prozentuale Differenz der untersuchten Parameter über den Langzeitverlauf im Vergleich zwischen MHO(IDF) und MUHO(IDF); Angabe von  $\Delta$  T18T-3% in Median (Q1;Q3).

$\Delta$ T18T-3%	MHO(IDF)	MUHO(IDF)	p-Wert
BMI (%)	-5,50 (-11,07;-1,53)	-7,10 (-12,73;-3,36)	0,190
Taillenumfang (%)	-5,66 (-10,78;-0,46)	-7,84 (-12,90;-2,83)	0,157
Systolischer RR (%)	-5,00 (-11,88;2,40)	-5,62 (-12,35;0,27)	0,757
Diastolischer RR (%)	1,68 (-10,71;8,66)	-5,09 (-10,19;3,95)	0,279
Triglyceride (%)	-10,63 (-28,83;2,37)	-15,21 (-36,27;10,13)	0,627
Cholesterin (%)	-2,25 (-7,14;6,37)	0,47 (-12,21;8,34)	0,969
LDL (%)	-2,22 (-10,46;11,98)	-1,24 (-12,01;10,11)	0,855
HDL (%)	4,49 (-1,43;10,91)	11,46 (-2,15;25,16)	0,099
BZ 0 min (%)	5,69 (0,75;12,58)	-0,52 (-5,95;11,36)	<b>0,015</b>
HOMA-IR (%)	-7,53 (-34,20;56,08)	-13,02 (-46,61;16,32)	0,311

### 3.4.3 Langzeiteffekte auf anthropometrische und metabolische Parameter bei MHO und MUHO entsprechend der Gruppeneinteilung nach dem HOMA-IR

#### 3.4.3.1 Langzeitveränderungen bei MHO(HOMA-IR)

Bei den 58 Teilnehmern der MHO(HOMA-IR)-Gruppe lag der BMI zu T18 noch 6,2 % und der Taillenumfang noch 6,6 % unterhalb des jeweiligen Ausgangswertes. Der Nüchternblutzucker stieg auch in der MHO(HOMA-IR)-Gruppe gegenüber seinem Ausgangswert wieder an und es zeigte sich in dieser Gruppe darüber hinaus ein Anstieg des HOMA-IR gegenüber T-3. Jedoch war im Langzeitverlauf auch für die MHO(HOMA-IR)-Gruppe weiterhin eine Verbesserung der Triglyceride (- 10,7 %) sowie des HDL-Cholesterins (+ 6,9 %) nachweisbar. Ebenso ließ sich eine anhaltende Abnahme des systolischen Blutdrucks gegenüber T-3 (- 6,8 %) beobachten. In Tabelle 3.20 sind die Veränderungen über den Langzeitverlauf in der MHO(HOMA-IR)-Gruppe zusammengefasst.

### **Tabelle 3.20: Langzeitveränderungen bei MHO(HOMA-IR)**

Angabe des Median sowie der 25. und 75. Perzentile (Q1;Q3) der untersuchten Parameter zu den Messzeitpunkten T-3 und T18 für MHO(HOMA-IR) (n=58); Änderung der Parameter gegenüber T-3 (\*).

<b>MHO(HOMA-IR)</b>	<b>T-3 Median (Q1;Q3)</b>	<b>T18 Median (Q1;Q3)</b>
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	34,17 (32,04;37,86)	32,48 (28,55;34,93) (***)
Taillenumfang (cm)	101,00 (94,00;111,00)	96,00 (89,00;102,00) (***)
Systolischer RR (mmHg)	126,67 (117,67;136,67)	122,33 (108,58;130,83) (**)
Diastolischer RR (mmHg)	81,33 (74,00;87,33)	79,67 (73,42;84,92)
Triglyceride (mg/dl)	108,00 (74,00;165,00)	85,60 (65,55;127,95) (**)
Cholesterin (mg/dl)	212,00 (181,00;241,00)	199,50 (174,50;228,65)
LDL (mg/dl)	127,43 (105,00;162,00)	117,70 (103,95;148,05)
HDL (mg/dl)	55,60 (43,21;67,60)	61,40 (48,75;71,00) (***)
BZ 0 min (mg/dl)	82,50 (78,20;89,30)	86,80 (79,60;94,23) (**)
HOMA-IR	1,40 (1,11;1,78)	1,48 (1,01;2,09)

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 vs. T-3

#### **3.4.3.2 Langzeitveränderungen bei MUHO(HOMA-IR)**

In der MUHO(HOMA-IR)-Gruppe betrug die Reduktion des BMI der 53 verbliebenen Teilnehmer noch 6,7 % und die des Taillenumfangs ebenfalls noch 6,7 % gegenüber T-3. Im HOMA-IR zeigte die Gruppe eine nachhaltige Reduktion von 30 %, sogar bei numerisch minimaler Wiederzunahme des Nüchternblutzuckers. Die Triglyceride lagen 13,2 % unterhalb des Ausgangswertes und das HDL-Cholesterin stieg um 6,8 % an. Ein positiver Einfluss auf den Blutdruck zeichnete sich auch in dieser Gruppe mit einer Reduktion des systolischen Blutdrucks um noch 4,5 % ab. Tabelle 3.21 stellt die Langzeitveränderungen in der MUHO(HOMA-IR)-Gruppe dar.

**Tabelle 3.21: Langzeitveränderungen bei MUHO(HOMA-IR)**

Angabe des Median sowie der 25. und 75. Perzentile (Q1;Q3) der untersuchten Parameter zu den Messzeitpunkten T-3 und T18 für MUHO(HOMA-IR) (n=53); Änderung der Parameter gegenüber T-3 (\*).

<b>MUHO(HOMA-IR)</b>	<b>T-3 Median (Q1;Q3)</b>	<b>T18 Median (Q1;Q3)</b>
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	38,27 (34,55;42,80)	33,34 (30,57;38,29) (***)
Taillenumfang (cm)	110,00 (103,00;122,00)	100,00 (95,75;108,25) (***)
Systolischer RR (mmHg)	128,67 (122,42;138,33)	122,00 (115,33;133,00) (**)
Diastolischer RR (mmHg)	80,33 (72,17;86,92)	78,33 (70,67;85,00)
Triglyceride (mg/dl)	134,00 (98,00;172,00)	108,35 (83,73;153,93) (**)
Cholesterin (mg/dl)	192,00 (170,00;226,00)	191,35 (160,70;221,93)
LDL (mg/dl)	117,00 (102,20;138,10)	114,95 (86,80;148,05)
HDL (mg/dl)	45,80 (38,13;56,80)	50,30 (39,43;61,10) (**)
BZ 0 min (mg/dl)	88,90 (81,30;103,00)	90,15 (85,68;98,00)
HOMA-IR	3,36 (2,75;4,91)	2,49 (1,72;3,61) (***)

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 vs. T-3

### **3.4.3.3 Vergleich der Langzeiteffekte der Gewichtsreduktion zwischen MHO(HOMA-IR) und MUHO(HOMA-IR)**

Auch im Vergleich zwischen MHO(HOMA-IR) und MUHO(HOMA-IR) hatten sich beide Gruppen über die 3-monatige Gewichtsreduktionsphase in erster Linie signifikant in ihrer unterschiedlich starken Verbesserung der Insulinsensitivität unterschieden (siehe Punkt 3.3.3.3). Dies war, anders als im Langzeitvergleich der Gruppeneinteilung nach IDF-Kriterien, auch noch für den  $\Delta T18T-3\%-HOMA-IR$ -Wert der Fall. Hierbei wies MUHO(HOMA-IR) mit - 30 % noch einen deutlichen und gegenüber MHO(HOMA-IR) hochsignifikanten Abfall des HOMA-IR auf, wohingegen bei MHO(HOMA-IR) eine Zunahme um gut 13 % zu verzeichnen war. Hinsichtlich der Abnahme von BMI und Taillenumfang unterschieden sich die beiden Gruppen auch im Langzeitverlauf nicht signifikant. Im Gegensatz zum kurzfristigen Verlauf verfehlte die Entwicklung des Nüchternblutzuckers beider Gruppen das Signifikanzniveau nur knapp. In der Verbesserung des Lipidprofils und des Blutdrucks zeigten sich, wie bereits über die Gewichtsreduktionsphase, keine signifikanten Unterschiede zwischen MHO(HOMA-IR) und MUHO(HOMA-IR). Tabelle 3.22 fasst den Vergleich zusammen.

**Tabelle 3.22: MHO(HOMA-IR) versus MUHO(HOMA-IR) über den Langzeitverlauf**

Prozentuale Differenz der untersuchten Parameter über den Langzeitverlauf im Vergleich zwischen MHO(HOMA-IR) und MUHO(HOMA-IR); Angabe von  $\Delta$  T18T-3% in Median (Q1;Q3).

$\Delta$ T18T-3%	MHO(HOMA-IR)	MUHO(HOMA-IR)	p-Wert
BMI (%)	-6,16 (-11,68;-2,00)	-6,74 (-13,16;-3,18)	0,551
Taillenumfang (%)	-6,64 (-11,53;-2,09)	-6,67 (-12,04;-1,94)	0,666
Systolischer RR (%)	-6,75 (-12,34;1,94)	-4,53 (-11,86;2,74)	0,436
Diastolischer RR (%)	-3,99 (-9,59;6,67)	-3,64 (-11,03;5,96)	0,595
Triglyceride (%)	-10,74 (-35,63;2,75)	-13,15 (-33,21;9,35)	0,886
Cholesterin (%)	-1,19 (-10,43;6,07)	-1,67 (-11,80;9,33)	0,548
LDL (%)	-1,63 (-10,51;10,94)	-2,27 (-12,47;11,98)	0,925
HDL (%)	6,93 (-1,06;16,03)	6,78 (-3,24;23,66)	0,995
BZ 0 min (%)	5,42 (-4,08;15,14)	0,89 (-5,66;8,41)	0,062
HOMA-IR (%)	13,25 (-17,65;60,27)	-30,00 (-58,38;-1,87)	<b>2,1*10<sup>-5</sup></b>

### 3.4.4 Langzeiteffekte auf anthropometrische und metabolische Parameter bei MHO und MUHO entsprechend der Gruppeneinteilung nach dem ISI

#### 3.4.4.1 Langzeitveränderungen bei MHO(ISI)

Bei den 56 Teilnehmern der MHO(ISI)-Gruppe betrug die Reduktion des BMI zum Zeitpunkt T18 noch 5,8 %, die des Taillenumfangs noch 6,4 %. Ähnlich wie bei MHO(HOMA-IR) zeigte sich auch bei MHO(ISI) über den Langzeitverlauf eine leichte Zunahme des HOMA-IR sowie insbesondere eine signifikante Wiederzunahme des Nüchternblutzuckers gegenüber T-3. Jedoch ließ sich auch hier eine nachhaltige Reduktion der Triglyceride um knapp 11 % sowie ein Anstieg des HDL-Cholesterins um 6,4 % nachweisen. Hinsichtlich des Blutdruckprofils waren keine relevanten nachhaltigen Effekte mehr sichtbar. Tabelle 3.23 bildet die Langzeitveränderungen in der MHO(ISI)-Gruppe ab.

### **Tabelle 3.23: Langzeitveränderungen bei MHO(ISI)**

Angabe des Median sowie der 25. und 75. Perzentile (Q1;Q3) der untersuchten Parameter zu den Messzeitpunkten T-3 und T18 für MHO(ISI) (n=56); Änderung der Parameter gegenüber T-3 (\*).

<b>MHO(ISI)</b>	<b>T-3 Median (Q1;Q3)</b>	<b>T18 Median (Q1;Q3)</b>
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	34,17 (32,61;37,29)	32,27 (28,78;35,05) (***)
Taillenumfang (cm)	100,50 (94,00;109,00)	96,50 (87,25;102,00) (***)
Systolischer RR (mmHg)	124,33 (117,67;134,33)	123,00 (110,67;132,83)
Diastolischer RR (mmHg)	80,00 (72,67;86,00)	79,67 (73,50;84,83)
Triglyceride (mg/dl)	114,00 (75,75;153,50)	92,10 (67,48;126,70) (***)
Cholesterin (mg/dl)	204,50 (180,90;234,00)	200,60 (165,13;228,23)
LDL (mg/dl)	125,93 (101,34;148,52)	119,25 (103,90;147,83)
HDL (mg/dl)	52,77 (43,16;63,26)	59,15 (44,08;69,05) (**)
BZ 0 min (mg/dl)	82,40 (79,15;88,53)	87,30 (81,43;94,90) (**)
HOMA-IR	1,46 (1,12;2,22)	1,63 (1,02;2,29)

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 vs. T-3

#### **3.4.4.2 Langzeitveränderungen bei MUHO(ISI)**

Die 54 Teilnehmer der MUHO(ISI)-Gruppe zeigten zum Zeitpunkt T18 noch eine BMI Reduktion von 6,9 % sowie Abnahme des Taillenumfangs um 7,5 %. Über den Langzeitverlauf blieb außerdem auch eine nachhaltige Reduktion des HOMA-IR um fast 16 % bestehen. Im Lipidprofil ließen sich auch in dieser Gruppe eine anhaltende Reduktion der Triglyceride (- 11,8 %) sowie ein Anstieg des HDL-Cholesterins um 7,3 % beobachten. Über dies fand sich sowohl auf den systolischen als auch auf den diastolischen Blutdruck noch ein langfristig günstiger Einfluss. Der Nüchternblutzucker zeigte sich gegenüber seinem Ausgangswert vor Gewichtsreduktion nahezu unverändert. In Tabelle 3.24 sind die Langzeitveränderungen in der MUHO(ISI)-Gruppe dargestellt.

**Tabelle 3.24: Langzeitveränderungen bei MUHO(ISI)**

Angabe des Median sowie der 25. und 75. Perzentile (Q1;Q3) der untersuchten Parameter zu den Messzeitpunkten T-3 und T18 für MUHO(ISI) (n=54); Änderung der Parameter gegenüber T-3 (\*).

<b>MUHO(ISI)</b>	<b>T-3 Median (Q1;Q3)</b>	<b>T18 Median (Q1;Q3)</b>
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	38,32 (34,38;43,38)	33,63 (29,89;35,99) (***)
Taillenumfang (cm)	113,00 (103,00;124,63)	100,00 (95,00;109,50) (***)
Systolischer RR (mmHg)	131,00 (122,83;143,42)	121,67 (113,67;131,33) (***)
Diastolischer RR (mmHg)	82,00 (73,42;88,33)	78,33 (71,50;86,17) (**)
Triglyceride (mg/dl)	142,50 (98,00;184,50)	113,10 (78,60;155,05) (**)
Cholesterin (mg/dl)	194,00 (170,75;230,50)	193,00 (171,40;223,95)
LDL (mg/dl)	123,05 (106,72;143,78)	115,10 (95,60;149,20)
HDL (mg/dl)	46,56 (38,38;58,42)	53,60 (41,55;62,95) (***)
BZ 0 min (mg/dl)	89,85 (81,08;107,25)	88,90 (82,98;103,00)
HOMA-IR	3,32 (2,13;4,67)	2,15 (1,42;3,30) (**)

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 vs. T-3

#### **3.4.4.3 Vergleich der Langzeiteffekte der Gewichtsreduktion zwischen MHO(ISI) und MUHO(ISI)**

Erneut waren auch im Langzeitvergleich von MHO(ISI) versus MUHO(ISI) keine signifikanten Unterschiede in der Abnahme des BMI und des Taillenumfangs zwischen beiden Gruppen nachweisbar. Wie in den beiden anderen Gruppeneinteilungen, war auch im Vergleich zwischen MHO(ISI) und MUHO(ISI) über die 3-monatige Gewichtsreduktionsphase eine deutliche Verbesserung des HOMA-IR in MUHO(ISI) nachgewiesen worden (siehe Punkt 3.3.4.3). Mit einer nach wie vor vorhandenen Abnahme des HOMA-IR um knapp 16 % bei MUHO(ISI) sowie einer Zunahme um knapp 3 % bei MHO(ISI) blieb der signifikante Unterschied zwischen den beiden Gruppen auch über den Langzeitverlauf bestehen, eine Entwicklung wie sie bereits im Langzeitvergleich bei der Gruppeneinteilung nach dem HOMA-IR zu beobachten war. Bei Betrachtung des Nüchternblutzucker-Verlaufs zeigte sich auch in diesem Vergleich ein tendenzieller Unterschied zwischen MHO(ISI) und MUHO(ISI), wobei dieser vor allem durch den Wiederanstieg des Nüchternblutzuckers bei MHO(ISI) im Langzeitverlauf verursacht wurde. Die prozentual doppelt so hohe Abnahme des systolischen Blutdrucks bei MUHO(ISI) verfehlte gegenüber MHO(ISI) ebenfalls knapp das Signifikanzniveau.

Hinsichtlich der Langzeiteffekte auf das Lipidprofil unterschieden sich MHO(ISI) und MUHO(ISI), wie auch schon über die Gewichtsreduktionsphase, nicht signifikant. Tabelle 3.25 fasst abschließend den Langzeitvergleich zwischen MHO(ISI) und MUHO(ISI) zusammen.

**Tabelle 3.25: MHO(ISI) versus MUHO(ISI) über den Langzeitverlauf**

Prozentuale Differenz der untersuchten Parameter über den Langzeitverlauf im Vergleich zwischen MHO(ISI) und MUHO(ISI); Angabe von  $\Delta$  T18T-3% in Median (Q1;Q3).

$\Delta$ T18T-3%	MHO(ISI)	MUHO(ISI)	p-Wert
BMI (%)	-5,80 (-11,69;-2,07)	-6,88 (-13,02;-3,99)	0,180
Taillenumfang (%)	-6,41 (-9,85;-1,54)	-7,48 (-13,17;-1,96)	0,092
Systolischer RR (%)	-2,98 (-10,65;4,71)	-5,76 (-12,99;-1,37)	0,079
Diastolischer RR (%)	-0,21 (-9,92;8,33)	-5,48 (-10,38;3,81)	0,113
Triglyceride (%)	-10,99 (-36,90;2,37)	-11,78 (-29,85;10,20)	0,447
Cholesterin (%)	-1,41 (-12,79;8,67)	-1,70 (-9,35;6,82)	0,885
LDL (%)	-1,63 (-9,91;12,56)	-0,86 (-11,57;8,99)	0,672
HDL (%)	6,35 (-2,15;20,53)	7,27 (-0,60;18,52)	0,982
BZ 0 min (%)	5,42 (-2,54;13,32)	-0,88 (-5,52;8,86)	0,052
HOMA-IR (%)	2,70 (-24,82;52,07)	-15,87 (-52,56;11,08)	<b>0,010</b>

### 3.5 Einfluss des Geschlechts auf die Effekte der Gewichtsreduktion

Wie die basale Charakterisierung der Gesamtstudienpopulation gezeigt hatte, war das weibliche Geschlecht mit einem Anteil von 78 % deutlich stärker vertreten (siehe Tabelle 3.1). Folglich stellte sich die Frage, ob das Geschlecht eine Rolle hinsichtlich des Benefits durch die Gewichtsabnahme gespielt haben könnte. Insbesondere aber sollte ausgeschlossen werden, dass die beobachteten signifikanten Unterschiede zwischen MHO und MUHO bezüglich der unmittelbaren und langfristigen Effekte der Gewichtsreduktion durch das Geschlecht hätten beeinflusst gewesen sein können. Die Entscheidung, diese Analyse anhand der Gruppeneinteilung nach den IDF-Kriterien des metabolischen Syndroms durchzuführen, resultierte aus zwei Überlegungen. Zum einen ist diese Definition von metabolischer Gesundheit, verglichen mit den auf der Insulinsensitivität basierenden Definitionen, in der klinischen Praxis weit verbreitet und einfacher anzuwenden. Zum anderen zeigten sich in dieser Gruppeneinteilung, insbesondere über die Gewichtsreduktionsphase, die meisten statistisch signifikanten Unterschiede zwischen MHO und MUHO.

### **3.5.1 Einfluss des Geschlechts bei MHO(IDF)**

#### **3.5.1.1 Einfluss auf die Effekte der Gewichtsreduktionsphase**

In der MHO(IDF)-Gruppe bestand mit 9 männlichen Teilnehmern und 50 weiblichen Teilnehmerinnen ein deutliches Ungleichgewicht zwischen den Geschlechtern (siehe Tabelle 3.2). Jedoch fanden sich bezüglich der Veränderungen über die Gewichtsreduktionsphase keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Tendenziell zeigte sich eine etwas stärkere Verbesserung des ISI, des HDL-Cholesterins und des Taillenumfangs bei Männern. Tabelle 3.26 zeigt den Vergleich zwischen den Männern und Frauen der MHO(IDF)-Gruppe über die Gewichtsreduktionsphase.

**Tabelle 3.26: Einfluss des Geschlechts bei MHO(IDF) über die Gewichtsreduktionsphase**

Prozentuale Differenz der untersuchten Parameter zwischen T-3 und T0 in der Gruppe MHO(IDF) getrennt nach Geschlecht; Angabe der  $\Delta$  T0T-3% Variablen in Median (Q1;Q3); p-Wert für den Vergleich männlich versus weiblich.

Variable	Geschlecht	N	Median (Q1;Q3)	p-Wert
$\Delta$ T0T-3% BMI (%)	männlich	9	-14,01 (-17,63;-11,74)	0,174
	weiblich	50	-12,44 (-14,79;-9,59)	
	gesamt	59		
$\Delta$ T0T-3% Taillenumfang (%)	männlich	9	-10,31 (-15,08;-7,70)	0,058
	weiblich	50	-7,73 (-10,64;-3,25)	
	gesamt	59		
$\Delta$ T0T-3% Systolischer RR (%)	männlich	9	-2,89 (-10,33;5,04)	0,136
	weiblich	49	-7,63 (-13,82;-3,02)	
	gesamt	58		
$\Delta$ T0T-3% Diastolischer RR (%)	männlich	9	-12,02 (-17,66;-0,55)	0,361
	weiblich	49	-7,56 (-14,36;-1,88)	
	gesamt	58		
$\Delta$ T0T-3% Triglyceride (%)	männlich	9	-29,23 (-45,05;-15,06)	0,114
	weiblich	50	-21,83 (-33,59;2,84)	
	gesamt	59		
$\Delta$ T0T-3% Cholesterin (%)	männlich	9	-23,50 (-29,72;-6,29)	0,184
	weiblich	50	-12,88 (-21,01;-3,94)	
	gesamt	59		
$\Delta$ T0T-3% LDL (%)	männlich	9	-23,48 (-31,76;-11,99)	0,084
	weiblich	50	-12,44 (-23,79;-5,06)	
	gesamt	59		
$\Delta$ T0T-3% HDL (%)	männlich	9	-2,34 (-15,28;14,29)	0,064
	weiblich	50	-11,48 (-20,48;-4,53)	
	gesamt	59		
$\Delta$ T0T-3% BZ 0 min (%)	männlich	9	-5,25 (-10,78;1,44)	0,255
	weiblich	50	-1,80 (-5,99;3,54)	
	gesamt	59		
$\Delta$ T0T-3% HOMA-IR (%)	männlich	9	-36,24 (-62,56;3,65)	0,229
	weiblich	50	-26,25 (-48,07;-4,19)	
	gesamt	59		
$\Delta$ T0T-3% ISI (%)	männlich	9	60,10 (29,47;127,24)	0,069
	weiblich	48	36,40 (9,49;57,86)	
	gesamt	57		

### 3.5.1.2 Einfluss auf die Effekte der Gewichtsreduktion über den Langzeitverlauf

Bei den langfristigen Veränderungen durch die Gewichtsreduktion zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Insbesondere die noch über die Gewichtsreduktionsphase beinahe signifikanten Ergebnisse hinsichtlich des

HDL-Cholesterins und des Taillenumfangs waren über den Langzeitverlauf nicht mehr nachweisbar. Lediglich beim BMI wurde eine tendenziell stärkere Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf bei Männern beobachtet. Dabei war jedoch die Fallzahl von 6 Männern sehr klein. In Tabelle 3.27 ist der Vergleich zwischen den Männern und Frauen der MHO(IDF)-Gruppe über den Langzeitverlauf zusammengefasst.

**Tabelle 3.27: Einfluss des Geschlechts bei MHO(IDF) über den Langzeitverlauf**

Prozentuale Differenz der untersuchten Parameter zwischen T-3 und T18 in der Gruppe MHO(IDF) getrennt nach Geschlecht; Angabe der  $\Delta$  T18T-3% Variablen in Median (Q1;Q3); p-Wert für den Vergleich männlich versus weiblich.

Variable	Geschlecht	N	Median (Q1;Q3)	p-Wert
$\Delta$ T18T-3% BMI (%)	männlich	6	-12,15 (-23,01;-4,85)	0,070
	weiblich	38	-4,57 (-7,70;-1,47)	
	gesamt	44		
$\Delta$ T18T-3% Taillenumfang (%)	männlich	8	-7,84 (-22,67;-1,91)	0,224
	weiblich	39	-4,30 (-10,48;0,00)	
	gesamt	47		
$\Delta$ T18T-3% Systolischer RR (%)	männlich	6	1,07 (-5,09;9,44)	0,140
	weiblich	35	-5,71 (-11,98;1,80)	
	gesamt	41		
$\Delta$ T18T-3% Diastolischer RR (%)	männlich	6	-7,29 (-12,56;1,54)	0,302
	weiblich	35	3,75 (-8,81;11,64)	
	gesamt	41		
$\Delta$ T18T-3% Triglyceride (%)	männlich	6	-41,15 (-50,68;12,71)	0,106
	weiblich	36	-9,83 (-24,98;3,12)	
	gesamt	42		
$\Delta$ T18T-3% Cholesterin (%)	männlich	6	-13,14 (-28,14;11,47)	0,150
	weiblich	36	-1,90 (-6,71;6,08)	
	gesamt	42		
$\Delta$ T18T-3% LDL (%)	männlich	6	-12,34 (-26,97;13,47)	0,222
	weiblich	36	-1,28 (-7,45;11,94)	
	gesamt	42		
$\Delta$ T18T-3% HDL (%)	männlich	6	6,65 (-0,69;20,98)	0,518
	weiblich	36	4,39 (-3,01;10,34)	
	gesamt	42		
$\Delta$ T18T-3% BZ 0 min (%)	männlich	6	7,47 (-0,64;19,92)	0,674
	weiblich	37	5,07 (0,53;12,52)	
	gesamt	43		
$\Delta$ T18T-3% HOMA-IR (%)	männlich	6	17,06 (-27,78;81,53)	0,483
	weiblich	37	-12,84 (-38,20;48,59)	
	gesamt	43		

## **3.5.2 Einfluss des Geschlechts bei MUHO(IDF)**

### **3.5.2.1 Einfluss auf die Effekte der Gewichtsreduktionsphase**

In der MUHO(IDF)-Gruppe war mit 62 Teilnehmerinnen und 22 Teilnehmern das weibliche Geschlecht ebenfalls deutlich stärker vertreten (siehe auch Tabelle 3.2). Beim Vergleich über die Gewichtsreduktionsphase ließ sich beim ISI, mit einem mehr als doppelt so starken Anstieg bei Männern, ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern nachweisen. Hinsichtlich der weiteren untersuchten Parameter waren die Veränderungen durch die Gewichtsabnahme, wie bei MHO(IDF), im Vergleich jedoch ebenfalls nicht unterschiedlich. Tabelle 3.28 stellt den Geschlechtervergleich in der MUHO(IDF)-Gruppe über die Gewichtsreduktionsphase dar.

**Tabelle 3.28: Einfluss des Geschlechts bei MUHO(IDF) über die Gewichtsreduktionsphase**

Prozentuale Differenz der untersuchten Parameter zwischen T-3 und T0 in der Gruppe MUHO(IDF) getrennt nach Geschlecht; Angabe der  $\Delta$  T0T-3% Variablen in Median (Q1;Q3); p-Wert für den Vergleich männlich versus weiblich.

Variable	Geschlecht	N	Median (Q1;Q3)	p-Wert
$\Delta$ T0T-3% BMI (%)	männlich	22	-13,42 (-15,56;-10,90)	0,149
	weiblich	62	-11,75 (-14,26;-9,99)	
	gesamt	84		
$\Delta$ T0T-3% Taillenumfang (%)	männlich	22	-9,77 (-12,48;-5,11)	0,963
	weiblich	62	-8,55 (-12,74;-5,98)	
	gesamt	84		
$\Delta$ T0T-3% Systolischer RR (%)	männlich	21	-9,66 (-17,14;-2,77)	0,714
	weiblich	58	-8,96 (-12,87;-1,68)	
	gesamt	79		
$\Delta$ T0T-3% Diastolischer RR (%)	männlich	21	-6,42 (-11,59;1,43)	0,606
	weiblich	58	-7,93 (-16,24;1,80)	
	gesamt	79		
$\Delta$ T0T-3% Triglyceride (%)	männlich	22	-37,35 (-61,68;-14,84)	0,163
	weiblich	62	-27,74 (-49,48;-10,89)	
	gesamt	84		
$\Delta$ T0T-3% Cholesterin (%)	männlich	22	-15,37 (-22,47;-7,15)	0,324
	weiblich	62	-13,79 (-21,23;-5,35)	
	gesamt	84		
$\Delta$ T0T-3% LDL (%)	männlich	22	-14,16 (-31,51;-2,62)	0,576
	weiblich	62	-17,26 (-24,39;-3,49)	
	gesamt	84		
$\Delta$ T0T-3% HDL (%)	männlich	22	-1,74 (-11,15;6,98)	0,107
	weiblich	62	-8,49 (-14,25;2,26)	
	gesamt	84		
$\Delta$ T0T-3% BZ 0 min (%)	männlich	22	-8,64 (-14,87;1,63)	0,839
	weiblich	62	-8,01 (-14,05;-1,26)	
	gesamt	84		
$\Delta$ T0T-3% HOMA-IR (%)	männlich	22	-56,65 (-71,17;-28,03)	0,146
	weiblich	61	-42,73 (-61,94;-8,33)	
	gesamt	83		
$\Delta$ T0T-3% ISI (%)	männlich	21	118,91 (64,17;164,28)	<b>0,002</b>
	weiblich	62	53,27 (26,91;90,68)	
	gesamt	83		

### 3.5.2.2 Einfluss auf die Effekte der Gewichtsreduktion über den Langzeitverlauf

Über den Langzeitverlauf zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen der MUHO(IDF)-Gruppe hinsichtlich der jeweiligen Entwicklung der untersuchten Parameter. Lediglich bei den Triglyceriden wiesen die Männer eine fast

noch dreimal so starke, anhaltende Reduktion auf wie die Frauen, wobei hier das Signifikanzniveau beinahe erreicht wurde. In Tabelle 3.29 ist der Vergleich zwischen den Geschlechtern in der MUHO(IDF)-Gruppe über den Langzeitverlauf abgebildet.

**Tabelle 3.29: Einfluss des Geschlechts bei MUHO(IDF) über den Langzeitverlauf**

Prozentuale Differenz der untersuchten Parameter zwischen T-3 und T18 in der Gruppe MUHO(IDF) getrennt nach Geschlecht; Angabe der  $\Delta$  T18T-3% Variablen in Median (Q1;Q3); p-Wert für den Vergleich männlich versus weiblich.

Variable	Geschlecht	N	Median (Q1;Q3)	p-Wert
$\Delta$ T18T-3% BMI (%)	männlich	19	-5,73 (-14,98;-1,78)	0,918
	weiblich	49	-7,31 (-12,11;-3,42)	
	gesamt	68		
$\Delta$ T18T-3% Taillenumfang (%)	männlich	19	-6,48 (-13,21;-2,65)	0,793
	weiblich	56	-7,98 (-12,04;-3,22)	
	gesamt	75		
$\Delta$ T18T-3% Systolischer RR (%)	männlich	19	-3,66 (-11,35;5,00)	0,338
	weiblich	44	-6,19 (-12,65;0,26)	
	gesamt	63		
$\Delta$ T18T-3% Diastolischer RR (%)	männlich	19	-2,29 (-13,33;3,95)	0,893
	weiblich	44	-5,48 (-9,92;5,44)	
	gesamt	63		
$\Delta$ T18T-3% Triglyceride (%)	männlich	19	-28,08 (-50,96;-0,13)	0,055
	weiblich	47	-10,42 (-29,96;11,52)	
	gesamt	66		
$\Delta$ T18T-3% Cholesterin (%)	männlich	19	-11,20 (-16,37;7,60)	0,099
	weiblich	47	2,62 (-8,89;8,45)	
	gesamt	66		
$\Delta$ T18T-3% LDL (%)	männlich	19	-9,26 (-22,28;11,29)	0,108
	weiblich	47	0,16 (-8,76;9,71)	
	gesamt	66		
$\Delta$ T18T-3% HDL (%)	männlich	19	7,04 (-6,71;24,81)	0,718
	weiblich	47	12,21 (-2,03;26,21)	
	gesamt	66		
$\Delta$ T18T-3% BZ 0 min (%)	männlich	19	8,27 (-7,30;18,70)	0,183
	weiblich	49	-2,06 (-5,71;5,68)	
	gesamt	68		
$\Delta$ T18T-3% HOMA-IR (%)	männlich	19	-13,02 (-67,84;26,56)	0,851
	weiblich	46	-12,64 (-41,64;14,89)	
	gesamt	65		

### 3.6 Sensitivitätsanalyse

Über den Studienverlauf kam es zum Abbruch von insgesamt 31 Teilnehmern. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung unterschieden sich diese 31 Teilnehmer nicht signifikant von den bis zum Zeitpunkt T18 verbliebenen Studienteilnehmern (siehe Tabelle 3.30). In der spezifischen Analyse der basalen Ausgangswerte vor Gewichtsreduktion (siehe Tabelle 3.31), sowohl für die zu T18 noch verbliebenen 112 Teilnehmer (T18-Teilnehmer) als auch für die 31 Studienabbrecher (T18-Dropout), ließen sich lediglich hinsichtlich des BMI und des Taillenumfangs zum Zeitpunkt T-3 signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen nachweisen. Hierbei waren die Studienabbrecher mit einem BMI, der im Median bei knapp 40 kg/m<sup>2</sup> lag vor der Gewichtsabnahme deutlich schwerer als die Mitglieder der T18-Teilnehmer-Gruppe mit einem BMI, der im Median bei knapp 35 kg/m<sup>2</sup> lag. Beim Taillenumfang zeigte sich im Median ein um 10 cm größerer Taillenumfang bei den Studienabbrechern. Auch zum Ende der Gewichtsreduktionsphase (Zeitpunkt T0) wies die Dropout-Gruppe mit knapp 37 kg/m<sup>2</sup> noch einen deutlich höheren BMI und mit 104 cm auch einen noch deutlich größeren Taillenumfang auf als die T18-Teilnehmer-Gruppe mit einem BMI von 31 kg/m<sup>2</sup> bzw. Taillenumfang von knapp 97 cm. Jedoch unterschieden sich die Studienabbrecher nicht signifikant von den verbliebenen Teilnehmern hinsichtlich der weiteren zu T-3 erhobenen metabolischen Parameter.

**Tabelle 3.30: Geschlechterverteilung in den Gruppen T18-Teilnehmer und T18-Dropout**

*Geschlechterverteilung bei T18-Teilnehmer (n=112) und T18-Dropout (n=31); Angabe in n (%).*

<b>T-3</b>	<b>T18-Teilnehmer</b>	<b>T18-Dropout</b>	<b>p-Wert</b>
Frauen, n (%)	87 (77,7 %)	25 (80,6 %)	0,724
Männer, n (%)	25 (22,3 %)	6 (19,4 %)	

**Tabelle 3.31: Vergleich der T-3-Werte zwischen T18-Teilnehmer und T18-Dropout**

Ausgangswerte der untersuchten anthropometrischen und metabolischen Parameter vor Gewichtsabnahme im Vergleich zwischen T18-Teilnehmer (n=112) und T18-Dropout (n=31); Angabe in Median (Q1;Q3).

T-3	T18_Teilnehmer	T18_Dropout	p-Wert
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	35,04 (32,69;39,45)	40,96 (34,91;47,99)	<b>0,001</b>
Taillenumfang (cm)	106,00 (97,00;113,00)	116,00 (100,00;128,00)	<b>0,023</b>
Systolischer RR (mmHg)	127,83 (120,67;139,50)	126,83 (117,08;133,42)	0,085
Diastolischer RR (mmHg)	82,17 (73,00;88,17)	78,33 (70,92;84,25)	0,120
Triglyceride (mg/dl)	126,00 (80,75;170,50)	116,00 (95,40;153,00)	0,916
Cholesterin (mg/dl)	199,00 (172,00;231,50)	207,30 (180,00;241,00)	0,155
LDL (mg/dl)	122,83 (97,45;146,60)	127,72 (111,00;150,40)	0,396
HDL (mg/dl)	49,36 (40,25;60,18)	48,80 (42,60;66,80)	0,795
BZ 0 min (mg/dl)	84,70 (79,40;95,28)	86,70 (80,20;94,60)	0,529
HOMA-IR	2,14 (1,29;3,35)	2,76 (1,40;3,74)	0,223
ISI (mg*kg <sup>-1</sup> *min <sup>-1</sup> /mU*I <sup>-1</sup> )	0,05 (0,04;0,07)	0,05 (0,02;0,08)	0,161

Der Vergleich der  $\Delta$ T0T-3%-Werte zwischen T18-Teilnehmer und T18-Dropout (siehe Tabelle 3.32) zeigte außerdem, dass sich die Studienabbrecher ebenfalls nicht signifikant im Ausmaß der Gewichtsabnahme sowie der Verbesserung der Insulinsensitivität und der weiteren metabolischen Parameter über die Gewichtsreduktionsphase von den verbliebenen Teilnehmern unterschieden.

**Tabelle 3.32: Vergleich der  $\Delta$ T0T-3%-Werte zwischen T18-Teilnehmer und T18-Dropout**

Prozentuale Differenz der untersuchten Parameter über die Gewichtsreduktionsphase im Vergleich zwischen T18-Teilnehmer (n=112) und T18-Dropout (n=31); Angabe von  $\Delta$  T0T-3% in Median (Q1;Q3).

$\Delta$ T0T-3%	T18_Teilnehmer	T18_Dropout	p-Wert
BMI (%)	-12,28 (-15,23;-10,45)	-12,10 (-14,51;-10,01)	0,530
Taillenumfang (%)	-8,41 (-11,79;-4,65)	-9,04 (-12,69;-5,93)	0,338
Systolischer RR (%)	-8,64 (-12,82;-2,93)	-8,15 (-15,65;3,19)	0,586
Diastolischer RR (%)	-8,64 (-14,79;-1,38)	-5,65 (-15,53;2,82)	0,468
Triglyceride (%)	-25,23 (-46,62;-3,15)	-30,00 (-39,77;-14,66)	0,557
Cholesterin (%)	-13,80 (-22,65;-5,96)	-12,69 (-21,18;-3,77)	0,735
LDL (%)	-17,20 (-26,15;-4,14)	-11,57 (-17,76;-4,66)	0,191
HDL (%)	-7,43 (-15,75;1,70)	-11,63 (-16,76;1,24)	0,260
BZ 0 min (%)	-4,50 (-12,93;2,46)	-5,98 (-11,84;-2,87)	0,613
HOMA-IR (%)	-38,29 (-58,39;-6,40)	-37,45 (-60,14;-23,96)	0,673
ISI (%)	48,45 (19,40;87,14)	50,83 (34,67;102,04)	0,422

## 4 Diskussion

### 4.1 Einteilung der Studienpopulation in Adipöse mit und ohne metabolische Stoffwechselstörungen

Adipositas stellt einen bedeutenden Risikofaktor für die Entstehung metabolischer und kardiovaskulärer Folgeerkrankungen dar. Insbesondere die abdominelle Adipositas gilt hierbei als wesentlicher Treiber<sup>51, 52, 79</sup>. In den letzten Jahren wurde jedoch vermehrt eine Subgruppe Übergewichtiger bzw. Adipöser identifiziert, welche keine metabolischen Störungen bzw. kardiovaskulären Risikofaktoren aufweist<sup>48</sup>. In wieweit sich diese Patientengruppe hinsichtlich der Therapieeffektivität gewichtsreduzierender Maßnahmen von adipösen Patienten mit umfassenden metabolischen und kardiovaskulären Spätfolgen unterscheidet, ist momentan nicht eindeutig geklärt, wobei hierbei insbesondere die Langzeiteffekte nicht gut untersucht sind. Hinzu kommt die Tatsache, dass bislang keine einheitliche Definition dieser sogenannten metabolisch gesunden Adipositas („Metabolically healthy obesity“, „MHO“) vorliegt. Ein in der Literatur häufig auftauchendes Definitionskriterium für „Metabolically healthy obesity“ stellt die Abwesenheit eines metabolischen Syndroms dar<sup>54</sup>. Jedoch wurden in der Vergangenheit auch zahlreiche weitere Parameter als Kriterium metabolischer Gesundheit herangezogen, wobei man in diesem Zusammenhang auch die Insulinsensitivität, gemessen anhand des HOMA-IR<sup>80, 81</sup>, sowie teilweise auch anhand des euglykämischen-hyperinsulinämischen Clamps<sup>46</sup> genutzt hat. Aufgrund der uneinheitlichen Definition metabolisch gesunder Adipositas lassen sich in der Literatur auch deutlich variierende Angaben hinsichtlich deren Prävalenz beobachten<sup>82</sup>. Diese Prävalenzangaben schwanken in Abhängigkeit der angewendeten Definition zwischen 6 und 75%<sup>83</sup>. Ebenso divergent wie die Prävalenzangaben der metabolisch gesunden Adipositas verhalten sich die Erkenntnisse hinsichtlich der Effekte einer Lebensstilintervention bei metabolisch gesunden (MHO) verglichen mit metabolisch ungesunden (MUHO) Adipösen<sup>65</sup>. Allgemein wurde durch zahlreiche Studien bereits eine Verbesserung der Insulinsensitivität und anderer metabolischer Risikofaktoren sowie eine Reduktion des Risikos eines Typ 2 Diabetes durch Gewichtsverlust bei Adipösen nachgewiesen<sup>84, 85</sup>. Aktuelle Leitlinien empfehlen gewichtsreduzierende Maßnahmen für alle adipösen Patienten, gehen dabei jedoch nicht detailliert auf mögliche Unterschiede zwischen metabolisch gesunden und metabolisch ungesunden Adipösen ein<sup>60</sup>.

Angesichts des jedoch bereits vorhandenen günstigen metabolischen Profils derjenigen mit metabolisch gesunder Adipositas, stellt sich die Frage, inwiefern für diese Gruppe von Adipösen aggressive Gewichtsreduktionsmaßnahmen mit dem Ziel der Verbesserung des metabolischen Status überhaupt notwendig sind <sup>61</sup>. Dies wurde in den vergangenen Jahren breit hinterfragt und kontrovers diskutiert <sup>86, 87</sup>. Folglich wurden in dieser Arbeit die Effekte einer Gewichtsreduktionsintervention zwischen Teilnehmern mit metabolisch gesunder Adipositas und Teilnehmern mit metabolisch ungesunder Adipositas verglichen. Hierbei sollte nicht nur eine Aussage über die unmittelbaren Effekte der Gewichtsreduktion, sondern insbesondere auch über die bislang noch wenig untersuchten Langzeiteffekte getroffen werden. Dies geschah basierend auf drei in der Literatur verwendeten Einteilungsverfahren metabolischer Gesundheit. Es wurden dabei einerseits die IDF-Kriterien des metabolischen Syndroms sowie zwei unterschiedliche Definitionen von Insulinsensitivität für die Aufteilung der Studienpopulation in gesunde und ungesunde Adipöse herangezogen.

#### **4.2 Kurz- und langfristige Effekte der Gewichtsreduktion auf anthropometrische und metabolische Parameter in der Gesamtstudienpopulation**

Allgemein kommt es unter einer Gewichtsreduktion von bereits 5-8 % des Ausgangsgewichts zu einer Verbesserung von Blutdruck, Mobilität sowie Prävention eines Diabetes mellitus Typ 2 <sup>88, 89, 90</sup>. Betrachtet für unsere Studienpopulation, ließ sich durch die Maßnahmen des Gewichtsreduktionskurses erwartungsgemäß eine starke Abnahme des Körpergewichts erzielen. Hierbei lag der BMI nach der Gewichtsreduktionsphase sogar gut 12 % unterhalb des Ausgangswertes. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen bereits veröffentlichter Gewichtsinterventionsstudien, denen ein ähnliches Studienprotokoll zu Grunde lag <sup>91, 92</sup>. Mit der Gewichtsabnahme einhergehend imponierte insbesondere eine deutliche Verbesserung sowohl der Ganzkörper-Insulinsensitivität (HOMA-IR) als auch der muskulären Insulinsensitivität (ISI). Die Verbesserung des HOMA-IR korrelierte gleichermaßen signifikant mit der Reduktion des BMI einerseits sowie des Taillenumfangs andererseits. Signifikante Zusammenhänge zwischen einer Abnahme des BMI bzw. des viszeralen Fettdepots und einer Verbesserung der Insulinsensitivität wurden in ähnlicher Weise bereits in der Literatur vorbeschrieben <sup>93</sup>. Die in unseren Daten gefundene, vergleichbar starke Korrelation der Verbesserung der Insulinsensitivität und der Reduktion des BMI einerseits sowie des Taillenumfangs andererseits, unterstützt allerdings nicht zwingend die

Annahme, dass die Verbesserung der Insulinsensitivität in unseren Probanden vor allem auf einer Reduktion des abdominalen Fettgewebes beruht. Weiterhin kam es bei unserer Studienpopulation unter der Gewichtsreduktion zu einer starken Abnahme der Triglyceride. Dies erscheint vor dem Hintergrund der verbesserten Insulinsensitivität plausibel, da eine entscheidende Wirkung des Insulins auch in der Hemmung der Fettgewebslipolyse besteht. Hierdurch minimiert sich folglich die Freisetzung freier Fettsäuren ins periphere Blut sowie die anschließende Synthese von Triglyceriden <sup>94</sup>.

In dieser Sekundäranalyse erfolgte im Rahmen der MAINTAIN-Studie <sup>70</sup> nun auch eine Auswertung des längerfristigen Erfolges einer Gewichtsreduktion bei Adipositas mit und ohne metabolische Folgeerkrankungen. Dabei zeichnet sich die MAINTAIN-Studie insbesondere durch eine lange Follow-up-Phase aus. 18 Monate nach Studienbeginn war bei den verbliebenen 112 Studienteilnehmern immer noch eine Reduktion des BMI um 6,7 % bezogen auf den Ausgangswert nachweisbar. Damit verbunden blieb auch ein nachhaltiger, positiver Effekt auf die Insulinsensitivität und das Lipidprofil, mit einer Abnahme der Triglyceride und einem Anstieg des HDL-Cholesterins, bestehen. Letzterer ist insofern interessant, als dass niedrige HDL-Plasmaspiegel allgemein einen starken und unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen <sup>95</sup>.

Ähnliche Daten fanden sich auch in der DIOGenes-Studie. Diese Studie stellt eine der großen randomisierten klinischen Studien im Kontext der Gewichtsreduktions-Gewichterhaltungsstudien dar und wurde zwischen 2005 und 2009 in acht verschiedenen europäischen Ländern durchgeführt <sup>96, 97</sup>. Hierbei unterzogen sich insgesamt 938 Teilnehmer mit einem BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> einer 8-wöchigen kalorienreduzierten Diät, welche vergleichbar zu den ersten 8 Wochen der Gewichtsreduktionsphase der MAINTAIN-Studie ebenfalls eine tägliche Kalorienaufnahme von 800 kcal mit dem Ziel einer Reduktion des Ausgangsgewicht um mindestens 8 % vorgab. Für die insgesamt 773 Teilnehmer, die diese Vorgaben erfüllten, schloss sich nachfolgend eine 26-wöchige Gewichterhaltungsphase an, während derer die Teilnehmer in 5 verschiedene Gruppen mit unterschiedlichen Diätformen randomisiert wurden. Die Ergebnisse von 489 Teilnehmern flossen schließlich in die finalen Analysen ein. Vergleichbar mit unseren Daten überwiegte auch hier das weibliche Geschlecht mit knapp 66 %. Mit einem BMI von  $34,3 \pm 0,2$  kg/m<sup>2</sup> und einem Taillenumfang von  $107,4 \pm 0,6$  cm war das Ausmaß an Adipositas vor der Intervention vergleichbar mit unserer Kohorte. Ebenfalls vergleichbar fand sich auch bei diesen 489 Studienteilnehmern eine signifikante Abnahme des BMI

von 11,1 % und des Taillenumfangs von 9,6 % infolge der 8-wöchigen Gewichtsreduktionsphase und es kam zu einer signifikanten Verbesserung des Blutdrucks (- 6,3 % Reduktion des systolischen Blutdrucks), der Cholesterinwerte (- 14,4 %) sowie des HOMA-IR (- 36,6 %). Am Ende der 26-wöchigen Gewichterhaltungsphase waren noch eine nachhaltige Reduktion des BMI (- 10,8 %), des Taillenumfangs (- 9,0 %) sowie des HOMA-IR (- 25,6 %) nachweisbar, die numerisch stärker waren als die in unserer Kohorte gemessenen Werte, jedoch war unsere Nachbeobachtungsphase mit 18 Monaten auch beinahe dreimal so lange angelegt. Somit standen zusammenfassend unsere Ergebnisse einer unmittelbar und langfristig deutlichen Verbesserung metabolischer und kardiovaskulärer Risikomarker unter Gewichtsabnahme in Übereinstimmung mit diversen Vordaten.

### **4.3 Kurzfristige Effekte durch die Gewichtsreduktion im Vergleich zwischen metabolisch gesunden und metabolisch ungesunden Teilnehmern**

#### **4.3.1 Vergleich zwischen MHO und MUHO anhand der Einteilung nach Kriterien der International Diabetes Federation (IDF)**

Entsprechend der Einteilung nach IDF-Kriterien waren vor der Gewichtsabnahme die Parameter des Lipidstoffwechsels, die Insulinsensitivität, der Blutdruck und die abdominelle Adipositas unterschiedlich zwischen den metabolisch gesunden und den metabolisch ungesunden Studienteilnehmern erkennbar (siehe Tabelle 3.3). Allerdings war auch ein unterschiedlicher Ausgangs-BMI vorhanden. In unmittelbarer Folge der Gewichtsreduktion wiesen die beiden Gruppen aber trotz vergleichbarer Gewichtsabnahme deutliche Unterschiede hinsichtlich der Verbesserung der untersuchten metabolischen Parameter auf. Die Gruppe der metabolisch Ungesunden wies sowohl hinsichtlich der muskulären als auch der Ganzkörper-Insulinsensitivität eine deutlich stärkere Verbesserung auf als die der metabolisch Gesunden. Darüber hinaus war eine signifikante Korrelation zwischen der Reduktion des BMI bzw. des Taillenumfangs und der Verbesserung der muskulären Insulinsensitivität nur in der MUHO-Gruppe nachweisbar. Dies lässt vermuten, dass insbesondere in dieser Gruppe die diversen metabolischen Verbesserungen durch die Reduktion der Adipositas getrieben wurden. Auch hinsichtlich des Lipidprofils ließ sich eine signifikant stärkere Abnahme der Triglyceride sowie geringere Abnahme des kardioprotektiven HDL-Cholesterins bei den metabolisch Ungesunden beobachten.

Allgemein ist die Anzahl an Studien, die ebenfalls unterschiedliche Effekte einer Gewichtsreduktion in Abhängigkeit des metabolischen Gesundheitsstatus betrachtet haben, derzeit noch begrenzt. Hinzu kommt, dass, obgleich die Klassifikation der International Diabetes Federation aktuelle Kriterien des metabolischen Syndroms darstellen<sup>98</sup>, nur wenige Studien diese Einteilung für die Definition metabolisch gesunder bzw. ungesunder Adipositas heranziehen. Daher wurden für den Vergleich mit anderen Arbeiten auch Studien herangezogen, welche ähnliche Kriterien des metabolischen Syndroms zu Grunde gelegt haben. M.J. Shin und Kollegen untersuchten die Effekte einer 12-wöchigen Gewichtsintervention auf metabolische und inflammatorische Parameter bei 129 koreanischen Frauen mit einem BMI > 25 kg/m<sup>2</sup><sup>62</sup>. Das Studienprotokoll sah eine Reduktion um 300 kcal/Tag der sonst üblichen Kalorienaufnahme vor. Als metabolisch gesunde Frauen wurden diejenigen klassifiziert, welche mindestens vier von fünf Kriterien, angelehnt an die ATP III-Kriterien<sup>58</sup> sowie an eine Arbeit von Brochu et al.<sup>99</sup>, erfüllten. Hierzu zählten ein HOMA-IR < 1,95, Triglyceride < 1,7 mmol/l (150 mg/dl), ein Gesamtcholesterin < 5,2 mmol/l (202,5 mg/dl), ein LDL-Cholesterin < 2,6 mmol/l (101,2 mg/dl) sowie ein HDL-Cholesterin > 1,1 mmol/l (42,8 mg/dl). Nach den 12 Wochen zeigte sich ein vergleichbarer Gewichtsverlust zwischen den metabolisch ungesunden Frauen (n=106, 82 %) mit im Mittel -3,16 % und den metabolisch gesunden Frauen (n=23, 18 %) mit im Mittel -2,83 %. Eine signifikante Verbesserung des Lipidprofils, mit Reduktion der Triglyceride und Anstieg des HDL-Cholesterins, wiesen jedoch nur die metabolisch ungesunden Frauen auf. Weiterhin war auch eine signifikante Reduktion des C-reaktiven Proteins (CRP) sowie des oxidierten LDL-Cholesterins bei den metabolisch Ungesunden zu beobachten, jedoch nicht bei den metabolisch Gesunden. Hinsichtlich der Parameter der Insulinsensitivität wies die Gruppe der metabolisch gesunden Frauen gegenüber den metabolisch ungesunden Frauen vor Gewichtsabnahme einen signifikant niedrigeren HOMA-IR auf. Beide Gruppen konnten durch die Gewichtsabnahme eine Reduktion des HOMA-IR erzielen, jedoch war diese, anders als in den von uns vorgestellten Daten, zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Eine mögliche Erklärung für den Unterschied zu unseren Daten könnte in der untersuchten Studienpopulation liegen, da in unserer Analyse auch männliche Teilnehmer untersucht wurden, welche wiederum, wie unsere geschlechtsspezifische Analyse implizierte, insbesondere die Insulinsensitivität betreffend eine deutliche Verbesserung durch die Gewichtsabnahme erfuhren.

Eine den IDF-Kriterien ähnliche Definition des metabolischen Syndroms stellen die Kriterien der „American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute“ (AHA/NHLBI) dar <sup>100</sup>. Diese fordern das Vorhandensein dreier der fünf folgenden Risikofaktoren: ein erhöhter Taillenumfang  $\geq 88$  cm für Frauen bzw.  $\geq 102$  cm für Männer, eine Nüchtern Plasmaglukose  $\geq 100$  mg/dl (5,6 mmol/l), Triglyceride  $\geq 150$  mg/dl (1,7 mmol/l), ein HDL-Cholesterin  $< 50$  mg/dl (1,3 mmol/l) für Frauen und  $< 40$  mg/dl (1,03 mmol/l) für Männer sowie Blutdruckwerte  $\geq 130/85$  mmHg. Ergebnisse vergleichbarer Gewichtsinterventionsstudien, welche diese Klassifikation zur Einteilung metabolisch Gesunder bzw. Ungesunder zu Grunde legten, stehen in Einklang mit unseren Ergebnissen. Janiszewski und Ross untersuchten die Effekte einer 3-6-monatigen gewichtsreduzierenden Intervention in Form einer hypokalorischen Diät oder eines strukturierten Bewegungsprogramms bei 63 metabolisch gesunden und 43 metabolisch ungesunden übergewichtigen bis adipösen Männern und Frauen <sup>63</sup>. Hinsichtlich anthropometrischer Parameter profitierten hier sowohl die metabolisch Gesunden als auch die metabolisch Ungesunden gleichermaßen. Jedoch war ebenfalls bei den metabolisch ungesunden Adipösen eine signifikant stärkere Verbesserung der muskulären Insulinsensitivität zu beobachten. Weiterhin zeigte sich auch bei den anderen untersuchten kardiometabolischen Risikofaktoren, insbesondere das Lipidprofil und den Blutdruck betreffend, bei den metabolisch Ungesunden eine stärkere Verbesserung der selbigen infolge des Gewichtsverlustes als bei den metabolisch Gesunden. Die Arbeitsgruppe um Ruiz et al. <sup>64</sup> untersuchte eine Kohorte von 78 prämenopausalen, kaukasischen Frauen mit einem BMI zwischen 30,0 und 39,9 kg/m<sup>2</sup>, ebenfalls unterteilt in metabolisch gesunde (MHO, n=25) bzw. ungesunde (MAO, n=53) Adipositas, angelehnt an die AHA-Kriterien. Alle Frauen unterzogen sich einer 12-wöchigen Diät, welche hinsichtlich der Zusammensetzung der Makronährstoffe mit 55 % Kohlenhydratanteil, 30 % Fetten und 15 % Eiweiß ungefähr vergleichbar mit derjenigen der MAINTAIN-Studie war. Ziel war es, eine Bilanz von -600 kcal pro Tag unter dem individuellen Energiebedarf zu erzielen und somit über die 12 Wochen einen Gewichtsverlust von 10 % des Ausgangsgewichts zu erreichen. Hinsichtlich der anthropometrischen Parameter, BMI und Taillenumfang, zeigten beide Gruppen, wiederum vergleichbar mit unseren Daten, eine annähernd gleiche und statistisch signifikante Reduktion infolge der Gewichtsabnahme (BMI:  $-8,8 \pm 3,1$  % für MAO,  $-8,3 \pm 3,7$  % für MHO; Taillenumfang:  $-3,9 \pm 3,5$  % für MAO,  $-3,4 \pm 3,8$  % für MHO).

Zwar unterschieden sich im Gegensatz zu unseren und den vorgenannten Untersuchungen in dieser Studie die metabolisch Gesunden nicht von den metabolisch Ungesunden bezüglich der Verbesserung der Nüchtern-Insulinspiegel und des HOMA-IR, jedoch war eine Abnahme des Gesamtcholesterins, der Triglyceride und des C-reaktiven Proteins (CRP) nur in der MAO-Gruppe, nicht aber in der MHO-Gruppe nachweisbar.

Über den Kurzzeitverlauf betrachtet, konnten wir somit zusammenfassend für die Gruppeneinteilung nach IDF-Kriterien eine deutlich stärkere Verbesserung der metabolischen und kardiovaskulären Risikomarker bei den Studienteilnehmern mit bereits vorhandenen metabolischen Störungen beobachten, wie es auch in der Literatur mehrfach beschrieben wurde.

#### **4.3.2 Vergleich zwischen MHO und MUHO anhand der Einteilung nach dem HOMA-IR**

Im Rahmen einiger Arbeiten wurde das kardiovaskuläre Risiko in Abhängigkeit der Ganzkörper-Insulinsensitivität, gemessen als HOMA-IR, sowie des BMI eingeschätzt. Von Vorteil hierbei ist, dass die Bestimmung des HOMA-IR ebenfalls nur einen geringen Aufwand erfordert und daher gerade in größeren Studien und Patientenpopulationen gut Verwendung finden kann. Dabei beobachtet man wiederholt eine Assoziation zwischen einem erhöhten HOMA-IR und kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität. Darüber hinaus nimmt auch das Risiko eines Diabetes mellitus Typ 2 mit steigenden HOMA-IR zu. So konnten beispielsweise Meigs und Kollegen ein dreifach so hohes relatives Risiko, einen Typ 2 Diabetes zu entwickeln, bei Adipösen mit Insulinresistenz nachweisen, verglichen mit insulin sensitiven Adipösen <sup>101</sup>. Auch hinsichtlich der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen, im Sinne eines Herzinfarkts oder Schlaganfalls, war das relative Risiko in der Gruppe der Adipösen mit Insulinresistenz höher. Adipöse Personen mit einem HOMA-IR-Wert innerhalb des obersten Quartils der Gesamtverteilung in der Studienpopulation wurden dabei als insulinresistent definiert. Zusammengeführte Daten zweier großer Kohortenstudien („Atherosclerosis Risk in Communities“, „Cardiovascular Health Studies“) zeigten ebenfalls eine signifikant geringere Inzidenz einer koronaren Herzerkrankung oder eines Schlaganfalls bei insulin sensitiven Adipösen mit einem HOMA-IR innerhalb des untersten Quartils der Gesamtverteilung <sup>102</sup> und auch Daten der „Uppsala Longitudinal Study of Adult Men“ wiesen auf ein höheres Risiko kardiovaskulärer Ereignisse sowie der Gesamtmortalität bei insulinresistenten adipösen

Männern im Vergleich zu insulin sensitiven adipösen Männern hin <sup>103</sup>. Folglich scheint eine Einteilung mittels HOMA-IR prinzipiell geeignet zu sein, um Personen hinsichtlich ihres zukünftigen kardiovaskulären und metabolischen Risikos einzuteilen.

Aufgrund der beschriebenen Zusammenhänge zwischen der Ganzkörper-Insulinsensitivität und dem kardiovaskulären Risiko entschieden wir uns, den HOMA-IR als weiteres Einteilungsverfahren metabolisch gesunder bzw. ungesunder Adipositas heranzuziehen. Dabei konnten wir bei der Grundcharakterisierung der Studienteilnehmer vor Gewichtsabnahme erwartungsgemäß insbesondere in Bezug auf die Parameter der Insulinsensitivität einen Unterschied zwischen den metabolisch gesunden, insulin sensitiven Teilnehmern und den metabolisch ungesunden, insulinresistenten Teilnehmern beobachten (siehe Tabelle 3.4), wenn eine Auftrennung von metabolisch Gesunden und Ungesunden mittels HOMA-IR erfolgte. Unter der Gewichtsreduktion kam es dann zu einer signifikant stärkeren Verbesserung sowohl der Ganzkörper- als auch der muskulären Insulinsensitivität und zu einer stärkeren Reduktion des Nüchternblutzuckers bei den Adipösen mit Insulinresistenz, wenn eine Auftrennung von metabolisch Gesunden und Kranken mittels HOMA-IR erfolgte.

Trotz der klinisch einfachen Bestimmung der Ganzkörper-Insulinsensitivität finden sich nur wenige Studien, welche dieses Einteilungsverfahren nutzten, um kurz- und langfristige Veränderungen von kardiovaskulären und metabolischen Risikomarkern durch eine Gewichtsabnahme zu analysieren. Im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie der Universität Texas wurde untersucht, ob und inwiefern Frauen mit einer hohen Insulinresistenz ( $\text{HOMA-IR} \geq 3,5$ ) mehr von einer zehnwöchigen multimodalen Gewichtsintervention profitieren, als Frauen mit niedriger Insulinresistenz ( $\text{HOMA-IR} \leq 3,5$ ) <sup>104</sup>. Ähnlich zu dem Studienprotokoll der MAINTAIN-Studie fand auch dabei ein Bewegungsprogramm statt und die Teilnehmer erhielten eine kalorienreduzierte Diät mit einer Gesamtmenge von 1200 kcal/d in der ersten und 1600 kcal/d in den nachfolgenden 9 Wochen. Nach 10 Wochen fiel die Abnahme des BMI, anders als bei den von uns vorgestellten Daten, mit - 4,2 % in der Gruppe der Insulin sensitiven und -2,9 % in der Gruppe der Insulinresistenten geringer aus als in unserer MHO(HOMA-IR)- bzw. MUHO(HOMA-IR)-Gruppe nach 12 Wochen Intervention, was an der etwas geringeren Kalorienrestriktion gelegen haben dürfte. Dennoch zeigte sich auch bei dieser Studie, ähnlich zu unseren Ergebnissen, eine deutlich stärkere Abnahme des Serum-Blutzucker-Spiegels bei den Frauen mit hoher Insulinresistenz

(-14,2 % vs. -1,0 % in der Gruppe der Insulinsensitiven). Ebenfalls in Übereinstimmung mit unseren Daten, hatte die Höhe des HOMA-IR keinen Einfluss auf die Entwicklung des Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterins nach Gewichtsreduktion. Hinsichtlich des HOMA-IR selbst hingegen war über die 10 Wochen ein Anstieg des HOMA-IR in beiden Gruppen zu beobachten, jedoch fiel dieser mit 33,3 % in der Gruppe der Insulinsensitiven deutlich stärker aus als in der Gruppe der Insulinresistenten, in welcher der Anstieg nur 4,8 % betrug. Der paradoxe Anstieg des HOMA-IR unter Gewichtsreduktion bleibt hierbei allerdings unklar, da eine Gewichtsreduktion in der Regel zu einer Abnahme führt <sup>62, 97</sup>. Zusammenfassend scheint der HOMA-IR ein geeignetes und darüber hinaus im klinischen Alltag nicht nur einfach zu ermittelndes Maß hinsichtlich der Risikobeurteilung kardiovaskulärer Erkrankungen und Mortalität darzustellen. Er scheint auch geeignet zu sein, um adipöse Patienten, die besonders von einer Gewichtsreduktion im Kurzzeitverlauf profitieren, identifizieren zu können.

#### **4.3.3 Vergleich zwischen MHO und MUHO anhand der Einteilung nach dem Insulin-Sensitivitäts-Index**

Der von DeFronzo und Kollegen beschriebene euglykämische-hyperinsulinämische Clamp <sup>69</sup> gilt allgemein als Goldstandard in der Messung der muskulären Insulinresistenz <sup>75</sup>. Zwischen dem hierbei ermittelten Insulin-Sensitivitäts-Index (ISI) und dem BMI existiert ein kontinuierlicher Zusammenhang, im Sinne eines abnehmenden ISI bei steigendem BMI <sup>66</sup>. Unter einer Gewichtsreduktion beobachtet man im Allgemeinen eine signifikante Verbesserung des ISI <sup>105</sup>. Die aufwändige Durchführung des euglykämischen-hyperinsulinämischen Clamps könnte jedoch eine Ursache sein, weshalb bislang wenige Studien diese Methode als Grundlage zur Definition metabolisch gesunder Adipositas herangezogen haben. In einer Arbeit von Brochu et al <sup>106</sup> wurden metabolische Faktoren untersucht, die mit dem protektiven metabolischen Profil des MHO-Phänotyps in Verbindung stehen könnten. Zur Definition metabolisch gesunder Adipöser wurde hierbei ein Cut-off-Wert für den ISI festgelegt. Demzufolge war in der Gruppe der insulinsensitiven Adipösen (mittlerer M-Wert  $11.2 \pm 2.6$  mg/min\*kg fettfreie Körpermasse) eine beinahe 50 % geringere Menge viszeralen Fettgewebes nachweisbar als in der Gruppe der insulinresistenten Adipösen, obgleich beide Gruppen eine vergleichbare Gesamtkörperfettmasse aufwiesen. Mit der höheren muskulären Insulinsensitivität einhergehend zeigten sich außerdem geringere Konzentrationen an Nüchtern-Plasmaglukose und Nüchtern-Insulin sowie signifikant niedrigere Triglyceride

und ein höheres HDL-Cholesterin. Übereinstimmend hierzu konnte auch eine Arbeitsgruppe um Klötting et al. eine erhöhte Masse viszeralen Fettgewebes sowie eine hieraus resultierende Dysfunktion des abdominalen Fettgewebes mit Begünstigung inflammatorischer Prozesse als wesentliche Promotoren einer insulinresistenten Adipositas und der damit assoziierten metabolischen Komplikationen identifizieren <sup>107</sup>. Auch Karelis und Kollegen <sup>108</sup>, die eine Kohorte 88 postmenopausaler Frauen mit einem BMI > 27 kg/m<sup>2</sup> basierend auf deren Insulinsensitivität analysierten, wiesen insbesondere auf ein günstigeres inflammatorisches Profil als entscheidendes Grundcharakteristikum des metabolisch gesunden Phänotyps hin.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt scheint der Fokus aktueller Forschungen somit scheinbar auf der Fragestellung beruht zu haben, welche basalen Charakteristika der metabolisch gesunden Adipositas, definiert anhand des ISI, zugrunde liegen. In der Zusammenschau könnte somit die Stratifizierung adipöser Patienten anhand des ISI ein geeignetes und sehr spezifisches Maß darstellen, um die Effekte einer Gewichtsabnahme zwischen Insulinsensitiven und Insulinresistenten zu vergleichen.

Somit war auch unsere Überlegung, dass die Analyse der muskulären Insulinsensitivität ein unseren bisherigen Modellen, insbesondere der Einteilung nach dem HOMA-IR, potentiell überlegenes Verfahren darstellen könnte und wir zogen den ISI als drittes Kriterium zur Einteilung unserer Studienkohorte in metabolisch Gesunde und metabolisch Ungesunde heran. Erneut sahen wir vor der Gewichtsreduktion einen erwartungsgemäßen Unterschied in Bezug auf die Parameter der Insulinsensitivität zwischen den metabolisch Gesunden und den metabolisch Ungesunden, definiert anhand des ISI (siehe Tabelle 3.5). Darüber hinaus fiel auch hier im Rahmen der Grundcharakterisierung ein numerisch größeres Ausmaß des BMI und des Taillenumfangs bei den metabolisch Ungesunden auf. Im Vergleich beider Gruppen über die Gewichtsreduktionsphase zeigte sich erneut ein signifikanter Unterschied in der Verbesserung sowohl der Ganzkörper- als auch der muskulären Insulinsensitivität zugunsten der metabolisch ungesunden, insulinresistenten Studienteilnehmer. Hinsichtlich der weiteren untersuchten Parameter hingegen sahen wir keine signifikant unterschiedlichen Effekte über die Gewichtsreduktion zwischen den Gruppen.

Vergleichbar zu unserer Analyse fand sich eine Studie von Karelis et al., welche die Effekte einer sechsmonatigen Gewichtsreduktionsintervention mittels hypokalorischer

Diät zwischen Teilnehmerinnen mit einem ISI innerhalb des obersten Quartils der Gesamtverteilung (MHO) und solchen mit einem ISI innerhalb des untersten Quartils („at-risk“) der Gesamtverteilung verglich<sup>61</sup>. Insgesamt ließen sich so 20 MHO und 24 „at-risk“ Teilnehmerinnen identifizieren. Die Dauer der Intervention war mit 6 Monaten doppelt so lange angelegt wie unsere Interventionsphase. Der hierbei angestrebte Gewichtsverlust von 10 % des Ausgangsgewicht war dafür jedoch auch etwas höher gesetzt als in der MAINTAIN-Studie. Sowohl vor als auch nach der Gewichtsabnahme wiesen die MHO-Frauen eine numerisch signifikant höhere Insulinsensitivität auf als die „at-risk“-Frauen. Am Ende der 6-monatigen Diät ließ sich in der „at-risk“-Gruppe mit 26,1 % ein signifikanter Anstieg der muskulären Insulinsensitivität nachweisen, hingegen konnte man in der MHO-Gruppe eine signifikante Abnahme der Insulinsensitivität um 12,8 % beobachten, trotz vergleichbarer Abnahme des Körpergewichts (- 6 % in der MHO-Gruppe vs. - 7 % in der „at-risk“-Gruppe). Die Tatsache einer Verschlechterung der Insulinsensitivität unter Gewichtsabnahme war auch für die Autoren unerwartet und überraschend. Limitierend wurde folglich angemerkt, dass die vorgestellten Ergebnisse auf eine sehr ausgewählte und kleine Gruppe postmenopausaler Frauen beschränkt waren und somit weitere Studien zur Analyse der ursächlich beteiligten Mechanismen erforderlich seien. In Bezug auf unsere Daten konnten auch wir übereinstimmend eine signifikante Verbesserung der muskulären Insulinsensitivität bei Teilnehmern mit Adipositas und niedrigem ISI beobachten, welche numerisch sogar, trotz kürzerer Interventionszeit, stärker ausfiel als in der Vergleichsarbeit von Karelis und Kollegen. Hinsichtlich der Entwicklung der Insulinsensitivität unter Gewichtsreduktion bei metabolisch gesunden und ungesunden Adipösen passt die unterschiedliche Entwicklung beider Gruppen in der Kohorte von Karelis aber sehr gut zu unseren Daten, auch wenn sich in unserer Kohorte auch bei den metabolisch Gesunden eine signifikante Verbesserung des ISI infolge der Gewichtsabnahme beobachten ließ. Die Ursachen hierfür sind nicht vollkommen verständlich. Das gesamte Ausmaß der Gewichtsreduktion oder individuelle Unterschiede in den Teilnehmern könnten hier ausschlaggebend gewesen sein. Dies erfordert folglich weitere Studien.

In der Zusammenschau scheint das Einteilungsverfahren nach dem Insulin-Sensitivitäts-Index geeignet zu sein, um unterschiedliche Effekte einer Gewichtsreduktion bei gesunder und krankhafter Adipositas identifizieren zu können. Dabei können jedoch in erster Linie nur Unterschiede in Parametern der Insulinsensitivität detektiert werden.

Bei Betrachtung unserer Analysen der unmittelbaren Effekte durch eine Gewichtsintervention anhand der drei unterschiedlichen Definitionen metabolischer Gesundheit brachte die Einteilung nach IDF-Kriterien die Unterschiede zwischen metabolisch gesunden und metabolisch ungesunden Adipösen im Kurzzeitverlauf am deutlichsten zur Darstellung. Dies könnte auf der Tatsache beruhen, dass die IDF-Kriterien neben der Insulinsensitivität auch weitere kardiometabolische Risikofaktoren erfassen. Daher erscheint in der klinischen Praxis die Nutzung dieser Faktoren ein sinnvolles Element, wenn es um die Beurteilung der unmittelbar aus einer Gewichtsabnahme resultierenden Effekte geht. Komplexere Analysen, wie beispielsweise die Stratifizierung gesunder und ungesunder Adipöser mittels euglykämischen-hyperinsulinämischen Clamps, ergaben keinen wesentlichen Mehrwert und sind daher in der klinischen Patientenbetreuung für diese Fragestellung vermutlich nicht erforderlich.

#### **4.4 Langzeiteffekte durch die Gewichtsreduktion im Vergleich zwischen metabolisch gesunden und metabolisch ungesunden Teilnehmern**

Die von uns vorgestellten Kurzzeitdaten wiesen auf einen stärkeren Benefit hinsichtlich der unmittelbaren Effekte unter einer Gewichtsreduktion bei denjenigen Studienteilnehmern hin, welche bereits im Vorfeld der Gewichtsabnahme umfassende metabolische Störungen aufwiesen. Dieser Effekt kam insbesondere in der Gruppeneinteilung nach IDF-Kriterien deutlich zum Tragen. Um ferner zu überprüfen, ob die Einteilung in metabolisch gesunde und ungesunde Adipositas auch langfristig von Bedeutung ist, führten wir, für jedes Einteilungsverfahren getrennt, einen Langzeitvergleich zwischen unseren Studienteilnehmern mit metabolisch gesunder bzw. metabolisch ungesunder Adipositas durch. Dabei sahen wir in der Einteilung nach IDF-Kriterien über den Studienverlauf lediglich noch einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Entwicklung des Nüchternblutzuckers, mit einer gegenüber den Basiswerten vor Gewichtsabnahme noch geringen Reduktion in der Gruppe der metabolisch Ungesunden sowie einer Wiederzunahme bei den metabolisch Gesunden. In Analogie war auch die Verbesserung der Insulinresistenz (HOMA-IR) numerisch deutlich stärker in der Gruppe der metabolisch Ungesunden. Die Korrelation zwischen der Langzeitveränderung des HOMA-IR und der des Taillenumfangs verfehlte in der MUHO(IDF)-Gruppe nur sehr knapp das Signifikanzniveau. Dies wiederum könnte implizieren, dass der numerisch stärkere Effekt in dieser Gruppe durch die zumindest

numerisch etwas stärkere Verbesserung des Taillenumfangs, als Indikator des viszeralen Fettdepots, getriggert gewesen sein könnte. Hierfür sind aber eindeutig weitere Analysen erforderlich.

Die aktuell publizierten Studien, welche ebenfalls basierend auf den Kriterien des metabolischen Syndroms unterschiedliche Effekte einer Gewichtsintervention bei Adipösen mit und ohne metabolische Störungen analysiert haben <sup>62, 63, 64</sup>, sahen wie bereits beschrieben hinsichtlich der unmittelbar resultierenden, postinterventionellen Effekte ebenfalls einen größeren Benefit für die metabolisch Ungesunden. Der Frage, inwiefern dieser Unterschied auch Monate bis Jahre nach der initialen Gewichtsabnahme Bestand hat, gingen diese Arbeiten jedoch nicht nach.

Vergleichbar stellte sich die Situation hinsichtlich des Langzeitvergleichs zwischen metabolisch Gesunden und metabolisch Ungesunden entsprechend der Einteilung nach dem HOMA-IR bzw. nach dem ISI dar. Allerdings zeigte sich dabei für beide Gruppeneinteilungen langfristig doch noch ein signifikanter Unterschied in der Entwicklung der Insulinsensitivität, gemessen anhand des HOMA-IR, zugunsten der metabolisch ungesunden, insulinresistenten Studienteilnehmer. Damit einhergehend zeichnete sich auch noch ein, obgleich statistisch nicht signifikanter, aber im Vergleich dennoch deutlicher Unterschied im Langzeitverlauf der Nüchternblutzuckerwerte, ebenfalls zugunsten der metabolisch Ungesunden, ab. Auch diesbezüglich sind momentan in der Literatur nur Untersuchungen verfügbar, die die kurzfristigen Effekte einer Gewichtsintervention bei insulin sensitiven und insulinresistenten Studienteilnehmern, eingeteilt anhand des HOMA-IR bzw. des ISI <sup>61, 104</sup>, beurteilten. Trotz intensiver Recherchen ließen sich darüber hinaus keine Arbeiten finden, welche langfristige Veränderungen durch eine Gewichtsreduktion zwischen insulin sensitiven und insulinresistenten Adipösen verglichen haben.

Insofern stellen die hier präsentierten Daten erste Ergebnisse in Bezug auf Langzeiteffekte einer Gewichtsreduktion im Vergleich zwischen metabolisch gesunder und metabolisch krankhafter Adipositas dar. Dabei waren in der Einteilung nach IDF-Kriterien die noch im Kurzzeitverlauf beobachteten signifikanten Unterschiede zwischen metabolisch Gesunden und metabolisch Kranken langfristig kaum noch nachweisbar.

Gegebenenfalls könnte somit auf langfristige Sicht hin vielleicht doch das Ausmaß der Gewichtsreduktion entscheidender für die Verbesserung kardiometabolischer Risikoparameter sein als die Tatsache, ob ein metabolisch gesunder oder ungesunder Phänotyp vorliegt. Dem gegenüber steht jedoch unser Langzeitvergleich zwischen

metabolisch Gesunden und metabolisch Ungesunden anhand der Einteilung nach dem HOMA-IR bzw. dem ISI, welcher doch noch auf einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Verbesserung der Insulinsensitivität 18 Monate nach Intervention hinwies. Somit könnte die Stratifizierung adipöser Patientin in Insulinsensitive und Insulinresistente, basierend auf unseren Ergebnissen, unter Umständen ein geeignetes Maß darstellen, um die Veränderungen einer Glukosestoffwechselstörung unter Gewichtsabnahme langfristig vorhersagen zu können. Jedoch muss diese Aussage unter Vorbehalt getroffen werden und sollte in weiteren Analysen bestätigt werden. Insbesondere im Hinblick auf eventuelle therapeutische Empfehlungen sind hierfür weitere confirmatorische Studien zwingend erforderlich.

#### **4.5 Einfluss des Geschlechts auf kurz- und langfristige Effekte einer Gewichtsreduktion**

Angesichts der deutlich stärkeren Effekte unmittelbar nach Gewichtsreduktion beim Einsatz der IDF-Kriterien zur Einteilung der Patienten hinsichtlich ihrer metabolischen Gesundheit, untersuchten wir den Einfluss des Geschlechts insbesondere im Kontext dieser Einteilung näher. Wie einleitend beschrieben, weisen Männer und Frauen eine vergleichbare Prävalenz von Adipositas auf <sup>109</sup>. Jedoch beobachtet man hinsichtlich der Teilnehmer einer Gewichtsreduktionsintervention im Allgemeinen meist ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts <sup>110</sup>, so auch in der von uns untersuchten Studienpopulation, mit einem weiblichen Anteil von 78,3 % und einem entsprechend männlichen Anteil von 21,7 %. Ähnliche Zahlen berichteten auch Pagoto und Kollegen, die hinsichtlich der Teilnehmer von randomisierten kontrollierten Gewichtsinterventionsstudien einen männlichen Anteil von durchschnittlich 27 % ermittelten <sup>109</sup>. Dies spiegelt wiederum das klinisch immanente Problem wider, Interventionen mit dem Ziel der Gewichtsreduktion bei übergewichtigen und adipösen Männern durchzuführen <sup>111</sup>. Als Ursache dieses Phänomens vermutet man u.a. Unterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der Wahrnehmung des eigenen Körperbildes sowie auch ein unterschiedliches Krankheitsverständnis und Risikobewusstsein hinsichtlich der Folgen bei erhöhtem Körpergewicht <sup>111</sup>. Andererseits ist die Frage, ob sich die Effekte einer Gewichtsabnahme zwischen Männern und Frauen unterscheiden von entscheidender Bedeutung, beispielsweise für die Entwicklung geschlechtsspezifischer Interventionsprogramme <sup>110, 112</sup>. Das Interesse an geschlechtsspezifischen Unterschieden infolge einer Gewichtsabnahme unter Lifestyleinterventionen ist über die vergangenen Jahre stetig

gewachsen. Aus einem systematischen Review von R.L. Williams et al. aus dem Jahr 2015, welcher zu diesem Zweck 49 Studien verglich, ging hervor, dass 65 % der eingeschlossenen Studien seit dem Jahr 2000 durchgeführt wurden und wiederum über 40 % davon sogar in den letzten 4 Jahren <sup>113</sup>. Gleichzeitig wurde auch hier auf das häufig bestehende Ungleichgewicht in der Geschlechterverteilung von Gewichtsinterventionsstudien hingewiesen, was die Frage nach der Existenz eines geschlechtsspezifischen Unterschiedes in Bezug auf den Gewichtsverlust erschweren dürfte. Weiterhin sollte bei der Beurteilung von Lifestyleinterventionen der in der Regel höhere Energiebedarf und -umsatz bei Männern Berücksichtigung finden <sup>114</sup>.

Zahlreiche Daten weisen darauf hin, dass Männer unter Gewichtsreduktion eine stärkere Abnahme des Gesamtkörpergewichts sowie des Fettgewebsanteils zeigen als Frauen <sup>115, 116, 117</sup>. Hierbei verlieren Männer insbesondere mehr an intraabdominalem, viszeralem Fettgewebe, wohingegen Frauen in der Regel eher eine Reduktion des subkutanen Fettgewebes aufweisen <sup>118, 119</sup>. Insbesondere die Reduktion des viszeralen Fettgewebes ist es jedoch wiederum, welche eine Verbesserung diverser kardiometabolischer Risikofaktoren mit sich bringt <sup>120</sup>, woraus sich ein potenziell größerer Benefit durch Gewichtsreduktion für Männer als für Frauen ergeben könnte.

Infolge dieser Zusammenhänge verglichen wir ebenfalls die kurz- und langfristigen Effekte der Gewichtsabnahme zwischen unseren männlichen und weiblichen Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen. Gleichzeitig diente diese Analyse der Fragestellung, ob ein gegebenenfalls existierender Unterschied zwischen den Geschlechtern in Bezug auf die Veränderung kardiometabolischer Risikofaktoren durch Gewichtsabnahme auch die beobachteten, unterschiedlichen Effekte zwischen metabolisch gesunden und metabolisch ungesunden Adipösen beeinflusst haben könnte. Zwar sahen wir in der Gruppe der metabolisch gesunden Adipösen (MHO(IDF)) über die Gewichtsreduktionsphase keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gewichtsverlustes zwischen Männern und Frauen, gleichwohl fiel jedoch bei den Männern eine beinahe doppelt so starke Zunahme der muskulären Insulinsensitivität auf wie bei den Frauen, welche jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichte. In der Gruppe der metabolisch ungesunden Adipösen (MUHO(IDF)) ließ sich ein signifikanter, mehr als doppelt so starker Anstieg der muskulären Insulinsensitivität sowie eine tendenziell etwas höhere Gesamtkörperinsulinsensitivität über die Gewichtsreduktionsphase bei den männlichen Studienteilnehmern nachweisen. Dies unterstreicht, dass Männer insgesamt

hinsichtlich der Verbesserung der Insulinsensitivität etwas mehr von einer Gewichtsreduktion zu profitieren scheinen, insbesondere aber, wenn sie vor der Gewichtsreduktion bereits metabolische Auffälligkeiten aufweisen.

Wie eingangs erwähnt, werden Körpergewicht und Energiehaushalt durch eine komplexe Interaktion vielzähliger Metabolite und Hormone des Fettgewebes, den Adipokinen, reguliert<sup>33</sup>. Insbesondere im viszeralen Fettgewebe kommt es zu einer Überexpression proinflammatorischer Faktoren, wie beispielsweise dem Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) und vieler weiterer Zytokine sowie zu einer verminderten Sekretion des Peptidhormons Adiponektin, was in der Pathogenese der Insulinresistenz eine zentrale Rolle einnimmt<sup>121</sup>. An diesem Punkt ist zu diskutieren, ob die durch uns gezeigte, stärkere Verbesserung der Insulinsensitivität beim männlichen Geschlecht Ausdruck einer stärkeren Abnahme des viszeralen Fettgewebes unter Gewichtsreduktion bei Männern ist, wie sie in der Literatur bereits beschrieben wurde<sup>118, 119</sup>. Hierfür könnte die tendenziell stärkere Reduktion des abdominellen Fettdepots (Taillenumfang) bei den Männern der MHO-Gruppe sprechen. Überraschenderweise war dieser Unterschied in der Reduktion des Taillenumfangs so nicht zwischen den Männern und Frauen in der MUHO-Gruppe zu beobachten. Daher stellt sich die Frage, ob in dieser Gruppe andere mögliche treibende Faktoren für die unterschiedlich starke Verbesserung der Insulinsensitivität vorhanden sein könnten. Einer genauen Analyse dieser Faktoren wird daher in zukünftigen Studien unserer Arbeitsgruppe eine höhere Bedeutung zukommen.

In der geschlechtsspezifischen Langzeitanalyse der untersuchten kardiometabolischen Risikofaktoren hingegen sahen wir sowohl in der Gruppe der metabolisch Gesunden als auch in der Gruppe der metabolisch Ungesunden keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Einzig auffällig war der Vergleich in der Entwicklung der Triglyceride zwischen Männern und Frauen der MUHO(IDF)-Gruppe mit einer noch fast dreimal so hohen Reduktion der Triglyceride 18 Monate nach Studienbeginn in der männlichen Kohorte, gegenüber der weiblichen. Dies könnte, unter Berücksichtigung der bereits erwähnten, hemmenden Wirkung von Insulin auf die Lipolyse, Ausdruck einer stärkeren Verbesserung der Insulinsensitivität im Fettgewebe bei den Männern sein. Da in der hier vorliegenden Studie die Insulinsensitivität im Fettgewebe aber nicht detailliert analysiert wurde, kann hierzu aktuell keine genaue Aussage getroffen werden.

Zusammenfassend implizieren die von uns vorgestellten Daten einen Geschlechterunterschied zugunsten des männlichen Geschlechts im Hinblick auf die Verbesserung der Insulinsensitivität durch Gewichtsabnahme, insbesondere, wenn

bereits vorher metabolische Störungen vorgelegen haben. Dies unterstreicht die dringende Notwendigkeit, insbesondere männliche Patienten mit metabolischen Störungen eine Gewichtsreduktionsintervention zukommen zu lassen.

Limitierend sei an diesem Punkt abschließend erneut zu bemerken, dass die hier erfolgte Datenauswertung rein explorativ und ohne Adjustierung für multiples Testen erfolgte. Ferner waren nach Stratifizierung der Geschlechter die Teilnehmerzahlen pro Gruppe insgesamt relativ klein, auch wenn es sich bei der hier durchgeführten Studie um eine der größeren Studien im Kontext des Gewichtsverlusts-Gewichtserhalts-Paradigmas handelt. Eine weiterführende Überprüfung der Daten in näherer Zukunft ist somit erforderlich.

#### **4.6 Sensitivitätsanalyse**

Der frühzeitige Abbruch von Gewichtsinterventionsmaßnahmen ist ein wichtiger Faktor für das Scheitern gewichtsreduzierender Maßnahmen<sup>78</sup>. Hierbei wird in der Literatur eine große Varianz hinsichtlich der Abbruchrate bei Gewichtsinterventionsmaßnahmen beschrieben, welche von 10 % bis zu über 80 % reicht, abhängig von der Art und Gestaltung des Interventionsprogramms<sup>122</sup>. Die regelmäßige Teilnahme und schließlich die Vollendung einer Gewichtsintervention korrelieren positiv mit den Erfolgen, die durch eine Gewichtsabnahme erzielt werden können<sup>123, 124</sup>. So stellten Hadžiabdić und Kollegen eine starke Assoziation zwischen dem initialen Gewichtsverlust und einer erfolgreichen Teilnahme an einem Gewichtsinterventionsprogramm fest<sup>125</sup>. Interessanterweise profitieren Diabetespatienten mit einer Gewichtsreduktion von 10 % und mehr auch hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse<sup>126</sup>. Auch soziodemographische Faktoren, wie beispielsweise das weibliche Geschlecht oder ein verheirateter Familienstatus, konnten als positiv prädiktive Faktoren für eine erfolgreiche Gewichtsabnahme eruiert werden<sup>125</sup>. Demgegenüber stehen jedoch wiederum diverse Faktoren, die mit einem vorzeitigen Abbruch einer Gewichtsintervention assoziiert sind, wie beispielsweise ein höheres Ausmaß an Adipositas zu Beginn der Intervention oder ein niedrigerer Bildungsstand<sup>125</sup>. Neben diesen genannten soziodemographischen und klinischen Faktoren beeinflussen ferner auch psychologische und verhaltensbezogene Faktoren, welche die persönliche Motivation oder Erwartungen an eine Gewichtsabnahme umfassen, die Abbruchrate einer Gewichtsintervention<sup>127, 128</sup>.

Zusammenfassend haben Moroshko und Kollegen im Rahmen eines systematischen Reviews die Evidenz all dieser potentiellen demographischen, psychologischen und verhaltensbezogenen Faktoren hinsichtlich deren Einfluss auf die Abbruchrate einer Gewichtsintervention verdeutlicht <sup>122</sup>. Gleichzeitig machten die Autoren dabei jedoch auch auf die Tatsache aufmerksam, dass ein verlässliches und beständiges Set an Prädiktoren für den Erfolg oder Misserfolg einer Gewichtsintervention bislang noch nicht ausreichend identifiziert werden konnte. Als ursächlich für letzteres sahen die Autoren u.a. die Vielzahl untersuchter Faktoren, die geringe Anzahl an Studien, die die einzelnen Faktoren untersucht haben sowie die unterschiedlichen Methoden und sich widersprechenden Ergebnisse der einzelnen Studien.

In den von uns demonstrierten Daten betrug die Abbruchrate über den Studienverlauf rund 22 %. Da dies einen substanziellen Anteil an unseren Patienten darstellt, ergab sich für uns die Frage, inwieweit dies auch die von uns festgestellten Ergebnisse beeinflusst haben könnte. Im Rahmen der spezifisch durchgeführten Sensitivitätsanalyse stellte sich heraus, dass sich die 31 Studienabbrecher vor der Gewichtsabnahme hinsichtlich des BMI sowie des Taillenumfangs signifikant von den Studienteilnehmern unterschieden, die bis zum Zeitpunkt T18 sowohl an der Intervention als auch an der Nachbeobachtungsphase teilgenommen hatten. Das Ausmaß der Adipositas war bei den Studienabbrechern deutlich größer. Begleitende metabolische Störungen oder ein Bluthochdruck schienen jedoch keinen wesentlichen Einfluss gehabt zu haben. Ebenso wenig war der Erfolg der Gewichtsreduktion bezüglich der prozentualen Gewichtsabnahme und der Verbesserung kardiometabolischer Risikofaktoren unterschiedlich. Auch in Bezug auf die Geschlechterverteilung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, mit einem weiblichen Anteil von ca. 80 % in beiden Gruppen. Damit schien auch bei uns das initial höhere Ausmaß an Adipositas einen Prädiktor hinsichtlich eines Dropouts darzustellen. Es ist zu vermuten, dass ein höheres Ausgangsgewicht auch mit größeren Erwartungen hinsichtlich des erhofften Gewichtsverlustes einhergeht. Zwischen hohen Erwartungen an eine Gewichtsabnahme und einer wiederum erhöhten Abbruchrate bei Gewichtsinterventionen konnte in der Vergangenheit bereits ein Zusammenhang nachgewiesen werden <sup>78</sup>. Möglicherweise könnte eine durch die nicht erfüllten Erwartungen entstehende Frustration die weitere Teilnahme an der Gewichtsintervention negativ beeinflussen.

Darüber hinaus stellt auch das initiale Ausmaß des Gewichtsverlusts einen der stärksten Prädiktoren für eine erfolgreiche Teilnahme an einem Interventionsprogramm dar <sup>125</sup>. Die Studienteilnehmer in unserer Dropout-Gruppe waren auch nach Gewichtsabnahme noch stark adipös, sodass in unserer Studie das tatsächliche Ausmaß der Gewichtsreduktion scheinbar keinen wesentlichen Einfluss gehabt zu haben schien. Möglicherweise ist jedoch das individuelle Erfolgsempfinden, welches bei schwer adipösen Patienten durch die nach Gewichtsreduktion immer noch vorhandene, deutliche Adipositas möglicherweise etwas geringer ist, ein wesentlicher Faktor, der einen vorzeitigen Abbruch im Langzeitverlauf beeinflusst haben könnte. Diese Vermutungen sind jedoch rein spekulativ, da wir die Beweggründe der Studienabbrecher nicht erfasst haben. Ebenso wurden unsererseits, abgesehen von der Geschlechterverteilung, auch keine weiteren soziodemographischen Faktoren, wie beispielsweise Familienstand oder Ausbildungsniveau detailliert erfasst, welche ebenfalls Einflussfaktoren auf die Teilnahme an einer Gewichtsintervention darstellen <sup>125</sup>.

Zusammenfassend implizieren die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse jedoch, dass die über die Gewichtsreduktionsphase beobachteten, signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich zwischen metabolisch Gesunden und metabolisch Ungesunden nicht durch die Dropout-Studienteilnehmer beeinflusst zu sein schienen und sollten somit keinen wesentlichen Effekt auf die von uns gefundenen Ergebnisse eines unterschiedlichen Benefits durch gewichtsreduzierende Maßnahmen in Abhängigkeit des metabolischen Status gehabt haben.

#### **4.7 Schlussfolgerungen und Implikationen für den klinischen Alltag**

Die stetig wachsende Prävalenz von Übergewicht und Adipositas stellt aktuell eine der größten gesundheitlichen und ökonomischen Herausforderungen dar. Angesichts der weitreichenden gesundheitlichen Konsequenzen von Adipositas, im Sinne von metabolischen und kardiovaskulären Folgeerkrankungen, besteht dringender Handlungsbedarf. Konservative Gewichtsabnahmestrategien in Form einer multimodalen Lebensstilintervention zeigen nur moderate nachhaltige Erfolgsraten hinsichtlich des verlorenen Gewichts und der damit einhergehenden Verbesserung metabolischer und kardiovaskulärer Risikomarker, da sie auf Dauer nicht konsequent umgesetzt werden können. Zudem steigt die Prävalenz von Adipositas weiter an. Dies wirft die Frage auf, ob eventuell mehr individualisierte Konzepte sinnvoll sind und hierbei die Bemühungen gebündelt und auf bestimmte Adipositassubgruppen fokussiert werden sollten.

Bereits einige Studien haben die Effekte einer Gewichtsintervention im Kontext des jeweils zugrunde liegenden metabolischen Phänotyps analysiert <sup>61, 62, 63, 64, 104</sup>. In allen Studien konnte zusammenfassend ein tendenziell größerer Benefit hinsichtlich der Verbesserung kardiometabolischer Parameter durch eine Lebensstilintervention bei den Teilnehmern mit metabolisch ungesunder Adipositas gegenüber den Teilnehmern mit metabolisch gesunder Adipositas nachgewiesen werden. Auch in den von uns vorgestellten Daten wurde eine Studienpopulation aus 143 Übergewichtigen bis Adipösen anhand drei verschiedener Definitionen metabolischer Gesundheit in metabolisch gesunde (MHO) bzw. metabolisch ungesunde (MUHO) Adipöse unterteilt. Insbesondere über den unmittelbaren Zeitraum von 3 Monaten nach der Gewichtsabnahme konnten wir eine signifikant stärkere Verbesserung der untersuchten kardiovaskulären und metabolischen Risikoparameter in der Gruppe der metabolisch ungesunden Adipösen nachweisen. Hierbei schien die günstigste Definition diejenige anhand der Kriterien des metabolischen Syndroms zu sein. Darüber hinaus lieferte unsere Sensitivitätsanalyse zunächst keine Hinweise auf eine Beeinflussung unserer Ergebnisse durch die Studienabbrecher, auch wenn wir dies letztlich nicht vollkommen ausschließen können.

Die lange Follow-up-Phase der MAINTAIN-Studie ermöglichte uns auch den langfristigen Vergleich der Effekte durch die Gewichtsreduktion zwischen metabolisch gesunden und metabolisch ungesunden Adipösen bis zu einem Zeitpunkt 18 Monate nach Beendigung der Gewichtsreduktionsphase. Insbesondere unser Langzeitvergleich ist als bedeutende Stärke dieser Arbeit hervorzuheben, da er zu diesem Thema die ersten Ergebnisse liefert. Hierbei ließ sich unter Nutzung der Einteilung nach dem HOMA-IR bzw. dem ISI noch ein signifikanter Effekt für die metabolisch Ungesunden bezüglich der Verbesserung ihrer Insulinsensitivität nachweisen, jedoch könnte die geringe Praktikabilität des ISI dessen Nutzen deutlich einschränken. Ferner verwendeten wir bei der Gruppeneinteilung nach dem HOMA-IR bzw. dem ISI nur die 50. Perzentile als Cut-off-Wert zur Differenzierung metabolisch gesunder und metabolisch ungesunder Adipöser. Alternativ scheint, wie oben erwähnt, auch die Nutzung des obersten bzw. untersten Quartils ein gängiges Verfahren zur Stratifizierung metabolisch Gesunder und metabolisch Ungesunder zu sein. Hierdurch hätten sich kleinere Fallzahlen in den jeweiligen Gruppen ergeben, welche wiederum die Ergebnisse in eine andere Richtung hätten lenken können. Letztlich ist auch anzumerken, dass insbesondere in den Gruppeneinteilungen nach dem HOMA-

IR bzw. dem ISI der BMI der metabolisch Ungesunden vor der Gewichtsabnahme signifikant höher war als der BMI der metabolisch Gesunden, was unter Umständen ebenfalls einen Effekt auf die Ergebnisse ausgeübt haben könnte. Ein weiterer limitierender Faktor dieser Arbeit ist, dass die hier untersuchte Studienkohorte immer noch eine kleine Fallzahl darstellt, insbesondere auch unter Berücksichtigung der einleitend erwähnten, hohen Prävalenz adipöser Patienten und Patientinnen. Auch wenn unsere Analysen erste Ergebnisse zu den Langzeiteffekten durch Gewichtsabnahme im Vergleich zwischen metabolisch gesunder und metabolisch krankhafter Adipositas bereitstellen, haben auch wir nur Daten bis zu einem Zeitpunkt 18 Monate nach der Intervention ausgewertet. Um die langfristigen Effekte und die Unterschiede zwischen verschiedenen Adipositassubgruppen infolge einer Gewichtsabnahme zukünftig noch besser charakterisieren zu können, erscheinen noch längere Nachbeobachtungsphasen sinnvoll. Folglich gilt es, weitere Strategien zu entwickeln, die es ermöglichen, Patienten mit einem potentiell zu erwartenden Langzeiterfolg durch Gewichtsreduktion möglichst früh zu identifizieren, da letztlich insbesondere die langfristigen Veränderungen auch hilfreich bei der Beurteilung des kardiovaskulären Gesamtrisikos sein können.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass das Konzept der metabolisch gesunden Adipositas einen aussichtsreichen Ansatz für die verbesserte Selektion derjenigen Patienten, die bestmöglich von einer Gewichtsreduktion profitieren können, darstellt. Die Anwendung dieses Konzeptes, gemeinsam mit der Entwicklung weiterer Strategien, die insbesondere auch Risikogruppen mit zu erwartendem, hohem Langzeiterfolg identifizieren können, bietet eine Möglichkeit, den gesundheitlichen und ökonomischen Herausforderungen der Adipositas und ihrer Folgeerkrankungen zukünftig zu begegnen.

## 5 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673-89.
- <sup>2</sup> Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V., Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. AWMF-Register Nr. 050/001. Version 2.0 April 2014.
- <sup>3</sup> WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii:1-253.
- <sup>4</sup> Campfield LA, Smith FJ. The pathogenesis of obesity. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 1999;13(1):13-30.
- <sup>5</sup> Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000;404(6778):635-43.
- <sup>6</sup> Stevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, Bahalim AN, McIntire RK, Gutierrez HR, Cowan M, Paciorek CJ, Farzadfar F, Riley L, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr*. 2012;10(1):22.
- <sup>7</sup> Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431-7.
- <sup>8</sup> Roth J, Qiang X, Marbán SL, Redelt H, Lowell BC. The obesity pandemic: where have we been and where are we going? *Obes Res*. 2004;12 Suppl 2:88-101.
- <sup>9</sup> Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011;378(9793):804-14.
- <sup>10</sup> Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD 3rd, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipshultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J,

Malekzadeh R, Mallinger L, Marcenes W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Micha R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA 3rd, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfues EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stöckl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazroa MA, Memish ZA. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.

<sup>11</sup> Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):786-94.

<sup>12</sup> Statistisches Bundesamt: Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung. 2011.

<sup>13</sup> Effertz T, Engel S, Verheyen F, Linder R. The costs and consequences of obesity in Germany: a new approach from a prevalence and life-cycle perspective. *Eur J Health Econ*. 2016;17(9):1141-1158.

<sup>14</sup> <https://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=42>.

<sup>15</sup> Knoll KP, Hauner H. Kosten der Adipositas in der Bundesrepublik Deutschland. *Adipositas - Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie*. 2008;02(04):204-210.

<sup>16</sup> van Duijvenbode DC, Hoozemans MJ, van Poppel MN, Proper KI. The relationship between overweight and obesity, and sick leave: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(8):807-16.

<sup>17</sup> World Health Association – Joint WHO/FAO Expert Consultant on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. 28 January-1 February 2002. Technical Report Series 916. WHO, Geneva, Switzerland.

<sup>18</sup> Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197-209.

<sup>19</sup> Schulte H, Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Münster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis*. 1999;144(1):199-209.

- <sup>20</sup> Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev.* 2006;58(3):342-74.
- <sup>21</sup> Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
- <sup>22</sup> Kanchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(5):305-13.
- <sup>23</sup> Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(8):579-91.
- <sup>24</sup> Kubo A, Corley DA. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(5):872-8.
- <sup>25</sup> Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolaheer F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2007;43(4):690-709.
- <sup>26</sup> Larsson U, Karlsson J, Sullivan M. Impact of overweight and obesity on health-related quality of life--a Swedish population study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(3):417-24.
- <sup>27</sup> de Zwaan M, Petersen I, Kaerber M, Burgmer R, Nolting B, Legenbauer T, Benecke A, Herpertz S. Obesity and quality of life: a controlled study of normal-weight and obese individuals. *Psychosomatics.* 2009;50(5):474-82.
- <sup>28</sup> Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Are there specific treatments for the metabolic syndrome? *Am J Clin Nutr.* 2008;87(1):8-11.
- <sup>29</sup> Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, Ahlin S, Anveden Å, Bengtsson C, Bergmark G, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Karlsson J, Lindroos AK, Lönroth H, Narbro K, Näslund I, Olbers T, Svensson PA, Carlsson LM. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA.* 2012;307:56–65.
- <sup>30</sup> Stefan N, Häring HU, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: the low-hanging fruit in obesity treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(3):249-258.
- <sup>31</sup> Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, McManus K, Champagne CM, Bishop LM, Laranjo N, Leboff MS, Rood JC, de Jonge L, Greenway FL, Loria CM, Obarzanek E, Williamson DA. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med.* 2009;360(9):859-73.

- <sup>32</sup> Pfeiffer AF, Nitschmann S. Long-term effectiveness of different dietary strategies. Comparison of different compositions of fat, protein and carbohydrates. *Internist (Berl)*. 2009;50(10):1290.
- <sup>33</sup> Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(7):461-70.
- <sup>34</sup> Lafontan M, Viguerie N. Role of adipokines in the control of energy metabolism: focus on adiponectin. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6(6):580-5.
- <sup>35</sup> Della-Fera MA, Qian H, Baile CA. Adipocyte apoptosis in the regulation of body fat mass by leptin. *Diabetes Obes Metab*. 2001;3(5):299-310.
- <sup>36</sup> German JP, Thaler JP, Wisse BE, Oh-I S, Sarruf DA, Matsen ME, Fischer JD, Taborsky GJ Jr, Schwartz MW, Morton GJ. Leptin activates a novel CNS mechanism for insulin-independent normalization of severe diabetic hyperglycemia. *Endocrinology*. 2011;152(2):394-404.
- <sup>37</sup> Rostás I, Pótó L, Mátrai P, Hegyi P, Tenk J, Garami A, Illés A, Solymár M, Pétervári E, Szűcs Á, Párniczky A, Pécsi D, Rumbus Z, Zsiborás C, Füredi N, Balaskó M. In middle-aged and old obese patients, training intervention reduces leptin level: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182801.
- <sup>38</sup> Dyck DJ. Leptin sensitivity in skeletal muscle is modulated by diet and exercise. *Exerc Sport Sci Rev*. 2005;33(4):189-94.
- <sup>39</sup> Ma W, Huang T, Zheng Y, Wang M, Bray GA, Sacks FM, Qi L. Weight-Loss Diets, Adiponectin, and Changes in Cardiometabolic Risk in the 2-Year POUNDS Lost Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2415-22.
- <sup>40</sup> Jacobsson B, Smith U. Effect of cell size on lipolysis and antilipolytic action of insulin in human fat cells. *J Lipid Res*. 1972;13(5):651-6.
- <sup>41</sup> Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):1023-33.
- <sup>42</sup> Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(2):141-50.
- <sup>43</sup> Klötting N, Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014;15(4):277-87.
- <sup>44</sup> Rachek LI. Free fatty acids and skeletal muscle insulin resistance. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014;121:267-92.
- <sup>45</sup> Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(2):152-62.

- <sup>46</sup> Blüher M. Are there still healthy obese patients? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;(5):341-6.
- <sup>47</sup> McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in obese individuals: effect of differences in insulin sensitivity. *Arch Intern Med.* 2007;167(7):642-8.
- <sup>48</sup> Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, Balletshofer B, Machicao F, Fritsche A, Häring HU. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1609-16.
- <sup>49</sup> Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009; 117(6):241-50.
- <sup>50</sup> Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ.* 2001;322(7288):716-20.
- <sup>51</sup> Kissebah AH, Freedman DS, Peiris AN. Health risks of obesity. *Med Clin North Am.* 1989;73(1):111-38.
- <sup>52</sup> Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006;444(7121):840-6.
- <sup>53</sup> Byrne CD, Targher G. Ectopic fat, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease: implications for cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(6):1155-61.
- <sup>54</sup> Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(9):956-66.
- <sup>55</sup> Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014; 43(1):1-23.
- <sup>56</sup> Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
- <sup>57</sup> Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53.
- <sup>58</sup> National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel

III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.

<sup>59</sup> Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006; 23(5):469-80.

<sup>60</sup> Kantartzis K, Machann J, Schick F, Rittig K, Machicao F, Fritsche A, Häring HU, Stefan N. Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malignant obesity. *Diabetologia*. 2011;54(4):864-8.

<sup>61</sup> Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia*. 2008;51(9):1752-4.

<sup>62</sup> Shin MJ, Hyun YJ, Kim OY, Kim JY, Jang Y, Lee JH. Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(10): 1529-34.

<sup>63</sup> Janiszewski PM, Ross R. Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1957-9.

<sup>64</sup> Ruiz JR, Ortega FB, Labayen I. A Weight Loss Diet Intervention Has a Similar Beneficial Effect on Both Metabolically Abnormal Obese and Metabolically Healthy but Obese Premenopausal Women. *Ann Nutr Metab*. 2013;62(3):223-30.

<sup>65</sup> Dalzell C, Nigam A, Juneau M, Guilbeault V, Latour E, Mauriège P, Gayda M. Intensive lifestyle intervention improves cardiometabolic and exercise parameters in metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese individuals. *Can J Cardiol*. 2014;30(4):434-40.

<sup>66</sup> Blüher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(1):38-43.

<sup>67</sup> Phillips CM. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(3):219-27.

<sup>68</sup> Blüher M. Are metabolically healthy obese individuals really healthy? *Eur J Endocrinol*. 2014;171(6):209-19.

<sup>69</sup> De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):214-23.

<sup>70</sup> Mai K, Brachs M, Leupelt V, Jumpertz-von Schwartzberg R, Maurer L, Grüters-Kieslich A, Ernert A, Bobbert T, Krude H, Spranger J. Effects of a combined dietary, exercise and behavioral intervention and sympathetic system on body weight maintenance after intended weight loss: Results of a randomized controlled trial. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2018;83:60–67.

- <sup>71</sup> DGE-Position. Richtwerte für die Energiezufuhr aus Kohlenhydraten und Fett. Bonn, 01/2011.
- <sup>72</sup> Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation*. 2008;117:1658–1667.
- <sup>73</sup> Li C, Engström G, Hedblad B, Calling S, Berglund G, Janzon L. Sex differences in the relationships between BMI, WHR and incidence of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(12):1775–1781.
- <sup>74</sup> Kerner W, Brückel J, Böhm BO. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Leitlinie DDG – Aktualisierung der 1. Auflage vom Juli 2001, 10/2004.
- <sup>75</sup> Straczkowski M, Stepień A, Kowalska I, Kinalska I. Comparison of simple indices of insulin sensitivity using the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique. *Med Sci Monit*. 2004;10(8):CR480-484.
- <sup>76</sup> Mitrakou A, Vuorinen-Markkola H, Raptis G, Toft I, Mokan M, Strumph P, Pimenta W, Veneman T, Jenssen T, Bolli G, et al. Simultaneous assessment of insulin secretion and insulin sensitivity using a hyperglycemia clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75(2):379-82.
- <sup>77</sup> The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome, IDF 2006.
- <sup>78</sup> Dalle Grave R, Calugi S, Molinari E, Petroni ML, Bondi M, Compare A, Marchesini G; QUOVADIS Study Group. Weight loss expectations in obese patients and treatment attrition: an observational multicenter study. *Obes Res*. 2005;13(11):1961-9.
- <sup>79</sup> World Health Organization (WHO): Noncommunicable diseases. Factsheet 2015. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/).
- <sup>80</sup> Durward CM, Hartman TJ, Nickols-Richardson SM. All-cause mortality risk of metabolically healthy obese individuals in NHANES III. *J Obes*. 2012;460321.
- <sup>81</sup> Kuk JL, Ardern CI. Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care*. 2009;32(12):2297-9.
- <sup>82</sup> Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64(10):1043-51.
- <sup>83</sup> Rey-López JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev*. 2014;15(10):781-90.
- <sup>84</sup> McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Goulding A, Chisholm A, Wilson N, Story G, McLay RT, Harper MJ, Jones IE. Intensive lifestyle changes are necessary to improve insulin sensitivity: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2002;25(3):445-52.

- <sup>85</sup> Muscelli E, Camastra S, Catalano C, Galvan AQ, Ciociaro D, Baldi S, Ferrannini E. Metabolic and cardiovascular assessment in moderate obesity: effect of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(9):2937-43.
- <sup>86</sup> Bradshaw PT, Stevens J. Invited commentary: limitations and usefulness of the metabolically healthy obesity phenotype. *Am J Epidemiol.* 2015;182(9):742-4.
- <sup>87</sup> Phillips CM. Metabolically Healthy Obesity: Personalised and Public Health Implications. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(4):189-191.
- <sup>88</sup> Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1343-50.
- <sup>89</sup> Rejeski WJ, Ip EH, Bertoni AG, Bray GA, Evans G, Gregg EW, Zhang Q; Look AHEAD Research Group. Lifestyle change and mobility in obese adults with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(13):1209-17.
- <sup>90</sup> The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med.* 1997;157(6):657-67.
- <sup>91</sup> Pekkarinen T, Kaukua J, Mustajoki P. Long-term weight maintenance after a 17-week weight loss intervention with or without a one-year maintenance program: a randomized controlled trial. *J Obes.* 2015;651460.
- <sup>92</sup> Handjieva-Darlenska T, Handjiev S, Larsen TM, van Baak MA, Jebb S, Papadaki A, Pfeiffer AF, Martinez JA, Kunesova M, Holst C, Saris WH, Astrup A. Initial weight loss on an 800-kcal diet as a predictor of weight loss success after 8 weeks: the Diogenes study. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(9):994-9.
- <sup>93</sup> Thamer C, Machann J, Stefan N, Haap M, Schäfer S, Brenner S, Kantartzis K, Claussen C, Schick F, Haring H, Fritsche A. High visceral fat mass and high liver fat are associated with resistance to lifestyle intervention. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(2):531-8.
- <sup>94</sup> Heinrich PC, Müller M, Graeve L. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie.* Springer Berlin Heidelberg. 2014;9. Auflage:448.
- <sup>95</sup> Kontush A. HDL-mediated mechanisms of protection in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2014;103(3):341-9.
- <sup>96</sup> Larsen TM, Dalskov S, van Baak M, Jebb S, Kafatos A, Pfeiffer A, Martinez JA, Handjieva-Darlenska T, Kunesová M, Holst C, Saris WH, Astrup A. The Diet, Obesity and Genes (Diogenes) Dietary Study in eight European countries - a comprehensive design for long-term intervention. *Obes Rev.* 2010;11(1):76-91.

- <sup>97</sup> van Baak MA, Larsen TM, Jebb SA, Martinez A, Saris WHM, Handjieva-Darlenska T, Kafatos A, Pfeiffer AFH, Kunešová M, Astrup A. Dietary Intake of Protein from Different Sources and Weight Regain, Changes in Body Composition and Cardiometabolic Risk Factors after Weight Loss: The DIOGenes Study. *Nutrients*. 2017;9(12):pii:E1326.
- <sup>98</sup> Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
- <sup>99</sup> Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Sims EA, Poehlman ET. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(3):1020-5.
- <sup>100</sup> Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
- <sup>101</sup> Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, D'Agostino RB. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2906-12.
- <sup>102</sup> Ogorodnikova AD, Kim M, McGinn AP, Muntner P, Khan U, Wildman RP. Incident cardiovascular disease events in metabolically benign obese individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(3):651-9.
- <sup>103</sup> Arnlöv J, Ingelsson E, Sundström J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation*. 2010;121(2):230-6.
- <sup>104</sup> Kreider RB, Rasmussen C, Kerksick CM, Wilborn C, Taylor L 4th, Campbell B, Magrans-Courtney T, Fogt D, Ferreira M, Li R, Galbreath M, Iosia M, Cooke M, Serra M, Gutierrez J, Byrd M, Kresta JY, Simbo S, Oliver J, Greenwood M. A carbohydrate-restricted diet during resistance training promotes more favorable changes in body composition and markers of health in obese women with and without insulin resistance. *Phys Sportsmed*. 2011;39(2):27-40.
- <sup>105</sup> Ryan AS, Ge S, Blumenthal JB, Serra MC, Prior SJ, Goldberg AP. Aerobic exercise and weight loss reduce vascular markers of inflammation and improve insulin sensitivity in obese women. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(4):607-14.
- <sup>106</sup> Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Sims EA, Poehlman ET. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(3):1020-5.

- <sup>107</sup> Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, Stumvoll M, Blüher M. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299(3):506-15.
- <sup>108</sup> Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4145-50.
- <sup>109</sup> Pagoto SL, Schneider KL, Oleski JL, Luciani JM, Bodenlos JS, Whited MC. Male inclusion in randomized controlled trials of lifestyle weight loss interventions. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(6):1234-9.
- <sup>110</sup> Bhogal MS, Langford R. Gender differences in weight loss; evidence from a NHS weight management service. *Public Health.* 2014;128(9):811-3.
- <sup>111</sup> Robertson C, Avenell A, Stewart F, Archibald D, Douglas F, Hoddinott P, van Teijlingen E, Boyers D. Clinical Effectiveness of Weight Loss and Weight Maintenance Interventions for Men: A Systematic Review of Men-Only Randomized Controlled Trials (The ROMEO Project). *Am J Mens Health.* 2017;11(4):1096-1123.
- <sup>112</sup> Coles LT, Fletcher EA, Galbraith CE, Clifton PM. Patient freedom to choose a weight loss diet in the treatment of overweight and obesity: a randomized dietary intervention in type 2 diabetes and pre-diabetes. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2014;11:64.
- <sup>113</sup> Williams RL, Wood LG, Collins CE, Callister R. Effectiveness of weight loss interventions--is there a difference between men and women: a systematic review. *Obes Rev.* 2015;16(2):171-86.
- <sup>114</sup> Wu BN, O'Sullivan AJ. Sex differences in energy metabolism need to be considered with lifestyle modifications in humans. *J Nutr Metab.* 2011;391809.
- <sup>115</sup> Farnsworth E, Luscombe ND, Noakes M, Wittert G, Argyiou E, Clifton PM. Effect of a high-protein, energy-restricted diet on body composition, glycemic control, and lipid concentrations in overweight and obese hyperinsulinemic men and women. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(1):31-9.
- <sup>116</sup> Evans EM, Mojtahedi MC, Thorpe MP, Valentine RJ, Kris-Etherton PM, Layman DK. Effects of protein intake and gender on body composition changes: a randomized clinical weight loss trial. *Nutr Metab.* 2012;9(1):55.
- <sup>117</sup> Luscombe-Marsh ND, Noakes M, Wittert GA, Keogh JB, Foster P, Clifton PM. Carbohydrate-restricted diets high in either monounsaturated fat or protein are equally effective at promoting fat loss and improving blood lipids. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(4):762-72.
- <sup>118</sup> Wirth A, Steinmetz B. Gender differences in changes in subcutaneous and intra-abdominal fat during weight reduction: an ultrasound study. *Obes Res.* 1998;6(6):393-9.

- <sup>119</sup> Gasteyger C, Larsen TM, Vercruyssen F, Pedersen D, Toubro S, Astrup A. Visceral fat loss induced by a low-calorie diet: a direct comparison between women and men. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(6):596-602.
- <sup>120</sup> Borel AL, Nazare JA, Baillot A, Alm eras N, Tremblay A, Bergeron J, Poirier P, Despr es JP. Cardiometabolic risk improvement in response to a 3-yr lifestyle modification program in men: contribution of improved cardiorespiratory fitness vs. weight loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2017;312(4):E273-E281.
- <sup>121</sup> Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett.* 2006;580(12):2917-21.
- <sup>122</sup> Moroshko I, Brennan L, O'Brien P. Predictors of dropout in weight loss interventions: a systematic review of the literature. *Obes Rev.* 2011;12(11):912-34.
- <sup>123</sup> Carels RA, Cacciapaglia HM, Douglass OM, Rydin S, O'Brien WH. The early identification of poor treatment outcome in a women's weight loss program. *Eat Behav.* 2003;4(3):265-82.
- <sup>124</sup> Fabricatore AN, Wadden TA, Moore RH, Butryn ML, Heymsfield SB, Nguyen AM. Predictors of attrition and weight loss success: Results from a randomized controlled trial. *Behav Res Ther.* 2009;47(8):685-91.
- <sup>125</sup> Hadziabdić MO, Mucalo I, Hrabač P, Matić T, Rahelić D, Božikov V. Factors predictive of drop-out and weight loss success in weight management of obese patients. *J Hum Nutr Diet.* 2015;28 Suppl 2:24-32.
- <sup>126</sup> Look AHEAD Research Group, Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, Bloomquist P, Bray GA, Clark JM, Coday M, Curtis JM, Egan C, Evans M, Foreyt J, Foster G, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jeffery RW, Johnson KC, Kitabchi AE, Knowler WC, Kriska A, Lang W, Lewis CE, Montez MG, Nathan DM, Neiberg RH, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Redmon B, Regensteiner J, Rejeski J, Ribisl PM, Safford M, Stewart K, Trencle D, Wadden TA, Wing RR, Yanovski SZ. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(11):913-921.
- <sup>127</sup> Lantz H, Peltonen M, Agren L, Torgerson JS. A dietary and behavioural programme for the treatment of obesity. A 4-year clinical trial and a long-term posttreatment follow-up. *J Intern Med.* 2003;254(3):272-9.
- <sup>128</sup> Fowler JL, Follick MJ, Abrams DB, Rickard-Figueroa K. Participant characteristics as predictors of attrition in worksite weight loss. *Addict Behav.* 1985;10(4):445-8.

## 6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Gawron, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Unterschiedliche Effekte einer Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten mit und ohne metabolische Störungen, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **7 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## **8 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Knut Mai: In erster Linie für die gute Organisation der Zusammenarbeit und die Überlassung des Promotionsthemas, aber auch für die freundliche, stets geduldige und motivierende Art. Zu jedem Zeitpunkt stand Er als ein sehr erfahrener und überaus zuverlässiger Ansprechpartner an meiner Seite.

Ein herzlicher Dank geht außerdem an Herrn Prof. Dr. med. Joachim Spranger sowie an die gesamte Clinical Research Unit der Klinik für Endokrinologie, Stoffwechsel- und Ernährungsmedizin der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin für die Bereitstellung der umfangreichen Daten im Rahmen der MAINTAIN-Studie. Den zahlreichen Helfern und Organisatoren der MAINTAIN-Studie sowie natürlich den einzigartigen Probanden und Probandinnen selbst gebührt ebenso mein herzlicher Dank.

Mein innigster Dank gilt meinen Eltern, meiner Schwester sowie weiteren Familienangehörigen und Freunden, ohne deren emotionalen Rückhalt und nötigen Ausgleich diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ihnen soll diese Arbeit gewidmet sein.