

H. Völler
K. J. G. Schmailzl
B. Bjarnason-Wehrens

Adipositas und Herz- und Kreislauferkrankungen

Grundlagen und therapeutische Konsequenzen

Obesity and cardiovascular diseases – theoretical background and therapeutic consequences

■ **Summary** In the normal population, the prevalence of obesity is almost 20%. It is a condition influenced by genetic factors, so that individual behavior cannot be re-

garded as its sole cause. The amount of food is essentially determined by the hormone leptin, the feedback regulation of which can be disturbed by a modification of the molecule or a mutation of the receptor. A further important determinant is energy consumption, which is subject to large individual variations, which partly result from thermogenesis. With regard to the fat distribution, it is concentrated on the trunk in the android form as compared to the hips in the gynecoid form. The android form is subject to a higher incidence of cardiovascular morbidity and mortality. The indirect determination of body fat by measuring the body mass index (weight [kg]/body weight [m²]) is hence less reliable than measuring the waist (women >80 cm, men >94 cm).

The effects of generalized obesity on cardiovascular function are chiefly an increase of blood volume and an eccentric left ventricular hypertrophy. This first of all results in diastolic dysfunction, which can give rise to a disturbance of systolic function in left ventricular dilatation. Concentric hypertrophy develops in the presence of arterial hypertension. This is twice as frequent in obese patients than in the normal population, which is due to increased activity of the sympathetic ner-

vous system and stimulation of the renin-angiotensin system. A disturbance of lipid metabolism is observed four to six times more frequently. The qualitative change in LDL fraction with a raised concentration of low density LDL particles appears to be of crucial importance. With increasing fat mass, the sensitivity to insulin is lowered, so that in obesity the risk of developing diabetes mellitus type 2 is tripled.

Since there has been a dramatic increase in the numbers of overweight children and adolescents (from 10.5% to 15.5% within the past five years), prevention programs should be started in good time. A reduction in calorie intake and an altered dietary composition (55% complex carbohydrates, 30% fat and 15% to 20% protein) on the one hand, and increased physical activity on the other hand continue to be the central components. The latter is especially effective when it regularly gives rise to an increased turnover of fatty acids as a result of an increased energy metabolism at moderate intensity. This leads to adaptation, i.e. an increase in the activity of lipoprotein lipase.

If prevention programs and/or changes in lifestyle do not give rise to the desired weight reduction, medication is indicated in some adults. Sibutramine (Reductil®)

Eingegangen: 6. Oktober 2003
Akzeptiert: 6. Januar 2004

Prof. Dr. Heinz Völler (✉)
Klinik am See
Fachklinik für kardiovaskuläre
Erkrankungen
Kardiologie
Seebad 84
15562 Rüdersdorf/Berlin, Germany
Tel.: +49 (0) / 3 36 38-6 23
Fax: +49 (0) / 3 36 38-78-6 24
E-Mail: heinz.voeller@klinikamsee.com

K. J. G. Schmailzl
Ruppiner Kliniken
Innere Medizin
Fehrbelliner Straße 38
16816 Neuruppin, Germany

B. Bjarnason-Wehrens
Deutsche Sporthochschule Köln
Institut für Kreislaufforschung
und Sportmedizin
Carl-Diem-Weg 6
50933 Köln, Germany

and orlistate (Xenical®) lead to an additional weight loss of up to 10%. However, consistent treatment of any cardiovascular risk factors present is more important. Treatment of arterial hypertension is of greatest prognostic significance, especially in concomitant diabetes mellitus. In individual cases and after thorough discussion of indication surgical options should be considered.

■ **Key words** Obesity – medical genetics – cardiovascular risk factors – nutrition – physical activity

■ **Zusammenfassung** Adipositas mit einer Prävalenz von nahezu 20% in der Normalbevölkerung ist ein von genetischen Faktoren beeinflusstes Syndrom, so dass als Ursache nicht ausschließlich eine individuelle Verhaltensvariante als Erklärung dienen sollte. Die Nahrungsaufnahme wird wesentlich durch das Hormon Leptin bestimmt, dessen Regelkreislauf durch Mutation am Molekül oder Rezeptor gestört sein kann. Eine weitere wichtige Determinante ist der Energieverbrauch, der unter anderem auch durch die Thermogenese großen individuellen Schwankungen unterworfen ist. Bezüglich der Fettverteilung ist die stammbetonte, androide im Vergleich zur hüftbetonten, gynoiden Form mit einer höheren Inzidenz kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität behaftet. Daher ist die indirekte Bestimmung des Kör-

perettes durch Erhebung des Body-Mass-Index (Gewicht [kg]/Körpergewicht [m²]) weniger aussagekräftig als die Erfassung des Taillenumfanges (Frauen > 80 cm, Männer > 94 cm).

Die kardiale Manifestation äußert sich bei der generalisierten Adipositas vorwiegend durch Zunahme des Blutvolumens und einer exzentrischen Hypertrophie der linksventrikulären Muskulatur. Es resultiert zunächst eine diastolische Dysfunktion, die bei linksventrikulärer Dilatation in eine systolische Pumpfunktionsstörung münden kann. Eine konzentrische Hypertrophie entwickelt sich bei gleichzeitig bestehender arterieller Hypertonie, die bei Adipositas im Vergleich zur Normalbevölkerung doppelt so häufig besteht und durch eine Steigerung der Sympathikus-Aktivität sowie Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems bedingt ist. Eine Störung des Lipidstoffwechsels wird vier- bis sechsmal häufiger beobachtet, wobei die qualitative Veränderung der LDL-Fraktion mit erhöhter Konzentration von small-dense-LDL-Partikeln eine entscheidende Bedeutung zu haben scheint. Bei zunehmender Fettmasse ist die Sensibilität auf Insulin erniedrigt, so dass bei Adipositas das Risiko einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln, dreifach erhöht ist.

Da auch bei Kindern und Jugendlichen eine eindrucksvolle Zunahme Übergewichtiger (von 10,5% auf 15,5% im Abstand von 5 Jahren) zu verzeichnen ist, soll-

ten Präventionsprogramme frühzeitig einsetzen. Hierbei sind eine verminderte Kalorienzufuhr bei veränderter Nahrungszusammensetzung (55% komplexe Kohlenhydrate, 30% Fett sowie 15–20% Eiweiße) auf der einen und erhöhte körperliche Aktivität auf der anderen Seite weiterhin die zentralen Bausteine. Letztere ist besonders effektiv, wenn sie als vermehrter Energieumsatz bei moderater Intensität regelmäßig einen erhöhten Umsatz von Fettsäuren erfordert und zur Anpassung, d. h. Aktivitätssteigerung der Lipoprotein-Lipase führt.

Führen Präventionsprogramme und/oder Lebensstiländerungen nicht zur gewünschten Gewichtsreduktion, ist bei Erwachsenen im Einzelfall eine medikamentöse Therapie indiziert. Sibutramin (Reductil®) und Orlistat (Xenical®) führen zu einem zusätzlichen Gewichtsverlust bis zu 10%. Wichtiger ist jedoch die konsequente Therapie bestehender kardiovaskulärer Risikofaktoren, wobei die Behandlung der arteriellen Hypertonie insbesondere im Zusammenhang mit einem gleichzeitig bestehenden Diabetes mellitus prognostisch die größte Bedeutung hat. In extremen Fällen und sorgfältiger Indikationstellung sollten auch Verfahren der Adipositaschirurgie erwogen werden.

■ **Schlüsselwörter** Adipositas – Genetik – Kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ernährung – Bewegung

Einleitung

Die letzten 20 Jahre sind weltweit von einer beängstigenden Zunahme der Adipositas gekennzeichnet. Diese Entwicklung konnte durch neue Präventionsprogramme und Therapiekonzepte nicht wesentlich verzögert werden, so dass der Großteil der Ärzteschaft, Gesundheitsorganisationen sowie Kostenträger Zweifel am Behandlungserfolg hegen. Diese

Skepsis basiert zum großen Teil auf der unzureichenden Mitarbeit von Patienten. Zudem fehlt auf Seiten der Ärzte das Wissen und die Fähigkeit, Patienten zu Verhaltensänderungen zu informieren und zu motivieren. Obgleich Übergewicht und Adipositas bevölkerungsbasierte Konzepte erfordern, sollten Ärzte insbesondere aufgrund der häufig existierenden kardiovaskulären Begleiterkrankungen eine effektive und individuelle Betreuung anstreben.

Definition/Epidemiologie

Nach derzeitigen Erkenntnissen ist Adipositas ein von genetischen Faktoren beeinflusstes Syndrom, welches durch die Aufnahme zu großer Mengen fettreicher Nahrung bei mangelnder körperlicher Aktivität gekennzeichnet ist. Sie ist durch die indirekte Bestimmung des Körperfettes, den Body-Mass-Index (Gewicht [kg]/Körpergröße [m²]) definiert und wird gemäß der WHO sowie der Deutschen Adipositas-Gesellschaft in die der Tabelle 1 zu entnehmenden Stadien eingeteilt [15, 87]. Der Körperfettanteil charakterisiert jedoch die Gewichtsentwicklung gar nicht und die Fettverteilung nur unzureichend. Letzteres ist jedoch von nicht unerheblicher Bedeutung, da die Inzidenz von koronarer Herzkrankung, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und apoplektischem Insult bei stammbetonter, androider höher als bei hüftbetonter, gynoider Fettverteilung ist. Deshalb empfehlen Leitlinien die Bestimmung des Taillenumfanges, da dieser eng mit dem viszeralen Fett und indirekt mit der zentralen Adipositas korreliert. Ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko besteht bei Frauen mit einem Taillenumfang von >80 cm und bei Männern von >94 cm [9, 44, 84].

Die Zahl übergewichtiger Menschen nimmt ständig zu und wird von einer Prävalenz des metabolischen Syndroms von nahezu 25% der Einwohner Nordamerikas begleitet [23, 62]. Einen BMI >30 kg/m² hat dabei bereits jeder Fünfte [55, 56]. Dieses geht mit paralleler Zunahme der Prävalenz (ca. 8%) des Diabetes mellitus einher [55, 56]. Da der Diabetes mellitus und andere Adipositas-assoziierte Erkrankungen (z.B. arterielle Hypertonie) durch eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gekennzeichnet sind, überrascht die bei einem BMI von 30 kg/m² doppelt so hohe Mortalitätsrate (Odds ratio) nach Daten einer Metaanalyse von 615 000 Personen nicht [31, 79]. Demzufolge ist nach Angaben der Framingham-Studie die Lebenserwartung eines 40-jährigen adipösen Menschen für Frauen um 7,1 Jahre sowie für Männer um 5,8 Jahre verkürzt [63]. Da die Kom-

ponenten des metabolischen Syndroms und insbesondere des Diabetes mellitus unzureichend behandelt sind, ist zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse eine Thematisierung geboten.

Pathogenese/Genetik

Tierexperimentelle Studien legen eine genetische Ursache der Adipositas nahe. Diese Tatsache ist auf den Menschen nicht ohne weiteres übertragbar, da große Schwankungen in der Prävalenz durch sozioökonomische und/oder demographische Faktoren bedingt sind. Somit scheint der Phänotyp der genetisch determinierten Adipositas durch die Umgebung wie zum Beispiel kulturelle Faktoren bedingt zu sein [41]. Dieser wissenschaftlich begründete Ansatz lässt neben den bislang ausschließlich als Ursache in Frage kommenden Verhaltensvarianten auch eine biologische Komponente als Erklärung zu.

Die Nahrungsaufnahme wird neben der präresorptiven Sättigung (Geschmacks- und Geruchssignale, Magendehnung) insbesondere von Signalen der resorptiven Sättigung beeinflusst. Glucosespiegel, Insulin und Leptin haben dabei Einfluss auf die Stellgrößen der Glucostase- und Lipostaseregulation im Hypothalamus. Eine Schlüsselfunktion kommt dabei dem Hormon Leptin (griechisch: dünn) zu, dass als genetisches Produkt in Adipozyten gebildet wird.

Dabei reflektiert der Leptin-/Serontinspiegel die Körperfettmasse und wirkt als negativer Feedback-Mediator. Beispiel eines gestörten Regelkreislaufes ist die monogenetisch fettsüchtige Maus, bei der aufgrund einer Mutation im Leptin-Gen ein funktionsunfähiges Leptinmolekül gebildet wird [57, 89]. Auch kann durch eine Mutation der Leptin-Rezeptor verändert sein, so dass bei fehlender Bindungskapazität die Feedback-Hemmung der Nahrungsaufnahme ausbleibt [25, 52, 64]. Inwieweit diese tierexperimentellen Befunde auf den Menschen übertragen werden dürfen, ist noch Gegenstand der Diskussion.

Neben der Nahrungsaufnahme ist der Energieverbrauch eine wichtige Stellgröße in der Entwicklung der Adipositas. Es besteht auf der einen Seite ein obligatorischer Energiebedarf zur Erhaltung von Zell- und Organfunktion. Auf der anderen Seite ist der Energieverbrauch durch Thermogenese in Abhängigkeit von Temperatur, sympathischem Nervensystem und Nahrungszusammensetzung großen Schwankungen unterworfen. Unterschiede in der zugeführten Nahrung können z.B. zu Steigerungen des Energieumsatzes von 20–40% führen [72, 73]. Diese diätbedingte Thermogenese stellt bei zu großer Nahrungszufuhr einen Teilaspekt zur Verhinderung der Adi-

Tab. 1 Klassifikation der Adipositas

Klassifikation	BMI (kg/m ²)	Kardiovaskuläre Morbidität
Untergewicht	< 18,5	Gering (erhöhtes Risiko anderer Erkrankungen)
Normalgewicht	18,5–25	Normal
Übergewicht	25–30	Leicht erhöht
Adipositas Grad I	30–35	Mäßig erhöht
Adipositas Grad II	35–40	Stark erhöht
Adipositas Grad III	> 40	Sehr stark erhöht

positas dar, kann aber bei fehlender Anpassung durch genetische Veränderungen gestört sein [6, 45].

Die unterschiedliche Regulation des Energieverbrauchs kann auch durch individuelle Unterschiede in der Aktivität des sympathischen Nervensystems begründet sein, welches braunes Fettgewebe und Skelettmuskulatur als thermogenetische Ziele innerviert [42, 50, 77].

Beispiele sind in diesem Zusammenhang die Regulation bei Kälteexposition und die Non-Exercise-Activity-Thermogenesis (NEAT). NEAT entsteht durch die ständigen kleinen Muskelkontraktionen der Alltagsaktivität, welche z.B. für Muskelzittern, die Körperhaltung oder das Gestikulieren aufgewendet werden [45]. Diese individuellen Unterschiede der Aktivität des sympathischen Nervensystems könnten auch die Beobachtung einer Gewichtszunahme einiger Patienten unter der Therapie mit Betablockern erklären.

Pathophysiologie

Zunehmende Körpermasse ist in Abhängigkeit der Verteilung mit Veränderungen unterschiedlicher physiologischer Funktionen verbunden. Während die intraabdominelle Fettverteilung maßgeblich zur Entwicklung von arterieller Hypertonie, erhöhten Plasmainsulinkonzentrationen und Insulinresistenz, dem Diabetes mellitus sowie der Hyperlipoproteinämie – dem Vollbild des metabolischen Syndroms (vgl. Tab. 2) – beiträgt, führt die generalisierte Adipositas vorwiegend zur Zunahme des Blutvolumens und einer exzentrischen Hypertrophie der linksventrikulären Muskulatur.

Tab. 2 NCEP/ATP-III-Kriterien zur Identifikation des metabolischen Syndroms [19]

Abdominelle Adipositas (Taillenumfang)	
Männer	>102 cm
Frauen	> 88 cm
Triglyzeride	≥ 150 mg/dl
HDL-Cholesterin	
Männer	< 40 mg/dl
Frauen	< 50 mg/dl
Blutdruck	≥ 130/≥ 85 mmHg
Glucose	≥ 110 mg/dl

Ein metabolisches Syndrom liegt vor, wenn mindestens drei der Risikodeterminanten zutreffen

Kardiale Manifestation

Das bei Zunahme der Fettmenge aufgrund des erhöhten O₂-Verbrauchs gesteigerte cardiac output resultiert bei vergleichsweise unveränderter Herzfrequenz aus der Zunahme des Schlagvolumens [12]. Die hierzu notwendige gesteigerte diastolische Füllung des linken Ventrikels führt zu dessen Größenzunahme und gleichzeitig zur Zunahme des Wandstress [47]. Da die Linksherzdilatation von der Hypertrophie der Muskulatur begleitet wird, entsteht eine exzentrische Hypertrophie [43]. Diese mündet schließlich in einer systolischen Dysfunktion, wenn die Volumenlast nicht mehr kompensiert werden kann.

Ist bei Adipösen zusätzlich der periphere Widerstand erhöht, resultiert aus der Kombination von arterieller Hypertonie und Adipositas die konzentrische Hypertrophie [13]. Diese geht mit einer reduzierten Compliance einher und erlaubt trotz gesteigertem Füllungsvolumen keine kompensatorische Kammerfüllung mehr, so dass es zum klinischen Bild der diastolischen Herzinsuffizienz kommt [17]. Analog wirkt sich auch die gestörte Füllung bei Patienten mit Diabetes mellitus zusätzlich negativ auf das erforderliche vermehrte Schlagvolumen von Adipösen aus [49]. Unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung ist die diastolische Dysfunktion mit einer schlechten Prognose verbunden. Beispielhaft sei eine bevölkerungsbasierte Studie an 2042 Einwohnern genannt, in der eine moderate bis ausgeprägte diastolische Dysfunktion nach Adjustierung von Alter, Geschlecht und Ejektionsfraktion mit einem 10fach erhöhten Mortalitätsrisiko behaftet war [66].

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

■ Arterielle Hypertonie

Personen mit einem BMI > 30 kg/m² haben im Vergleich zu Normalgewichtigen ein zweifach erhöhtes Risiko, einen Hypertonus zu entwickeln [78]. In der Nurses Health Study, in der 82 473 Frauen über einen Zeitraum von 16 Jahren beobachtet wurden, war eine Zunahme des Body-Mass-Index um 1 kg/m² mit einer Zunahme des Hypertonierisikos um 12% assoziiert, so dass die arterielle Hypertonie mit bis zu 50% die häufigste Begleiterkrankung Adipöser darstellt [37, 86]. Ursache ist die bei erhöhtem Körpergewicht regelmäßig gesteigerte Sympathikus-Aktivität [28]. Die vermehrte Katecholamin-Freisetzung führt sowohl zur Steigerung der Herzfrequenz als auch zu einer Erhöhung des peripheren Widerstan-

des. Diese Steigerung der Sympathikus-Aktivität ist nach neuen Erkenntnissen direkte Folge der Freisetzung von Leptin aus dem Fettgewebe [53]. Darüber hinaus trägt die Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems infolge der Sympathikus-stimulierten Reninfreisetzung zur Volumenexpansion bei [80]. Ob die Hyperinsulinämie als Folge der bei Adipositas vorliegenden Insulinresistenz durch eine direkte Stimulation der tubulären Natriumresorption als auch indirekt über eine weitere Stimulation des Sympathikus zur Volumenretention und damit zur Entwicklung der Hypertonie beiträgt, ist Gegenstand der Diskussion [14].

■ Lipidstoffwechsel

Adipositas führt zur Hypertriglyceridämie und einer Erniedrigung des HDL-Cholesterins, welche bei einem BMI > 30 kg/m² vier- bis sechsmal häufiger beobachtet wird [2]. Auch das Gesamtcholesterin ist bei einem BMI > 30 kg/m² um ca. 30 mg/dl erhöht [15]. Entscheidender als die quantitative Zunahme des LDL-Cholesterins scheint jedoch eine qualitative Veränderung der LDL-Fraktion zu sein [36]. Dabei kommt es insbesondere zu erhöhter Konzentration von small-dense-LDL-Partikeln, die z. T. über die Aktivitäten der Schlüsselenzyme LPL (Lipoprotein-Lipase) und HL (hepatische Lipase) erklärt werden kann. Eine erhöhte Aktivität der LPL ist für die Delipidierung der zirkulierenden Lipoproteine verantwortlich und mit erniedrigten Triglyceriden und erhöhten HDL und HDL₂ Werten assoziiert. Dem gegenüber ist die HL für den Katabolismus der Lipoproteine verantwortlich. Eine erhöhte Aktivität der HL geht mit einem erhöhten HDL-Umsatz, das heißt mit erniedrigten HDL-Werten und einer beschleunigten Konversion von LDL, somit erhöhten LDL- und small-dense-LDL-Werten einher.

Diabetes mellitus Typ 2

Das Risiko einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln, ist bei Adipositas dreifach erhöht [78]. So sind 90% der Typ 2 Diabetiker zum Zeitpunkt der Diabetesmanifestation übergewichtig [9]. Infolge zunehmender Fettmasse ist die Sensitivität auf Insulin erniedrigt und somit die Glucosetoleranz gestört. Bei gesteigerter Lipolyse kommt es zur Freisetzung von freien Fettsäuren, die eine reduzierte Insulinaufnahme in der Leber bewirken [24]. Die daraufhin gesteigerte Gluconeogenese bewirkt bei erhöhter Glucoseproduktion eine systemische Hyperinsulinämie. Die eingetretene erniedrigte Insulinsensitivität der Mus-

kulatur führt bei reduzierter Glucoseaufnahme initial zur kompensatorischen Mehrproduktion von Insulin in den Betazellen des Pankreas [40]. Kann diese kompensatorische Anforderung an die Insulinproduktion der pankreatischen Betazellen nicht mehr aufrecht erhalten werden, entsteht bei konsekutiver Hyperglykämie der Typ 2 Diabetes [41].

Therapie

■ Prävention

Die enge Assoziation der Adipositas mit einer erhöhten Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren ist nicht nur mit einem doppelt so hohen Risiko für die Entstehung einer Atheromatose in den unterschiedlichen Gefäßregionen, sondern auch mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden. Diese ist insbesondere bereits bei Jugendlichen erniedrigt und mit der von Karzinompatienten vergleichbar [71].

Da Kinder nach Daten des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) im Alter zwischen zwölf und neunzehn Jahren die eindrucksvollste Zunahme Übergewichtiger aufweisen (15,5% im Jahre 1999/2000 im Vergleich zu 10,5% in den Jahren 1988–1994), sind frühzeitig einsetzende Präventionsprogramme gefordert [22, 61]. Neben Fehlernährung ist ein zunehmender Bewegungsmangel für die steigende Prävalenz an Übergewicht und Adipositas verantwortlich. Gortmaker et al. konnten an 746 Kindern (10–15 Jahre) einen „dosisabhängigen“ Zusammenhang zwischen Dauer des Fernsehens und Prävalenz von Übergewicht zeigen [27]. Im Vergleich zu Kindern mit 0–2 h/die fernsehen, weisen diejenigen mit mehr als 5 h/die 4,6-mal häufiger Übergewicht auf. Eine Metaanalyse von 50 Studien bestätigt die geringe bis moderate inverse Beziehung zwischen Bewegungsverhalten und Entwicklung von Übergewicht und Adipositas im Kindesalter [69].

Durch erhöhten Verzehr von Milch- und Getreideprodukten anstelle von gesättigten Fettsäuren konnte an 3157 Jugendlichen im Alter von 18–30 Jahren über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren in der CARDIA-Studie ein geringeres Körpergewicht sowie eine geringere Prävalenz der Insulinresistenz und niedrigere Insulinspiegel registriert werden [51, 65]. Zur Behandlung der kindlichen Adipositas haben kombinierte Programme mit Diät und körperlicher Aktivität die höchste Effizienz gezeigt [19].

Verminderte Kalorienzufuhr bei veränderter Nahrungszusammensetzung auf der einen und erhöhte körperliche Aktivität auf der anderen Seite sind weiterhin die zentralen Bausteine der meisten Behand-

Tab. 3 Nahrungsmittel mit niedrigem und hohem glykämischen Index

Kohlenhydrate mit			
Hohem glykämischen Index		Niedrigem glykämischen Index	
Maltose (Bier)	110	Vollkorn- oder Kleiebrod	50
Glucose	100	Naturreis, Basmatireis (Langkorn)	50
Bratkartoffeln, Pommes frites	95	Erbsen aus der Dose	50
Modifizierte Stärke, Reismehl	95	Süßkartoffel	50
Kartoffelpüreepulver, Chips	90	Vollkornteigwaren (Vollweizen)	50
Gekochte Karotten	85	Spaghetti (al dente)	45
Cornflakes, Honig, Popcorn	85	FrISCHE Erbsen, Bohnen	40
Schnellkochreis, Reispudding, Puffreis	85	Vollkorngetreideflocken, Haferflocken	40
Wassermelone, Riesen Kürbis	75	Fischer Fruchtsaft ohne Zucker	40
Zucker (Saccharose), Weißbrot (Baguette)	70	100% Vollkornbrot, Pumpernickel	40
Schokoladenriegel, Salzkartoffeln	70	Vollkornteigwaren (al dente)	40
Coca-Cola, Limonade	70	Feigen, getrocknete Aprikosen	35
Kekse, Mais, Weißreis	70	Wildreis	35
Teigwaren, Ravioli	70	Milchprodukte	30
Rosinen	65	Linsen, Bohnen	30
Mischbrot, Pellkartoffeln	65	FrISCHE Früchte, Karotten	30
Gezuckerte Konfitüre	65	Glasnudeln (Soja)	30
Langkornreis, weißer Gries	60	Fructose	20
Banane, Melone	60	Soja, Erdnüsse	15
Weißer Spaghetti, weichgekocht	55	Grünes Gemüse, Tomaten, Zwiebeln	< 15
Sandgebäck	55	Auberginen, Zucchini, Knoblauch	< 15

lungsstrategien zur Gewichtsreduktion [20, 59]. Dabei sollte die Nahrungszusammensetzung einen hohen Anteil (ca. 55%) an komplexen Kohlenhydraten mit möglichst niedrigem glykämischen Index (Tab. 3), wenig Fett (<30%) sowie mäßig Eiweiße (15–20%) enthalten. Die Fettzufuhr sollte bei einer Energieaufnahme von 1200 kcal/Tag nicht mehr als 70 g, bei 2000 kcal/Tag weniger als 100 g betragen. Alkohol hat einen hohen biologischen Brennwert und hemmt die Oxidation der Fettsäure, so dass der Alkoholkonsum reduziert werden sollte. Im Zusammenhang mit der arteriellen Hypertonie sollte die Diätberatung auch die Salzzufuhr mit berücksichtigen.

Eine Metaanalyse von 493 Studien bestätigt die deutliche Überlegenheit einer Diät im Vergleich zu reinen bewegungstherapeutischen Programmen [54]. Hinsichtlich der kurzfristigen Gewichtsreduktion ist eine Diät mehr als doppelt so effektiv wie die alleinige Bewegungstherapie. Am effektivsten sind jedoch kombinierte Therapieprogramme. Dies gilt insbesondere für die langfristige Gewichtserhaltung. Nach einem Jahr konnte nach einer Kombinationstherapie 77% des ursprünglichen Gewichtsverlustes stabilisiert werden, während Diät (56%) und Bewegungstherapie (53%) allein vergleichbar niedrige Effekte zeigten, jedoch auf einem deutlich niedrigeren Niveau.

Die Veränderung des Ernährungsverhaltens sollte daher von einer gesteigerten körperlichen Aktivität begleitet werden. Hierdurch wird die Gewichtsabnahme beschleunigt und vor allem der langfristige Behandlungserfolg stabilisiert [38]. Körperliche Akti-

vität führt zu einem beschleunigten Abbau der intraabdominalen Fettmasse und reduziert gleichzeitig den diätisch bedingten Muskelabbau [3, 68, 88]. Gleichzeitig werden kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Dislipoproteinämie, Insulinresistenz und Glukosetoleranz positiv beeinflusst [21, 39, 75]. Die Erhöhung des Energieumsatzes sollte durch Steigerung der Alltagsaktivität in Kombination mit gezielten regelmäßigen sportlichen Aktivitäten angestrebt werden. Dabei dürfen die Erwartungen bezüglich der Gewichtsreduktion nicht zu hoch sein. Bei einer angestrebten Steigerung der Freizeitaktivität werden von Übergewichtigen in der Regel nicht mehr als drei bis vier Einheiten 30–40 min pro Woche bei moderater Aktivität (Intensität) um 100 W erreicht. Dies entspricht einem Energieäquivalent von 150–200 kcal/Einheit bzw. 600–800 kcal pro Woche. Ohne gleichzeitige Nahrungsrestriktion ist darüber nur eine Gewichtsreduktion von ca. 2,5 kg pro Jahr zu erwarten. Bewegungen im Wasser – Schwimmen, Wassergymnastik, Aquajogging – sind auf Grund des Auftriebs im Wasser angenehm und gelenkschonend und zudem durch die Größe der eingesetzten Skelettmuskulatur mit einem hohen Energieverbrauch verbunden. Gut geeignet sind auch Ergometertraining und Radfahren in der Ebene. Bestehen keine Gelenkprobleme, sind Spazieren gehen, Wandern, Walking und das sogenannte „Nordic Walking“ optimale Belastungsformen für den Adipösen. Der Vorteil dieser Bewegungsformen liegt in der einfachen Durchführbarkeit und der niedrigen Intensität, die eine Ausübung über eine längere Zeitdauer

ermöglicht. Vor Aufnahme des Trainings sollte eine standardisierte Ergometrie durchgeführt werden und die Bewegungstherapie vom Arzt gezielt verordnet und überprüft werden.

Um optimale metabolische Effekte und höchstmögliche Fettreduktion zu erzielen sollte das Training mit niedriger Intensität im aeroben Bereich (50–70% der $VO_2\text{max}$) erfolgen [67]. Dafür sollte die Trainingsdauer möglichst lang sein, 40–60 Minuten (oder 20–30 Minuten zweimal am Tag) und regelmäßig, am besten täglich durchgeführt werden [58]. Ausdauerbelastungen können durch Kraftausdauertraining ergänzt werden. Ein niedrig dosiertes Kraftausdauertraining führt zu vergleichbaren Stoffwechseleffekten wie ein Ausdauertraining [33].

Wird keine wesentliche Gewichtsreduktion erzielt, führt bereits die verbesserte körperliche Fitness allein zu einer geringeren Morbidität und Mortalität. Ein schlechter Trainingszustand war in einer Beobachtungsstudie an 25714 Männern über 25 Jahre mit einem dreifach erhöhten Mortalitätsrisiko (Odds ratio 3,1; 2,2–4,5) verbunden [85]. Waren die Teilnehmer adipös, war das Risiko allerdings fünffach erhöht (Odds ratio 5,0; 3,6–7,0). Andererseits war das Risiko adipöser Personen, die eine hohe körperliche Fitness besaßen (Odds ratio 1,6; 1,0–2,8), nur halb so hoch wie das von inaktiven schlanken Personen (Odds ratio 3,1; 2,2–4,5) [85]. Insgesamt zeigen Studien, dass körperlich aktive und übergewichtige Personen im Vergleich zu inaktiven schlanken Personen ein gleich hohes oder sogar ein vermindertes kardiovaskuläres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko haben [5].

Ein guter Trainingszustand sowie die erzielte Gewichtsreduktion kann im Vergleich zur Selbsthilfe besser durch kommerzielle Programme aufrecht erhalten werden [34]. Auch kann der Einsatz moderner Medien genutzt werden, indem den Probanden neben dem im Internet abrufbaren Informationen zur Verhaltensänderung in wöchentlichen Abständen per Email Erinnerungsschreiben zugesandt werden [76].

Lebensstiländerungen haben bei Patienten mit gestörter Glucosetoleranz und solchen mit bereits manifestem Diabetes mellitus die eindrucksvollsten Ergebnisse erbracht. Bei 522 übergewichtigen Personen (BMI 31 kg/m^2) mit gestörter Glucosetoleranz konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe durch eine Nahrungsumstellung sowie Aufnahme regelmäßiger körperlicher Aktivität die Inzidenz eines Diabetes mellitus während einer Beobachtungsdauer von 3,2 Jahren um 58% gesenkt werden [81]. Die 3234 in das Diabetes-Präventionsprogramm eingeschlossenen Personen (BMI $34,0 \pm 6,7 \text{ kg/m}^2$) mit gestörter Glucosetoleranz haben diese Ergebnisse auch im Vergleich mit einer Metformin-Therapie bestätigt. Während $2 \times 850 \text{ mg}$ Metformin im Beobachtungszeitraum von

2,8 Jahren zu einer Reduktion von 31% führte, war die Inzidenz des Diabetes mellitus in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe um 58% reduziert, so dass lediglich sieben Personen an einem Lifestyle-Interventionsprogramm teilnehmen müssen, um einen Patienten mit Diabetes mellitus in den folgenden drei Jahren zu verhindern [18].

Medikamentöse Therapie

Führen Präventionsprogramme und/oder Lebensstiländerungen nicht zur gewünschten Gewichtsreduktion, kann eine medikamentöse Ergänzung dieser Maßnahmen im Einzelfall nützlich sein. Bei Jugendlichen sollten diese jedoch vorher um eine professionelle Verhaltens- und Familientherapie ergänzt werden. Nur zwei Substanzen (Orlistat und Sibutramin) haben in großen klinischen Langzeitstudien ihre Wirksamkeit beweisen können. Amphetamin-Derivate oder Dexfenfluramin sind aufgrund ihrer Nebenwirkungen obsolet.

Sibutramin (Reductil®) wirkt über die zentrale Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin- und Noradrenalin [70]. Neben einer zentralen Verstärkung des Sättigungsgefühles kommt es zu einer gesteigerten Sympathikusaktivität. Letztere führt zu einem geringen Herzfrequenz- sowie auch Blutdruckanstieg, so dass Patienten mit unzureichend eingestelltem Blutdruck oder Herzrhythmusstörungen, mit Herzinsuffizienz und/oder koronarer Herzerkrankung relative Kontraindikationen darstellen. Die prognostische Bedeutung dieser sympatho-adrenalen Aktivierung ist umstritten. Vorsicht ist auch bei der gleichzeitigen Gabe von QT-Zeit verlängernden Substanzen geboten, sowie bei der Komedikation mit Medikamenten, die durch Cytochrom P450 metabolisiert werden, womit eine Vielzahl von Standardtherapeutika des Herz- und Stoffwechselkrankten wegfallen.

Sibutramin führt zu einem anhaltenden Gewichtsverlust über 18 Monate bis zu 9% [7]. Falls der Gewichtsverlust durch eine Diät initiiert wurde, kann die zusätzliche Gabe von Sibutramin bis zu 15% Gewichtsverlust herbeiführen [1]. Die Anfangsdosis beträgt 10 mg, die Dosis kann bei mangelhafter Effektivität auf 15 mg/dl erhöht werden. Über 80% der behandelten Patienten geben Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, gesteigerter Appetit, Obstipation und Schlaflosigkeit) an, wobei die intestinalen Nebenwirkungen meist vorübergehend sind. Die offiziellen Dosierungsempfehlungen beschränken die Einnahmedauer auf 1 Jahr.

Orlistat (Xenical®) ist ein synthetisches Derivat von Lipstatin. Orlistat wirkt überwiegend intraluminal durch kovalente Inhibition der Magen- und Pan-

kreaslipase und vermindert die Hydrolyse der Triglyceride [29]. Die Dosierung beträgt 3×120 mg. Da Orlistat die Aktivität der Lipase blockiert, steigt die Ausscheidung von Fettstühlen [35], was sich bei der Zufuhr fettreicher Nahrungsmittel bemerkbar macht. In Studien wird ein Gewichtsverlust von 9–10% im Vergleich zu 4–6% in der Kontrollgruppe erzielt [11, 74], jedoch brechen je nach Studienlage 25–85% der Patienten die Therapie ab.

Insgesamt müssen für beide Präparate die Fragen nach den langfristigen, dauerhaften Erfolgsaussichten offen bleiben. Ihre Wirksamkeit gründet auf dem multifaktoriellen Ansatz aus medikamentöser Unterstützung, Ernährungsberatung und -umstellung, Aufklärung und Verhaltenstraining. Als isolierte Pharmakotherapie drohen sie das Schicksal aller Diäten – den Jojo-Effekt – zu teilen.

Wichtiger als die medikamentöse Therapie der Adipositas ist die konsequente Therapie bestehender kardiovaskulärer Risikofaktoren. Werden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 neben der Durchführung von Lebensstiländerungen auch konsequent für nahe-normglykämische Blutzuckertagesprofile geschult, ist nicht nur eine verbesserte Stoffwechsellage, sondern auch eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 50% (Hazard ratio 0,47; 0,27–0,73) oder eine niedrigere Prävalenz von Nephro- und Retinopathie zu erwarten [26].

Die Behandlung der Hypertonie ist – besonders bei Patienten mit Diabetes mellitus – für die kardiovaskuläre Prognose von größter Bedeutung. Bei Patienten ohne Nephropathie ist der Blutdruck nach den WHO-Leitlinien unter 130/85 mmHg einzustellen [16, 30]. Diese Empfehlungen basieren auf den Ergebnissen der UKPDS 38- und HOT-Studie [32, 83]. Besteht gleichzeitig eine Nephropathie, sind Werte unter 120/70 mmHg anzustreben. Da diese Zielwerte nicht nur durch die Reduktion des Körpergewichts (die Abnahme eines Kilogramms intraabdomineller Fettmasse wird von einer Blutdruckreduktion um ca. 1,3 mmHg begleitet) erzielt werden, ist eine konsequente medikamentöse Therapie zwingend erforderlich. Die Auswahl von Antihypertensiva bei adipösen Patienten sollte die genannten pathophysiologischen Ansätze sowie auch bestehende Begleiterkrankungen berücksichtigen, wofür auf die einschlägigen Leitlinien verwiesen werden kann.

Bestehen eine Nephropathie, eine Herzinsuffizienz oder eine ausgeprägte Linksherzhypertrophie, sind primär ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten indiziert [4, 8, 10, 46, 48].

Betablocker sollten aufgrund der möglichen Gewichtszunahme sowie der Verschlechterung der Stoffwechsellage nicht primär eingesetzt werden. Obligat sind sie allerdings bei Zustand nach Myokardinfarkt und einer bestehenden Herzinsuffizienz.

Kurz wirkende Dihydropyridin-Kalziumantagonisten sind in der Monotherapie zu vermeiden, lang wirkende Kalziumantagonisten können, wie die SYST-EUR- und HOT-Studie gezeigt haben, eingesetzt werden [32, 82].

Das LDL-Cholesterin sollte in Abhängigkeit der Anzahl bestehender Risikofaktoren und dem daraus errechneten 10-Jahres-Risiko $>10\%$ oder einem vorangegangenen koronaren Ereignis medikamentös reduziert werden. Schließlich sind im Behandlungskonzept des metabolischen Syndroms auch die Triglyceride zu behandeln, sofern sie nach Aufnahme körperlicher Aktivität und Nahrungsumstellung ≥ 150 mg/dl betragen. Beträgt bei der Therapie mit Statinen der Triglyceridwert weiterhin ≥ 150 mg/dl, ist die zusätzliche Gabe von Fibraten unter Beachtung der Wechselwirkungen in Betracht zu ziehen.

Operative Therapie

Es ist kaum übertrieben, die durchschnittlichen Erfolge einer nichtmedikamentösen und medikamentösen Therapie der Adipositas als vergleichbar frustrierend wie diejenigen bei typischen Suchtkrankheiten wie z.B. dem Rauchen anzusprechen. Dies und das in manchen Fällen exzessive Übergewicht mit BMI-Werten >40 kg/m² hat immer wieder chirurgische Überlegungen motiviert, permanente oder temporäre operative Lösungen zu entwickeln.

Der kritischste Punkt aller operativen Lösungen ist die Indikationsstellung. Sie wird nach den Kriterien der International Federation for Surgery of Obesity (I.F.S.O.) oder der NIH von 1991 diskutiert [60].

Während man grundsätzlich zwischen restriktiven, gemischt restriktiv-malabsorptiven und malabsorptiven Verfahren unterscheiden kann, sind die heute verbreitetsten Verfahren der Adipositaschirurgie die Magenrestriktionverfahren („gastric banding“) und der Roux-en-Y-Magen-Bypass. Beim gastric banding wird das laparoskopisch gelegte Band geblockt und in einem subkutanen Port fixiert, so dass es verstellbar bleibt. Bei der Gastroplastik wird aus dem oberen Magenanteil eine Tasche („pouch“) gebildet, die über einen engen Kanal in den Restmagen mündet, was zu einem vorzeitigen Sättigungsgefühl führt. Während eine Vielzahl von Bypassverfahren aufgrund ihrer Komplikationen wieder weitgehend verlassen wurden, gilt der Roux-en-Y-Magen-Bypass in vielen Ländern als Goldstandard der Adipositaschirurgie. Dabei wird der Magen in laparoskopischer Technik quer geklammert, so dass ein Pouch von 25–90 ml entsteht, und eine retrokolische Roux-en-Y-Jejunumschlinge daran anastomosiert. Die jejunojejunale Anastomose wird abhängig vom BMI nach 50–150 cm und mehr angelegt. Je

länger der Bypass, desto mehr nähert sich seine Funktionsweise dem bilio-pankreatischen Bypass an und ist mit dem Risiko eines Malabsorptionssyndroms verbunden. Unabhängig von der Verfahrenstechnik ist die Adipositaschirurgie eine Hoch-Risiko-Chirurgie:

Die präoperative Abschätzung der Risikolage ist daher eine zwingende Maßnahme. Postoperative Komplikationen können jedoch ganz entscheidend durch eine minimalinvasive Ausführung reduziert werden.

Literatur

1. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Leutenegger E (1999) Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* 106:179–184
2. Assmann GH, Schulte H, Cullen P (1997) New and classical risk factors – The Münster Heart Study (PRO-CAM). *Europ J Med Res* 2:6
3. Ballor DL, Keeseey RE (1991) A meta-analysis of the factors affecting exercise-induced changes in body mass, fat mass and fat free mass. *Int J Obes* 15:717–726
4. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeiffer MA, Porush JG, Rouleau J-L, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Parikh CR, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber F, Lewis EJ, for the Collaborative Study Group (2003) Cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 138:542–549
5. Blair SN, Brodney S (1999) Effects of physical inactivity and obesity on morbidity and mortality: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 31(Suppl 11):646–662
6. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, Nadeau A, Lupien PJ, Theriault G, Dussault J, Moorjani S, Pinault S, Fournier G (1990) The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Eng J Med* 322:1477–1482
7. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, Mendels J, Ryan DH, Schwartz SL, Scheinbaum ML, Seaton TB (1999) Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 7:189–198
8. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Reuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S (2001) Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861–869
9. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC (1994) Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabet Care* 17:961–967
10. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Undholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, for the LIFE study group (2002) Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 359:995–1003
11. Davidson MH, Hauptmann J, DiGirolamo M (1999) Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 281:235–242
12. De Divitiis O, Fazio S, Petitto M, Maddalena G, Contaldo F, Mancini M (1981) Obesity and cardiac function. *Circulation* 64:477–482
13. De la Maza MP, Estevez A, Bunout D, Klenner C, Oyonarte M, Hirsch S (1994) Ventricular mass in hypertensive and normotensive obese subjects. *Int J Obesity* 18:193–197
14. DeFronzo RA (1991) Ferrannini: insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabet Care* 14:173–194
15. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (1998) Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft zur Therapie der Adipositas. *Adipositas* 16:6–28
16. Deutsche Hochdruckliga/Deutsche Hypertonie Gesellschaft (2001) Leitlinien für Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr* 126:201–238
17. Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Rodeheffer R, Fabritz R, Howard BV (2000) Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the strong heart study. *Am J Cardiol* 86:1090–1096
18. Diabetes Prevention Program Research Group (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393–403
19. Epstein LH, Goldfield GS (1999) Physical activity in the treatment of childhood overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 31(Suppl 11):553–559
20. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and measurement of overweight and obesity in adults (1998) *Arch Intern Med* 158:1855–1867
21. Fagard RH (1999) Physical activity in the prevention and treatment of hypertension in the obese. *Med Sci Sports Exerc* 31(Suppl 11):624–630
22. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL (2002) Prevalence and trends in obesity among US adults 1999–2000. *JAMA* 288:1723–1727
23. Ford ES, Giles WH, Dietz WH (2002) Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA* 287:356–359
24. Frayn KN, Williams CM, Arner P (1996) Are increased plasma non-esterified fatty acid concentrations a risk marker for coronary heart disease and other chronic diseases? *Clin Sci* 90:243–253
25. Friedman JM (2000) Obesity in the new millennium. *Nature* 404:632–634
26. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O (2003) Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348:383–393
27. Gortmaker SL, Must A, Sobol AM, Peterson K, Colditz CA, Dietz WH (1996) Television viewing as a cause increasing obesity among children in the United States, 1986–1990. *Arch Pediatr Adolesc Med* 150:356–362
28. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Colombo M, Cavagnini F, Mancia G (1996) Obesity and the sympathetic nervous system. *Blood Press (Suppl)* 1:43–46
29. Guercolini R (1997) Mode of action of orlistat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21:512–523

30. Guidelines Subcommittee 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of Hypertension ISH (1999) Hypertension No.1
31. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M (1998) Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229-234
32. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard JH, Rahn KH, Wedel H, Westerling S (1998) Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Hot Study Group, Lancet* 351:1755-1762
33. Hersey WC III, Graves JE, Pollock ML, Gingerich R, Shireman RB, Heath GW, Spierto F, McCole SD, Hagberg JM (1994) Endurance exercise training improves body composition and plasma insulin responses in 70-79-year-old men and women. *Metabolism* 43:847-854
34. Heshka S, Anderson JW, Atkinson RL, Greenway FL, Hill JO, Phinney SD, Kolotkin RL, Miller-Kovach K, Pi-Sunyer FX (2003) Weight loss with self-help compared with a structured commercial program. *JAMA* 289:1792-1798
35. Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, Fujioka K, O'Neil PM, Smith DK, Zavoral JH, Aronne LJ (1999) University of Colorado health sciences center, Denver, USA. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting - a 1 year study. *Am J Clin Nutr* 69(6):1108-1116
36. Howard BV (1999) Obesity and lipoprotein metabolism: relationship to cardiovascular disease. In: Fletcher GF, Grundy SM, Hayman LL (eds) *Obesity: Impact on cardiovascular disease*. Armonk, New York, Chapter 9 of 155-167
37. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA (1998) Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 128:81-88
38. Jakicic JM, Winters C, Lang W, Wing RR (1999) Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment on adherence, weight loss, and fitness in overweight women. *JAMA* 282:1554-1560
39. Kelley DE, Goodpaster BH (1999) Effects of physical activity on insulin and glucose tolerance in obesity. *Med Sci Sports Exerc* 31(Suppl 11):619-623
40. Kolterman OG, Insel J, Sackow M, Olefsky M (1980) Mechanism of insulin resistance in human obesity. *J Clin Invest* 65:1272-1284
41. Kopelman PG (2000) Obesity as a medical problem. *Nature* 404:635-643
42. Landsberg L, Saville ME, Young JB (1984) Sympathoadrenal system and regulation of thermogenesis. *Am Physiol* 247:E181-E189
43. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D (1991) The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. *J Am Med Assoc* 266:231-236
44. Lean MEJ, Han TS, Morrison CE (1995) Waist as a measure for indicating need for weight management. *Brit Med J* 311:158-160
45. Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD (1999) Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science* 283:212-214
46. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JA, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I (2001) Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851-860
47. Licata G, Scaglione R, Barbagallo M, Parrinello G, Capuana G, Lipari R, Merlino G, Ganguzza A (1991) Effect of obesity on left ventricular function studied by radionuclide angiocardigraphy. *Int J Obes* 15:295-302
48. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S; LIFE Study Group (2002) Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359:1004-1010
49. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, Welty TK, Lee ET, Devereux RB (2001) The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the strong heart study. *J Am Coll Cardiol* 37:1943-1949
50. Lowell BB, Spiegelman BM (2000) Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature* 404:652-660
51. Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH, Hilner JE, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs DR (1999) Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. *JAMA* 282:1539-1546
52. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S (1995) Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature med* 1:1155-1161
53. Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG (1999) State-of-the-art-lecture: obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 33:537-541
54. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ (1997) A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet with exercise intervention. *Int J Obes* 21:941-947
55. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP (2001) The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 286:1195-1199
56. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS (2003) Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 289:76-79
57. Montague CT (1997) Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387:903-908
58. National Institutes of Health (NIH) and National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (1998) Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. Evidence based report, Bethesda MD:NIH NHLBI www.nhlbi.nih.gov
59. Nawaz H, Katz DL (2001) American college of preventive medicine practice policy statement. Weight management counseling of overweight adults. *Am J Prev Med* 21:73-78
60. NIH Consensus Development Conference Statement (1992) Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Am J Clin Nutr* 55(Suppl):S615-619
61. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL (2002) Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 288:1728-1732
62. Park Y-W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR (2003) The metabolic syndrome. Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the third national health and nutrition examination. Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 163:427-436

63. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux, L (2003) Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life table analysis. *Ann Intern Med* 138:24–32
64. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F (1995) Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 269 (5223):475–476
65. Pereira MA, Jacobs DR Jr, Horn L van, Slaterry ML, Kartashov AI, Ludwig DS (2002) Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults. *JAMA* 287:2081–2089
66. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ (2003) Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community. *JAMA* 289:194–202
67. Romijn JA, Cycle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Endert E, Wolfe RR (1993) Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol* 265:380–391
68. Ross R, Rissanen J (1994) Mobilization of visceral and subcutaneous adipose tissue in response to energy restriction and exercise. *Am J Clin Nutr* 60:695–703
69. Rowlands AV, Ingledeu DK, Eston RG (2000) The effect of type of physical activity measure on the relationship between body fatness and habitual physical activity in children: a meta-analysis. *Ann Hum Biol* 27:479–497
70. Ryan D, Kaiser HP, Bray GA (1995) Sibutramine: a novel new agent for obesity treatment. *Obesity Res* 3: 553s–559s
71. Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW (2003) Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA* 289:1813–1819
72. Shibata H, Bukowiecki LJ (1987) Regulatory alterations of daily energy expenditure induced by fasting or overfeeding in unrestrained rats. *J Appl Physiol* 63:465–470
73. Sims EA, Danforth E Jr (1987) Expenditure and storage of energy in man. *J Clin Invest* 79:1019–1025
74. Sjoström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, Krempf M (1998) Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 352:167–172
75. Stefanick ML (1999) Physical activity for preventing and treating obesity-related dyslipoproteinemias. *Med Sci Sports Exerc* 31(Suppl 11):609–618
76. Tate DF, Jackvony EH, Wing RR (2003) Effects of internet behavioral counseling on weight loss in adults at risk for type 2 diabetes *JAMA* 289: 1833–1836
77. Thomas SA, Palmiter RD (1997) Thermoregulatory and metabolic phenotypes of mice lacking noradrenaline and adrenaline. *Nature* 387:94–97
78. Thompsen D, Edelsberg J, Colditz GA, Bird AP, Oster G (1999) Lifetime health and economic consequences of obesity. *Ach Intern Med* 159:2177–2183
79. Troiano RP, Frongillo EA Jr, Sobal J, Levitsky DA (1996) The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20:63–75
80. Tuck ML, Sowers J, Dornfeld L, Kledzik G, Maxwell M (1981) The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *New Engl J Med* 304:930–933
81. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M (2001) 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* 344:1343–1350
82. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bullpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R (1999) Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 340:677–684
83. UK Prospective Diabetes Study Group (1998) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 317:703–713
84. Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC (1996) Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Amer J Epidemiol* 144:1143–1150
85. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RS, Blair SN (1999) Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA* 282:1547–1553
86. WHO Consultation on obesity G, 3–5 June (1997) Obesity – prevention and managing the global epidemic. WHO 1–276
87. WHO report obesity (1998) Preventing and managing the global epidemic. World Health Organization, Geneva
88. Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, Haskell WL (1991) The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight. *N Engl J Med* 325:461–466
89. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedmann JM (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425–432