

Aus der Medizinischen Fakultät zu Köln.  
Durchgeführt im:  
Institut für Bewegungs- und Neurowissenschaft der Sporthochschule Köln  
Abteilung für Bewegungs- und Gesundheitsförderung  
Leiterin: Prof. Dr. med. Dr. Sportwiss. Christine Joisten

# **Effekte einer multimodalen Intervention auf die metabolische Gesundheit, kardiorespiratorische Fitness sowie ausgewählte Biomarker bei morbider Adipositas**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Anna Sophia Ghaemi  
aus Köln, Deutschland

promoviert am 13. Oktober 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Professorin Dr. med. Dr. Sportwiss. C. Joisten
2. Gutachter: Privatdozent Dr. rer. nat. J. Zange

#### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Prof. Dr. Christine Joisten

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse wurden ohne meine Mitarbeit im Labor des ZMMK der Uniklinik Köln unter der Leitung von Frau Prof. Mahabir-Brenner nach einheitlichen Standards ermittelt. Die genaue Methodenbeschreibung ist der vorliegenden Arbeit zu entnehmen.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz für die retrospektive Analyse wurde ohne meine Mitarbeit in der Deutschen Sporthochschule Köln von Frau Fabiola Haas und Dr. Nina Ferrari erstellt und zur Verfügung gestellt. Der Datensatz wurde von mir selbst ausgewertet und mithilfe des Software-Programms „Statistical Package for Social Sciences 28“ (SPSS) von IBM analysiert.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 11.07.2025

Unterschrift: .....

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit in besonderer Weise beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Christine Joisten, die mich im Laufe der Arbeit mit großer fachlicher Kompetenz, inspirierender Begleitung und wertvollen wissenschaftlichen Impulsen unterstützt hat. Für ihr kontinuierliches Engagement, ihre Geduld, ihre konstruktive Kritik sowie die stets offene Kommunikation bin ich ihr sehr dankbar.

Ebenso danke ich den Teilnehmerinnen und Teilnehmern der Programme AdiX und AdiPOSI-Fit für ihre Bereitschaft und Mitwirkung sowie der Deutschen Sporthochschule Köln für ihre freundliche Bereitstellung der Datensätze.

Von Herzen danken möchte ich meinen Eltern und Großeltern, die mir durch ihre stetige Unterstützung, ihren Rückhalt und ihre Ermutigung nicht nur das Medizinstudium ermöglicht, sondern mich auch während der gesamten Promotionszeit begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt auch meinem Partner für seine Geduld, sein offenes Ohr und seine tatkräftige Unterstützung während dieser Zeit.

Allen Genannten gilt mein herzlicher Dank.

**Für meine Familie**

In liebevoller Erinnerung an meine Mutter  
und in tiefer Dankbarkeit für all eure Unterstützung auf meinem Weg

## INHALTSVERZEICHNIS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>1. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>  | <b>11</b> |
| <b>2. EINLEITUNG.....</b>  | <b>12</b> |
| 2.1 Epidemiologie von Übergewicht und Adipositas.....  | 12        |
| 2.2 Definition und Diagnostik von Übergewicht und Adipositas.....  | 13        |
| 2.3 Ätiologie von Übergewicht und Adipositas.....  | 16        |
| 2.4 Die Rolle der metabolischen Inflammation, der Adipozytokine und weiterer Biomarker bei der Entstehung der Adipositas-assoziierten Erkrankungen ..... | 19        |
| 2.4.1. Metabolische Inflammation .....   | 19        |
| 2.4.2. Adipozytokine.....  | 19        |
| 2.4.3. Weitere Biomarker der metabolischen Dysregulation.....  | 26        |
| 2.5 Komorbiditäten und Folgeerkrankungen von Übergewicht und Adipositas.....   | 32        |
| 2.6 Körperliche Aktivität und kardiorespiratorische Fitness in der Prävention von Übergewicht und Adipositas .....                                       | 34        |
| 2.6.1. Körperliche Aktivität als präventiver Gesundheitsfaktor .....   | 34        |
| 2.6.2. Myokine und Exerkine - molekulare Vermittler der protektiven Effekte körperlicher Aktivität   | 37        |
| 2.6.3. Kardiorespiratorische Fitness als unabhängiger Schutzfaktor.....  | 39        |
| 2.7 Die Rolle der Bewegungstherapie bei der Behandlung von Übergewicht und Adipositas  | 40        |
| 2.8 Fragestellungen und Ziel der Arbeit.....   | 43        |
| <b>3. MATERIAL UND METHODEN .....</b>  | <b>44</b> |
| 3.1 Studiendesign .....  | 44        |
| 3.1.1. Programmbeschreibung AdiX .....   | 44        |
| 3.1.2. Programmbeschreibung AdiPOSI-Fit.....   | 46        |
| 3.2 Probandenkollektiv .....   | 47        |
| 3.3 Datenerhebung.....   | 48        |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.3.1. Anamnese und körperliche Untersuchung.....                                      | 48        |
| 3.3.2. Erhebung der anthropometrischen Daten .....                                     | 48        |
| 3.3.3. Erhebung der Laborparameter .....   | 49        |
| 3.3.4. Erhebung der kardiorespiratorischen Fitness .....                               | 52        |
| <b>3.4 Datenverarbeitung/Statistische Analyse .....</b>                                | <b>53</b> |
| 3.4.1. Subgruppenanalyse.....  | 54        |
| <b>4. ERGEBNISSE.....</b>  | <b>55</b> |
| 4.1 Anthropometrie .....   | 55        |
| 4.2 Kardiorespiratorische Fitness .....  | 56        |
| 4.3 Laborparameter.....  | 57        |
| 4.3.1. Subgruppenanalyse nach negativem und positivem Delta-Körpermasse .....          | 59        |
| 4.3.2. Subgruppenanalyse nach positivem und negativem Delta-VO <sub>2</sub> peak ..... | 61        |
| <b>5. DISKUSSION .....</b>   | <b>65</b> |
| 5.1 Effekte der Intervention auf die anthropometrischen Daten.....                     | 65        |
| 5.2 Effekte der Intervention auf die körperliche Leistungsfähigkeit .....              | 67        |
| 5.3 Zusammenhänge Laborwerte gesamt und in den Subgruppenanalysen.....                 | 71        |
| 5.4 Stärken und Limitationen der Studie .....  | 80        |
| 5.5 Fazit und Ausblick .....   | 84        |
| <b>6. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>  | <b>88</b> |
| <b>7. ANHANG.....</b>  | <b>98</b> |
| 7.1 Abbildungsverzeichnis .....  | 98        |
| 7.2 Tabellenverzeichnis .....  | 98        |

## Abkürzungsverzeichnis

|          |   |
|----------|---|
| Abb.     | Abbildung   |
| ADCY3    | Adenylatcyclase 3   |
| ADP      | Luftverdrängungsplethysmographie  |
| AgRP     | Agouti-related Peptide  |
| ALT      | Alanin-Aminotransferase   |
| ARC      | Nucleus arcuatus  |
| AST      | Aspartat-Aminotransferase   |
| BDI      | Becks-Depressions-Inventar  |
| BDNF     | Brain-Derived Neurotrophic Factor   |
| BIA      | bioelektrische Impedanzanalyse  |
| BMI      | Body-Mass-Index   |
| BSGE     | Entscheidung des Bundessozialgerichtes  |
| bzgl.    | bezüglich   |
| bzw.     | beziehungsweise   |
| CADM2    | Cell Adhesion Molecule 2  |
| CART     | Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript   |
| CFD      | Komplementfaktor D  |
| CHE      | Cholinesterase  |
| CHOD     | Cholesterinoxidase  |
| cm       | Centimeter  |
| cMRT     | kranielle Magnetresonanztomographie   |
| CNV      | Kopienzahlvarianten, Copy Number Variants   |
| COPD     | Chronisch-Obstruktive Lungenerkrankung  |
| COVID-19 | Coronavirus Disease 2019  |
| CRP      | C-reaktives Protein   |
| CT       | Computertomographie   |
| DEGS1    | Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland  |
| DETECT   | Diabetes Cardiovascular Risk Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment |
| DI       | Deziliter   |
| DXA      | Dual-Röntgen-Absorptiometrie  |
| EDE-Q    | Eating Disorder Questionnaire   |
| EHIS     | European Health Interview Survey  |
| EKG      | Elektrokardiographie  |
| EPC      | Endothelial Progenitor Cells  |

|                |  |
|----------------|--|
| EPIC           | European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition   |
| FGF-21         | Fibroblast Growth Factor-21  |
| FMD            | Flow-Mediated Dilation   |
| FMI            | Fettmasse-Index  |
| g              | Gramm  |
| GEDA           | Gesundheit in Deutschland aktuell  |
| GGT            | Glutamat-Glutamyltransferase   |
| GIP            | Glukoseabhängiges Insulinotropes Peptid  |
| GIPR           | Glukoseabhängiger Insulinotroper Polypeptid-Rezeptor   |
| GLP-1          | Glucagon-like Peptide 1  |
| GOT            | Glutamat-Oxalat-Transaminase   |
| GPT            | Glutamat-Pyruvat-Transaminase  |
| GWAS           | Genome-Wide Association Studies  |
| HbA1c          | Hämoglobin A1c   |
| HDL            | High-Density Lipoprotein   |
| HIIT           | hochintensives Intervalltraining   |
| HKIO-Index     | Index von Haut, Knochen und inneren Organen)   |
| HOMA           | Homeostasis Model Assessment   |
| hsCRP          | hochreaktives C-reaktives Protein  |
| IARC           | International Agency for Research on Cancer  |
| ICD-10         | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems                           |
| IL-6           | Interleukin 6  |
| IL-18          | Interleukin 18   |
| ISR            | ICD-10-Symptom-Ranking   |
| Kcal           | Kilokalorien   |
| kg             | Kilogramm  |
| KHK            | koronare Herzkrankheit   |
| KI             | Konfidenzintervall   |
| l              | Liter  |
| LDL            | Low-Density Lipoprotein  |
| LEP            | Leptin   |
| LEPR           | Leptin-Rezeptor  |
| m              | Meter  |
| mg             | Milligramm   |
| M.O.B.I.L.I.S. | Multizentrisch organisierte bewegungsorientierte Initiative zur Lebensstiländerung und Selbstverantwortung |

|                  |   |
|------------------|---|
| MAPK             | Mitogen-Activated Protein Kinases                                     |
| MASLD            | metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease              |
| MC4R             | Melatocortin 4-Rezeptor   |
| MICT             | moderat intensives kontinuierliches Training                          |
| min              | Minuten   |
| ml               | Milliliter  |
| mmHg             | Millimeter-Quecksilbersäule   |
| MMI              | Muskelmasse-Index   |
| MRT              | Magnetresonanztomographie   |
| NAD <sup>+</sup> | Nicotinamidadeninnukleotid  |
| NADH             | Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Hybrid                                 |
| NAFLD            | nichtalkoholische Fettlebererkrankung (frühere Bezeichnung für MASLD) |
| NAMPT            | Nicotinamid-Phosphoribosyltransferase                                 |
| NCD              | Non-Communicable Diseases   |
| NF-κB            | nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells        |
| NFL              | National Football League  |
| NLRP3            | NLR Family Pyrin Domain Containing 3                                  |
| NPY              | Neuropeptid Y   |
| o.ä.             | oder Ähnliches  |
| PAI-1            | Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1                                     |
| PAP              | 4-Aminophenazon   |
| PBEF             | Pre-B Cell Colony-Enhancing Factor                                    |
| pg               | Pikogramm   |
| RQ               | respiratorischer Quotient   |
| s.               | siehe   |
| s.a.             | siehe auch  |
| SAA              | Serum-Amyloid A   |
| SD               | Standardabweichung  |
| SEMA3            | Semaphorin 3A   |
| SH2B1            | SH2B1 Adaptor Protein   |
| SHIP             | Study of Health in Pomerania  |
| SIM1             | SIM BHLH Transcription Factor 1                                       |
| SMD              | Standardisierte Mittelwertdifferenz                                   |
| sog.             | sogenannt   |
| SPSS             | Statistical Package for Social Sciences                               |
| T2DM             | Diabetes mellitus Typ 2   |
| Tab.             | Tabelle   |

|                      |   |
|----------------------|---|
| TNF- $\alpha$        | Tumor-Nekrose-Faktor-alpha                      |
| TrkB                 | Tyrosin-Rezeptor-Kinase B                       |
| u.a.                 | unter anderem                                   |
| u.v.m.               | und viele mehr                                  |
| v.a.                 | vor allem                                       |
| VLDL                 | Very-Low-Density-Lipoprotein                    |
| VO <sub>2</sub> max  | maximale Sauerstoffaufnahme mit Plateaubildung  |
| VO <sub>2</sub> peak | maximale Sauerstoffaufnahme ohne Plateaubildung |
| W                    | Watt  |
| WHO                  | Weltgesundheitsorganisation                     |
| WHR                  | Waist-to-hip ratio                              |
| WHtR                 | Waist-to-height ratio                           |
| z.B.                 | zum Beispiel                                    |
| Z.n.                 | Zustand nach                                    |
| $\mu$ g              | Mikrogramm                                      |
| $\mu$ U              | Mikro-Units                                     |

## 1. Zusammenfassung

Adipositas ist eine chronische Erkrankung mit weitreichenden gesundheitlichen und sozioökonomischen Folgen, insbesondere bei Personen mit morbider Adipositas. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Effekte von multimodalen, interdisziplinären Lebensstilinterventionen auf anthropometrische Parameter, die kardiorespiratorische Fitness sowie ausgewählte Biomarker bei Erwachsenen mit morbider Adipositas zu untersuchen.

Die Datengrundlage bildeten zwei ambulante Adipositas-Programme, die 2012 und 2013 über zehn bzw. zwölf Monate in einer diabetologischen Praxis in Köln sowie in einer psychotherapeutischen Praxis in Düsseldorf durchgeführt wurden. Eingeschlossen wurden 51 Erwachsene mit einem  $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$  bzw.  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  bei Vorliegen relevanter Begleiterkrankungen. Beide Programme kombinierten Bewegungs-, Ernährungs- und Verhaltenstherapie.

Die Intervention führte zu einer signifikanten Reduktion des Körpergewichts ( $-6,0 \pm 10,5 \text{ kg}$ ;  $p=0,017$ ) und des BMI ( $-2,0 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$ ;  $p=0,017$ ) sowie Abnahme der Muskelmasse ( $-5,0 \pm 8,0 \text{ kg}$ ;  $p=0,014$ ). Im Gesamtkollektiv zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der kardiorespiratorischen Fitness. Laborchemisch konnten signifikant reduzierte Konzentrationen von Resistin ( $-2,0 \pm 2,3 \text{ } \mu\text{g/l}$ ;  $p=0,029$ ), C-Peptid ( $-0,21 \pm 0,36 \text{ } \mu\text{g/l}$ ;  $p=0,038$ ), Haptoglobin ( $-0,02 \pm 0,02 \text{ mg/dl}$ ;  $p=0,017$ ) und GIP ( $-118,5 \pm 198,5 \text{ pg/ml}$ ;  $p=0,036$ ) beobachtet werden. In Subgruppenanalysen zeigte sich, dass Teilnehmer mit negativem Delta-Körpermasse (Gewichtsreduktion) eine signifikante Abnahme des CRP-Spiegels um  $0,005 \pm 0,009 \text{ mg/l}$  aufwiesen, während er bei den Teilnehmern mit positivem Delta-Körpermasse um  $0,002 \pm 0,002$  anstieg ( $p=0,038$ ). Zudem wurden in der Gruppe mit positivem Delta- $\text{VO}_2\text{peak}$  günstige Veränderungen von Alpha-2-Makroglobulin ( $-0,01 \pm 0,03 \text{ mg/dl}$ ;  $p=0,038$ ) und Glukagon ( $-41,8 \pm 45,9 \text{ pg/ml}$ ;  $p=0,008$ ) beobachtet.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die Programme zwar zu einer moderaten Gewichtsreduktion führten, diese jedoch überwiegend durch einen Verlust an Muskelmasse bedingt war und sich die kardiorespiratorische Fitness im Mittel nicht verbesserte. In Abhängigkeit der Gewichtsreduktion bzw. der Veränderung der Fitness zeigten sich Verbesserungen einzelner metabolischer und entzündungsbezogener Biomarker. Künftige Interventionen sollten allerdings eine stärkere Fokussierung auf die Erhaltung bzw. den Aufbau von Muskelmasse sowie eine gezielte Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit legen, um langfristig günstigere gesundheitliche Effekte zu erzielen.

## 2. Einleitung

### 2.1 Epidemiologie von Übergewicht und Adipositas

Der Anstieg der Übergewichts- und Adipositasprävalenzen stellt weltweit Gesundheitssysteme vor zunehmende Herausforderungen<sup>1</sup>. Die Prävalenz von Adipositas bei Erwachsenen hat sich seit 1990 mehr als verdoppelt, bei Kindern sogar vervierfacht. 2022 waren 2,5 Milliarden Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre) übergewichtig; davon litten 890 Millionen Erwachsene an Adipositas. Dies entspricht 43% der erwachsenen Weltbevölkerung (43% der Männer sowie 44% der Frauen)<sup>2</sup>.

Die Non-Communicable Diseases (NCD) Risk Factor Collaboration analysierte 3663 bevölkerungsrepräsentative Studien mit 222 Millionen Teilnehmern aus 200 Ländern, bei denen die Entwicklung von Untergewicht und Adipositas in den Jahren 1990 bis 2022 untersucht wurde. Dabei zeigte sich, dass 2022 in 89% der Länder bei Frauen und in 73% der Länder bei Männern die Prävalenz von Adipositas die von Untergewicht überstieg<sup>3</sup>.

In Deutschland waren zum Zeitpunkt der bevölkerungsrepräsentativen Querschnittsbefragung „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA 2019/2020-EHIS (European Health Interview Survey)) laut Selbstauskunft 53,5% der Bevölkerung (46,6% der Frauen und 60,5% der Männer) von Übergewicht (einschließlich Adipositas) betroffen. Bei 19% der Erwachsenen lag eine Adipositas vor. Im Vergleich zu GEDA 2012 blieb die Prävalenz von Übergewicht insgesamt stabil, während die altersstandardisierte Adipositasprävalenz von 16,3% auf 18,8% anstieg, insbesondere bei den 45- bis 64-Jährigen<sup>4</sup>.

Standardisierte Messungen ergaben höhere Prävalenzraten als Selbstangaben. So zeigte die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1, 2008-2011), dass 67,1 % der Männer und 53,0 % der Frauen übergewichtig sowie 23,3 % der Männer und 23,9 % der Frauen adipös waren<sup>4,5</sup>. Besonders bei jungen Erwachsenen war im Vergleich zu früheren Erhebungen ein Anstieg der Adipositasprävalenz zu beobachten. Die Prävalenz von Adipositas nahm mit zunehmendem Alter stetig zu und erreichte zwischen 60 und 79 Jahren ihren Höhepunkt<sup>4,5</sup>. Eine spätere Teilauswertung dieser nationalen Kohorte basierend auf anthropometrischen Messungen von rund 102.000 Erwachsenen zwischen März 2014 und März 2017 bestätigte diese Befunde: 46,2% der Männer und 29,7% der Frauen waren übergewichtig, 23,5% der Männer und 21,2% der Frauen adipös<sup>6</sup>.

Die COVID-19-Pandemie hat zusätzlich zu einem weiteren Anstieg der Übergewichts- und Adipositasprävalenzen beigetragen. In GEDA 2021 lagen für den Zeitraum von Juli bis Oktober 2021 Selbstangaben zu Körpergewicht und Körpergröße für Erwachsene in Deutschland vor, die retrospektiv einen Zeitraum von circa 1,5 Jahren seit Beginn der COVID-19-Pandemie umfassten. Die mittlere Gewichtsveränderung lag in diesem Zeitraum bei +0,34 kg. Unter den

Personen, die seit Beginn der COVID-19-Pandemie eine Gewichtszunahme angaben, betrug die mittlere Gewichtszunahme 5,3 kg<sup>7</sup>.

## 2.2 Definition und Diagnostik von Übergewicht und Adipositas

Adipositas wird definiert als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts. Es handelt sich um eine chronische Erkrankung mit eingeschränkter Lebensqualität und hohem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko<sup>2</sup>.

Bereits im Jahr 2000 definierte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Adipositas als Krankheit<sup>1</sup>. In Deutschland erkannte das Bundessozialgericht in einem Grundsatzurteil vom 19. Februar 2003 Adipositas als „Krankheit im krankenversicherungsrechtlichen Sinne“ an [Entscheidung des Bundessozialgerichts (BSGE) 59]. Das Europäische Parlament forderte die Mitgliedsstaaten in einer Resolution vom 12. Februar 2006 dazu auf, Adipositas offiziell als chronisch-rezidivierende Krankheit anzuerkennen. Diese Empfehlung wurde im Juni 2020 vom Deutschen Bundestag umgesetzt<sup>8</sup>.

Im ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) wird Adipositas unter der Kategorie E66 als eigenständige Erkrankung aufgeführt, während im ICD-11 hierfür ein eigener Abschnitt (5B81) existiert<sup>8</sup>.

Zur Diagnosestellung und Klassifikation von Übergewicht und Adipositas wird traditionell der Body-Mass-Index (BMI) herangezogen, welcher das Verhältnis des Körpergewichts zur Körpergröße beschreibt ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )<sup>1</sup>. Dabei liegt bei einem BMI von 18,5 - 24,9  $\text{kg}/\text{m}^2$  Normalgewicht vor, bei einem BMI von 25 - 29,9  $\text{kg}/\text{m}^2$  Übergewicht, bei einem BMI von 30-34,9  $\text{kg}/\text{m}^2$  Adipositas Grad I, bei einem BMI von 35 - 39,9  $\text{kg}/\text{m}^2$  Adipositas Grad II und bei einem BMI von  $\geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$  Adipositas Grad III bzw. morbide Adipositas<sup>1</sup>.

Der BMI ist allerdings als alleiniger diagnostischer Parameter nur begrenzt aussagekräftig. Er unterscheidet nicht zwischen Fettmasse und fettfreier Masse (Magermasse). Infolgedessen können Personen mit einem BMI im Normal- oder Übergewichtsbereich (18,5 - 29,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) überschüssiges Körperfett haben und dadurch ein erhöhtes Risiko für übergewichtsbedingte Morbidität aufweisen<sup>9</sup>. Der BMI korreliert zwar mit der Akkumulation von Fett, nicht aber mit der individuellen Fettverteilung, die eine wesentliche Rolle hinsichtlich des metabolischen Risikos spielt<sup>10</sup>. Thomas et al. untersuchten in einer Übersichtsarbeit den Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Körperfettgehalt<sup>11</sup>. Während auf der Bevölkerungsebene eine starke positive Korrelation zwischen dem BMI und dem Gesamtkörperfettgehalt bestand, lagen auf individueller Ebene erhebliche Unterschiede vor. Beispielsweise bestand bei beiden Geschlechtern eine starke Korrelation zwischen Adipositas und dem BMI (Männer:  $r$  (Korrelationskoeffizient) = 0,64,  $p$  (Signifikanzwert) < 0,0001; Frauen:  $r$  = 0,82,  $p$  < 0,0001), wobei letztere bei fast jedem BMI-Punkt einen deutlich höheren Körperfettanteil aufwiesen.

Allerdings waren innerhalb eines bestimmten BMI erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Personen zu beobachten. So schwankte beispielsweise bei einem BMI von 24 kg/m<sup>2</sup> der mittels MRT gemessene Körperfettgehalt bei männlichen und weiblichen Probanden von 7,8 bis 38,3% bzw. von 29,9 bis 44,2%. Der Anteil an viszeralem Fett variierte bei Personen mit identischem BMI und Körperfettgehalt um bis zu 400%<sup>11</sup>.

Zudem können ethnische Unterschiede die Aussagekraft des BMI beeinflussen, da z.B. bei asiatischen Bevölkerungsgruppen die Fettmasse unterschätzt wird<sup>9</sup>. Auch bei älteren Personen oder bei Menschen mit einem Verlust an Muskel- oder Knochenmasse kann der BMI das Vorliegen einer Adipositas nicht zuverlässig abbilden, was eine verspätete oder fehlende Diagnosestellung zur Folge haben kann. Umgekehrt kann der BMI bei Menschen mit ausgeprägter Muskelmasse, etwa bei Leistungssportlern, zu einer fälschlichen Einordnung als adipös führen. Bekannte Beispiele hierfür sind Boxer und Quarterbacks der US National Football League (NFL)<sup>9</sup>. Eine Analyse von 1.958 NFL-Athleten zeigte, dass 53,4% der Spieler anhand des BMI als adipös galten, während nur 8,9% basierend auf der Luftverdrängungsplethysmographie tatsächlich adipös waren<sup>12</sup>. Besonders betroffen waren muskulöse Positionen wie Quarterbacks oder Running Backs. Auch bei professionellen Boxern wurde eine erhebliche Diskrepanz festgestellt: Trotz eines BMI im Übergewichtsbereich lag ihr Körperfettanteil laut bioelektrischer Impedanzanalyse im Normbereich, was auf ihre hohe Muskelmasse zurückzuführen war<sup>13</sup>.

Neben der potenziell fehlerhaften Klassifikation von Adipositas liefert der BMI zudem keine Informationen über den Zustand von Geweben und Organen oder über die Fähigkeit einer Person alltägliche Aktivitäten auszuführen - beides zentrale Kriterien zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands<sup>9</sup>.

Diese Einschränkungen des BMI können sowohl dazu führen, dass eine Adipositas nicht erkannt wird, als auch, dass sie bei unauffälligem Gesundheitsstatus fälschlicherweise diagnostiziert wird. In vielen Ländern würde bei Anwendung der aktuellen BMI-Definition bei 30-40% der Bevölkerung eine Adipositas festgestellt werden, was weitreichende sozialrechtliche und ökonomische Folgen hätte, etwa hinsichtlich Leistungsansprüchen oder Behandlungskosten<sup>9</sup>.

Vor diesem Hintergrund wurde in einem aktuellen Konsenspapier einer interdisziplinären Expertengruppe im Bereich Adipositas und Stoffwechselerkrankungen („Lancet Commission on Obesity“) diskutiert, wie Adipositas neu definiert und über den traditionellen BMI hinaus ganzheitlich klassifiziert werden kann<sup>9</sup>. Die Kommission bezeichnete die bisherige, am BMI orientierte Definition als unzureichend und schlug eine multidimensionale Bewertung vor. 98% der Kommissionsmitglieder sprachen sich dafür aus, den BMI auf das Screening von Patienten mit potenzieller Adipositas zu beschränken und zusätzliche Messungen zur klinischen Bestätigung heranzuziehen. Gleichzeitig betonte die Kommission, dass neue diagnostische

Kriterien sorgfältig geprüft werden müssten, um Über- oder Unterdiagnosen sowie praktische Umsetzungsprobleme zu vermeiden<sup>9</sup>. Die praktische Umsetzung einer solchen multidimensionalen Definition bleibt bislang offen, da standardisierte diagnostische Kriterien und validierte Instrumente fehlen.

Aufgrund der Limitationen des BMI werden ergänzend verschiedene anthropometrische Parameter zur besseren Einschätzung des Körperfetts und des metabolischen Risikos eingesetzt.

Der Taillenumfang wird häufig als indirekter Marker für das viszerale Fettgewebe herangezogen. Als Grenzwert für die Diagnose einer (abdominellen) Adipositas wird ein Taillenumfang von  $\geq 88$  cm bei Frauen und  $\geq 102$  cm bei Männern definiert<sup>14</sup>. Zusätzlich zum Taillenumfang können der Hüftumfang sowie die abgeleiteten Größen „Waist-to-hip ratio“ (WHR) bzw. die „Waist-to-height ratio“ (WHtR) bestimmt werden<sup>8</sup>.

Schneider et al. untersuchten basierend auf zwei großen deutschen Kohortenstudien die Vorhersagekraft verschiedener anthropometrischer Parameter für kardiovaskuläre Ereignisse<sup>15</sup>. Die DETECT-Studie (Diabetes Cardiovascular Risk Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment) war eine prospektive Beobachtungsstudie, die im Jahr 2003 insgesamt 55.518 Patienten aus 3.188 Hausarztpraxen in Deutschland rekrutierte. Eingeschlossen wurden in die Studie 6355 Teilnehmer mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 3,3 Jahren. Bei der bevölkerungsbasierten SHIP-Studie (Study of Health in Pomerania) wurden in Mecklenburg-Vorpommern zwischen 1997 und 2001 4308 Teilnehmer im Alter von 20 bis 79 Jahren zufällig aus dem Einwohnermelderegister ausgewählt und untersucht. Die Nachbeobachtungszeit betrug hier 8,5 Jahre. Beide Studien verglichen verschiedene anthropometrische Maße, darunter den Taillenumfang, die WHR und WHtR in Bezug auf ihre Fähigkeit kardiovaskuläre Ereignisse vorherzusagen. In beiden Studien zeigte sich eine positive Assoziation zwischen der WHR und der WHtR und dem kombinierten Endpunkt (Schlaganfall, Myokardinfarkt oder kardiovaskuläre Mortalität), während der BMI keine solche Assoziation aufwies. Die WHtR erwies sich mit einem relativen Risiko von 2,75 (95%-Konfidenzintervall (KI) 1,31-5,77) für die kardiovaskuläre Mortalität, 1,86 (95%-KI 1,25-2,76) für die Gesamtmortalität und 2,16 (95%-KI 1,39-3,35) für den kombinierten Endpunkt als der beste anthropometrische Parameter für die Vorhersagekraft, gefolgt vom Taillenumfang und der WHR. Der BMI war mit einem relativen Risiko von 0,57 (95%-KI 0,37-0,89) am wenigsten aussagekräftig für die Prädiktion von kardiovaskulären Ereignissen<sup>15</sup>.

Zur genaueren und differenzierteren Erfassung der Körperzusammensetzung stehen zusätzlich apparative Messmethoden zur Verfügung. Dazu zählen die Hydrodensitometrie, die Luftverdrängungsplethysmographie (ADP), die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), die

Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) sowie Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)<sup>10</sup>. Bei der Hydrodensitometrie wird die Körperdichte anhand der Differenz zwischen der an der Luft und der im Wasser gemessenen Körpermasse berechnet, um anschließend den Gesamt-Körperfettanteil abzuschätzen<sup>10</sup>. Die Luftverdrängungsplethysmographie basiert auf der Messung der Luftverdrängung in einer geschlossenen Kammer. Daraus kann das Körpervolumen bestimmt und in Kombination mit dem Körpergewicht die Körperdichte berechnet werden. Schließlich wird wiederum der Körperfettanteil ermittelt<sup>10</sup>. Bei der bioelektrischen Impedanzanalyse wird ein schwacher elektrischer Impuls durch den Körper geleitet und der Widerstand gemessen. Daran können das Körperwasser, die fettfreie Masse und die Fettmasse bestimmt werden<sup>10</sup>. Die Dual-Röntgen-Absorptiometrie setzt Röntgenstrahlen unterschiedlicher Energie zur Messung von Knochenmineraldichte, Fettmasse und fettfreier Masse ein. Sie erlaubt so die genaue Quantifizierung der Körperkompartimente inklusive regionaler Verteilung<sup>10</sup>. Darüber hinaus können bildgebende Verfahren wie CT und MRT zur hochauflösenden Darstellung von verschiedenen Geweben im Körper eingesetzt werden. Die Verfahren ermöglichen eine detaillierte Analyse der Fettverteilung (z.B. viszerales versus subkutanes Fett) sowie des Muskelvolumens und der Muskelqualität<sup>10</sup>. Beim Körperkompositions-Profiling werden mehrere Bildgebungsdaten (meist MRT) kombiniert, um ein umfassendes Profil der Körperzusammensetzung zu erstellen. Es erlaubt eine detaillierte und personalisierte Gesundheitsbewertung und die Zuordnung zu Risikogruppen (z.B. metabolisch gesunde versus ungesunde Adipositas). Allerdings ist das Verfahren sehr aufwändig und kommt primär in der Forschung zum Einsatz<sup>10</sup>.

## 2.3 Ätiologie von Übergewicht und Adipositas

Übergewicht und Adipositas entstehen letztlich durch eine langfristig positive Energiebilanz, bei der die Energieaufnahme den Energieverbrauch übersteigt<sup>8</sup>. Allerdings unterliegt die Regulation des Körpergewichts einem komplexen Zusammenspiel zentralnervöser Mechanismen, bei dem hormonelle, metabolische und neuronale Signale eine wesentliche Rolle spielen (s.a. Tabelle 1)<sup>8</sup>.

Tabelle 1. Potenzielle Ursachen der Adipositas<sup>8</sup>.

---

Bewegungsmangel, überwiegend sitzende Tätigkeiten

Chronischer Stress

---

---

## Depressive Erkrankungen

Essstörungen (z.B. BES, Night-Eating-Disorder)

Endokrine Erkrankungen (z.B. Hypothyreose, Cushing-Syndrom)

Familiäre Disposition, genetische Ursachen

Medikamente (z.B. Antidepressiva, Neuroleptika, Antiepileptika, bestimmte Antidiabetika, Glukokortikoide, einige Kontrazeptiva, Betablocker)

Niedriger Sozialstatus

Niedriger Bildungsstand

Übermäßige Energiezufuhr infolge ständiger Verfügbarkeit und eines großen Angebots energiedichter und hochprozessierter Lebensmittel und Getränke

Andere Ursachen (z.B. übermäßige Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, Rauchstopp)

---

Genetische Einflüsse spielen eine zentrale Rolle<sup>16-18</sup>. Studien an Familien, Adoptierten und Zwillingen zeigen, dass 40–70 % der interindividuellen Unterschiede im Körpermengewicht genetisch bedingt sind<sup>19</sup>. Monogene Formen der Adipositas, verursacht durch Mutationen in Genen wie Leptin (LEP), Leptinrezeptor (LEPR), Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R), Proopiomelanocortin (POMC) oder Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 1 (PCSK1), führen bereits im Kindesalter zu schwerem Übergewicht. Diese Gene sind Teil der Leptin-Melanocortin-Signalkaskade, die essenziell für die Rückkopplung zwischen peripherem Energiezustand und zentraler Appetitregulation ist<sup>19</sup>.

Auch bei der häufigeren polygenen Adipositas konnten genomweite Assoziationsstudien (Genome-Wide Association Studies, GWAS) über 1.000 Genloci identifizieren, die mit Adipositasmerkmalen assoziiert sind<sup>19</sup>. Viele dieser Loci betreffen Gene mit zentralnervöser Expression oder Funktion, darunter Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), SH2B1 Adaptor Protein 1 (SH2B1), den Single-minded homolog 1 (SIM1) und das Cell Adhesion Molecule 2 (CADM2). Diese Erkenntnisse unterstreichen den neurobiologischen Charakter der Adipositas: Genetische Varianten beeinflussen zentrale Mechanismen wie Belohnungsverarbeitung, Impulskontrolle und Nahrungsmittelpräferenz. Zudem wurden seltene, potenziell hochwirksame Varianten (z. B. Adenylatcyclase 3 (ADCY3), Glukoseabhängiger Insulinotroper Polypeptid-Rezeptor (GIPR)) sowie strukturelle

Genomveränderungen (z. B. Kopienzahlvarianten, Copy Number Variants, CNVs) beschrieben. Epigenetische Regulationsmechanismen, neuronale Plastizität (z. B. über den BDNF/Tyrosin-Rezeptor-Kinase B (TrkB)-Signalweg) und neuronale Verschaltung (z. B. durch Semaphorin 3A (SEMA3)-Signalgebung) tragen ebenfalls zur Pathophysiologie bei<sup>19</sup>.

Die genetische Prädisposition entfaltet ihre Wirkung insbesondere in einer obesogenen Umwelt mit hohem Nahrungsangebot und geringem Energieverbrauch. Neben genetischen Faktoren sind das zentrale Nervensystem und dort insbesondere der Hypothalamus von grundlegender Bedeutung. Hier laufen hormonelle, metabolische und neuronale Signale zusammen, die Hunger, Sättigung und Energiehomöostase regulieren<sup>19</sup>. Der Hypothalamus empfängt dabei Signale aus der Peripherie und integriert diese in spezifischen Kerngebieten, insbesondere im Nucleus arcuatus (ARC). Hier wirken Neuronen, die Neuropeptid Y (NPY) und Agouti-related Peptide (AgRP) produzieren, appetitstimulierend, während Proopiomelanocortin (POMC)- und Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript (CART)-Neuronen appetithemmend agieren<sup>20,21</sup>. Leptin, Insulin und Glukagon-like Peptid 1 (GLP-1) modulieren diese Schaltkreise und beeinflussen so die Nahrungsaufnahme. Bei Adipositas wird häufig eine Leptinresistenz beobachtet, wodurch die appetithemmende Wirkung trotz erhöhter Leptinspiegel abgeschwächt ist<sup>20</sup>. Darüber hinaus interagieren diese homöostatischen Steuerzentren mit dem mesolimbischen Dopamin-System, das die belohnungsgetriebene Nahrungsaufnahme vermittelt. Diese Interaktion trägt dazu bei, dass die Nahrungsaufnahme nicht nur durch Energiebedürfnisse, sondern auch durch Belohnung und Motivation gesteuert wird<sup>20,21</sup>.

Auch periphere Signale wie Darmhormone (z.B. Ghrelin, Peptid YY, GLP-1) beeinflussen über afferente Nervenbahnen die hypothalamische Regulation und modulieren das Hunger- und Sättigungsgefühl<sup>20</sup>.

Neben genetischen und biologischen Faktoren spielen Umwelt und Verhalten eine wichtige Rolle. Die ständige Verfügbarkeit energiereicher Lebensmittel, veränderte Ernährungsgewohnheiten, eine zunehmend sitzende Lebensweise und Bewegungsmangel fördern die Entstehung und Aufrechterhaltung einer positiven Energiebilanz<sup>22</sup>. Gesellschaftliche, wirtschaftliche und politische Rahmenbedingungen tragen ebenfalls zu einer obesogenen Umwelt bei<sup>8</sup>.

## **2.4 Die Rolle der metabolischen Inflammation, der Adipozytokine und weiterer Biomarker bei der Entstehung der Adipositas-assoziierten Erkrankungen**

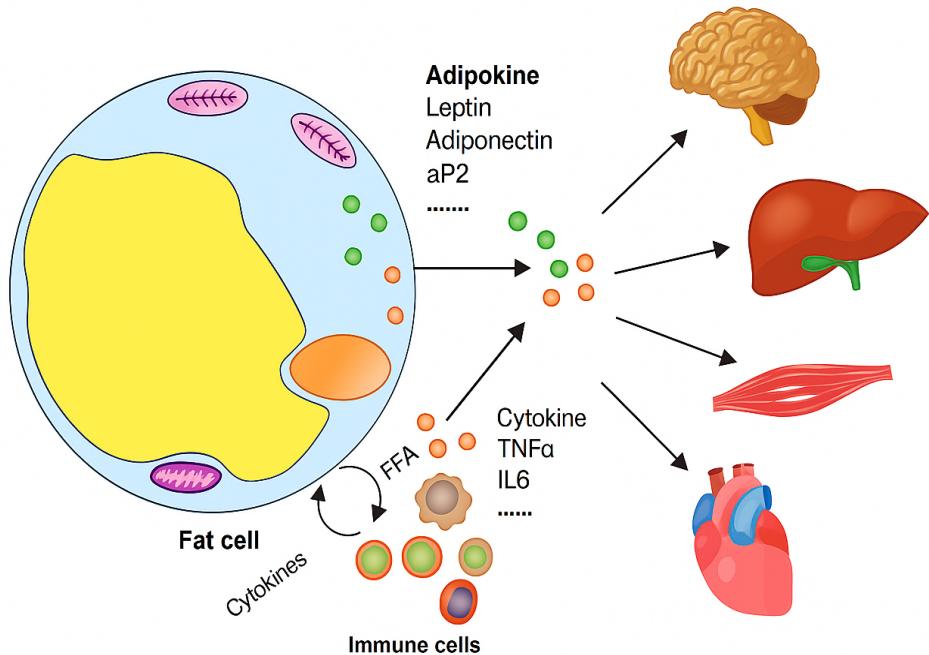
### **2.4.1. Metabolische Inflammation**

Adipositas geht nicht nur mit einer übermäßigen Akkumulation von Fettgewebe, sondern auch mit tiefgreifenden metabolischen und immunologischen Veränderungen einher. Eine zentrale pathophysiologische Rolle spielt dabei die sogenannte metabolische Inflammation - auch Metaflammation genannt. Diese beschreibt eine geringgradige, aber chronische, systemische Entzündungsreaktion, die durch eine dauerhafte positive Energiebilanz, also durch übermäßige Kalorienzufuhr bei gleichzeitig verminderter körperlicher Aktivität, ausgelöst wird<sup>23</sup>. Im Gegensatz zur klassischen akuten Entzündung liegt bei der metabolischen Inflammation keine spezifische infektiöse Ursache vor. Vielmehr entstehen die entzündlichen Prozesse durch strukturelle und funktionelle Veränderungen im Fettgewebe. Bei zunehmender Adipositas kommt es zur Hypertrophie und Hyperplasie der Adipozyten. Diese Veränderungen führen zu Hypoxie im expandierenden Fettgewebe, zur vermehrten Apoptose von Adipozyten und zur Rekrutierung von Immunzellen, insbesondere Makrophagen. Die Folge ist eine verstärkte Produktion und Freisetzung proinflammatorischer Botenstoffe, was zu einer systemischen Aktivierung des Immunsystems führt<sup>23</sup>. Zentral beteiligt an der Entstehung dieser chronischen Entzündungsreaktion sind intrazelluläre Signalwege wie NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases) und das NLRP3 (NLR Family Pyrin Domain Containing 3) -Inflammasom. Diese Signalwege werden nicht nur in klassischen Immunzellen aktiviert, sondern auch in Fett-, Leber- und Endothelzellen, was die systemische Dimension der Metaflammation unterstreicht<sup>23</sup>.

### **2.4.2. Adipozytokine**

Ein wesentlicher Vermittler dieser Prozesse ist die veränderte Sekretionsaktivität des Fettgewebes. Adipozyten und infiltrierende Immunzellen produzieren eine Vielzahl von Adipozytokinen, also hormonell aktive Proteine mit pro- oder antiinflammatorischer Wirkung<sup>23</sup>. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von Verbindungen, die den Lipid- und Glukosestoffwechsel, das Hunger- und Sättigungsgefühl sowie verschiedene Entzündungsprozesse beeinflussen (s. Abb. 1)<sup>24</sup>.

Abbildung 1. Adipozytikone und metabolische Inflammation im Fettgewebe (eigene Darstellung in Anlehnung an Cao<sup>25</sup>).



**Leptin** wurde bereits 1994 entdeckt und ist eine der wirksamsten Adipozytikone in der Stoffwechselregulation<sup>25</sup>. Es reguliert das Körpergewicht durch Signalisierung des Ernährungsstatus an andere Organe, insbesondere an den Hypothalamus, der daraufhin Neuropeptide und Neurotransmitter produziert, die die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch steuern. Zudem hat Leptin auch unabhängig davon antidiabetische Effekte, reguliert die hepatische Lipogenese und verbessert die Fettsäureoxidation. In Anbetracht der Bedeutung der metabolischen Inflammation bei der Entstehung von Stoffwechselkrankheiten ist es erwähnenswert, dass Leptin eine auffällige Ähnlichkeit zu Zytokinen aufweist und Immunantworten reguliert. Die Expression von Leptin kann durch den Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) induziert werden; umgekehrt erhöht Leptin die thymische Sekretion von Akute-Phase-Proteinen und TNF- $\alpha$  und fördert die Differenzierung von T1-Helfer-Zellen. Leptin wirkt auf T-Zellen, Makrophagen und andere Immunzellen, um so die Produktion einer Reihe von Zytokinen zu stimulieren. In Anbetracht der Rolle verschiedener Zytokine bei der Steigerung des Energieverbrauchs und Reduktion der Nahrungsaufnahme, könnte diese proinflammatorische Wirkung von Leptin seine Wirkung auf die Gewichtsregulation erklären. Verschiedene Untersuchungen ergaben, dass eine Entzündung die Wirkweise von Leptin negativ reguliert. Dies ist vergleichbar mit dem Insulinrezeptor-Signalweg. Trotz des

umfassenden Verständnisses der Wirkweise von Leptin, ist der therapeutische Einsatz in der Praxis noch sehr begrenzt<sup>25</sup>.

Nach einer Gewichtsreduktion sinken die Leptin-Spiegel proportional zur reduzierten Fettmasse. Dieser Rückgang ist mit einer verstärkten Hungersignalisierung und einem gesteigerten Appetit verbunden, was die Aufrechterhaltung des Gewichtsverlusts erschweren kann. Gleichzeitig deutet die aktuelle Studienlage darauf hin, dass sich die periphere Leptin-Sensitivität nach Gewichtsabnahme verbessern kann, was langfristig die hypothalamische Antwort auf Leptin-Signale optimieren und die Appetitregulation stabilisieren könnte<sup>26</sup>. Nach bariatrischer Chirurgie wurden ebenfalls signifikant reduzierte Leptin-Spiegel gemessen, unabhängig von der Operationsmethode. Studien zeigten, dass die Leptin-Konzentrationen 12 Monate nach Roux-en-Y-Magenbypass oder Schlauchmagenresektion um rund 75% abnahmen, was mit einer verbesserten Insulinsensitivität und metabolischen Gesundheit assoziiert war<sup>27,28</sup>.

Ebenso zu den Adipozytokinen gehört **Adiponectin**, welches in rekombinierter Form in der Lage ist in adipösen Mäusen die Insulinwirkung zu verstärken und teilweise die Insulinresistenz zu verbessern<sup>25</sup>. Zudem wurden auch antiatherogene Wirkungen von Adiponectin berichtet. Es zeigte sich darüber hinaus eine kardioprotektive Wirkung bei ischämischen Herzkrankheiten. Adiponectin zeigte anti-inflammatorische Effekte, die zu seiner Schutzfunktion gegen metabolischen Stress bei Adipositas beitragen. Geringe Plasmaspiegel von Adiponectin bei Menschen wurden mit einer Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) in Verbindung gebracht. Auch verbesserte Adiponectin die Beseitigung apoptotischer Zellen durch Aktivierung von Makrophagen. Verschiedene klinische Beobachtungen unterstützen die Annahme, dass bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus die Plasmaspiegel von Adiponectin erniedrigt sind, während höhere Spiegel mit einem niedrigeren Risiko für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert sind. Adipositas und erhöhte Nüchternglukosewerte beeinflussen die Adiponectin-Spiegel negativ<sup>25</sup>.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine signifikante Gewichtsreduktion, sei es durch Lebensstiländerungen, pharmakologische Interventionen oder bariatrische Chirurgie, mit einem Anstieg der Plasmaspiegel von Adiponectin einhergeht<sup>28-30</sup>. Insbesondere nach bariatrischen Eingriffen wie der Schlauchmagenresektion wurde ein signifikanter Anstieg der Adiponectin-Konzentration beobachtet, der mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität und einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert war<sup>28</sup>. Auch medikamentöse Therapien, wie die Kombination von Orlistat mit einer hypokalorischen Diät, führten zu einer Erhöhung der Adiponectin-Spiegel, was auf eine verbesserte Funktion des Fettgewebes hinweist<sup>30</sup>.

**TNF-α** ist ein proinflammatorisches Zytokin, das nicht nur von Immunzellen, sondern auch von Adipozyten produziert wird<sup>25</sup>. Es spielt eine zentrale Rolle bei der durch Adipositas bedingten Insulinresistenz. TNF-α hemmt die Insulinwirkung direkt; dies konnte in Studien gezeigt werden, in denen TNF-α die Insulinantwort blockierte. Mäuse mit eingeschränkter TNF-α-Funktion waren vor Insulinresistenz und Hyperglykämie geschützt. Neben den Adipozyten tragen auch Makrophagen im Fettgewebe wesentlich zur TNF-α-Produktion bei, insbesondere durch deren Infiltration bei Adipositas. Freie Fettsäuren können die TNF-α-Produktion in Makrophagen stimulieren. TNF-α fördert im Gegenzug die Lipolyse und erhöht dadurch die Fettsäurefreisetzung aus Adipozyten - ein selbstverstärkender Zyklus, der die Insulinresistenz weiter verschärft. Zusätzlich stimuliert TNF-α die hepatische Lipogenese und wird mit einem erhöhten Krebsrisiko bei Adipositas in Verbindung gebracht. Es gibt zudem auch Hinweise darauf, dass TNF-α die Wirkung von Leptin verstärken könnte, indem es die Expression von Leptin-Rezeptoren erhöht. Dieser Zusammenhang ist jedoch bislang unzureichend geklärt<sup>25</sup>. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass eine Gewichtsreduktion zu einer Abnahme der TNF-α-Plasmaspiegel führte<sup>31,32</sup>. Besonders nach bariatrischen Verfahren wie dem Roux-en-Y-Magenbypass wurden signifikante Reduktionen der TNF-α-Spiegel gemessen, die mit einer Verringerung des systemischen Entzündungsstatus, einer gesteigerten Insulinsensitivität sowie einer Verbesserung weiterer metabolischer Parameter assoziiert waren<sup>32</sup>. Auch pharmakologische Interventionen, wie der Einsatz von TNF-α-Inhibitoren, führten in Studien zu einer Verringerung der TNF-α-Spiegel und konnten darüber hinaus entzündungsbedingte Komplikationen positiv beeinflussen<sup>33</sup>.

**Interleukin-6 (IL-6)** ist eines der wichtigsten proinflammatorischen Zytokine und wird bei adipösen Mäusen und Menschen im Fettgewebe vermehrt ausgeschüttet<sup>25</sup>. Die Hemmung von IL-6 mit einem neutralisierenden Antikörper verbessert die hepatische Insulinwirkung, während die chronische Anreicherung von IL-6 eine Insulinresistenz in der Leber von fettleibigen Mäusen verursacht. Umgekehrt entwickeln Mäuse, bei denen IL-6 gezielt entfernt wurde, Adipositas und Insulinresistenz, die durch zentral verabreichtes IL-6 behandelt werden kann. In einer weiteren Studie mit IL6-gerichteter Mutation entwickelten die Mäuse jedoch keine Adipositas oder Insulinresistenz und zeigten nur einen erhöhten Glukosespiegel im Glukosetoleranztest<sup>25</sup>. Dies deutet darauf hin, dass IL-6 eine komplexe Rolle bei der Regulation des Glukosestoffwechsels spielt: Akut freigesetztes IL-6, etwa während körperlicher Betätigung, fördert vermutlich positive metabolische Effekte wie eine erhöhte Glukoseaufnahme und Fettsäureoxidation, während chronisch erhöhte IL-6-Spiegel, wie sie bei Adipositas auftreten, eher proinflammatorisch wirken und zur Insulinresistenz beitragen<sup>34</sup>. Die Unterschiede zwischen akuter und chronischer Wirkung sowie die Konzentration und der Wirkort von IL-6 müssen daher bedacht werden, um die widersprüchlichen Befunde zu

erklären. Zudem wird IL-6 in verschiedenen Organen produziert, was seine komplexen Auswirkungen auf die Stoffwechselregulation zusätzlich beeinflussen könnte. IL-6 wird während körperlicher Betätigung aus der arbeitenden Skelettmuskulatur freigesetzt und könnte auf diesem Weg zu den positiven Effekten von körperlicher Aktivität beitragen<sup>25</sup>.

Mehrere Studien deuten darauf hin, dass eine Gewichtsreduktion, sei es durch Lebensstilinterventionen, pharmakologische Maßnahmen oder bariatrische Chirurgie, die IL-6-Spiegel senken kann<sup>32,35</sup>. Ähnlich wie bei TNF- $\alpha$  wurde auch für IL-6 nach bariatrischen Eingriffen wie dem Roux-en-Y-Magenbypass ein signifikanter Rückgang der Plasmaspiegel beschrieben, der mit einer verminderten systemischen Entzündung und einer verbesserten Insulinwirkung assoziiert war<sup>32</sup>. Auch nicht-chirurgische Interventionen wie Bewegungsprogramme oder strukturierte Diätmaßnahmen führten zu einer Senkung der IL-6-Spiegel<sup>35</sup>.

**Resistin** wurde 2001 während einem Screening auf Adipozytengene, die durch Insulinsensibilisierende Medikamente gehemmt wurden, identifiziert. Es gehört ebenfalls zu den Adipozytokinen, welche eine Verbindung zwischen Adipositas und Insulinresistenz herstellen. Untersuchungen zeigten zudem, dass Resistin-Knockout-Mäuse unter einer fettreichen Diät einen verbesserten Gukosestoffwechsel aufwiesen. Dies war hauptsächlich auf eine verringerte Glukoseproduktion in der Leber zurückzuführen. Resistin führt zudem zu einer vermehrten Expression von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen in vaskulären Endothelzellen und trägt so zur Atherogenese bei. Beim Menschen induzierte die experimentelle Endotoxämie erhöhte Resistin-Werte und führte zu einem Insulin-resistanten Zustand. Epidemiologische Studien haben erhöhtes zirkulierendes Resistin mit einem gesteigerten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2, erhöhten Entzündungsparametern, Myokardinfarkten und Atherosklerose in Verbindung gebracht. Diese Studien unterstützen die Idee, dass der Plasmaspiegel von Resistin als Marker für bestimmte Stoffwechselerkrankungen beim Menschen dienen könnte. Zudem könnte die Hemmung von Resistin zukünftig einen therapeutischen Nutzen in der Behandlung dieser Erkrankungen bringen, da Resistin als proinflammatorisches Molekül gilt, das sowohl die Insulinresistenz als auch die Atherogenese fördert<sup>25,36</sup>. Präklinische Studien zeigten, dass eine Blockade des Resistin-Signalwegs zu einer verbesserten Insulinempfindlichkeit und reduzierter Gefäßentzündung führen kann<sup>37,38</sup>.

In verschiedenen Studien wurde untersucht, ob die Resistin-Spiegel durch Gewichtsverlust beeinflusst werden können. Während ein Rückgang der Resistin-Spiegel in einigen Untersuchungen nach bariatrischen chirurgischen Verfahren, Lebensstilinterventionen und pharmakologischen Maßnahmen beschrieben wurde<sup>39-41</sup>, zeigten andere Studien keine Veränderungen<sup>42</sup>. Die bisherige Datenlage ist daher uneinheitlich, und es bleibt unklar,

inwieweit Resistin als Marker für die metabolischen Effekte einer Gewichtsreduktion geeignet ist.

**Adipsin**, auch bekannt als Komplementfaktor D (CFD), ist ein Adipozytokin, welches überwiegend im Fettgewebe produziert und anschließend in den Blutkreislauf freigesetzt wird<sup>43</sup>. Es spielt eine zentrale Rolle im alternativen Komplementweg des Immunsystems, indem es die Aktivierung des Komplementsystems fördert. Übermäßige Aktivierung dieses Systems kann zu systemischen Entzündungen und endothelialer Dysfunktion führen. Adipsin wird ausschließlich im Fettgewebe synthetisiert und seine Konzentration im Blut steigt mit zunehmender Fettmasse an. Bei Personen mit Adipositas können erhöhte Adipsin-Spiegel zur chronischen Aktivierung des Komplementsystems beitragen, was Entzündungsprozesse verstärkt und das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht. Adipsin wurde bereits mit Erkrankungen wie pulmonaler arterieller Hypertonie, abdominalem Aortenaneurysma und Diabetes mellitus Typ 2 in Verbindung gebracht, die wiederum Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen. Obwohl die genaue Rolle von Adipsin in der Pathogenese dieser Erkrankungen noch nicht vollständig verstanden ist, deutet die aktuelle Studienlage darauf hin, dass es ein wichtiger Mediator zwischen Fettgewebe, Immunantwort und metabolischen sowie vaskulären Komplikationen bei Adipositas sein könnte. Es sind weitere Studien erforderlich, um die genauen Mechanismen und potenziellen therapeutischen Ansätze zu untersuchen<sup>43</sup>.

Die Adipsin-Plasmaspiegel korrelieren direkt mit der Körperfettmasse: Sie sinken bei Gewichtsreduktion und steigen bei Gewichtszunahme an. Dies wurde sowohl bei adipösen Patienten nach Diätinterventionen als auch bei anorektischen Patienten nach Gewichtszunahme beobachtet, was den direkten Zusammenhang zwischen der Adipsin-Konzentration und der Fettmasse unterstreicht<sup>44</sup>. Die Reduktion des Adipsin-Spiegels bei Gewichtsabnahme korreliert mit einer verminderten Aktivierung des alternativen Komplementwegs, was zu einer Abschwächung inflammatorischer Prozesse im Fettgewebe führt<sup>45</sup>. Zudem wurde beobachtet, dass niedrigere Adipsin-Spiegel mit einer verbesserten  $\beta$ -Zell-Funktion und Insulinsekretion einhergehen, was auf eine potenzielle Verbesserung der metabolischen Homöostase und eine günstigere kardiometabolische Risikokonstellation hinweist<sup>46</sup>.

Der **Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)** ist ein zentraler Hemmstoff der Fibrinolyse, da es die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin blockiert. Dies führt zu einer reduzierten Auflösung von Blutgerinnseln und fördert somit prothrombotische Zustände<sup>47</sup>. In einer Studie aus dem Jahr 2015 wurde die PAI-1-Expression in verschiedenen Fettgewebsarealen untersucht<sup>47</sup>. Die Studie umfasste 57 adipöse Patienten, davon 37 mit und 20 ohne

diagnostizierte koronare Herzkrankheit, die sich elektiven kardiochirurgischen Eingriffen unterzogen. Im Rahmen der Operation wurden Proben aus verschiedenen Fettgewebskompartimenten entnommen. Es zeigte sich, dass PAI-1 im mediastinalen Fettgewebe deutlich stärker als im epikardialen oder subkutanen Fett exprimiert wurde. Besonders bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit war die Expression von PAI-1 im mediastinalen Fettgewebe sowie dessen Serumspiegel signifikant erhöht. Zudem korrelierte die PAI-1-Expression positiv mit TNF- $\alpha$ , was auf eine durch Entzündungsprozesse vermittelte Hochregulation hinwies. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung von PAI-1 als möglichen Verbindungspunkt zwischen viszeraler Fettvermehrung, systemischer Inflammation und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Adipositas<sup>47</sup>.

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass die PAI-1-Plasmaspiegel durch Gewichtsverlust gesenkt werden können: Sowohl Lebensstilinterventionen als auch bariatrische chirurgische Verfahren führten zu einer signifikanten Reduktion der zirkulierenden PAI-1-Spiegel, was mit einer verbesserten Fibrinolyse und einem verringerten thrombotischen Risiko assoziiert war<sup>48,49</sup>. Auch medikamentöse Interventionen wie Metformin wurden mit einer Reduktion der PAI-1-Spiegel in Verbindung gebracht<sup>50</sup>.

**Visfatin**, auch bekannt als Pre-B Cell Colony-Enhancing Factor (PBEF) oder Nicotinamid-Phosphoribosyltransferase (NAMPT), ist ein Adipozytokin, das vorrangig im viszeralen Fettgewebe exprimiert wird<sup>51</sup>. Es erfüllt vielfältige Funktionen im Energie- und Glukosestoffwechsel sowie in immunologischen Prozessen. Eine seiner zentralen Wirkmechanismen ist seine insulinmimetische Aktivität: Visfatin fördert die Glukoseaufnahme in Zellen und trägt so zur Regulation des Blutzuckerspiegels bei. Darüber hinaus wirkt es als Schlüsselenzym im zellulären NAD<sup>+</sup>-Biosyntheseweg, was eine zentrale Rolle für die Energiehomöostase und das elektrochemische Gleichgewicht darstellt<sup>51</sup>.

Neben diesen metabolischen Funktionen besitzt Visfatin auch entzündungsfördernde Eigenschaften. Es stimuliert unter anderem die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie TNF- $\alpha$  und IL-6 und verstärkt damit entzündliche Prozesse im Fettgewebe<sup>51</sup>.

Bei Personen mit Adipositas sind die Visfatin-Serumspiegel signifikant erhöht, insbesondere bei einer vermehrten viszeralen Fettansammlung. Diese Erhöhung wurde in mehreren Studien mit einer ausgeprägten Insulinresistenz und einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre sowie renale Komplikationen in Verbindung gebracht<sup>52,53</sup>. Trotz seiner insulinähnlichen Wirkung deutet die derzeitigen Datenlage auf eine komplexe und teilweise widersprüchliche Rolle bei der Entstehung von Insulinresistenz hin. So zeigten einige Untersuchungen eine positive Korrelation zwischen den Visfatin-Spiegeln und einer Insulinresistenz<sup>52</sup>, während andere Studien keinen eindeutigen Zusammenhang feststellen konnten<sup>51,54</sup>.

Diese Erkenntnisse legen nahe, dass Visfatin eine multifunktionale Rolle im pathophysiologischen Zusammenhang von Adipositas, Inflammation und metabolischer Dysregulation einnimmt. Aufgrund seiner vielfältigen Effekte auf den Glukose- und Fettstoffwechsel sowie auf immunologische Signalwege stellt Visfatin einen potenziellen Angriffspunkt für zukünftige therapeutische Strategien dar. Weitere Untersuchungen sind jedoch notwendig, um die genauen molekularen Mechanismen sowie seine Rolle als Biomarker oder Interventionsziel klarer zu definieren<sup>51</sup>.

In diesem Zusammenhang ist auch die Regulation von Visfatin durch Gewichtsverlust von Interesse: Mehrere Studien konnten zeigen, dass Lebensstilinterventionen und bariatrische chirurgische Eingriffe zu einer signifikanten Reduktion der Visfatin-Plasmaspiegel führten<sup>55-57</sup>. Diese Abnahme der Visfatin-Spiegel ging in den meisten Fällen mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität und einer Reduktion entzündlicher Marker einher. Auch durch pharmakologische Behandlungen mit Metformin konnte eine signifikante Abnahme der Visfatin-Plasmaspiegel nachgewiesen werden<sup>58</sup>.

All diese Prozesse unterstreichen, dass die Adipozytokine eine zentrale Rolle bei der metabolischen Homöostase gesunder Menschen spielen und dass eine Fehlfunktion oder -regulation dieser Faktoren, die durch eine Adipozytendysfunktion im Rahmen von Adipositas verursacht wird, eine wichtige Komponente in der Pathogenese der mit Adipositas assoziierten Erkrankungen spielen<sup>25</sup>.

Für die Adipozytokine existieren bislang keine einheitlichen etablierten klinischen Referenzbereiche. Ihre Serumkonzentrationen unterliegen teils erheblichen interindividuellen Schwankungen und werden von verschiedenen Einflussfaktoren wie Körperzusammensetzung, Geschlecht, Fastenzustand, zirkadianem Rhythmus sowie der verwendeten Analysemethode beeinflusst<sup>59,60</sup>.

#### **2.4.3. Weitere Biomarker der metabolischen Dysregulation**

##### Glukose- und Insulinstoffwechsel

Der Glukose- und Insulinstoffwechsel ist zentral für das Verständnis der Pathophysiologie und ihrer Folgeerkrankungen, insbesondere des Diabetes mellitus Typ 2<sup>61</sup>.

**Glukose** ist der primäre Energielieferant des Körpers. Sie wird einerseits über die Nahrung zugeführt und andererseits endogen, vor allem in der Leber und zu einem geringeren Anteil in den Nieren über Glukoneogenese und Glykogenolyse gebildet<sup>62</sup>. Der Nüchternblutzucker liegt bei gesunden Erwachsenen im Bereich von 70-99 mg/dl (3,9-55 mmol/l)<sup>63</sup>. Bei Adipositas kann es zu einer Insulinresistenz kommen, bei der Körperzellen nicht mehr ausreichend Glukose aufnehmen können, was zu erhöhten Blutzuckerspiegeln führt<sup>61</sup>. Diese Insulinresistenz ist ein

zentraler Faktor bei der Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2<sup>61</sup>. Insulinresistenz beeinträchtigt die Glukoseverwertung, was zu einer kompensatorischen Erhöhung der Insulinproduktion durch die  $\beta$ -Zellen führt und langfristig zu deren Erschöpfung beitragen kann<sup>64</sup>.

**Das glykierte Hämoglobin A1c (HbA1c)** ist ein etablierter Marker zur Beurteilung der langfristigen Blutzuckerkontrolle, da es den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten zwei bis drei Monate widerspiegelt<sup>65</sup>. Der HbA1c-Wert reflektiert die glykämische Belastung der Erythrozyten über ihre Lebensdauer und wird daher zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung von Diabetes mellitus eingesetzt<sup>65</sup>. Bei gesunden Erwachsenen liegt der HbA1c-Wert typischerweise unter 5,7%, ein Wert zwischen 5,7-6,4% wird als Hinweis auf einen Prädiabetes gewertet, während Werte  $\geq 6,5\%$  als diagnostisch für einen Diabetes mellitus Typ 2 gelten<sup>65</sup>. Insbesondere Personen mit einem HbA1c-Wert im Bereich des Prädiabetes haben ein signifikant erhöhtes Risiko, innerhalb von zehn Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken<sup>65,66</sup>. Studien zeigen, dass ein erhöhter BMI mit erhöhten HbA1c-Werten assoziiert ist, selbst bei Personen ohne diagnostizierten Diabetes<sup>66</sup>. Diese Assoziation unterstreicht die Bedeutung der Gewichtskontrolle zur Prävention von Glukosestoffwechselstörungen. Interventionen, die auf eine Gewichtsreduktion abzielen, haben gezeigt, dass sie den HbA1c-Wert signifikant senken können. Bereits eine moderate Gewichtsabnahme von 5% kann zu einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle führen, was die Bedeutung von Lebensstiländerungen in der Prävention und Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 unterstreicht<sup>67</sup>.

**Insulin** ist ein zentrales Peptidhormon, das von den  $\beta$ -Zellen der Langerhans-Inseln im Pankreas produziert wird<sup>65</sup>. Es spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Glukose- und Fettstoffwechsels, indem es die Aufnahme von Glukose in Muskel- und Fettzellen fördert und die Lipolyse hemmt. Darüber hinaus beeinflusst Insulin die Proteinsynthese und den Zellstoffwechsel in verschiedenen Geweben<sup>65</sup>. Im physiologischen Zustand bindet Insulin an spezifische Rezeptoren auf der Zelloberfläche, was eine Signalkaskade auslöst, die zur Translokation von Glukosetransportern (GLUT4) an die Zellmembran führt. Dies ermöglicht die Aufnahme von Glukose in die Zelle und deren Speicherung in Form von Glykogen, insbesondere in Leber- und Muskelzellen<sup>68</sup>. Nüchtern-Insulinspiegel liegen bei gesunden Personen im Referenzbereich von 2,6-24,9  $\mu\text{U}/\text{ml}$ , wobei Werte über 25  $\mu\text{U}/\text{ml}$  als Hinweis auf eine beginnende Insulinresistenz gelten können<sup>69</sup>. Wie bereits beschrieben ist Adipositas häufig mit einer Insulinresistenz verbunden. Diese führt zu einer kompensatorischen Hyperinsulinämie, um die normoglykämische Stoffwechselslage aufrechtzuerhalten, und kann langfristig zur Erschöpfung der  $\beta$ -Zellen und zur Entwicklung

eines Typ-2-Diabetes mellitus führen<sup>61</sup>. Therapeutisch zielen Interventionen darauf ab, die Insulinsensitivität zu verbessern. Lebensstiländerungen wie Gewichtsreduktion, körperliche Aktivität und eine ausgewogene Ernährung haben sich als wirksam erwiesen, um die Insulinresistenz zu verringern und die glykämische Kontrolle zu verbessern<sup>67</sup>.

**Proinsulin** ist das Vorläufermolekül von Insulin und wird in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas als einzelkettiges Polypeptid synthetisiert<sup>70</sup>. Es besteht aus den späteren A- und B-Ketten des Insulins, verbunden durch das C-Peptid. Die Umwandlung von Proinsulin in biologisch aktives Insulin erfolgt durch proteolytische Spaltung in den sekretorischen Vesikeln der  $\beta$ -Zellen, wobei spezifische Endo- und Exopeptidasen beteiligt sind. Dieser Prozess ist entscheidend für die korrekte Faltung und Funktion des Insulins<sup>70</sup>. Im physiologischen Zustand wird der Großteil des Proinsulins effizient zu Insulin verarbeitet, wobei nur ein geringer Anteil als intaktes Proinsulin in die Zirkulation gelangt. Die Normwerte für Proinsulin im Nüchternzustand liegen in der Regel unter 22 pmol/l<sup>71</sup>. Bei Adipositas und Insulinresistenz kann jedoch die Verarbeitungskapazität der  $\beta$ -Zellen überfordert sein, was zu erhöhten Konzentrationen von unverarbeitetem Proinsulin im Blut führt. Diese Hyperproinsulinämie reflektiert eine Dysfunktion der  $\beta$ -Zellen und ist ein früher Marker für deren Erschöpfung<sup>70</sup>. Studien zeigen, dass erhöhte Nüchtern-Proinsulinspiegel mit Insulinresistenz und einer gestörten  $\beta$ -Zell-Funktion assoziiert sind, wobei besonders der Quotient aus Proinsulin zu Insulin (Proinsulin/Insulin-Ratio) als sensitiver Indikator für die  $\beta$ -Zell-Dysfunktion gilt<sup>72,73</sup>.

Das **C-Peptid** entsteht bei der enzymatischen Spaltung von Proinsulin in Insulin und C-Peptid in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas. Es wird in äquimolaren Mengen zu Insulin ins Blut abgegeben und ist damit ein Marker der endogenen Insulinsekretion<sup>74</sup>. Im Gegensatz zu Insulin wird das C-Peptid nicht in der Leber abgebaut, sondern überwiegend renal eliminiert, was zu einer längeren Halbwertszeit führt und die Interpretation erleichtert<sup>74,75</sup>. Bei gesunden Erwachsenen liegt die C-Peptid-Konzentration im nüchternen Zustand typischerweise zwischen 0,91 und 1,81  $\mu$ g/l mit einem postprandialen Anstieg auf bis zu 9,06  $\mu$ g/l<sup>75</sup>. Bei Personen mit Adipositas sind die C-Peptid-Spiegel häufig erhöht, was die Hyperinsulinämie widerspiegelt, die als Kompensation für die bestehende Insulinresistenz notwendig ist<sup>76</sup>. Studien zeigen, dass erhöhte C-Peptid-Spiegel auch unabhängig von Adipositas mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert sind<sup>77</sup>. Die Messung des C-Peptid ist klinisch insbesondere dann relevant, wenn die endogene Insulinproduktion differenziert von einer exogenen Insulinzufuhr beurteilt werden soll, zum Beispiel bei der Abklärung einer Hypoglykämie oder der Differenzierung zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und 2<sup>74,75</sup>.

## Lipidstoffwechsel

**Triglyzeride** sind die Hauptform der Fettspeicherung im menschlichen Körper und spielen eine zentrale Rolle im Energiestoffwechsel. Als Normwert gelten Triglyzerid-Konzentrationen unter 150 mg/dl<sup>78</sup>. Erhöhte Triglyzeride im Serum sind ein Kennzeichen der Dyslipidämie bei Adipositas und werden häufig im Rahmen eines metabolischen Syndroms beobachtet<sup>79</sup>. Die Hypertriglyzeridämie resultiert vor allem aus einer verstärkten Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL)-Synthese infolge einer Insulinresistenz und einer verminderten Lipoproteinlipase-Aktivität<sup>79,80</sup>. Silt gilt als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen<sup>81</sup>.

Das **Gesamtcholesterin** setzt sich aus den Cholesterinanteilen verschiedener Lipoproteinfaktionen zusammen: Low-Density-Lipoprotein (LDL), High-Density-Lipoprotein (HDL) und VLDL. Gesamtcholesterin-Spiegel unter 200 mg/dl gelten als wünschenswert<sup>78</sup>. Bei Adipositas können Veränderungen in diesen Fraktionen zu erhöhten Werten führen, wobei der Anstieg von der spezifischen Zusammensetzung der Lipoproteine abhängt<sup>82</sup>. Ein erhöhter Gesamtcholesterinwert wird in epidemiologischen Studien mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert<sup>83</sup>.

Das **LDL-Cholesterin** ist die Hauptträgerfraktion für Cholesterin im Plasma. Für gesunde Erwachsene wird ein LDL-Cholesterinwert unter 130 mg/dl als akzeptabel angesehen, bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren wird ein Zielwert unter 100 mg/dl empfohlen<sup>78</sup>. Erhöhte LDL-Cholesterin-Spiegel sind ein zentraler Risikofaktor für die Atherogenese und korrelieren positiv mit dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen<sup>84</sup>. Personen mit Adipositas zeigen häufig erhöhte LDL-Werte, insbesondere bei viszeraler Adipositas und metabolischem Syndrom<sup>85</sup>.

Das **HDL-Cholesterin** ist an der Reverse-Cholesterin-Transport-Funktion beteiligt und gilt als protektiv gegenüber atherosklerotischen Prozessen<sup>86</sup>. Ein HDL-Wert über 40 mg/dl gilt bei Männern als wünschenswert; bei Frauen sollte er über 50 mg/dl liegen<sup>78,87</sup>. Bei Adipositas werden niedrige HDL-Spiegel beobachtet, was mit einer verminderten Effizienz des Cholesterinrücktransports und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist<sup>88</sup>.

#### Leberfunktionsparameter

Die Enzyme **Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT; Aspartat-Aminotransferase, AST)** und **Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT; Alanin-Aminotransferase, ALT)** sind Marker für die Integrität der Leberzellen. Eine Erhöhung dieser Transaminasen deutet auf eine Hepatozytenschädigung hin<sup>89</sup>. Als Referenzwerte gelten für Männer 10-50 U/l und für Frauen 10-35 U/l<sup>90</sup>. Bei Adipositas werden häufig erhöhte GPT- und GOT-Spiegel beobachtet, insbesondere im Rahmen einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD), die als

hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms gilt und in aktuellen Klassifikationen als metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) bezeichnet wird<sup>91</sup>. Studien zeigen, dass erhöhte GPT-Werte mit Insulinresistenz, viszeraler Adipositas und einem verstärkten kardiometabolischen Risiko assoziiert sind<sup>91,92</sup>. GPT gilt als sensitiverer Marker für eine NAFLD als GOT<sup>92</sup>.

Die **Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)** ist ein membrangebundenes Enzym, das eine zentrale Rolle im Glutathion-Stoffwechsel spielt<sup>93</sup>. Erhöhte Serum-GGT-Aktivität gilt als Marker für oxidativen Stress und Leberzellstress. Darüber hinaus ist GGT ein sensitiver Indikator für cholestatiche Prozesse, da es vorwiegend in den Zellen des Gallengangsystems exprimiert wird. Bei cholestaticischen Erkrankungen kommt es häufig zu einer Induktion der GGT-Synthese, was zu erhöhten Serumwerten führt<sup>89</sup>. Der Referenzbereich liegt bei Männern unter 66 U/l, bei Frauen unter 39 U/l<sup>90</sup>. Bei Adipositas werden erhöhte GGT-Spiegel beobachtet, was auf eine subklinische Leberfunktionsstörung und einen verstärkten oxidativen Stress hinweist. Studien zeigen, dass erhöhte GGT-Werte mit Insulinresistenz und metabolischem Syndrom assoziiert sind<sup>94</sup>.

#### Entzündungsparameter und Akute-Phase-Proteine

Das **C-reaktive Protein (CRP)** ist ein Akute-Phase-Protein, das in der Leber als Reaktion auf proinflammatorische Zytokine, insbesondere Interleukin-6 (IL-6), synthetisiert wird. Es dient als sensitiver, aber unspezifischer Marker für systemische Entzündungsprozesse<sup>95</sup>. In der klinischen Praxis wird häufig das **hochsensitive CRP (hsCRP)** bestimmt, um auch geringgradige Entzündungen zu erfassen<sup>96</sup>. Als Referenzwert gilt eine Konzentration von unter 5 mg/l<sup>90</sup>. Bei Adipositas sind die CRP-Spiegel häufig erhöht und spiegeln die bereits beschriebene metabolische Inflammation (Metaflammation) wider. Die erhöhte CRP-Konzentration wird durch die verstärkte Sekretion proinflammatorischer Zytokine aus dem viszeralen Fettgewebe vermittelt<sup>97</sup>. Studien zeigen, dass erhöhte hsCRP-Werte mit einem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes, metabolisches Syndrom und kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert sind<sup>98</sup>.

**Haptoglobin** ist ein Akute-Phase-Protein, das unter anderem in der Leber im Rahmen von Entzündungsprozessen unter dem Einfluss verschiedener Zytokine wie TNF-α und IL-6 synthetisiert wird. Zudem beeinflussen Haptoglobin-Phänotypen die Ferritin-Konzentration im Serum. Erhöhte Ferritin-Werte wurden vermehrt bei insulinresistenten Erkrankungen wie Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 beobachtet. Haptoglobin wird nicht nur in der Leber, sondern auch in Adipozyten exprimiert. Da die Serumkonzentration von Haptoglobin mit dem

Körpergewicht positiv korreliert, wird es zunehmend als Marker für Adipositas diskutiert<sup>99-101</sup>. Für Haptoglobin gelten Referenzwerte von 30-200 mg/dl<sup>90</sup>.

Das **Serum-Amyloid A (SAA)** ist ein Akute-Phase-Protein, das vor allem in der Leber unter dem Einfluss proinflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$  gebildet wird. In der akuten Phase einer Entzündung steigt die SAA-Konzentration im Serum innerhalb von Stunden um ein Vielfaches an und dient als sensitiver Marker für systemische Entzündungsprozesse<sup>102</sup>. Der Normwert für SAA liegt unter 6,5 mg/l<sup>90</sup>.

Bei Adipositas werden chronisch erhöhte SAA-Spiegel beobachtet, was auf die persistierende, niedriggradige Entzündung (metabolische Inflammation) hinweist<sup>103</sup>. Neben der hepatischen Synthese wird SAA auch direkt in Adipozyten produziert, insbesondere im viszeralen Fettgewebe, und trägt lokal zur proinflammatorischen Mikroumgebung bei<sup>103,104</sup>. Studien zeigen, dass erhöhte SAA-Spiegel mit Insulinresistenz, metabolischem Syndrom und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert sind<sup>104,105</sup>. Darüber hinaus kann SAA in Lipoproteine, insbesondere HDL, eingebaut werden und dadurch die antiatherogene Funktion des HDL beeinträchtigen, was zu einer proatherogenen Lipidprofilveränderung beitragen könnte<sup>105</sup>.

**Alpha-2-Makroglobulin** ist ein großes Plasmaprotein, das in der Leber synthetisiert wird und als unspezifischer Proteaseinhibitor wirkt, indem es verschiedene Proteasen wie Trypsin, Plasmin und Thrombin bindet und neutralisiert<sup>106</sup>. Darüber hinaus kann Alpha-2-Makroglobulin Zytokine und Wachstumsfaktoren binden und deren Bioverfügbarkeit regulieren<sup>106,107</sup>. Für Alpha-2-Makroglobulin sind keine international einheitlich festgelegten Referenzwerte definiert, da die Serumkonzentration je nach Analytik, Alter, Geschlecht und ethnischer Herkunft variieren kann. In der klinischen Praxis wird jedoch häufig ein Referenzbereich von 130-300 mg/dl verwendet<sup>108</sup>. Bei Adipositas und metabolischen Erkrankungen wurden Veränderungen der Alpha-2-Makroglobulin-Spiegel beobachtet. Eine Studie mit thailändischen Probanden zeigte, dass übergewichtige und adipöse Personen signifikant niedrigere Serum-Konzentrationen aufwiesen als normalgewichtige Kontrollpersonen<sup>109</sup>. Dies deutet darauf hin, dass Alpha-2-Makroglobulin eine Rolle in der Pathophysiologie von Adipositas und damit verbundenen metabolischen Dysfunktionen spielen könnte.

### Gastrointestinale Hormone und Inkretine

**Ghrelin** ist ein Peptidhormon, das hauptsächlich im Magenfundus gebildet wird und als endogener Ligand des Wachstumshormon-Sekretagog-Rezeptors fungiert<sup>110</sup>. Es spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation von Hunger und Nahrungsaufnahme, indem es den

Hypothalamus stimuliert und das Hungergefühl verstärkt<sup>110,111</sup>. Ghrelin-Konzentrationen steigen vor den Mahlzeiten an und sinken nach der Nahrungsaufnahme<sup>111</sup>.

Bei Adipositas sind die Ghrelin-Spiegel im Nüchternzustand typischerweise erniedrigt im Vergleich zu normalgewichtigen Personen. Es wird angenommen, dass die niedrigeren Ghrelin-Spiegel eine Kompensationsreaktion auf den positiven Energiebilanzstatus darstellen<sup>112</sup>. Darüber hinaus wird diskutiert, dass erhöhte postprandiale Ghrelin-Unterdrückung mit einer Insulinresistenz assoziiert sein könnte<sup>113</sup>.

Die Inkretine **GIP (Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid)** und **GLP-1 (Glukagon-like Peptide 1)** sind peptidische Hormone, die eine zentrale Rolle bei der postprandialen Glukoseregulation spielen<sup>114</sup>. GIP wird von den K-Zellen im oberen Dünndarm, GLP-1 von L-Zellen im distalen Darm freigesetzt. Beide Hormone vermitteln den sogenannten Inkretin-Effekt, also die gesteigerte Insulinsekretion nach oraler Glukosezufuhr. Zusätzlich stimuliert GIP bei niedrigen Blutzuckerspiegeln die Glukagon-Sekretion<sup>114</sup>.

Das pankreatisch gebildete Hormon **Glukagon** wirkt als Gegenspieler des Insulins und reguliert insbesondere die hepatische Glukosefreisetzung<sup>114</sup>. Darüber hinaus moduliert es den Aminosäurestoffwechsel, den Energieverbrauch und den Fettstoffwechsel. Studien zeigen, dass Glukagon in pharmakologischen Dosen die hepatische Lipidsynthese hemmen, die Thermogenese im braunen Fettgewebe steigern und die Nahrungsaufnahme reduzieren kann, sowohl nach zentraler als auch peripherer Gabe<sup>114</sup>.

Angesichts ihrer vielfältigen metabolischen Wirkungen gelten Inkretine und Glukagon heute als zentrale Zielstrukturen in der Pharmakotherapie der Adipositas<sup>114</sup>. Derzeit befinden sich verschiedene duale Agonisten, z.B. GLP-1/GIP- oder GLP-1/Glukagon-Rezeptor-Agonisten in klinischer Entwicklung. In Tiermodellen führten diese zu signifikantem Gewichtsverlust, reduzierter Nahrungsaufnahme und verbesserten Blutzuckerwerten<sup>114</sup>.

Die Konzentrationen gastrointestinaler Hormone und Inkretine unterliegen erheblichen Schwankungen, was die Festlegung einheitlicher Referenzwerte erschwert. Diese Variabilität resultiert aus verschiedenen Faktoren, darunter Tageszeit, Nahrungsaufnahme, Alter, Geschlecht und Körperzusammensetzung<sup>115</sup>.

## 2.5 Komorbiditäten und Folgeerkrankungen von Übergewicht und Adipositas

Übergewicht und Adipositas sind mit einer Vielzahl von Begleit- und Folgeerkrankungen verbunden, die unterschiedliche Organsysteme und Körperfunktionen beeinträchtigen können<sup>116</sup>. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens solcher Komplikationen wird maßgeblich

durch den Schweregrad und die Dauer der Adipositas beeinflusst. Darüber hinaus spielen individuelle genetische Faktoren sowie weitere Risikofaktoren eine entscheidende Rolle. Betroffen sind insbesondere der Stoffwechsel, das Herz-Kreislauf-System, der Verdauungs- und Respirationstrakt, das musculoskelettale System sowie das Nervensystem und die psychische Gesundheit. Zudem steigt das Risiko für Krebserkrankungen und unfallbedingten Verletzungen<sup>116</sup>. Die Komorbiditäten sind unterschiedlich eng mit Adipositas assoziiert. So ist das Risiko für Koxarthrose, Rückenbeschwerden, Infertilität, polyzystisches Ovar-Syndrom, Urolithiasis, Harnwegsinfekte und Krebserkrankungen 1-2-fach erhöht und das Risiko für Hypertonie, Dyslipidämie, koronare Herzkrankheit (KHK), Schlaganfälle, Gicht, Refluxösophagitis und Cholezystolithiasis 2-3-fach erhöht. Für Fettleber-Erkrankungen, das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und Gonarthrose ist das Risiko bei Adipositas sogar mehr als 3-fach erhöht<sup>1</sup>.

Eine besonders enge Korrelation besteht zwischen einem erhöhtem BMI und dem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2<sup>116</sup>. Bereits ab einem BMI von 25 kg/m<sup>2</sup> ist das Diabetesrisiko um das Zwei- bis Dreifache erhöht. Rund 80% der erwachsenen T2DM-Patienten sind gleichzeitig von Übergewicht oder Adipositas betroffen<sup>117</sup>. Eine Auswertung der EPIC-Potsdam-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) konnte zeigen, dass eine Gewichtszunahme um eine BMI-Einheit bei Erwachsenen zwischen 25 und 40 Jahren die Inzidenz von Diabetes mellitus um 25% erhöht<sup>118</sup>.

Ebenso relevant ist das erhöhte Risiko für die Entwicklung einer Hypertonie und kardiovaskulären Erkrankungen mit zunehmendem BMI. Hierbei besteht eine enge Beziehung zwischen der Vermehrung des viszeralen Fettgewebes und damit einem erhöhten Tailenumgang und dem Auftreten eines kardiovaskulären Risikoprofils<sup>119</sup>, einer KHK sowie eines Schlaganfalls<sup>120</sup>. Auch das Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz ist bei Adipositas deutlich erhöht<sup>121</sup>. Auch kommt es häufiger zu Herzrhythmusstörungen und Thromboembolien<sup>116</sup>.

Frauen mit einem erhöhten BMI leiden häufiger unter Zyklus- und Fertilitätsstörungen sowie einem polyzystischen Ovar-Syndrom<sup>122</sup>. In der Schwangerschaft treten bei Frauen mit Adipositas häufiger Komplikationen auf. Darunter zählen unter anderem der Gestationsdiabetes, Präeklampsie sowie Früh- und Fehlgeburten<sup>123</sup>. Auch bei Männern mit Adipositas kann die Fertilität beeinträchtigt sein<sup>124</sup>.

Adipositas geht oftmals mit pulmonalen Komplikationen einher und stellt einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), restriktiven Ventilationsstörungen, Asthma bronchiale und einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom dar<sup>1,125</sup>.

Eine Metaanalyse zeigte, dass bei Vorliegen einer Adipositas ein erhöhtes Risiko für die gastroösophageale Refluxkrankheit und ihre Folgen (erosive Gastritis, Barrett-Ösophagus und

Adenokarzinom des Ösophagus) besteht<sup>126</sup>. Menschen mit (viszeraler) Adipositas haben zudem ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer MASLD. Dabei schwanken die Prävalenzen aufgrund uneinheitlicher Diagnose-Kriterien erheblich. Man geht jedoch davon aus, dass jede 3. Person mit Adipositas von einer MASLD betroffen ist. Diese ist wiederum eng mit dem Auftreten einer Insulinresistenz assoziiert und ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen<sup>127</sup>. Von den Betroffenen mit MASLD entwickeln bis zu 10% eine Leberzirrhose, die eine Präkanzerose für ein hepatzelluläres Karzinom darstellt<sup>128</sup>.

In Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass Adipositas mit einem erhöhten Risiko für Nierenerkrankungen und Erkrankungen des Urogenitaltraktes einhergeht und Nierensteinleiden, Harnwegsinfekte und Harninkontinenz begünstigt<sup>129,130</sup>.

Ein systematisches Review von Kohortenstudien, durchgeführt von einer Expertengruppe der International Agency for Research on Cancer (IARC) ergab, dass Adipositas ein unabhängiger Risikofaktor für 13 verschiedene Tumorarten ist: Ösophagus, Magen, Kolon und Rektum, Leber, Gallenblase, Pankreas, Brust, Uterus, Ovar, Nieren, Meningeom, Schilddrüse, multiples Myelom<sup>131</sup>. Diese Erkenntnis bestätigte auch der 3. Bericht des World Cancer Research Fund<sup>132</sup>. Adipositas ist nach Erkenntnissen der DEGS1-Studie für 6,9% aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland verantwortlich<sup>133</sup>.

Auch das Auftreten von degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates wird durch Adipositas begünstigt und beschleunigt<sup>1,119</sup>. Rückenbeschwerden treten bei Erwachsenen mit Übergewicht oder Adipositas wesentlich häufiger auf. Das Risiko für das Auftreten einer Kniegelenksarthrose ist bei einem BMI zwischen 25 und 29,9 kg/m<sup>2</sup> 2,45-fach und bei einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> 4,55-fach höher als bei Personen mit Normalgewicht<sup>134</sup>.

## **2.6 Körperliche Aktivität und kardiorespiratorische Fitness in der Prävention von Übergewicht und Adipositas**

Körperliche Aktivität sowie eine hohe kardiorespiratorische Fitness gelten als zentrale Schutzfaktoren in der Entstehung von Übergewicht und Adipositas. Sie stellen einen direkten Einflussfaktor auf die Energiebilanz und damit auf das Risiko für eine ungesunde Gewichtszunahme dar<sup>8</sup>. Auch die muskuläre Fitness spielt eine wichtige präventive Rolle, wurde jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht.

### **2.6.1. Körperliche Aktivität als präventiver Gesundheitsfaktor**

Körperliche Aktivität wird als jede Bewegung des Körpers definiert, die durch die Skelettmuskulatur erzeugt wird und den Energieverbrauch über den Grundumsatz hinaus erhöht<sup>135</sup>. Der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und dem Körpergewicht wurde in verschiedenen Studien untersucht. Jakicic et al. analysierten im Rahmen einer

systematischen Übersichtsarbeit für die US-amerikanischen Bewegungsleitlinien den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Gewichtszunahme<sup>136</sup>. In die Untersuchung flossen 42 prospektive Kohortenstudien sowie zwei randomisierte kontrollierte Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von 1 bis 22 Jahren ein. Die Studienpopulation umfasste Probanden mit Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas. Von den 44 eingeschlossenen Studien berichteten 29 über eine statistisch signifikante Assoziation zwischen einem höheren Maß an körperlicher Aktivität und einer geringeren Gewichtszunahme. Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen der Intensität an körperlicher Aktivität und dem Körpergewicht untersucht. Während für moderate und intensive körperliche Aktivität ein positiver Effekt auf das Körpergewicht nachgewiesen wurde, zeigte körperliche Aktivität niedriger Intensität keinen vergleichbaren Effekt<sup>136</sup>. Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse aus dem Jahr 2018 untersuchte den Einfluss von Bewegungsförderungs-Interventionen im hausärztlichen Umfeld. Sie basierte auf 16 randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 3664 Teilnehmenden und einer Studiendauer zwischen sieben Wochen und zwölf Monaten. Die Metaanalyse ergab einen statistisch signifikanten Effekt auf den BMI mit einer durchschnittlichen Reduktion von -0,21 kg/m<sup>2</sup> (95 % KI: -0,41 bis -0,01)<sup>137</sup>.

Die WHO empfiehlt Erwachsenen in ihren 2020 veröffentlichten Bewegungsleitlinien wöchentlich 150 bis 300 Minuten Bewegung von moderater Intensität bzw. 75 bis 150 Minuten Bewegung von hoher Intensität pro Woche oder eine entsprechende Kombination<sup>138</sup>. Darüber hinaus wird ein moderates muskelkräftigendes Training der großen Muskelgruppen an mindestens zwei Tagen pro Woche empfohlen. Ein zusätzlicher gesundheitlicher Nutzen kann durch ein über das empfohlene Maß hinausgehendes Aktivitätsniveau erzielt werden, wobei der Zugewinn mit zunehmender Aktivität allmählich abnimmt. Die früher empfohlene Mindestdauer einzelner Bewegungseinheiten von zehn Minuten wurde in der aktuellen Fassung der Leitlinie gestrichen, da neuere Studien auch bei kürzeren Bewegungseinheiten positive Effekte nachweisen konnten<sup>138</sup>.

Die im Jahr 2016 publizierten nationalen Bewegungsempfehlungen für Deutschland geben konkrete Richtlinien für verschiedene Bevölkerungsgruppen vor<sup>139</sup>:

Erwachsenen bis 65 Jahren wird empfohlen mindestens 150 Minuten pro Woche körperlich aktiv zu sein (bei moderater Intensität) oder alternativ mindestens 75 Minuten pro Woche bei hoher Intensität. Eine Kombination beider Intensitäten ist ebenfalls möglich. Ergänzend sollten muskelkräftigende Aktivitäten an mindestens zwei Tagen pro Woche durchgeführt und längere Sitzphasen möglichst vermieden werden. Eine über das empfohlene Maß hinausgehende körperliche Aktivität ist mit zusätzlichen gesundheitlichen Vorteilen verbunden<sup>139</sup>. Für ältere

Erwachsene über 65 Jahre gelten grundsätzlich dieselben Empfehlungen. Bei eingeschränkter Mobilität wird zusätzlich angeraten, mindestens dreimal pro Woche Gleichgewichtsübungen in den Alltag zu integrieren. Bestehten Bewegungseinschränkungen, sollte die körperliche Aktivität im Rahmen der individuellen Möglichkeiten erfolgen<sup>139</sup>. Auch für Menschen mit chronischen Erkrankungen gelten grundsätzlich dieselben Bewegungsempfehlungen wie für gesunde Erwachsene. Sollte die zugrunde liegende Erkrankung das vollständige Erreichen der Empfehlungen nicht erlauben, wird dennoch zu so viel Bewegung wie möglich geraten, da bereits ein geringes Maß an körperlicher Aktivität gesundheitsförderlich sein kann. Der Einstieg in einen aktiveren Lebensstil sollte idealerweise mit einer sport- oder allgemeinmedizinischen Eingangsuntersuchung begleitet werden, um den individuellen Trainingsbedarf zu klären und zu entscheiden, ob ein betreutes Trainingsprogramm sinnvoll ist. Trainingsform, -intensität, -dauer und -frequenz sollten gemeinsam mit qualifiziertem Fachpersonal abgestimmt werden. In Phasen einer gesundheitlichen Verschlechterung wird empfohlen, professionellen Rat zur Anpassung des Bewegungsprogramms einzuholen<sup>139</sup>. Bei Aktivitäten moderater Intensität sollten Erwachsene eine leicht erhöhte Atem- und Pulsfrequenz verspüren (z.B. schnelleres Spazierengehen). Von Aktivitäten hoher Intensität kann dann gesprochen werden, wenn währenddessen nicht mehr durchgehend gesprochen werden kann<sup>139</sup>.

Auch für Menschen mit Übergewicht und Adipositas gelten grundsätzlich die allgemeinen Empfehlungen zur körperlichen Aktivität. Darüber hinaus betonen internationale Fachgesellschaften jedoch, dass für eine signifikante Gewichtsreduktion und die Erhaltung des reduzierten Körpergewichts ein höheres Maß an körperlicher Aktivität notwendig sein kann<sup>140</sup>. Die American College of Sports Medicine empfiehlt für diesen Zweck mindestens 150 bis 250 Minuten moderate körperliche Aktivität pro Woche zur Gewichtsstabilisierung, während für eine klinisch relevante Gewichtsabnahme mehr als 250 Minuten pro Woche erforderlich sind<sup>140</sup>. Die S3-Leitlinie empfiehlt die Integration eines strukturierten körperlichen Trainingsprogramms als festen Bestandteil eines multimodalen Behandlungskonzepts<sup>8</sup>. Evidenz besteht insbesondere für aerobe Trainingsformen, die idealerweise durch muskelkräftigende Übungen ergänzt werden sollten. Dabei wird eine individuelle Anpassung hinsichtlich Art, Intensität und Umfang des Trainings unter Berücksichtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit und möglicher Bewegungseinschränkungen betont. Ein gesteigertes Maß an alltäglicher Bewegung wird grundsätzlich als gesundheitlich vorteilhaft beschrieben, unabhängig vom genauen Umfang. Ein ausschließlich bewegungsbasierter Ansatz zur Gewichtsreduktion wird hingegen nicht empfohlen, da dieser in der Regel nur zu einem geringeren Gewichtsverlust führt. Vielmehr wird körperliche Aktivität als unterstützender Faktor im Zusammenspiel mit Ernährungs- und Verhaltenstherapie betrachtet, um einen langfristigen Therapieerfolg zu fördern<sup>8</sup>.

Zur Förderung körperlicher Aktivität stehen verschiedene alltagsnahe Strategien zur Verfügung, die individuell angepasst werden können<sup>8</sup>. Dazu gehört unter anderem die bewusste Integration von Bewegung in den Alltag, beispielsweise durch die Nutzung von Treppen anstelle von Aufzügen oder Rolltreppen. Wege zur Arbeit, zum Einkaufen oder zu Bildungs- bzw. Freizeiteinrichtungen sollten, sofern möglich, zu Fuß oder mit dem Fahrrad zurückgelegt werden. Bei längeren Distanzen bietet sich eine Kombination aus aktiver und passiver Fortbewegung an. Auch die aktive Gestaltung von Freizeit oder Pausen während des Arbeitsalltags stellt eine effektive Möglichkeit dar mehr Bewegung in den Tagesablauf zu integrieren. Je nach persönlichen Vorlieben und Rahmenbedingungen können unterschiedlichste Bewegungsformen gewählt werden, etwa Spazierengehen, Radfahren, Joggen, Schwimmen, Wandern, Gymnastik, Ballsportarten, Fitnesstraining, Gärtnern oder Wintersport. Auch eine bewusste Begrenzung der Bildschirmzeit kann zu einem aktiveren Lebensstil beitragen. Sinnvolle Strategien sind beispielsweise fernsehfreie Tage oder das Festlegen fester zeitlicher Grenzen für die Nutzung von Fernseher, Smartphone oder Computer<sup>8</sup>.

## **2.6.2. Myokine und Exerkine - molekulare Vermittler der protektiven Effekte körperlicher Aktivität**

Die gesundheitlichen Vorteile körperlicher Aktivität sind allgemein bekannt und betreffen zahlreiche Organsysteme<sup>141</sup>. Die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen sind jedoch bislang nur unvollständig erforscht. Bereits Ende der 1990er-Jahre konnte gezeigt werden, dass bei Muskelkontraktionen vermehrt IL-6 aus der Skelettmuskulatur freigesetzt wird<sup>142,143</sup>. Seitdem ist die Zahl bekannter signalgebender Moleküle, die im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität stehen, deutlich gestiegen. Diese sogenannten Exerkine sind Signalstoffe, die infolge akuter oder chronischer körperlicher Aktivität ausgeschüttet werden und über endokrine, parakrine oder autokrine Wege wirken<sup>141</sup>. Sie stammen aus verschiedenen Organen, Geweben und Zelltypen, unter anderem aus der Skelettmuskulatur (Myokine), dem Herzen (Kardiokine), der Leber (Hepatokine), dem weißen Fettgewebe (Adipokine), dem braunen Fettgewebe (Baptokine) sowie aus Nervenzellen (Neurokine). Exerkine sind in der Lage die kardiovaskuläre, metabolische, immunologische und neurologische Gesundheit positiv zu beeinflussen und bieten damit vielversprechende Ansatzpunkte für die Prävention und Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas sowie möglicherweise auch zur Förderung eines gesunden Alterns<sup>141</sup>.

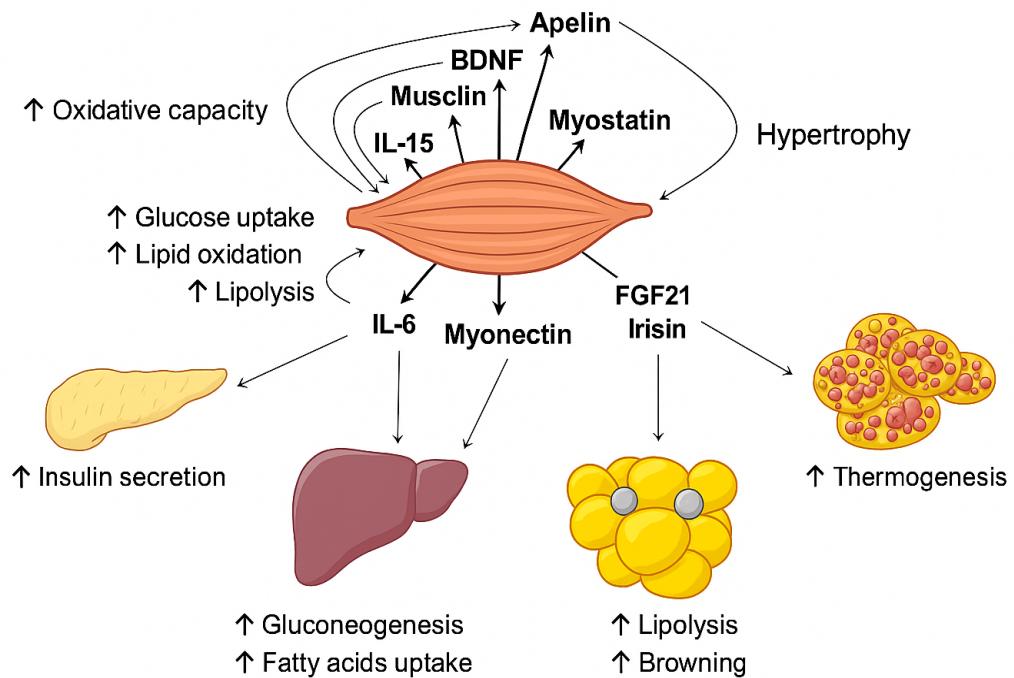
Eine besonders gut untersuchte Gruppe innerhalb der Exerkine sind die Myokine - hormonähnliche Botenstoffe, die spezifisch von der Skelettmuskulatur während Muskelkontraktion freigesetzt werden<sup>144</sup>. Diese Myokine weisen autokrine, parakrine und endokrine Effekte auf und vermitteln damit die positive Wirkung von körperlichem Training an andere Schlüsselorgane, die an der Energiehomöostase beteiligt sind (Abb. 2)<sup>144</sup>. Zu den am besten untersuchten Myokinen zählen IL-6, FGF-21 (Fibroblast Growth Factor-21) und Irisin, die den Fettstoffwechsel maßgeblich beeinflussen<sup>144-147</sup>.

**IL-6** stimuliert die Lipolyse im weißen Fettgewebe und fördert so die Bereitstellung freier Fettsäuren für die arbeitende Muskulatur<sup>142</sup>. Gleichzeitig kann IL-6 durch eine Erhöhung der Insulinsekretion zur verbesserten Glukoseaufnahme in die Muskelzellen beitragen<sup>144</sup>. **FGF-21** und **Irisin** fördern die Umwandlung von weißem in braunes Fettgewebe, was über verstärkte Thermogenese den Energieverbrauch steigert<sup>144,146,147</sup>.

Neben der direkten Beeinflussung des Fettstoffwechsels wirken Myokine auch auf die Leber und das endokrine Pankreas. Unter körperlicher Belastung regt IL-6 die hepatische Glukosefreisetzung an, um die Energieversorgung aufrechtzuerhalten<sup>144</sup>. **Myonectin** steigert die Fettsäureaufnahme in der Leber und reguliert damit den Lipidstoffwechsel<sup>148</sup>. Irisin wiederum fördert die Insulinausschüttung aus den  $\beta$ -Zellen des Pankreas und unterstützt so die Blutzuckerregulation<sup>146</sup>.

Das Zusammenspiel zwischen Skelettmuskulatur, Fettgewebe, Leber und Pankreas verdeutlicht die zentrale Rolle körperlicher Aktivität bei der Prävention und Behandlung metabolischer Erkrankungen. Eine verminderte Muskelaktivität führt zu einer reduzierten Myokinfreisetzung, was langfristig die Entstehung von Adipositas und assoziierten Folgeerkrankungen begünstigen kann<sup>141,144</sup>. Das Verständnis der Myokine als molekulare Mediatoren der Trainingseffekte eröffnet somit neue therapeutische Ansätze für metabolische Erkrankungen<sup>144</sup>.

Abbildung 2. Skelettmuskel als endokrines Organ - myokinspezifische Effekte auf metabolische Zielgewebe (eigene Darstellung in Anlehnung an Laurens et al.<sup>144</sup>).



### 2.6.3. Kardiorespiratorische Fitness als unabhängiger Schutzfaktor

Neben der körperlichen Aktivität stellt auch die kardiorespiratorische Fitness einen wichtigen Schutzfaktor für diverse Adipositas-assoziierte Stoffwechselerkrankungen dar.

Interessanterweise haben verschiedene Studien gezeigt, dass Personen mit einer schlechteren kardiorespiratorischen Fitness auch unabhängig von der Gewichtsklassifikation eine höhere Mortalität als Personen mit einem guten Fitnesslevel aufweisen. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2014 wurde der gemeinsame Einfluss von kardiorespiratorischer Fitness und dem Körpergewicht auf die Gesamtsterblichkeit untersucht<sup>149</sup>. Einschlusskriterien waren prospektive Studien, die die kardiorespiratorische Fitness und den BMI objektiv gemessen haben und deren Zusammenhang mit der Gesamtsterblichkeit analysierten. Schließlich wurden zehn Studien in die Analyse integriert. Die Ergebnisse zeigten, dass unfit Personen im Vergleich zu normalgewichtigen, fitten Personen unabhängig vom BMI eine doppelt so hohe Mortalität aufwiesen. Übergewichtige und adipöse Probanden wiesen eine ähnlich hohe Mortalität wie normalgewichtige, fitte Probanden auf. Daher sollte in der klinischen Praxis der Fokus stärker auf körperliche Aktivität und fitnessbasierte Interventionen als auf Strategien zur Gewichtsreduktion gelegt werden, um die Mortalität zu senken<sup>149</sup>.

Verschiedene Untersuchungen ergaben sogar, dass eine gesteigerte Fitness unabhängig von der Gewichtsabnahme in der Regel mit einer 35-40% reduzierten Mortalität einhergeht<sup>150</sup>.

Eine Arbeit aus dem Jahr 2018, bei der 853 Patienten mit Adipositas einer klinischen Untersuchung sowie einem kardialen Stresstest unterzogen wurden, stellte fest, dass die

Assoziation zwischen der Fitness und den Gesundheitsfolgen von Adipositas in der Gruppe der Probanden mit schwerer Adipositas gleich hoch bzw. sogar höher war als in der Probandengruppe mit milder Adipositas. Ein hohes Fitnesslevel ging mit einem besseren metabolischen Profil einher, wobei die Unterschiede bei Personen mit schwerer Adipositas größer waren als bei Probanden mit nur milder Adipositas<sup>151</sup>.

Der Schutzfaktor Fitness wirkt nachweislich nicht nur in der Prävention, sondern auch in der Therapie chronischer (Stoffwechsel-)Erkrankungen. In der klinischen Praxis ist daher der Perspektivenwechsel zu einer Fokussierung auf Fitness statt auf „Fettiness“ essenziell, um die Prävalenz von chronischen Erkrankungen und die damit verbundene Mortalität zu senken<sup>150</sup>.

## **2.7 Die Rolle der Bewegungstherapie bei der Behandlung von Übergewicht und Adipositas**

Im Rahmen therapeutischer Maßnahmen stellt körperliche Aktivität in Form strukturierter Bewegungstherapie neben der Ernährungstherapie und Verhaltensmodifikation einen zentralen Bestandteil in der Behandlung von Übergewicht und Adipositas sowie deren Folgeerkrankungen dar.

Laut den aktualisierten Bewegungsempfehlungen der WHO werden generell allen Menschen über 18 Jahren mit oder ohne chronische Erkrankungen bzw. gesundheitliche Einschränkungen 150 bis 300 Minuten moderater bzw. 75 bis 150 Minuten intensiver körperlicher Aktivität pro Woche empfohlen<sup>138</sup>. In einer Metaanalyse aus 2021 wurden 12 systematische Übersichtsarbeiten analysiert, bei denen die Gewichtsabnahme bei Adipositas durch verschiedene Trainingsarten untersucht wurde<sup>152</sup>. Es konnte ein signifikanter Gewichtsverlust in der Trainingsgruppe gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Training nachgewiesen werden, unabhängig von der Art des durchgeführten Trainings. Die Gewichtsabnahme lag im Mittel zwischen -1,5 und -3,5 kg. Zusätzlich konnte ein Verlust an viszeralem Fettgewebe nach aerobem Training und hochintensivem Intervalltraining (HIIT) von -1,3 bis -2,6 kg beobachtet werden<sup>152</sup>. Verschiedene Untersuchungen fanden heraus, dass ein ausdauerorientiertes Training von mehr als 200-250 min/Woche bzw. ein Verbrauch von 2000 bis 2500 kcal/Woche zu einem größeren Gewichtsverlust als ein ausdauerorientiertes Training von 150 min/Woche (bzw. 1000 kcal/Woche) führt<sup>153-155</sup>.

In mehreren Studien wurden die Effekte verschiedener Arten von körperlichem Training analysiert. So verglichen beispielsweise Wewege et al. die Effekte von HIIT und moderat intensivem kontinuierlichem Training (MICT) hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Körperzusammensetzung<sup>156</sup>. Ihre Metaanalyse umfasste 13 Studien mit einer Laufzeit von zehn Wochen, in denen die Teilnehmenden dreimal wöchentlich trainierten. Beide Trainingsformen führten zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtkörperfettmasse und des

Taillenumfangs, ohne dass sich signifikante Unterschiede zwischen den Intensitäten zeigten. Allerdings erwies sich HIIT als zeiteffizienter, da es einen um 40% geringeren Zeitaufwand erforderte. Zudem wurde die Reduktion der Ganzkörperfettmasse insbesondere durch Lauftraining sowohl bei HIIT als auch bei MICT nachgewiesen, während dieser Effekt bei Radtraining nicht beobachtet wurde<sup>156</sup>.

Neben Ausdauertraining empfiehlt die WHO auch Krafttraining; so sollten Erwachsene mindestens zweimal pro Woche muskelstärkende Aktivitäten von mittlerer bis hoher Intensität ausführen<sup>138</sup>. Eine Metaanalyse von Wewege et al. aus dem Jahr 2022, die 58 Studien einschloss konnte zeigen, dass Krafttraining bei gesunden Erwachsenen zu einer absoluten Reduktion des Körperfettanteils um 1,46%, der Körperfettmasse um 0,55 kg und des viszeralen Fettgewebes mit einer standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) von -0,49 führte<sup>157</sup>. Aufgrund seiner positiven Effekte auf die Körperzusammensetzung, insbesondere im Hinblick auf sarkopene Adipositas, sollte Krafttraining daher im Rahmen einer Gewichtsreduktion empfohlen werden<sup>158</sup>. Eine systematische Übersichtsarbeit von Poggioigalle et al. bestätigte zudem, dass körperliche Aktivität und insbesondere Krafttraining nicht nur zur Reduktion von Adipositas beiträgt, sondern auch die Magermasse verbessert und Sarkopenie-bezogene Indizes positiv beeinflusst<sup>159</sup>. Darüber hinaus kann Krafttraining dem Verlust an Knochendichte entgegenwirken, der insbesondere bei älteren Menschen mit (sarkopener) Adipositas im Zuge einer Gewichtsabnahme auftreten kann<sup>160</sup>.

Neben Ausdauer- und Krafttraining sollten Menschen mit Übergewicht und Adipositas auch dazu motiviert werden, ihre körperliche Aktivität im Alltag und in ihrer Freizeit zu steigern<sup>8</sup>. In einer Studie von Andersen et al. wurde die Gewichtsabnahme bei Frauen mit Adipositas in zwei Gruppen verglichen: Eine Gruppe führte ein Ausdauertraining in Form von Step Aerobic mit einem wöchentlichen Energieverbrauch von etwa 500 kcal durch, während die andere Gruppe von Frauen mit Adipositas an den meisten Tagen der Woche etwa 30 Minuten Alltagsaktivitäten wie Treppensteigen oder Gehen ausführte. Nach 16 Wochen waren die erzielten Gewichtsverluste (bei gleicher Energiezufuhrbegrenzung) vergleichbar (-8,3 kg bzw. -7,9 kg). Auch die Gewichtszunahme in der Nachuntersuchung unterschied sich kaum (+1,6 bzw. +0,08 kg)<sup>161</sup>. Untersuchungen zu Freizeitaktivitäten zeigten, dass insbesondere bei Menschen über 60 Jahren durch Alltagsaktivitäten wöchentliche Energieumsätze von bis zu 1000 kcal erreicht werden konnten<sup>162</sup>.

Auch unabhängig von der Gewichtsreduktion ist körperliche Aktivität mit zahlreichen gesundheitlichen Vorteilen verbunden. Dazu zählen unter anderem positive Effekte auf die metabolische, kardiovaskuläre und psychosoziale Gesundheit<sup>8,163</sup>. Eine systematische Übersichtsarbeit von Battista et al. aus 2021, die 54 Studien einschloss, zeigte, dass die Bewegungstherapie den systolischen und diastolischen Blutdruck um durchschnittlich 3 bzw. 2 mmHg senken kann. Der HOMA-Index (Homeostasis Model Assessment), der der

Abschätzung einer Insulinresistenz dient, sank im Mittel um 0,34, vor allem bei Probanden mit Diabetes. Zusätzlich fand sich eine Reduktion des intrahepatischen Fettgehaltes, insbesondere nach HIIT<sup>164</sup>.

Eine weitere Übersichtsarbeit und Metaanalyse untersuchte den Effekt verschiedener Trainingsarten auf die kardiorespiratorische Fitness bei Erwachsenen mit Übergewicht und Adipositas<sup>165</sup>. Eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte Studien, die die Auswirkungen von Bewegungstraining auf die maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max) oder die Muskelkraft betrachteten. Die Metaanalyse umfasste 66 Studien mit insgesamt 3964 Teilnehmern. Alle Trainingsarten führten zu einer signifikanten Steigerung der VO<sub>2</sub>max (mittlere Differenz: 3,82 ml/min/kg). Im direkten Vergleich erwies sich Krafttraining als weniger effektiv für die Verbesserung der VO<sub>2</sub>max als Ausdauertraining, während HIIT eine etwas größere Wirkung zeigte als herkömmliches Ausdauertraining. Zwischen reinem Ausdauertraining und einer Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Für die Steigerung der Muskelkraft wird jedoch die Einbindung von Krafttraining in das Trainingsprogramm empfohlen. Insgesamt verbessert Bewegungstraining sowohl die VO<sub>2</sub>max als auch die Muskelkraft bei Erwachsenen mit Übergewicht und Adipositas. Bei der Auswahl der Trainingsform sollten individuelle Bedürfnisse und Vorlieben berücksichtigt werden<sup>165</sup>.

Bezogen auf die morbide Adipositas (ab einem BMI von 40 kg/m<sup>2</sup>) wurden die Effekte von körperlichem Training allerdings noch unzureichend untersucht. In vielen Adipositas-Programmen werden Probanden mit einem BMI > 35 bzw. 40 kg/m<sup>2</sup> aus Angst vor Überlastungsschäden am Bewegungsapparat sowie vor kardiovaskulären Notfällen ausgeschlossen, sodass wenig Daten in dieser Patientengruppe vorliegen.

Es gibt einige ambulante Programme, die konservative und multimodale Therapieansätze für morbid adipöse Patienten anbieten (OPTIMED-52<sup>166</sup>, M.O.B.I.L.I.S. (Multizentrisch organisierte bewegungsorientierte Initiative zur Lebensstiländerung in Selbstverantwortung)<sup>167</sup>, Bodymed<sup>168</sup>, WeightWatchers<sup>169</sup> u. v. m.). Allerdings wurden diese Programme bislang noch unzureichend auf die Zusammenhänge zwischen den anthropometrischen Daten, dem Fettstoffwechsel, den Adipozytokinen und der Fitness analysiert. Besonders in dieser Klientel der morbid adipösen Probanden ist die Untersuchung dieser Zusammenhänge jedoch essenziell, da sie in hohem Maße von den multimodalen Therapieprogrammen profitieren können. Somit sollten zukünftig auch morbid adipöse Patienten nach vorheriger gesundheitlicher Abklärung in die Adipositas-Programme eingeschlossen und hinsichtlich ihrer Fitness untersucht werden. Dabei muss im Einzelfall entschieden werden, was die Patienten noch an Bewegung leisten können.

## 2.8 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es die Effekte einer multimodalen Intervention auf die metabolische Gesundheit, die kardiorespiratorische Fitness und ausgewählte Laborparameter sowie deren Zusammenhänge bei morbid adipösen Patienten zu untersuchen. Konkret wurden die folgenden drei Fragestellungen bearbeitet:

1. Zeigen sich durch eine Intervention mittels Bewegung (und Ernährung) Effekte auf den Gewichtsverlauf und die Körperfettzusammensetzung?
2. Hat die Intervention Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit?
3. Hat die Intervention Einfluss auf ausgewählte Laborparameter einschließlich Adipozytokine?

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Studiendesign

In der vorliegenden Untersuchung wurden zwei multimodale, nicht-medikamentöse Adipositasprogramme aus Köln (AdiX) bzw. Düsseldorf (AdiPOSI-Fit) analysiert. Beide Interventionen verfolgten ein verhaltens- und lebensstilorientiertes Konzept und adressierten schwer adipöse Personen mit einem BMI über 40 kg/m<sup>2</sup> bzw. über 35 kg/m<sup>2</sup> bei relevanten Begleiterkrankungen. Obwohl sich die beiden Programme in Dauer, Aufbau und Schwerpunktsetzung unterschieden, beruhten sie auf vergleichbaren methodischen Grundprinzipien und verfolgten das gemeinsame Ziel, langfristige Veränderungen in den Bereichen Ernährung, Bewegung und Gesundheitsverhalten zu bewirken<sup>170-172</sup>.

Die Daten der beiden Programme wurden für die Auswertung zusammengeführt, da beide Interventionen einen multimodalen Therapieansatz für Patienten und Patientinnen mit morbider Adipositas (Body-Mass-Index (BMI)  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> bzw.  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> bei relevanten Begleiterkrankungen) und auf demselben theoretischen Grundkonzept basierten. Beide Programme kombinierten Elemente der Bewegungs-, Ernährungs- und Verhaltenstherapie und verfolgten das Ziel, über mehrere Monate hinweg Veränderungen in anthropometrischen, kardiorespiratorischen und metabolischen Parametern zu erreichen.

Seitens der Abteilung für Bewegungs- und Gesundheitsförderung erfolgte die Untersuchung der Effekte beider Programme auf anthropometrische Messgrößen, ausgewählte laborchemische Parameter sowie die spiroergometrisch erfasste Leistungsfähigkeit. Um eine möglichst aussagekräftige Fallzahl und damit eine robustere statistische Auswertung zu erzielen, wurden die beiden Datensätze zusammengefasst. Die Zusammenführung erfolgte jedoch ausschließlich für Parameter, die in beiden Programmen übereinstimmend vorlagen. Variablen, die nicht in beiden Datensätzen erhoben wurden oder methodisch voneinander abwichen, wurden getrennt analysiert bzw. ausgeschlossen. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass die Zusammenlegung keine inhaltlichen Verzerrungen erzeugte und ausschließlich vergleichbare Parameter in die Gesamtanalyse einflossen.

##### 3.1.1. Programmbeschreibung AdiX

Das AdiX-Programm startete im Jahr 2012 und erstreckte sich jeweils über zwölf Monate. Das Programm zeichnete sich durch eine klar definierte zeitliche Abfolge aus und umfasste wöchentlich zwei Doppelstunden: je eine Bewegungseinheit sowie eine kombinierte Ernährungs- und Verhaltenseinheit plus medizinischer Inhalte. Alle Inhalte waren standardisiert und im Curriculum fest verankert<sup>172</sup>.

### Bewegungstherapie

Das Bewegungsmodul von AdiX war ein zentraler Bestandteil der Intervention und umfasste insgesamt 39 systematisch aufeinander aufbauende Einheiten. Diese zielten darauf ab, Ausdauer, Kraft, Koordination, Beweglichkeit sowie das allgemeine körperliche Aktivitätsniveau langfristig zu verbessern<sup>172</sup>. Alle Bewegungseinheiten wurden von qualifizierten Fachkräften (Sporttherapeuten, Sportwissenschaftlern oder Physiotherapeuten) angeleitet. Die Teilnehmenden führten Bewegungstagebücher und nutzten Schrittzähler, wodurch die Umsetzung der Bewegungsempfehlungen kontinuierlich kontrolliert und dokumentiert wurde<sup>172</sup>. Zu Beginn und zum Abschluss des Programms wurden neben Spiroergometriren motorische Testverfahren durchgeführt (Daten nicht gezeigt).

Inhaltlich setzte sich das Programm wie folgt zusammen:

Sieben Einheiten „Nordic Walking“ enthielten Grundlagen der Technik, Pulsteuerung und verschiedenen Belastungsformen wie Intervalltraining oder längeren Outdoor-Einheiten.

Drei Einheiten **Fahrradfahren** dienten sowohl der Verbesserung der Ausdauer als auch der Schulung der Technik<sup>172</sup>.

Vier Einheiten **Wassertraining** umfassten je eine Stunde Aqua-Jogging, Aqua-Fitness, Aqua-Spinning oder Aqua-Power<sup>172</sup>.

In zehn Einheiten **Krafttraining** kamen Gerätekrafttraining, Übungen mit Kleingeräten wie Therabändern oder Medizinbällen, Eigengewichtsübungen, Partnerübungen sowie spezifisches Rückentraining zum Einsatz.

Fünf Einheiten wurden aus dem Bereich **Ball- und Spielsport** durchgeführt, darunter Frisbee, Tennisgrundlagen und verschiedene Spielformen („Kleine Spiele“).

Ergänzend fanden zwei Einheiten mit Koordinationsübungen und drei mit tänzerischen Elementen wie Aerobic, Zumba und klassischem Tanz statt<sup>172</sup>. Ergänzt wurde das Bewegungsmodul durch eine Einheit zur **Progressiven Muskelrelaxation**.

### Ernährungsmodul

Das Ernährungsmodul des AdiX-Programms umfasste insgesamt 40 Unterrichtsstunden an 20 Kursabenden sowie eine ergänzende Einzelberatung. Die Inhalte zielten darauf ab, das Ernährungsverhalten langfristig zu verändern und den Teilnehmenden sowohl theoretisches Wissen als auch praktische Kompetenzen zu vermitteln<sup>172</sup>.

Behandelt wurden unter anderem Grundprinzipien der ausgewogenen Ernährung, der Energie- und Nährstoffhaushalt, die Entstehung von Adipositas sowie die Bedeutung von Hunger- und Sättigungssignalen. Einen wichtigen Schwerpunkt bildeten Übungen zur Selbstwahrnehmung, Genussschulung und flexilem Essverhalten. Darüber hinaus wurden

alltagspraktische Themen wie Einkaufstraining, Lebensmittelauswahl, Resteverwertung, Essen außer Haus oder der Umgang mit Rückfällen behandelt.

Zur Unterstützung der Verhaltensänderung führten die Teilnehmenden über den gesamten Kursverlauf Ernährungstagebücher, die regelmäßig besprochen und für die Compliance-Überprüfung herangezogen wurden<sup>172</sup>.

### Verhaltenstherapie

Die Verhaltenstherapie war eng mit dem Ernährungsmodul verknüpft und umfasste 22 strukturierte Sitzungen, die auf psychologischen und verhaltenstherapeutischen Ansätzen beruhten. Thematisch reichten die Sitzungen von der Auseinandersetzung mit Essgewohnheiten, Regelwerken und Erwartungen über Emotionsessen, Genussregeln und Selbstfürsorge bis hin zu Rückfallprophylaxe, Stressbewältigung und sozialer Unterstützung<sup>172</sup>.

Zentrale Ziele dieser Einheiten waren die Förderung der Selbstwirksamkeit, der Aufbau funktionaler Bewältigungsstrategien und die langfristige Stabilisierung der erlernten Lebensstilveränderungen<sup>172</sup>.

### Medizinische Einheiten

Ergänzend zum Bewegungs-, Ernährungs- und Verhaltensteil fanden fünf ärztlich geleitete Einheiten statt, die zentrale ernährungsmedizinische Themen behandelten. Hierzu gehörten unter anderem metabolische Grundlagen wie der Grundumsatz, grundlegende Ernährungsempfehlungen, Prävention adipositasassozierter Erkrankungen sowie eine Beratung zu operativen Therapieoptionen der Adipositas. Diese Module dienten der vertieften medizinischen Aufklärung und stellten eine wichtige Ergänzung der praktischen Anteile dar<sup>172</sup>.

### Compliance und Dokumentation

Die Einhaltung der Programmbausteine wurde fortlaufend dokumentiert. Neben Anwesenheitslisten kamen Bewegungs- und Ernährungstagebücher sowie Schrittzählerdaten zum Einsatz. Zusätzlich fanden zu Beginn und am Ende des Programms standardisierte sportmotorische Tests statt, die eine objektive Verlaufskontrolle ermöglichen<sup>172</sup>.

#### **3.1.2. Programmbeschreibung AdiPOSI-Fit**

Im Unterschied zum AdiX-Programm liegen für AdiPOSI-Fit keine curricularen Stundenpläne oder standardisierten Einheitenübersichten vor, sodass die Darstellung auf den dokumentierten diagnostischen und therapeutischen Bausteinen basiert.

Das Programm AdiPOSI-Fit startete im September 2010 in einer psychotherapeutischen Praxis in Düsseldorf. Zielgruppe waren Personen mit morbider Adipositas. Die Behandlung

folgte ebenfalls einem multimodalen Konzept und umfasste die Bereiche Verhaltenstherapie, Bewegungsförderung, Ernährungsberatung sowie eine ärztliche Behandlung und Betreuung. Ziel der Maßnahme war es, dass die Patientinnen und Patienten durch die Veränderung ihres Lebensstils eine klinisch relevante Gewichtsreduktion erreichen und dadurch gegebenenfalls eine bariatrische Operation (z. B. Magenband oder Magenbypass) vermeiden könnten. Im Verlauf des Programms reflektierten die Teilnehmenden ihre individuellen Fortschritte und entschieden über weiterführende Maßnahmen. In der Regel schloss sich an das Programm ein Katamnesegespräch zur Sicherung der Nachhaltigkeit an<sup>171</sup>.

Die Aufnahme in das Programm erfolgte sowohl über Eigeninitiative als auch über Selbsthilfegruppen, Krankenhäuser, Hausärzte, Diabetologen und Ernährungsmediziner. Die Maßnahme erstreckte sich über einen Zeitraum von etwa zehn Monaten und umfasst drei standardisierte Testzeitpunkte. Zu Beginn werden die Eigenanamnese, der Bildungsstand, die Partnerschaftssituation, die familiären Verhältnisse, aktuelle gesundheitliche Probleme und die Selbstschätzung der Patienten erhoben<sup>171</sup>.

An allen drei Messzeitpunkten werden psychometrische Testverfahren eingesetzt, darunter das Beck-Depressions-Inventar (BDI), das Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q), das ICD-Symptom-Rating (ISR) sowie der BAROS-Fragebogen zur Lebensqualität<sup>171</sup>. Dabei bestimmt der BDI die Schwere depressiver Symptome<sup>173</sup>, der EDE-Q zeigt Veränderungen des Ernährungsverhalten<sup>174</sup> und das ISR evaluiert möglichst umfassend den Status und den Schweregrad psychischer Störungen im Rahmen einer Selbstbeurteilung durch den Patienten<sup>175</sup>. Die Ergebnisse der psychometrischen Tests wurden allerdings im Rahmen dieser Arbeit nicht verwendet.

Parallel hierzu erfolgte die medizinische Untersuchung, die Erhebung der aktuellen medizinischen Daten, Bewegungsangaben und der Befindlichkeit der Teilnehmenden. Dadurch wurden nicht nur psychometrische Veränderungen anhand der Fragebögen, sondern auch Entwicklungen im körperlichen Gesundheitszustand und Bewegungsverhalten anhand eines Schrittzählers und eines 6-Minuten-Gehtests erfasst<sup>171</sup>.

### **3.2 Probandenkollektiv**

Insgesamt konnten in diese Untersuchung 51 Probanden integriert werden. Die 30 Probanden mit Altersangabe waren zum Zeitpunkt der Untersuchungen durchschnittlich  $45,5 \pm 10,5$  Jahre alt. Die 39 Probanden mit vollständigen anthropometrischen Daten waren im Mittel  $1,71 \pm 0,1$  m groß und  $139,4 \pm 32,1$  kg schwer. Der durchschnittliche BMI betrug  $47,0 \pm 7,7$  kg/m<sup>2</sup> und der durchschnittliche Taillenumfang  $134,9 \pm 19,4$  cm. Der Körperfettgehalt lag im Mittel bei

26,4  $\pm$  2,5 % Die Muskelmasse betrug durchschnittlich 26,1  $\pm$  14,8 kg. Die deskriptiven Ausgangsdaten werden im Ergebnisteil in Tabelle 2 zusammengefasst.

Angaben zu Komorbiditäten lagen für 32 der insgesamt 51 Probanden (62,7%) vor. Am häufigsten wurden arterielle Hypertonie (n = 16; 31,4%) und Diabetes mellitus Typ 2 (n = 11; 21,6%) angegeben. Weitere genannten Komorbiditäten waren Hypothyreose (n = 5; 9,8%), Hyperlipoproteinämie bzw. Hypercholesterinämie (n = 2; 3,9%), depressive Störung n = 2; 3,9%) sowie chronische Rückenschmerzen (n = 2; 3,9%). Einzelne Probanden berichteten zudem über Bandscheibenvorfälle, Magenbypass-OP in der Vorgeschichte, Polyneuropathie, Angina pectoris, Asthma bronchiale, Morbus Basedow, Psoriasis, Zustand nach Knie-Totalendoprothese, Migräne, Schlafstörung und Allergien (jeweils n = 1; 2,0%).

### **3.3 Datenerhebung**

#### **3.3.1. Anamnese und körperliche Untersuchung**

Vor Beginn der Interventionen wurden Daten und Erkenntnisse über die Lebenssituation der Person, die Krankheitsgeschichte (chronische Erkrankungen) und das Bewegungs-, Freizeit- und Ernährungsverhalten anhand eines Fragebogens erfasst.

Die körperliche Untersuchung umfasste die auskultatorische Untersuchung von Herz und Lunge sowie die Bestimmung des Ruhe-Blutdrucks, der Ruhe-Laktatkonzentration und der Sauerstoffaufnahme in Ruhe. Anhand des Ruhe-EKGs wurden die Herzfrequenz und der Herzrhythmus ermittelt.

Der Blutdruck wurde unter standardisierten Bedingungen im Sitzen gemessen. Nach einer fünfminütigen Ruhepause erfolgte eine erste Messung am rechten Arm. Diese wiederholte sich nach drei und sechs Minuten. Zur Ermittlung des Blutdrucks wurde ein manuelles Blutdruckmessgerät mit einer Oberarmmanschette der Firma Omron verwendet.

#### **3.3.2. Erhebung der anthropometrischen Daten**

Durch Angabe des Geburtsdatums im standardisierten Basisfragebogen der Untersuchung wurde das zum Zeitpunkt der Untersuchung aktuelle Alter der Probanden errechnet. Die Körpergröße wurde barfuß, bei vollem Bodenkontakt der Füße und in aufrechter Position rücklings an einer Wand mithilfe einer Messlatte gemessen. Kontaktpunkte bildeten dabei der Hinterkopf, das Gesäß sowie die Fersen. Die Körperhöhe wurde auf 0,1 cm genau ermittelt. Die Messung des Körpergewichts erfolgte barfuß und in leichter Bekleidung mithilfe einer digitalen Waage der Firma Tanita® (Corp., Tokyo, Japan). Die Werte wurden auf 0,1 kg genau bestimmt.

Der BMI wurde auf Grundlage folgender Formel ermittelt:

*Body mass index (kg/m<sup>2</sup>) = Körpergewicht (kg) / (Körpergröße (m) \* Körpergröße (m)).*

Die Teilnehmer wurden als normalgewichtig (BMI 18,5 – 24,9 kg/m<sup>2</sup>), übergewichtig (BMI 25 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>), adipös (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) und morbid adipös (BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>) nach der WHO-Klassifikation 2000 eingeteilt<sup>2</sup>.

Der Taillenumfang wurde mit einem flexiblen, nicht dehnbaren Maßband im Stehen ermittelt. Dabei wurde das Maßband mittig zwischen dem Rippenbogen und dem Beckenkamm auf der Haut angelegt. Gemessen wurde am Ende einer normalen Exspiration.

Die Bestimmung der Hautfaltendicke erfolgte an zehn Körperstellen mittels einer Kaliperzange (Harpender Skinfold Caliper HSK-BI, British Indicators, West Sussex, England). Die Messwerte wurden auf 0,1 mm genau ermittelt. Die Hautfaltenmessung fand an Tragus, Zungengrund, Axilla Pectoris, Axilla 10. Rippe, Bauchnabel, Hüfte, subscapulär, Trizeps, Patella und Wade statt. Jede Körperstelle wurde dreimal gemessen und die Messwerte anschließend gemittelt. Anschließend wurde der Körperfettanteil nach der 10-Falten-Formel nach Parizkova berechnet:

$$\text{Körperfettanteil} = 39,572 \times \log(\text{Summe}) - 61,25^{176}.$$

Für die Berechnung der Muskelmasse wurde zunächst der Muskelmasse-Index (MMI) mithilfe folgender Formel ermittelt:

*MMI = BMI – FMI (Fettkörpermasse-Index) – Index der Fettfreien Masse des Fettgewebes – HKIO-Index (Index von Haut, Knochen und inneren Organen).*

Dabei gilt:

$$FMI = \text{Fettkörpermasse} / m^2$$

$$\text{Index der Fettfreien Masse} = FMI \times 0,282$$

$$\text{HKIO-Index} = 7,6 \text{ kg} / m^2.$$

Anschließend konnte die Muskelmasse mittels folgender Formel berechnet werden:

$$\text{Muskelmasse} = MMI \times \text{Körpergröße} (m^2)^{177}.$$

### **3.3.3. Erhebung der Laborparameter**

Vor Programmbeginn sowie am Ende der Programme wurde Nüchternblut zur Bestimmung der ausgewählten Laborparameter abgenommen: Glukose (in mg/dl), Triglyzeride (in mg/dl), Gesamtcholesterin (in mg/dl), HDL-Cholesterin (in mg/dl), LDL-Cholesterin (in mg/dl), GOT (in U/l), GGT (in U/l), GPT (in U/l), HbA1c (in %), Leptin (in µg/l), Adiponectin (in mg/l), Resistin (in µg/l), Visfatin (in µg/l), Insulin (in µU/ml), Proinsulin (in pmol/l), TNF-α (in pg/ml), IL-6 (in pg/ml), Adipsin (in mg/l), Alpha-2-Macroglobulin (in mg/dl), CRP (in mg/l), Haptoglobin (in mg/dl), Serum-Amyloid A (in mg/l), C-Peptid (in µg/l), Ghrelin (in pg/ml), GIP (in pg/ml), GLP-1 (in pg/ml), Glukagon (in pg/ml), PAI-1 (in µg/l). Die Blutentnahme erfolgt stets zur gleichen

Tageszeit morgens zwischen 8 und 9 Uhr nach einer zwölfstündigen Nüchternperiode nach zehnminütigem Sitzen. Nach Abnahme wurde das Blut zehn Minuten bei 4000 Umdrehungen zentrifugiert, anschließend abpipettiert und bei -80°C bis zur weiteren Untersuchung eingefroren. Diese Untersuchungen erfolgten jeweils zum Zeitpunkt T0 und T1.

### Glukose

Die Glukosebestimmung erfolgte mittels Kolorimetrie. Hierfür wurden die Reagenzien von ABX Pentra (Glucose HK CP A11A01667) der HORIBA Group verwendet. Glukose und Adenosintriphosphat wurden bei dieser enzymatischen Reaktion durch Hexokinase zu Glucose-6-Phosphat und Adenosindiphosphat (HORIBA ABX 2008). Im nächsten Schritt katalysierte Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase die Reaktion zu D-Glukonat-6-Phosphat und Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Hybrid (NADH).

### Triglyzeride

Die Triglyzeride wurden ebenfalls mittels Kolorimetrie unter Verwendung der Reagenzien von ABX Pentra (Triglycerides CP A11A01640) bestimmt. Die Triglyzeride wurden durch die Lipoproteinlipase vollständig zu Glycerin und freien Fettsäuren hydrolysiert (HORIBA ABX 2007a). Das Glycerin reagierte dann in einem Zwischenschritt zu Glycerin-3-Phosphat und weiter zu Dihydroxiacetophosphat und Wasserstoffperoxid. Anschließend bildete das Wasserstoffperoxid mit 4-Aminoantipyrin und p-Chlorphenol unter dem katalytischen Einfluss von Peroxidase Chinonimin und Wasser.

### Gesamtcholesterin

Das Gesamtcholesterin wurde mit Reagenzien der Firma DIALAB mittels enzymatischer Farbreaktion über die CHOD-PAP-Methode bestimmt (Dialab 2005). Cholesterinester wurden dabei mithilfe von Cholesterinesterasen (CHE) in freies Cholesterin und Fettsäuren gespalten. Cholesterin wurde dann mit Sauerstoff und Cholesterinoxidase (CHOD) zu Cholestenon und Wasserstoffperoxid oxidiert. Anschließend wurde Wasserstoffperoxid mit 4-Aminophenazon (PAP) und Phenol unter katalytischem Einfluss von Peroxidase zu Chinonimin oxidiert, wobei es sich um einen roten Farbstoff handelt. Dabei ist die Farbintensität der rosa/roten Farbentwicklung proportional zur Cholesterinkonzentration.

### HDL

Die Bestimmung von HDL-Cholesterin erfolgte mittels Immuninhibition und Kolorimetrie mit Reagenzien von DIALAB. Die Zugabe von Antikörpern, die spezifisch an die Oberfläche von Chylomikronen, Very Low Density Lipoproteine und LDL binden, verursachten eine Trennung der Lipoproteinfraktionen (Dialab 2004). Das HDL wurde durch CHE und CHOD zu

Cholestenon, Fettsäuren und Wasserstoffperoxid oxidiert. Durch die Peroxidase bildete sich ein blauer Farbkomplex.

### LDL

Das LDL-Cholesterin wurde nicht direkt bestimmt, sondern aus den gemessenen Werten Gesamtcholesterin, Triglyceride und HDL über die Friedewald-Methode errechnet<sup>178</sup>. Dazu wurde folgende Formel verwendet:

$$\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL-Cholesterin} - \text{Triglyceridwert} / 5$$

### GGT

Die Bestimmung von Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT CP A11A01630) erfolgte über einen kinetischen photometrischen Test unter Verwendung der Reagenzien von ABX Pentra (HORIBA ABX 2007b). Das in der Probe vorhandene Gamma-GT katalysierte die Übertragung von Glutaminsäure zu Glycylglycin, wobei Gamma-Glutamyl-Glycylglycin und 5-Amino-2-Nitrobenzoat gebildet wurden. Dabei war die ermittelte Absorptionszunahme direkt proportional zur GGT-Aktivität.

### GPT/ALT

Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) bzw. Alanin-Aminotransferase (ALT CP A11A01627) wurde über einen optimierten UV-Test ohne Pyridoxalphosphat mit Reagenzien von ABX Pentra bestimmt (HORIBA ABX 2005). Das ALT katalysierte die Reaktion von L-Alanin und alpha-Ketoglutarat, wodurch L-Glutamat und Pyruvat gebildet wurden. Laktat-Dehydrogenase katalysierte die Reaktion von Pyruvat zu Laktat. Gleichzeitig wurde NADH zu Nicotinamidadeninnukleotid (NAD<sup>+</sup>) oxidiert.

### GOT/AST

Die Bestimmung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) bzw. Aspartat-Aminotransferase (AST CP A11A01629) erfolgte ebenfalls über einen optimierten UV-Test mit Reagenzien von ABX Pentra (HORIBA ABX 2007c). Die Reaktion von L-Aspartat und alpha-Ketoglutarat wurde durch das in der Probe vorkommende AST katalysiert. Dabei wurden Oxalacetat und L-Glutamat gebildet. Anschließend wurde Oxalacetat mittels NADH und Malat-Dehydrogenase zu L-Malat und NAD<sup>+</sup> reduziert.

### Weitere Parameter

Die Bestimmung der übrigen Laborparameter erfolgte mittels einer Multiplex-ELISA in der Uniklinik Köln. Dazu wurden folgende Auswertungs-Kits der Firma BioRad verwendet:

- Bio-Plex Pro Human Cytokine TNF-alpha-Kit
- Bio-Plex Pro Human Cytokine IL-6 Kit
- Bio-Plex Pro Human Diabetes 10-Plex Kit (Inhalt: C-Peptid, Ghrelin, GIP, GLP-1, Glukagon, Insulin, Leptin, PAI-1, Resistin, Visfatin)
- Bio-Plex Pro Human Acute Phase 4-Plex Kit (Inhalt: Alpha-2-Makroglobulin, CRP, Serum-Amyloid A, Haptoglobin)
- Bio-Plex Pro Human Diabetes Adiponektin/Adipsin 2-Plex Kit (Inhalt: Adipsin, Adiponektin)

Das Bio-Plex® Multiplex-Immunoassay-System nutzt die von der Firma Luminex Corporation (USA) lizenzierte xMAP-Technologie, die die Detektion und Quantifizierung von bis zu 100 verschiedenen Analyten simultan innerhalb einer einzigen Probe ermöglicht<sup>179</sup>. Als feste Phase werden mikroskopisch kleine sphärische Polystyrolpartikel (sog. Beads) eingesetzt, die mit zwei verschiedenen Fluoreszenz-Farbstoffen eingefärbt sind, die in unterschiedlichen Bereichen des optischen Spektrums emittieren. Die Kombination dieser beiden Farbstoffe in jeweils 10 verschiedenen Konzentrationsstufen führt zu 100 spektral unterscheidbaren Fluoreszenzkodierungen. Dabei definiert jede dieser Fluoreszenzkodierungen eine Population von Polystyrolkugeln. Die interne Farbkodierung der Polystyrolkugeln erlaubt deren präzise Identifizierung durch das Analysegerät und die exakte Zuordnung zu ihrer jeweiligen Population. Jede Population kann mit einem anderen spezifischen Biomolekül, z.B. Antigen oder Antikörper, beladen werden und bildet die Festphase für einen individuellen Assay. In jedem Multiplex-Assay wird eine Mischung unterschiedlicher Polystyrolkugel-Populationen mit der zu analysierenden Probe inkubiert. Reaktanden der Probe binden sich in spezifischer Weise an die entsprechenden immobilisierten Biomoleküle und werden anschließend durch ein Nachweisreagenz mit einem weiteren Fluoreszenzfarbstoff dargestellt. Der spektrale Bereich dieses Farbstoffes unterscheidet sich von denen der für die Kodierung der Polystyrolkugeln verwendeten Fluoreszenzfarbstoffe, sodass die Klassifizierung der Polystyrolkugeln und die Quantifizierung der Analyten nebeneinander durchgeführt werden können. Die Analyse der Polystyrolkugeln und die Auswertung der Fluoreszenzintensitäten erfolgt in einem dreikanaligen Durchfluszytometer<sup>179</sup>.

### **3.3.4. Erhebung der kardiorespiratorischen Fitness**

Nach einem Ruhe-EKG wurde die körperliche Leistungsfähigkeit mithilfe einer Fahrradspiroergometrie (ZAN 600) in sitzender Position zu Beginn sowie zum Abschluss der Studie ermittelt. Als Belastungsschema wurde die Stufenbelastung nach dem WHO-Schema (25 Watt/25 Watt alle 2 Minuten) gewählt. Die Ergometrie erfolgte bis zur subjektiven Erschöpfung (Borg-Skala<sup>180</sup>) oder bis zum Auftreten eines der üblichen Abbruchgründe. Diese

umfassten eine schwere Dyspnoe, eine Angina-Pectoris-Symptomatik, EKG-Veränderungen, ein Blutdruckabfall von > 10 mmHg, eine hypertensive Fehlregulation, klinische Zeichen einer Minderperfusion, ventrikuläre oder supraventrikuläre Tachykardien, Bradyarrhythmien, die Erschöpfung des Probanden sowie technische Probleme (Monitorausfall oder defekte EKG-Registrierung).

Parallel wurde ein 12-Kanal-EKG abgeleitet sowie am Ende jeder Belastungsstufe die Herzfrequenz und der Blutdruck bestimmt. Als Ausbelastungskriterium wurde neben der maximalen Herzfrequenz ein respiratorischer Quotient RQ von 1,1 verwendet. Zur Auswertung herangezogen wurden die Spitzensauerstoffaufnahme ( $VO_2\text{peak}$ ), die Spitzensauerstoffaufnahme/kg Körpergewicht ( $VO_2\text{peak}/\text{kg}$ ) und die maximal erreichte Wattzahl (Wpeak).

### **3.4 Datenverarbeitung/Statistische Analyse**

Die gesammelten Daten wurden in einer Datenbank in dem Softwareprogramm „Statistical Package for Social Sciences 28“ (SPSS) von IBM zusammengestellt, mithilfe dessen auch die statistische Auswertung erfolgte.

Zunächst wurde eine deskriptive Statistik für die anthropometrischen Daten sowie für die ausgewählten Parameter der kardiorespiratorischen Fitness durchgeführt. Anschließend wurden die Mittelwerte der anthropometrischen Parameter, der Fitnessparameter sowie der Laborwerte vor und nach der Intervention mittels verbundenem t-Test verglichen. Bei Laborparametern mit fehlender Normalverteilung oder sehr kleiner Fallzahl kam stattdessen der nicht-parametrische Wilcoxon-Test zur Anwendung. Zusätzlich wurden mithilfe der Pearson-Korrelation die statistischen Zusammenhänge zwischen den anthropometrischen Daten, der kardiorespiratorischen Fitness und den Laborparametern untersucht.

Ergänzend wurden bivariate Spearman-Rangkorrelationsanalysen berechnet, um monotone Zusammenhänge zwischen der Veränderung der Körpermasse (Delta Körpermasse) sowie der Veränderung der relativen kardiorespiratorischen Fitness (Delta Fitness) und den jeweiligen Veränderungen der Laborparameter (Delta Laborwert) zu untersuchen. Die Ergebnisse wurden als Korrelationskoeffizienz  $r_s$  (Spearman's rho) mit zugehörigem  $p$ -Wert angegeben. Diese explorativen Analysen dienten der ergänzenden Bewertung potenzieller systematischer Zusammenhänge unabhängig von der dichotomen Gruppeneinteilung.

Die Fallzahlen unterschieden sich zwischen den einzelnen Parametern, da nicht für alle Probanden vollständige Messwerte zu beiden Zeitpunkten vorlagen. Ursachen hierfür waren unvollständige Ausgangsdaten, fehlende Follow-up-Untersuchungen sowie Dropouts während des Interventionszeitraums. Für alle statistischen Berechnungen wurden ausschließlich

Personen berücksichtigt, für die vollständige Werte zu beiden Messzeitpunkten vorhanden waren.

### **3.4.1. Subgruppenanalyse**

Für weiterführende Analysen wurden zwei Subgruppen gebildet: eine Gruppe, die durch die Intervention an Gewicht verlor ( $n = 15$  versus  $n = 6$ ) bzw. ihre kardiorespiratorische Fitness steigerte ( $n = 11$  versus  $n = 8$ ) und die jeweilige Vergleichsgruppe, bei der keine entsprechende Veränderung zu verzeichnen war. Die Subgruppenbildung erfolgte nicht aufgrund einer signifikant zweigipfligen oder anderweitig auffälligen Verteilung der Delta-Werte, sondern post-hoc ausschließlich anhand des Vorzeichens der jeweiligen Veränderung (positives bzw. negatives Delta). Damit spiegeln die Gruppen nicht zwingend eine physiologisch bedeutsame Reaktion auf die Intervention wider, insbesondere wenn der jeweilige Mittelwert des Delta-Wertes nicht signifikant von 0 abweicht. Positive und negative Delta-Werte können in diesem Fall auch normale Messvariabilität widerspiegeln. Die Delta-Werte wurden aufgrund der geringen Fallzahlen nicht systematisch auf Normalverteilung geprüft, sodass die Subgruppenbildung nicht datengetrieben (z. B. durch Cluster oder multimodale Verteilungen), sondern rein formal anhand des Vorzeichens der Veränderung erfolgte.

Für die Subgruppenanalysen wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, um die Veränderung der Laborparamater in Abhängigkeit von einer erfolgreichen Gewichtsreduktion bzw. gesteigerten Fitness darzustellen.

In der gesamten Arbeit wurde ein Signifikanzniveau von 5% angenommen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Anthropometrie

Die Ausgangswerte der anthropometrischen Parameter zum Zeitpunkt T0 sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2. Anthropometrische Daten vor der Intervention (T0).

| Parameter                     | n  | Mittelwert $\pm$ SD | Minimum | Maximum |
|-------------------------------|----|---------------------|---------|---------|
| <b>Alter (Jahre)</b>          | 30 | 45,5 $\pm$ 10,5     | 19,9    | 67,9    |
| <b>Größe (m)</b>              | 39 | 1,7 $\pm$ 0,10      | 1,5     | 2,0     |
| <b>Körpermasse (kg)</b>       | 39 | 139,4 $\pm$ 19,4    | 88,5    | 214,0   |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 39 | 47,0 $\pm$ 7,7      | 36,0    | 95,5    |
| <b>Taillenumfang (cm)</b>     | 39 | 134,9 $\pm$ 19,4    | 95,5    | 176,0   |
| <b>Körperfettgehalt (%)</b>   | 39 | 26,4 $\pm$ 2,5      | 22,0    | 30,6    |
| <b>Muskelmasse (kg)</b>       | 39 | 26,1 $\pm$ 14,8     | 10,1    | 83,3    |

n = Anzahl, SD = Standardabweichung, m = Meter, kg = Kilogramm, cm = Zentimeter.

Im Mittel zeigte sich bei den Probanden eine Gewichtsreduktion um  $6,0 \pm 10,5$  kg ( $p=0,017$ ). Der BMI sank durchschnittlich um  $2,0 \pm 3,5$  kg/m<sup>2</sup> ( $p=0,017$ ). Die Muskelmasse reduzierte sich im Mittel um  $5,0 \pm 8,0$  kg ( $p=0,014$ ). Die Reduktion des Taillenumfangs sowie des Körperfettgehalts war nicht signifikant (s. Tabelle 3).

Aufgrund unterschiedlicher Datenverfügbarkeiten ergeben sich zwischen Tabelle 2 und Tabelle 3 abweichende Fallzahlen. Während in Tabelle 2 alle zu T0 erhobenen Ausgangsdaten dargestellt sind, konnten in Tabelle 3 nur diejenigen Probanden berücksichtigt werden, für die vollständige Messungen zu beiden Testzeitpunkten vorlagen.

Tabelle 3. Anthropometrische Daten vor und nach der Intervention.

| Parameter | n | T0 Mittelwert<br>$\pm$ SD | T1 Mittelwert<br>$\pm$ SD | p-Wert | d* | Delta<br>Mittelwert $\pm$ SD |
|-----------|---|---------------------------|---------------------------|--------|----|------------------------------|
|           |   |                           |                           |        |    |                              |

|                                  |    |              |              |                          |              |             |
|----------------------------------|----|--------------|--------------|--------------------------|--------------|-------------|
| <b>Körpermasse<br/>(kg)</b>      | 21 | 139,1 ± 37,0 | 133,1 ± 33,0 | <b>0,017<sup>+</sup></b> | <b>0,570</b> | -6,0 ± 10,5 |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>    | 21 | 46,1 ± 8,1   | 44,1 ± 7,0   | <b>0,017<sup>+</sup></b> | <b>0,570</b> | -2,0 ± 3,5  |
| <b>Taillenumfang<br/>(cm)</b>    | 21 | 134,8 ± 21,9 | 130,9 ± 17,5 | 0,061 <sup>+</sup>       | ---          | -3,9 ± 9,1  |
| <b>Körperfettgehalt<br/>(%)</b>  | 19 | 26,5 ± 2,9   | 26,0 ± 3,1   | 0,460 <sup>+</sup>       | ---          | -0,53 ± 3,1 |
| <b>Körperfettgehalt<br/>(kg)</b> | 19 | 36,4 ± 11,7  | 35,2 ± 11,8  | 0,438 <sup>+</sup>       | ---          | -1,2 ± 6,7  |
| <b>Muskelmasse<br/>(kg)</b>      | 19 | 22,3 ± 10,4  | 17,3 ± 10,6  | <b>0,014<sup>+</sup></b> | <b>0,623</b> | -5,0 ± 8,0  |

n = Anzahl, T0 = vor Intervention, T1 = nach Intervention, SD = Standardabweichung, kg = Kilogramm, m = Meter, cm = Zentimeter, + = verbundener t-Test; p < 0,05 = signifikant; d\* = Effektstärke nach Cohen, nur berechnet, wenn p < 0,05.

## 4.2 Kardiorespiratorische Fitness

Die Spiroergometrie-Werte vor und nach der Intervention sind in Tabelle 4 dargestellt. In allen Parametern, maximale (Wpeak) und relative Wattleistung (Wpeak/kg) bzw. maximale (VO<sub>2</sub>peak) und relative Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>peak/kg), zeigten sich keine signifikanten Änderungen.

Tabelle 4. Spiroergometrie-Werte als Indikator für die kardiorespiratorische Fitness vor und nach der Intervention.

| Parameter                             | n  | T0 Mittelwert<br>± SD | T1 Mittelwert<br>± SD | p-Wert             | d*  | Delta<br>Mittelwert ±<br>SD |
|---------------------------------------|----|-----------------------|-----------------------|--------------------|-----|-----------------------------|
| <b>Wpeak<br/>(Watt)</b>               | 19 | 131,6 ± 35,2          | 123,7 ± 39,5          | 0,163 <sup>+</sup> | --- | -7,9 ± 23,6                 |
| <b>Wpeak/kg<br/>(Watt/kg)</b>         | 19 | 1,0 ± 0,32            | 1,0 ± 0,38            | 0,774 <sup>+</sup> | --- | -0,02 ± 0,23                |
| <b>VO<sub>2</sub>peak<br/>(l/min)</b> | 19 | 2,4 ± 0,57            | 2,3 ± 0,65            | 0,577 <sup>+</sup> | --- | -0,06 ± 0,50                |

|  |    |            |            |                    |     |            |
|--|----|------------|------------|--------------------|-----|------------|
| <b>VO<sub>2</sub>peak/kg<br/>(ml/kg/min)</b> | 19 | 18,5 ± 4,7 | 19,0 ± 5,9 | 0,504 <sup>+</sup> | --- | 0,54 ± 3,5 |
|--|----|------------|------------|--------------------|-----|------------|

n = Anzahl, T0 = vor Intervention, T1 = nach Intervention, SD = Standardabweichung, kg = Kilogramm, l = Liter, min = Minute, ml = Milliliter, + = verbundener t-Test;  $p < 0,05$  = signifikant;  $d^*$  = Effektstärke nach Cohen, nur berechnet, wenn  $p < 0,05$ .

#### 4.3 Laborparameter

Die Effekte der Intervention auf die ausgewählten Laborparameter finden sich in den Tabellen 5-8. Der Haptoglobin-Wert sank durchschnittlich um  $0,02 \pm 0,02$  mg/dl ( $p=0,017$ ). Der Resistin-Wert zeigte eine Reduktion um  $2,0 \pm 2,3$  µg/l ( $p=0,029$ ), der GIP-Wert um  $118,5 \pm 198,5$  pg/ml ( $p=0,036$ ) und der C-Peptid-Wert um  $0,21 \pm 0,36$  µg/l ( $p=0,038$ ). Die übrigen Laborparameter änderten sich nicht signifikant.

Tabelle 5. Entzündungsparameter und Akute-Phase-Proteine vor und nach der Intervention.

| Parameter                                     | n  | T0              |                 | T1                 |       | Delta           |  |
|---|----|-----------------|-----------------|--------------------|-------|-----------------|--|
|   |    | Mittelwert ± SD | Mittelwert ± SD | p-Wert             | d*    | Mittelwert ± SD |  |
| <b>CRP (mg/l)</b>                             | 15 | 0,007 ± 0,009   | 0,006 ± 0,006   | 0,408 <sup>+</sup> | ---   | -0,002 ± 0,007  |  |
| <b>Haptoglobin<br/>(mg/dl)</b>                | 12 | 0,09 ± 0,08     | 0,07 ± 0,07     | 0,017 <sup>+</sup> | 0,808 | -0,02 ± 0,02    |  |
| <b>Serum-Amyloid<br/>A (mg/l)</b>             | 15 | 0,05 ± 0,02     | 0,04 ± 0,02     | 0,386 <sup>+</sup> | ---   | 0,004 ± 0,02    |  |
| <b>Alpha-2-<br/>Makroglobulin<br/>(mg/dl)</b> | 15 | 0,06 ± 0,02     | 0,06 ± 0,05     | 0,690 <sup>+</sup> | ---   | 0,005 ± 0,04    |  |

Tabelle 6. Adipozytokine vor und nach der Intervention.

| Parameter                     | n  | T0                 |                    | T1                 |                    | p-Wert             | d*  | Delta              |  |
|-------------------------------|----|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----|--------------------|--|
|                               |    | Mittelwert<br>± SD | Mittelwert<br>± SD | Mittelwert<br>± SD | Mittelwert<br>± SD |                    |     | Mittelwert<br>± SD |  |
| <b>Adiponectin<br/>(mg/l)</b> | 15 | 62,2 ± 21,2        |                    | 61,9 ± 22,9        |                    | 0,873 <sup>+</sup> | --- | -0,37 ± 8,88       |  |

|                          |    |             |             |                          |              |              |
|--------------------------|----|-------------|-------------|--------------------------|--------------|--------------|
| <b>Adipsin (mg/l)</b>    | 15 | 1,9 ± 21,2  | 1,7 ± 0,74  | 0,232 <sup>+</sup>       | ---          | -0,14 ± 0,42 |
| <b>IL-6 (pg/ml)</b>      | 4  | 2,5 ± 1,0   | 10,0 ± 9,4  | 0,176 <sup>§</sup>       | ---          | 7,4 ± 8,4    |
| <b>Leptin (µg/l)</b>     | 14 | 44,6 ± 26,7 | 41,8 ± 32,1 | 0,377 <sup>+</sup>       | ---          | -2,8 ± 11,6  |
| <b>PAI-1 (µg/l)</b>      | 6  | 76,6 ± 7,7  | 64,1 ± 12,4 | 0,322 <sup>§</sup>       | ---          | -3,5 ± 7,9   |
| <b>Resistin (µg/l)</b>   | 9  | 8,8 ± 3,2   | 6,7 ± 2,4   | <b>0,029<sup>§</sup></b> | <b>0,888</b> | -2,0 ± 2,3   |
| <b>TNF-alpha (pg/ml)</b> | 5  | 77,1 ± 29,2 | 74,4 ± 48,1 | 0,822 <sup>§</sup>       | ---          | -2,7 ± 25,8  |
| <b>Visfatin (µg/l)</b>   | 15 | 7,0 ± 3,6   | 7,0 ± 3,1   | 0,897 <sup>+</sup>       | ---          | 0,04 ± 1,1   |

Tabelle 7. Parameter des Glukose- und Insulinstoffwechsels vor und nach der Intervention.

| Parameter              | n  | T0 Mittelwert | T1 Mittelwert | p-Wert                   | d*           | Delta              |
|------------------------|----|---------------|---------------|--------------------------|--------------|--------------------|
|                        |    | ± SD          | ± SD          |                          |              | Mittelwert<br>± SD |
| <b>C-Peptid (µg/l)</b> | 15 | 1,3 ± 0,67    | 1,1 ± 0,80    | <b>0,038<sup>+</sup></b> | <b>0,590</b> | -0,21 ± 0,36       |
| <b>Insulin (µU/ml)</b> | 14 | 44,3 ± 82,7   | 23,7 ± 24,6   | 0,227 <sup>+</sup>       | ---          | -20,6 ± 60,7       |

Tabelle 8. Gastrointestinale Hormone und Inkretine vor und nach der Intervention.

| Parameter              | n  | T0 Mittelwert ± SD | T1 Mittelwert ± SD | p-Wert                   | d*           | Delta           |
|------------------------|----|--------------------|--------------------|--------------------------|--------------|-----------------|
|                        |    |                    |                    |                          |              | Mittelwert ± SD |
| <b>GIP (pg/ml)</b>     | 15 | 499,7 ± 400,5      | 381,2 ± 279,2      | <b>0,036<sup>+</sup></b> | <b>0,597</b> | -118,5 ± 198,5  |
| <b>GLP-1 (pg/ml)</b>   | 15 | 206,6 ± 51,5       | 207,3 ± 40,9       | 0,893 <sup>+</sup>       | ---          | 0,69 ± 19,4     |
| <b>Ghrelin (pg/ml)</b> | 15 | 291,3 ± 139,5      | 359,0 ± 329,6      | 0,205 <sup>+</sup>       | ---          | 67,7 ± 197,1    |

|                             |    |                |                |                    |     |             |
|-----------------------------|----|----------------|----------------|--------------------|-----|-------------|
| <b>Glukagon<br/>(pg/ml)</b> | 15 | 1312,5 ± 108,6 | 1311,0 ± 142,3 | 0,922 <sup>+</sup> | --- | -1,5 ± 58,2 |
|-----------------------------|----|----------------|----------------|--------------------|-----|-------------|

n = Anzahl, T0 = vor Intervention, T1 = nach Intervention, SD = Standardabweichung, mg = Milligramm, l = Liter, dl = Deziliter, pg = Pikogramm, µg = Mikrogramm, µU = Mikro-Units, + = verbundener t-Test, § = Wilcoxon-Test;  $p < 0,05$  = signifikant;  $d^*$  = Effektstärke nach Cohen, nur berechnet, wenn  $p < 0,05$ .

#### 4.3.1. Subgruppenanalyse nach negativem und positivem Delta-Körpermasse

Bezüglich der Laborwerte unterschieden sich die Gruppen mit negativem Delta-Körpermasse (Gewichtsabnahme) und positivem Delta-Körpermasse (keine Gewichtsabnahme) signifikant nur im Hinblick auf den CRP-Wert. Dieser sank in der Gruppe mit negativem Delta-Körpermasse durchschnittlich um  $0,005 \pm 0,009$  mg/l, während er in der Gruppe mit positivem Delta-Körpermasse im Mittel um  $0,002 \pm 0,002$  anstieg ( $p = 0,038$ ). Es ist jedoch anzumerken, dass die beobachteten absoluten Veränderungen im CRP-Wert äußerst gering ausfallen und sich in einem Bereich bewegen, der typischerweise der analytischen und biologischen Messvariabilität unterliegt. Die Differenzen liegen damit nah am unteren Grenzbereich des messtechnisch zuverlässig Abbildbaren. Der statistisch signifikante Gruppenunterschied sollte daher mit Vorsicht interpretiert werden.

Für die übrigen untersuchten Laborparameter zeigten sich keine signifikanten Veränderungen zwischen den Gruppen (s. Tab. 9-12).

Unabhängig von der Gruppeneinteilung zeigte sich zudem eine signifikant negative Korrelation zwischen der Veränderung des Körpergewichts und der Veränderung des Leptin-Wertes ( $r_s = -0,770$ ;  $p = 0,009$ ).

Tabelle 9. Verlauf der Entzündungsparameter und Akute Phase-Proteine: Negatives vs. positives Delta-Körpermasse.

| <b>Parameter</b>  | <b>Negatives Delta-Körpermasse</b> |                        | <b>Positives Delta-Körpermasse</b> |                        | <b>p-Wert</b>            |
|-------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|------------------------|--------------------------|
|                   | <b>n</b>                           | <b>Mittelwert ± SD</b> | <b>n</b>                           | <b>Mittelwert ± SD</b> |                          |
| <b>CRP (mg/l)</b> | 7                                  | -0,005 ± 0,009         | 4                                  | 0,002 ± 0,002          | <b>0,038<sup>+</sup></b> |

|   |   |               |   |               |                    |
|---|---|---------------|---|---------------|--------------------|
| <b>Haptoglobin<br/>(mg/dl)</b>                | 5 | -0,03 ± 0,03  | 3 | -0,003 ± 0,02 | 0,053 <sup>+</sup> |
| <b>Serum-Amyloid<br/>A (mg/l)</b>             | 7 | -0,008 ± 0,01 | 4 | 0,01 ± 0,02   | 0,089 <sup>+</sup> |
| <b>Alpha-2-<br/>Makroglobulin<br/>(mg/dl)</b> | 7 | 0,008 ± 0,04  | 4 | 0,02 ± 0,07   | 1,000 <sup>+</sup> |

Tabelle 10. Verlauf der Adipozytokine: Negatives vs. positives Delta-Körpermasse.

| <b>Parameter</b>              | <b>Negatives Delta-<br/>Körpermasse</b> |                        | <b>Positives Delta-<br/>Körpermasse</b> |                        | <b>p-Wert</b>      |
|-------------------------------|---|------------------------|---|------------------------|--------------------|
|                               | <b>n</b>                                | <b>Mittelwert ± SD</b> | <b>n</b>                                | <b>Mittelwert ± SD</b> |                    |
| <b>Adiponectin<br/>(mg/l)</b> | 7                                       | 0,89 ± 10,5            | 4                                       | 2,4 ± 4,7              | 0,050 <sup>+</sup> |
| <b>Adipsin (mg/l)</b>         | 7                                       | -0,06 ± 0,43           | 4                                       | 0,07 ± 0,27            | 0,450 <sup>+</sup> |
| <b>IL-6 (pg/ml)</b>           | 3                                       | 0,40 ± 0,60            | 3                                       | -2,1 ± 2,3             | 0,050 <sup>+</sup> |
| <b>Leptin (μg/l)</b>          | 7                                       | 3,4 ± 8,1              | 3                                       | -11,7 ± 14,5           | 0,053 <sup>+</sup> |
| <b>PAI-1 (μg/l)</b>           | 4                                       | -7,2 ± 5,2             | 1                                       | ---                    | ---                |
| <b>Resistin (μg/l)</b>        | 5                                       | -0,66 ± 1,4            | 2                                       | -2,4 ± 1,9             | 0,121 <sup>+</sup> |
| <b>TNF-alpha<br/>(pg/ml)</b>  | 2                                       | 11,8 ± 35,4            | 0                                       | ---                    | ---                |
| <b>Visfatin (μg/l)</b>        | 7                                       | 176,7 ± 897,9          | 4                                       | -0,54 ± 1,3            | 0,345 <sup>+</sup> |

Tabelle 11. Verlauf der Parameter des Glukose- und Insulinstoffwechsels: Negatives vs. positives Delta-Körpermasse.

| Parameter                    | Negatives Delta-Körpermasse |                     | Positives Delta-Körpermasse |                     | p-Wert             |
|------------------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|--------------------|
|                              | n                           | Mittelwert $\pm$ SD | n                           | Mittelwert $\pm$ SD |                    |
| C-Peptid ( $\mu\text{g/l}$ ) | 7                           | -202,0 $\pm$ 135,1  | 4                           | -83,8 $\pm$ 636,0   | 0,705 <sup>+</sup> |
| Insulin ( $\mu\text{U/ml}$ ) | 7                           | -3,03 $\pm$ 3,87    | 4                           | -0,08 $\pm$ 0,13    | 0,732 <sup>+</sup> |

Tabelle 12. Verlauf der gastrointestinalen Hormone und Inkretine: Negatives vs. positives Delta-Körpermasse.

| Parameter                   | Negatives Delta-Körpermasse |                     | Positives Delta-Körpermasse |                     | p-Wert             |
|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|--------------------|
|                             | n                           | Mittelwert $\pm$ SD | n                           | Mittelwert $\pm$ SD |                    |
| GIP ( $\text{pg/ml}$ )      | 7                           | -45,8 $\pm$ 60,9    | 4                           | -207,9 $\pm$ 309,6  | 0,705 <sup>+</sup> |
| GLP-1 ( $\text{pg/ml}$ )    | 7                           | -2,6 $\pm$ 22,7     | 4                           | 13,0 $\pm$ 15,0     | 0,345 <sup>+</sup> |
| Ghrelin ( $\text{pg/ml}$ )  | 7                           | 155,5 $\pm$ 265,9   | 4                           | 23,6 $\pm$ 33,1     | 1,000 <sup>+</sup> |
| Glukagon ( $\text{pg/ml}$ ) | 7                           | 9,4 $\pm$ 56,7      | 4                           | 57 $\pm$ 67,2       | 1,000 <sup>+</sup> |

n = Anzahl, SD = Standardabweichung, mg = Milligramm, dl = Deziliter, l = Liter, pg = Pikogramm,  $\mu\text{g}$  = Mikrogramm,  $\mu\text{U}$  = Mikro-Units; + = Mann-Whitney-U-Test;  $p < 0,05$  = signifikant.

#### 4.3.2. Subgruppenanalyse nach positivem und negativem Delta- $\text{VO}_2\text{peak}$

Die Subgruppenanalyse zeigte, dass sich die Gruppe mit positivem Delta- $\text{VO}_2\text{peak}$  (Fitnesssteigerung) und die Gruppe mit negativem Delta- $\text{VO}_2\text{peak}$  (keine Fitnesssteigerung) hinsichtlich der Alpha-2-Makroglobulin- sowie der Glukagon-Spiegel unterschieden: Während der Alpha-2-Makroglobulin-Spiegel in der Gruppe mit positivem Delta- $\text{VO}_2\text{peak}$  im Mittel um  $0,01 \pm 0,03 \text{ mg/dl}$  sank, stieg er bei den übrigen Probanden um  $0,04 \pm 0,05 \text{ mg/dl}$  an ( $p =$

0,038). Der Glukagon-Wert sank in der Gruppe mit positivem Delta- $\text{VO}_2\text{peak}$  im Mittel um  $41,8 \pm 45,9 \text{ pg/ml}$  und stieg in der Gruppe mit negativem Delta- $\text{VO}_2\text{peak}$  durchschnittlich um  $56,4 \pm 13,3 \text{ pg/ml}$  an ( $p=0,008$ ; s. Tab. 13-16).

Unabhängig von der Gruppeneinteilung zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen der Veränderung der kardiorespiratorischen Fitness und der Veränderung des Glukagon-Werts ( $r_s = -0,818$ ;  $p = 0,002$ ) sowie eine signifikant negative Korrelation mit dem Resistin-Wert ( $r_s = -0,786$ ;  $p = 0,036$ ).

Tabelle 13. Verlauf der Entzündungsparameter und Akute Phase-Proteine: Positives vs. negatives Delta- $\text{VO}_2\text{peak}$ .

| Parameter                            | Positives Delta- $\text{VO}_2\text{peak}$ |                     | Negatives Delta- $\text{VO}_2\text{peak}$ |                     | $p$ -Wert                |
|--------------------------------------|---|---------------------|---|---------------------|--------------------------|
|                                      | n   | Mittelwert $\pm$ SD | n   | Mittelwert $\pm$ SD |                          |
| <b>CRP (mg/l)</b>                    | 7   | -0,004 $\pm$ 0,01   | 4   | 0,001 $\pm$ 0,003   | 0,345 <sup>+</sup>       |
| <b>Haptoglobin (mg/dl)</b>           | 6   | -0,03 $\pm$ 0,03    | 2   | -0,01 $\pm$ 0,03    | 0,317 <sup>+</sup>       |
| <b>Serum-Amyloid A (mg/l)</b>        | 7   | -0,01 $\pm$ 0,02    | 4   | 0,005 $\pm$ 0,03    | 0,257 <sup>+</sup>       |
| <b>Alpha-2-Makroglobulin (mg/dl)</b> | 7   | -0,01 $\pm$ 0,03    | 4   | 0,04 $\pm$ 0,05     | <b>0,038<sup>+</sup></b> |

Tabelle 14. Verlauf der Adipozytokine: Positives vs. negatives Delta- $\text{VO}_2\text{peak}$ .

| Parameter                 | Positives Delta- $\text{VO}_2\text{peak}$ |                     | Negatives Delta- $\text{VO}_2\text{peak}$ |                     | $p$ -Wert          |
|---------------------------|---|---------------------|---|---------------------|--------------------|
|                           | n   | Mittelwert $\pm$ SD | n   | Mittelwert $\pm$ SD |                    |
| <b>Adiponectin (mg/l)</b> | 7   | 0,55 $\pm$ 7,2      | 4   | 1,4 $\pm$ 1,2       | 0,705 <sup>+</sup> |
| <b>Adipsin (mg/l)</b>     | 7   | -0,17 $\pm$ 0,23    | 4   | -0,02 $\pm$ 0,36    | 0,571 <sup>+</sup> |

|                          |   |               |   |               |                    |
|--------------------------|---|---------------|---|---------------|--------------------|
| <b>IL-6 (pg/ml)</b>      | 3 | -0,003 ± 0,87 | 3 | -1,7 ± 2,8    | 0,513 <sup>+</sup> |
| <b>Leptin (µg/l)</b>     | 7 | -8,2 ± 11,5   | 3 | 2,0 ± 5,1     | 0,138 <sup>+</sup> |
| <b>PAI-1 (µg/l)</b>      | 3 | -6,0 ± 5,6    | 2 | -0,78 ± 14,5  | 1,000 <sup>+</sup> |
| <b>Resistin (µg/l)</b>   | 5 | -1,7 ± 1,6    | 2 | 205,0 ± 852,8 | 0,121 <sup>+</sup> |
| <b>TNF-alpha (pg/ml)</b> | 2 | -3,9 ± 13,2   | 1 | ---           | ---                |
| <b>Visfatin (µg/l)</b>   | 7 | 0,01 ± 1,1    | 4 | -6,3 ± 2,6    | 0,850 <sup>+</sup> |

Tabelle 15. Verlauf der Parameter des Glukose- und Insulinstoffwechsels: Positives vs. negatives Delta-VO<sub>2</sub>peak.

| <b>Parameter</b>       | <b>Positives Delta-VO<sub>2</sub>peak</b> |                        | <b>Negatives Delta-VO<sub>2</sub>peak</b> |                        | <b>p-Wert</b>      |
|------------------------|---|------------------------|---|------------------------|--------------------|
|                        | <b>n</b>                                  | <b>Mittelwert ± SD</b> | <b>n</b>                                  | <b>Mittelwert ± SD</b> |                    |
| <b>C-Peptid (µg/l)</b> | 7   | -285,0 ± 324,2         | 4   | -11,5 ± 486,7          | 1,000 <sup>+</sup> |
| <b>Insulin (µU/ml)</b> | 7   | -0,03 ± 0,09           | 3   | -4,31 ± 3,36           | 0,732 <sup>+</sup> |

Tabelle 16. Verlauf der gastrointestinalen Hormone und Inkretine: Positives vs. negatives Delta-VO<sub>2</sub>peak.

| <b>Parameter</b>   | <b>Positives Delta-VO<sub>2</sub>peak</b> |                        | <b>Negatives Delta-VO<sub>2</sub>peak</b> |                        | <b>p-Wert</b>      |
|--------------------|---|------------------------|---|------------------------|--------------------|
|                    | <b>n</b>                                  | <b>Mittelwert ± SD</b> | <b>n</b>                                  | <b>Mittelwert ± SD</b> |                    |
| <b>GIP (pg/ml)</b> | 7   | -105,2 ± 187,7         | 4   | -200,1 ± 311,4         | 0,850 <sup>+</sup> |

|                         |   |                                    |   |                                   |                          |
|-------------------------|---|------------------------------------|---|-----------------------------------|--------------------------|
| <b>GLP-1 (pg/ml)</b>    | 7 | $-0,37 \pm 19,2$                   | 4 | $0,58 \pm 31,2$                   | 0,705 <sup>+</sup>       |
| <b>Ghrelin (pg/ml)</b>  | 7 | $39,0 \pm 175,6$                   | 4 | $45,2 \pm 12,6$                   | 0,059 <sup>+</sup>       |
| <b>Glukagon (pg/ml)</b> | 7 | <b><math>-41,8 \pm 45,9</math></b> | 4 | <b><math>56,4 \pm 13,3</math></b> | <b>0,008<sup>+</sup></b> |

n = Anzahl, SD = Standardabweichung, mg = Milligramm, dl = Deziliter, l = Liter, pg = Pikogramm, µg = Mikrogramm, µU = Mikro-Units; <sup>+</sup>Mann-Whitney-U-Test;  $p < 0,05$  = signifikant.

## 5. Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Effekte einer multimodalen Intervention auf die anthropometrischen Daten, die kardiorespiratorische Fitness sowie ausgewählte Laborparameter von Patienten mit morbider Adipositas untersucht.

### 5.1 Effekte der Intervention auf die anthropometrischen Daten

Bzgl. der anthropometrischen Daten konnte bei den Probanden infolge der Intervention eine signifikante Reduktion des Gewichts um durchschnittlich 6 kg bzw. des BMI um  $2 \text{ kg/m}^2$  beobachtet werden. Der Taillenumfang sowie der Körperfettgehalt sanken nicht signifikant, wohl aber die Muskelmasse um durchschnittlich 5 kg. Damit beruhte der beobachtete Gewichtsverlust überwiegend auf einem Verlust an Muskelmasse und nicht, wie aus medizinischer Sicht wünschenswert auf einem Abbau von Fettgewebe. Parallel dazu zeigte sich keine Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness, gemessen an der  $\text{VO}_{2\text{peak}}$ . Vor dem Hintergrund dieser Befunde und der zum Teil erheblichen Datenlücken insbesondere bei den Laborparametern ist die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zur tatsächlichen gesundheitlichen Verbesserung der Probanden insgesamt deutlich eingeschränkt und muss im Folgenden mit großer Zurückhaltung interpretiert werden.

Die Gewichtsabnahme deckt sich mit vergangenen Forschungsarbeiten, bei denen ebenfalls anthropometrische Parameter vor und nach Interventionen untersucht wurden. In einer Studie aus dem Jahr 2015 wurde beispielsweise ein Kraft- versus Ausdauer-Training über drei Monate bei 44 Frauen mit abdomineller Adipositas verglichen<sup>181</sup>. Das Studienkollektiv wurde in Gruppe A und B unterteilt, wobei Gruppe A ein Ausdauer-Training auf einem Fahrradergometer durchführte und Gruppe B neben dem Ausdauer-Training auf dem Fahrradergometer auch Kraft-Training mit Langhanteln und Gymnastikbällen absolvierte. In beiden Gruppen erfolgten die Trainingseinheiten über drei Monate an jeweils drei Tagen pro Woche und dauerten jeweils 60 Minuten an<sup>181</sup>. In Gruppe A konnte eine signifikante Gewichtsreduktion der Probandinnen um durchschnittlich 2,20 kg beobachtet werden, während die Probandinnen in Gruppe B im Mittel 2,71 kg Gewicht verloren. Der BMI sank in Gruppe A um durchschnittlich  $0,84 \text{ kg/m}^2$ , in Gruppe B um  $0,99 \text{ kg/m}^2$ . Es konnte somit gezeigt werden, dass die Mischung aus Kraft- und Ausdauer-Training in Gruppe B hinsichtlich der Verbesserung der anthropometrischen Parameter überlegen war<sup>181</sup>.

Im Gegensatz zu unserer Arbeit fand sich hier zusätzlich eine signifikante Reduktion des Gesamtkörperfettgehaltes um durchschnittlich 2 % in Gruppe A und um etwa 2,1 % in Gruppe B sowie des Taillenumfangs um ca. 5,3 cm in Gruppe A und um ca. 7,7 %. Allerdings wogen die Probandinnen in der Studie von Skrypnik et al. vor der Intervention durchschnittlich 91,7 kg in Gruppe A und 94,5 kg in Gruppe B, unsere Probanden waren zu Beginn im Mittel 139,1

kg schwer. Der BMI lag in unserer Studienpopulation vor der Intervention bei durchschnittlich 46,1 kg/m<sup>2</sup>, bei der Studie von Skrypnik et al. bei 35,2 kg/m<sup>2</sup> in Gruppe A und 34,9 kg/m<sup>2</sup> in Gruppe B. Auch der Taillenumfang war in dieser Studienpopulation deutlich niedriger und lag vor der Intervention bei 110,9 bzw. 111,7 cm. Unsere Probanden hatten dagegen zu Beginn der Studie einen durchschnittlichen Taillenumfang von 134,8 cm. Auch die Studienkollektive unterschieden sich wesentlich. In dieser Studie bestand das Kollektiv ausschließlich aus Frauen, während in unserer Arbeit sowohl Männer als auch Frauen untersucht wurden. Neben den bereits genannten Unterschieden fanden in der Studie von Skrypnik et al. in beiden Gruppen jeweils drei Sitzungen pro Woche statt, unsere Intervention belief sich auf nur eine Bewegungseinheit pro Woche.

In einer weiteren Studie nahmen 64 übergewichtige Männer und Frauen mit einem Durchschnittsalter von 35 Jahren an einem Programm teil, das ähnlich wie in unserer Arbeit sowohl Trainings- als auch Ernährungseinheiten umfasste<sup>182</sup>. Die Trainingseinheiten fanden über acht Wochen statt mit vier Sitzungen pro Woche à 45 Minuten. Sie bestanden immer aus einer Kombination aus Ausdauer- und Kraftübungen und aus Einheiten mit moderater sowie Einheiten mit hoher Intensität. Circa die Hälfte der Teilnehmer folgte einer Diät mit geringen Anteilen von Kohlenhydraten, während die andere Hälfte eine Standard-Diät zu sich nahm. Die Teilnehmer mit der kohlenhydratarmen Diät erhielten während der Versuchsdauer von acht Wochen täglich drei vorbereitete Mahlzeiten sowie zwei Zwischenmahlzeiten. Zusätzlich wurde ihnen ein Handbuch mit Rezeptbeispielen und Lebensmittellisten basierend auf den Versuchsbedingungen zur Verfügung gestellt. Weder bei der kohlenhydratarmen Diät noch bei der Standard-Diät wurde ein spezifisches Kalorienziel vorgegeben. Die vorbereiteten Mahlzeiten in der Gruppe mit kohlenhydratärmer Diät durften 50 Gramm Kohlenhydrate pro Tag nicht überschreiten. Alle verzehrten Lebensmittel und Mengen wurden für die beiden Gruppen täglich aufgezeichnet; die Einhaltung der Diät wurde täglich in einem 24-Stunden-Essprotokoll festgehalten. Sowohl der Verzehr von Alkohol als auch die Einnahme von Nahrungsergänzungsmittel waren während der Versuchsdauer nicht gestattet. In beiden Gruppen wurden die Körperzusammensetzung, die kardiorespiratorische Fitness sowie ausgewählte Laborparameter vor und nach der Intervention untersucht. Vor der Intervention lag das Durchschnittsgewicht bei 87 kg und der BMI bei 30,3 kg/m<sup>2</sup><sup>182</sup>.

Die Intervention führte in beiden Gruppen zu einer signifikanten Gewichtsreduktion um 3,8 kg sowie einer Abnahme des Gesamtkörperfettgehaltes um 2,4 %, wobei die Gewichtsabnahme in der Gruppe mit kohlenhydratärmer Diät mit durchschnittlich 4,4 kg deutlich stärker ausgeprägt war als in der Gruppe mit der Standard-Diät mit 1,8 kg. Bei den Probanden, die einer kohlenhydratarme Diät folgten, nahm die Muskelmasse um 854 cm<sup>3</sup> ab, während die Probanden mit Standard-Diät 143 cm<sup>3</sup> Muskelmasse zunahmen<sup>182</sup>. Dies war vermutlich insbesondere auf die höhere Gewichtsabnahme durch die kohlenhydratarme Diät

zurückzuführen, wies aber auch auf den Zusammenhang zwischen der Art der Ernährung und der Muskelmasse hin.

Die Studie von Perissiou et al. liefert Hinweise darauf, dass eine kohlenhydratarme Ernährung zur Reduktion der Muskelmasse beitragen kann, ein Effekt, der grundsätzlich auch im Rahmen einer allgemeinen Kalorienrestriktion beobachtet wird<sup>182</sup>. Allerdings scheint neben der Gesamtkalorienzufuhr auch die Makronährstoffverteilung und insbesondere eine adäquate Proteinzufuhr entscheidend zum Erhalt der Muskelmasse beizutragen<sup>183</sup>. Ein Verlust an Muskelmasse muss bei Personen mit Adipositas nicht zwangsläufig funktionelle Einschränkungen verursachen, da diese häufig eine überdurchschnittliche Muskelmasse aufweisen<sup>182</sup>. Dennoch sollte er nicht als unbedenklich eingestuft werden. Neben quantitativen Aspekten der Muskelmasse rückt zunehmend auch die Muskelqualität in den Fokus. So weist eine erhöhte intramuskuläre Fettinfiltration („Myosteatose“) auf eine gestörte Muskelstruktur hin und wurde in Studien mit metabolischer Dysregulation, funktionellen Einbußen und erhöhter Mortalität assoziiert<sup>184</sup>.

In diesem Zusammenhang kommt der Vermeidung einer sarkopenen Adipositas, also der gleichzeitigen Prävalenz von übermäßigem Fettgewebe und verringelter Muskelmasse, eine besondere Bedeutung zu<sup>23</sup>. Diese Konstellation geht mit einer erhöhten Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie und funktionellen Einschränkungen einher und ist besonders bei älteren und inaktiven Personen verbreitet. Ein frühzeitiger Verlust an Muskelmasse kann dabei durch körperliche Inaktivität, hormonelle Veränderungen oder chronisch subklinische Entzündungsprozesse begünstigt werden - Faktoren, die auch bei Adipositas häufig vorliegen<sup>23</sup>.

Vor diesem Hintergrund sollte bei Gewichtsreduktion darauf geachtet werden, nicht nur Fettmasse zu reduzieren, sondern auch die Muskelmasse möglichst zu erhalten. Tagawa et al. zeigten in einer systematischen Übersichtsarbeit, dass bereits eine leicht erhöhte Proteinzufuhr um 0,1 g/kg/Tag die fettfreie Körpermasse signifikant erhalten bzw. steigern kann<sup>183</sup>. Die S3-Leitlinie empfiehlt eine Proteinzufuhr von mindestens 60 g/Tag bzw. 1,5 g/kg bei Normalgewicht, nach bariatrischer OP sogar 90 g/Tag<sup>185</sup>. Dies unterstreicht die Bedeutung einer ausreichenden Proteinversorgung, insbesondere im Kontext einer hypokalorischen Ernährung bei Adipositas, um das Risiko für eine sarkopene Adipositas zu reduzieren.

## 5.2 Effekte der Intervention auf die körperliche Leistungsfähigkeit

Die körperliche Leistungsfähigkeit, ausgedrückt als VO<sub>2</sub>peak, verringerte sich infolge der Intervention geringfügig um 0,06 l/min. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu einem Großteil der bisherigen Literatur, die überwiegend eine signifikante Steigerung der kardiorespiratorischen Fitness infolge entsprechender Interventionen beschreibt.

Bei der bereits erwähnten Studie von Perissiou et al. wurde neben den anthropometrischen Daten auch die kardiorespiratorische Fitness vor und nach der Intervention untersucht. Die maximale Sauerstoffaufnahme stieg in der Gruppe mit kohlenhydratärmer Diät um  $3,0 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , die Teilnehmer mit Standard-Diät konnten sie um  $1,7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  verbessern<sup>182</sup>.

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2023 untersuchte den Effekt von hochintensivem Intervalltraining (HIIT) im Vergleich zu moderatem kontinuierlichem Training (MCT) auf die Körperzusammensetzung und kardiorespiratorische Fitness bei Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 60 Jahren<sup>186</sup>. Insgesamt wurden 807 Teilnehmer aus 29 Studien eingeschlossen; die Interventionsdauer betrug mindestens vier Wochen. In der HIIT-Gruppe lag die Trainingsintensität bei 80-100% der maximalen Herzfrequenz bzw. der  $\text{VO}_{2\text{peak}}$ , während die Teilnehmer in der MCT-Gruppe bei 40-80% dieser trainierten. Als primäre Endpunkte wurden Gewicht, BMI, Taillenumfang, prozentuale Fettmasse, fettfreie Masse,  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  sowie systolischer und diastolischer Blutdruck erhoben. Zunächst erfolgte ein Vorher-Nachher-Vergleich der Parameter innerhalb der jeweiligen Interventionsgruppen, wobei signifikante Veränderungen nahezu aller Parameter einschließlich der  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  festgestellt wurden. Im anschließenden Vergleich der beiden Trainingsformen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von HIIT in Bezug auf den Taillenumfang, die prozentuale Fettmasse sowie der  $\text{VO}_{2\text{peak}}$ . Hinsichtlich der Gewichtsabnahme ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen HIIT und MCT.<sup>186</sup> Insgesamt verdeutlicht die Metaanalyse die Vorteile hochintensiver Trainingsformen wie HIIT, insbesondere im Hinblick auf die Verbesserung der  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  und ausgewählter Parameter der Körperzusammensetzung.

Im Vergleich dazu blieb in unserer Arbeit eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit aus. Ein wesentlicher Unterschied bestand in der untersuchten Population: Während die Metaanalyse ausschließlich normalgewichtige Erwachsene einschloss, bezog sich unsere Untersuchung auf morbid adipöse Patienten mit einem deutlich höheren Ausgangsgewicht und BMI. Diese Unterschiede könnten die abweichenden Ergebnisse teilweise erklären.

In einer umfassenden Übersichtsarbeit von 2018 untersuchten Ruegsegger und Booth die physiologischen Grundlagen körperlicher Aktivität sowie deren langfristige Auswirkungen auf Gesundheit und Lebenserwartung<sup>187</sup>. Im Zentrum standen dabei die kardiorespiratorische Fitness, insbesondere die  $\text{VO}_{2\text{max}}$ , die als ein zentraler prädiktiver Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 und Gesamtmortalität dargestellt wurde. Die Autoren betonten, dass die  $\text{VO}_{2\text{max}}$  ein stärkerer Prädiktor für die Sterblichkeit als andere klassische Risikomarker wie BMI oder Körpergewicht ist<sup>187</sup>. Regelmäßiges Ausdauertraining kann die  $\text{VO}_{2\text{max}}$  unabhängig vom Alter signifikant steigern. Besonders eindrucksvoll war dabei die Beobachtung, dass trainierte ältere Menschen teilweise  $\text{VO}_{2\text{max}}$ -Werte erreichen, die mit denen untrainierter jüngerer Personen vergleichbar sind. Dies unterstreicht das hohe präventive Potenzial regelmäßiger körperlicher Aktivität im Hinblick auf Krankheitsprävention

und eine erhöhte Lebenserwartung. Die Autoren verweisen zudem auf tierexperimentelle Studien, in denen eine genetisch bedingte hohe aerobe Kapazität bei Ratten mit einer verlängerten Lebensdauer assoziiert war. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass regelmäßiges Training molekulare Anpassungen am Herzen und an der Muskulatur bewirkt, z. B. ein erhöhtes maximales Schlagvolumen, auch wenn sich der altersbedingte Rückgang der  $VO_{2\text{max}}$  nicht vollständig aufhalten lässt<sup>187</sup>. Ein weiterer zentraler Punkt der Übersichtsarbeit war die hohe interindividuelle Variabilität der Trainingsantwort. Während manche Personen durch Ausdauertraining eine starke Steigerung der  $VO_{2\text{max}}$  erreichten, reagierten andere trotz vergleichbarer Interventionen nur minimal. Die HERITAGE Family Study, eine groß angelegte multizentrische Interventionsstudie, identifizierte genetische Marker und Expressionsprofile, die mit der individuellen Trainierbarkeit der  $VO_{2\text{max}}$  assoziiert waren. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass genetische Faktoren maßgeblich beeinflussen, wie stark eine Person auf körperliches Training reagiert<sup>187</sup>.

Ergänzend dazu betont die narrative Übersichtsarbeit von Ross et al. aus 2015, dass die  $VO_{2\text{max}}$  in der klinischen Praxis eine wesentlich höhere Relevanz erhalten sollte<sup>188</sup>. Die Autoren argumentierten, dass Maßnahmen zur Verbesserung der körperlichen Fitness anstatt primär zur Gewichtsreduktion im Vordergrund von Therapieprogrammen bei Patienten mit Adipositas stehen sollten. Sie kritisierten, dass Adipositas-Behandlungen häufig ausschließlich auf die Veränderung des Körpergewichts abzielen, obwohl die Evidenz zunehmend darauf hindeutet, dass eine höhere  $VO_{2\text{max}}$  das Sterblichkeitsrisiko deutlicher senkt als eine Gewichtsabnahme ohne gleichzeitige Fitnesssteigerung<sup>188</sup>. In ihrer Übersicht plädieren Ross und Kollegen daher dafür die kardiorespiratorische Fitness als „klinisches Vitalzeichen“ zu etablieren. Die Integration der  $VO_{2\text{max}}$  in klinische Routinediagnostik und Präventionsstrategien könnte dazu beitragen das kardiometabolische Risiko besser zu erfassen und zielgerichteter zu behandeln, unabhängig von BMI oder Körpergewicht. Dieses Positionspapier, das von der American Heart Association unterstützt wird, verdeutlicht den Paradigmenwechsel hin zu einem stärker fitnessorientierten Gesundheitsbegriff<sup>188</sup>.

In einer weiteren Metaanalyse wurde untersucht, welche Art und Intensität körperlichen Trainings für Personen mit Adipositas am besten geeignet ist, um sowohl die Körperzusammensetzung als auch die kardiorespiratorische Fitness zu verbessern. Eingeschlossen wurden 45 Studien mit insgesamt 3566 Teilnehmern im Alter zwischen 18 und 65 Jahren. Adipositas war dabei definiert als ein BMI von über  $30 \text{ kg/m}^2$  bzw. ein Körperfettanteil von über 30 % bei Frauen und über 25 % bei Männern<sup>189</sup>. Die Auswertung ergab, dass keine der Trainingsformen zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Fitness führte. Dennoch wurde ein moderater Anstieg der absoluten maximalen Sauerstoffaufnahme zwischen 7 und 15 % beobachtet. Besonders deutlich zeigte sich dieser Effekt bei der Kombination aus hochintensivem Ausdauer- und Krafttraining, die unter den

untersuchten Trainingsformen den stärksten Einfluss auf die kardiorespiratorische Fitness hatte<sup>189</sup>. Frühere Untersuchungen konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass eine Steigerung der Fitness um lediglich 8–10 % mit einem Rückgang der Sterblichkeit um 12 % sowie einer Reduktion des Taillenumfangs um durchschnittlich 7 cm einhergeht<sup>189</sup>.

Die Ergebnisse zeigen in Teilen Übereinstimmungen mit der vorliegenden Arbeit, in der ebenfalls keine signifikanten Verbesserungen der Fitnessparameter festgestellt wurden. In der Metaanalyse wurde jedoch ein moderater Anstieg der absoluten  $VO_{2\text{max}}$  berichtet, während dieser in unserer Arbeit ausblieb.

In allen zuvor genannten Studien sowie in der vorliegenden Arbeit wurde die kardiorespiratorische Fitness auf Basis der maximalen Sauerstoffaufnahme bewertet. Wilms et al. gingen der Frage nach, ob die maximale Sauerstoffaufnahme bei Personen mit morbider Adipositas tatsächlich ein verlässlicher Indikator für die Fitness ist. Hierfür analysierten sie Spiroergometrie-Daten von 476 Probanden und verglichen die ermittelten Werte mit Referenzwerten, die auf unterschiedlichen Berechnungsformeln basierten. Es konnte festgestellt werden, dass der Vergleich mit normgewichtbasierten Referenzwerten bei schwer adipösen Personen zu einer deutlichen Verzerrung der Fitnessbewertung führen kann, da die Leistungseinschränkung in dieser Patientengruppe möglicherweise erheblich überschätzt wird<sup>190</sup>.

Auch in unserer Arbeit wurden ausschließlich Patienten mit morbider Adipositas untersucht. Dies könnte eine mögliche Erklärung für die Abweichungen gegenüber früheren Studien darstellen, in denen häufig Probanden mit einem niedrigeren BMI eingeschlossen wurden. Insgesamt existieren bislang nur wenige Studien, die sich gezielt mit dieser Patientengruppe befassen. Darüber hinaus zeigt sich in der Literatur eine große methodische Heterogenität: Einige Arbeiten fokussierten sich auf Ernährungsinterventionen, andere auf Bewegung; teils wurden auch unterschiedliche Trainingsarten direkt miteinander verglichen. Zudem bezogen sich viele Studien auf Kinder oder junge Erwachsene, wodurch sich weitere Unterschiede im Vergleich zu unserem Studienkollektiv ergeben.

In neueren Studien wurde anstelle der Messung der kardiorespiratorischen Fitness mittels Spiroergometrie vermehrt die muskuläre Fitness untersucht. Diese wird meist mithilfe des Handgrip-Tests gemessen, der die maximale isometrische Kraft der Handmuskulatur misst. Der Test gilt als verlässlicher Indikator für die allgemeine Muskelkraft und -leistung und ist in Kombination mit anderen biologischen Parametern nützlich für die Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patienten. Studien zeigten, dass eine höhere Handgriffstärke mit einem geringeren Risiko für Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus einhergehen kann<sup>191</sup>. In verschiedenen Studien wurde der Zusammenhang zwischen der Handgriffstärke und dem BMI untersucht. Dabei zeigte sich, dass bei Personen mit

Adipositas die Handgriffstärke oft schwächer oder sogar negativ mit dem BMI korreliert, da Fett- und Muskelmasse unterschiedlich zum Gesamtgewicht beitragen. Ein hoher BMI ist somit nicht gleichzusetzen mit einer geringeren muskulären Fitness, da Faktoren wie Körperzusammensetzung und Muskelmasse ebenfalls eine große Rolle spielen. Einige Studien belegen, dass trotz eines hohen BMI eine gute Handgriffstärke das Risiko für bestimmte Krankheiten wie Diabetes mellitus senken kann<sup>192,193</sup>. Vor diesem Hintergrund stellt der Handgrip-Test ein geeignetes Instrument zur Einschätzung der körperlichen Fitness und möglicher Gesundheitsrisiken bei Personen mit Adipositas dar.

### 5.3 Zusammenhänge Laborwerte gesamt und in den Subgruppenanalysen

Zunächst wurden in unserer Arbeit die Werte der ausgewählten Laborparameter vor und nach der Intervention miteinander verglichen. Dabei zeigten sich signifikante Reduktionen der Haptoglobin-, C-Peptid-, GIP- und Resistin-Spiegel. In der ersten, explorativen Subgruppenanalyse, in der die Stichprobe nach negativem bzw. positivem Delta der Körpermasse aufgeteilt wurde, zeigte sich, dass nur in der Subgruppe mit negativem Delta (Gewichtsabnahme) eine signifikante Abnahme des CRP-Spiegels beobachtet werden konnte. In der Gruppe mit positivem Delta-Körpermasse (keine Gewichtsabnahme), stieg das CRP hingegen an. Zusätzlich zu den gruppenbasierten Analysen konnte in unserer Arbeit eine signifikant negative Korrelation zwischen der Veränderung des Körpergewichts und der Veränderung des Leptin-Spiegels beobachtet werden.

In der zweiten Subgruppenanalyse veränderten sich andere Parameter signifikant: Bei den Probanden mit positivem Delta-VO<sub>2</sub>peak wurde eine signifikante Reduktion sowohl des Alpha-2-Makroglobulin- als auch des Glukagon-Spiegels festgestellt. In der Gruppe mit negativem Delta-VO<sub>2</sub>peak zeigten sich hingegen steigende Spiegel beider Parameter. Die Korrelationsanalyse ergab eine signifikant negative Korrelation zwischen der Veränderung der kardiorespiratorischen Fitness und der Veränderung des Glukagon-Werts sowie eine signifikant negative Korrelation mit dem Resistin-Spiegel.

Die bestehende Literatur ist diesbezüglich heterogen. Einige unserer Ergebnisse weisen deutliche Parallelen zu früheren Erkenntnissen auf, während andere im Widerspruch dazu stehen. Diese Übereinstimmungen und Abweichungen sollen im Folgenden näher beleuchtet werden.

Der Zusammenhang zwischen **Haptoglobin** und Übergewicht wurde in der Vergangenheit bereits in einigen Studien beschrieben. In einer Studie aus dem Jahr 2012 wurde der Zusammenhang zwischen dem metabolischen Syndrom und ausgewählten Laborparametern, darunter auch Haptoglobin, untersucht<sup>194</sup>. Dafür wurden 766 Erwachsene unterschiedlicher Altersstufen zunächst auf das Vorliegen des metabolischen Syndroms geprüft. Dieses wurde

durch die überarbeiteten Kriterien des „National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III)“ definiert, wobei Taillenumfang, Nüchtern-Triglyzeride, Nüchtern-HDL, Nüchtern-Glukose sowie systolischer und diastolischer Blutdruck berücksichtigt wurden. Basierend auf diesen Kriterien erfüllten 52% der Frauen und 48% der Männer die Diagnosekriterien des metabolischen Syndroms. Diese waren im Durchschnitt älter als die Kontrollgruppe. Die am häufigsten vorliegende Komponente des metabolischen Syndroms war Bluthochdruck. Im Anschluss wurden die Laborparameter der Betroffenen mit denen der gesunden Kontrollgruppe verglichen. Dabei wiesen Probanden mit metabolischem Syndrom signifikant höhere Hämoglobin-, Ferritin-, Erythropoetin- und Haptoglobin-Werte auf<sup>194</sup>. Auch in unserer Arbeit zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Haptoglobin-Spiegel und metabolischen Veränderungen, was die Relevanz dieses Markers in Zusammenhang mit Adipositas und metabolischem Syndrom unterstreicht und in zukünftigen Studien weiter untersucht werden sollte.

Das **C-Peptid**, das äquimolar mit Insulin sezerniert wird, dient als Indikator der endogenen Insulinsekretion und wird vor allem in der Diagnostik des Diabetes mellitus Typ 1 und 2 eingesetzt<sup>195</sup>. Darüber hinaus scheint das C-Peptid mit Adipositas und der Fettmasse zu korrelieren, wenngleich dieser Zusammenhang bislang nur unzureichend untersucht wurde. Eine Studie aus dem Jahr 2014 griff diese Thematik auf<sup>196</sup>. 3912 Teilnehmer im Alter zwischen 30 und 85 Jahren wurden hinsichtlich des Zusammenhangs von Alter, Körperzusammensetzung und C-Peptid-Spiegel untersucht. Die Körperzusammensetzung wurde dabei mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie bestimmt. Die Auswertung ergab, dass sowohl die C-Peptid-Spiegel als auch das Verhältnis von Fettmasse zu fettfreier Masse mit zunehmendem Alter signifikant anstiegen. Dabei bestand ein enger Zusammenhang zwischen dem C-Peptid-Spiegel und der relativen Fettverteilung. Mit steigenden C-Peptid-Werten nahm sowohl die Gesamtkörperfettmasse als auch das Verhältnis von Fett- zu fettfreier Masse signifikant zu, während der Anteil fettfreier Masse abnahm<sup>196</sup>.

Auch in unserer Arbeit fanden sich Hinweise auf eine Korrelation zwischen Adipositas, dem metabolischen Syndrom und dem C-Peptid-Spiegel, da nach der Intervention insgesamt niedrigere Werte gemessen wurden. In der Subgruppenanalyse bei den Probanden mit Gewichtsabnahme zeigte sich jedoch keine signifikante Veränderung des C-Peptid-Werts. Das Verhältnis zwischen Körperzusammensetzung und C-Peptid wurde in unserer Untersuchung nicht direkt analysiert und sollte in zukünftigen Studien gezielter berücksichtigt werden.

Die in unserer Arbeit beobachteten Veränderungen der **GIP- und Glukagon-Spiegel** werden bislang in der wissenschaftlichen Literatur nur unzureichend beschrieben. Insbesondere zu multimodalen Interventionen liegen nur wenige vergleichbare Studienergebnisse vor.

Eine Interventionsstudie aus dem Jahr 2022 untersuchte den Effekt eines sechswöchigen hochintensiven Intervalltrainings auf verschiedene Inkretin-Hormone bei Erwachsenen mit Übergewicht bzw. Adipositas<sup>197</sup>. Die Studie umfasste lediglich 10 Probanden mit vorwiegend sitzendem Lebensstil, einem durchschnittlichen Alter von  $43 \pm 6$  Jahre und einem durchschnittlichen BMI von  $30,2 \pm 3,2 \text{ kg/m}^2$ . Das überwachte Trainingsprogramm bestand aus drei Trainingseinheiten pro Woche. Eine begleitende Ernährungsintervention, wie sie in unserer Studie erfolgte, fand nicht statt. Im Rahmen der Studie wurde ein oraler Glukosetoleranztest mit 75 g Glukose durchgeführt, bei dem die Plasmakonzentrationen von Glukose, Insulin, C-Peptid, Glukagon, GLP-1 und GIP bestimmt wurden. Zudem wurden vor und nach der Intervention sowohl die  $\text{VO}_{2\text{max}}$  als auch die Körperzusammensetzung erfasst. Während sich die maximale Sauerstoffaufnahme nach dem Trainingsprogramm verbesserte, zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der anthropometrischen Parameter sowie der Plasmaspiegel der untersuchten Hormone<sup>197</sup>.

Die Abweichung zu unseren Ergebnissen könnte unter anderem auf die sehr kleine Stichprobengröße sowie das Fehlen einer kombinierten Ernährungsintervention zurückzuführen sein. Zukünftige Studien sollten die Effekte unterschiedlicher Interventionen auf Inkretin-Hormone mit größeren Probandenzahlen untersuchen. Da deren Ausschüttung in engem Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme steht, erscheint es sinnvoll, auch die Ernährung systematisch in die Studiendesigns zu integrieren.

Ergänzend zur Subgruppenanalyse zeigte sich in unserer Arbeit ein individueller Zusammenhang zwischen der Veränderung der kardiorespiratorischen Fitness und der Glukagon-Konzentration. Eine signifikant negative Korrelation legt nahe, dass Glukagon bei zunehmender Fitness tendenziell stärker abnimmt. In der Literatur wird Glukagon bereits seit Längerem als Marker für eine gestörte Glukoseregulation bei Adipositas diskutiert, insbesondere im Sinne einer Hyperglukagonämie mit konsekutiv erhöhter hepatischer Glukosefreisetzung<sup>198</sup>. Die beobachtete Assoziation könnte somit auf eine verbesserte metabolische Kontrolle im Sinne einer erhöhten Insulinsensitivität oder verminderten alpha-zellulären Aktivität hinweisen. Auch andere Studien legen nahe, dass regelmäßige körperliche Aktivität die Glukagonantwort auf Glukosebelastungen moduliert und die Hormonregulation im Fastenzustand stabilisiert<sup>199,200</sup>. Die vorliegenden Befunde ergänzen die noch spärliche Studienlage zur Glukagon-Modulation durch Lebensstilveränderungen und unterstreichen die Relevanz funktioneller Hormonanalysen in Interventionsstudien bei Adipositas.

Unter den untersuchten Adipozytokinen fand sich in unserer Arbeit lediglich eine signifikante Veränderung von **Resistin**; der Wert nahm im Verlauf der Intervention ab. Zwar wurde in früheren Studien oftmals der Effekt von Gewichtsverlust durch verschiedene Interventionen auf die Adipozytokine untersucht, jedoch wird Resistin in diesem Zusammenhang nur selten aufgeführt.

Eine Studie befasste sich gezielt mit dem Einfluss von Step Aerobic und Jogging-/Walking-Übungen auf ausgewählte Myokine und Adipozytokine bei übergewichtigen Frauen<sup>40</sup>. 25 Teilnehmerinnen wurden in zwei Trainingsgruppen unterteilt: Step Aerobic sowie Jogging-/Walking-Übungen. Das Trainingsprogramm erstreckte sich über einen Zeitraum von 12 Wochen mit je fünf Trainingstagen pro Woche. Blutentnahmen erfolgten vor und unmittelbar nach einem standardisierten Test der kardiorespiratorischen Fitness. Die Testung erfolgte erneut nach Abschluss der Intervention. Es konnte unter anderem eine signifikante Reduktion des Plasmaspiegels von Resistin nachgewiesen werden<sup>40</sup>.

Ergänzend zu diesen Beobachtungen zeigte sich in unserer Untersuchung eine signifikant negative Korrelation zwischen der Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness und der Veränderung des Resistin-Spiegels. Resistin fungiert als proinflammatorisches Adipozytokin, das in präklinischen und klinischen Studien als wichtige Brücke zwischen Adipositas und Insulinresistenz identifiziert wurde. So berichteten Steppan et al., dass erhöhte Resistin-Spiegel bei adipösen Mäusen zu einer verminderten Insulinwirkung führen, während eine Hemmung über Antikörper oder Thiazolidindione diese Effekte reduziert<sup>201,202</sup>. In der humanen Kohorte von Reilly et al. korrelierten erhöhte Resistin-Werte eng mit entzündlichen Markern und waren unabhängig vom CRP positiv mit koronaren Atherosklerose-Maßzahlen assoziiert<sup>202</sup>. Die inverse Korrelation unserer Daten deutet darauf hin, dass eine verbesserte Fitness nicht nur die metabolische Gesundheit unterstützt, sondern auch spezifisch inflammatorische Pfade beeinflusst, was Resistin als sensiblen Parameter für fitnessabhängige physiologische Anpassungen verstärkt ins Blickfeld rückt.

Aufgrund der in früheren Studien wiederholt beschriebenen Zusammenhänge zwischen Adipositas und verschiedenen Adipozytokinen hätte man auch in unserer Arbeit bei den übrigen Adipozytokinen (Adiponectin, Leptin, Visfatin, IL-6, TNF- $\alpha$  und Ghrelin) signifikante Veränderungen durch die Intervention erwarten können. Diese blieben jedoch aus und stehen im Widerspruch zu einem Großteil der bisherigen Literatur.

In seinem Überblick über die Rolle der Adipozytokine bei der Entstehung von Adipositas und Stoffwechselerkrankungen beschreibt Cao die verschiedenen Prozesse der metabolischen Hämostase, an denen die Adipozytokine zentral beteiligt sind<sup>25</sup>. Auf die metabolischen Funktionen dieser Botenstoffe wurde bereits im einleitenden Teil der Arbeit ausführlich eingegangen.

In der zuvor erwähnten Studie von Duzova et al. fand sich neben der Reduktion des Resistin-Spiegels auch ein Anstieg der Plasmaspiegel von Leptin und TNF- $\alpha$ <sup>40</sup>.

In einer Studie aus dem Jahr 2018 wurden die Auswirkungen einer ernährungsfokussierten Lebensstil-Intervention bei morbid adipösen Patienten untersucht, insbesondere im Hinblick auf die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)<sup>203</sup>. Letztere stellt die hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms dar und steht in engem Zusammenhang mit Adipositas. Aus diesem Grund wurden die Patienten zusätzlich hinsichtlich verschiedener Aspekte des metabolischen Syndroms untersucht; in diesem Zusammenhang erfolgte auch eine Analyse der Adipozytokin-Verläufe. Eingeschlossen wurden 152 Patienten mit Adipositas Grad I-III (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>). Die Probanden hielten über 52 Wochen eine spezifische Diät ein, die im Verlauf der Intervention angepasst wurde. Dabei wurden verschiedene Phasen durchlaufen, in denen die Teilnehmenden bestimmte Kalorien- und weitere Ernährungsvorgaben erhielten. Ergänzend wurde eine Verhaltenstherapie durchgeführt. Wöchentliche Sitzungen mit Ärzten, Psychologen, Ernährungsberatern und Sportlehrern begleiteten das Programm. Nach jedem Treffen erfolgte eine umfangreiche Untersuchung der Probanden (Gewicht, Taillenumfang, Blutdruck, Herzfrequenz, Basislabor, Sonographie Abdomen, bioelektrische Impedanzanalyse). An Tag 0 sowie in Woche 36 und 52 wurden bei 43 der Patienten zusätzliche Laborwerte bestimmt, darunter Adiponectin, Leptin, Ghrelin, TNF- $\alpha$  sowie verschiedene Marker für Leberschäden. Bereits zu Beginn der Studie zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Leptin-Spiegel und dem BMI der Probanden. Nach Ablauf der 52 Wochen wurde neben einer deutlichen Verbesserung des metabolischen Syndroms auch eine signifikante Veränderung der Plasmaspiegel bestimmter Adipozytokine festgestellt: Adiponectin stieg geringfügig, aber signifikant an; Leptin und Ghrelin nahmen ab. Darüber hinaus korrelierte Adiponectin negativ mit den ALAT-Serumspiegeln, was Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Adipozytokinen und Leberschäden hindeutet<sup>203</sup>. Im Gegensatz zu unserer Arbeit wurde in dieser Studie ausschließlich eine Ernährungs- und Verhaltenstherapie durchgeführt, während eine Bewegungstherapie nicht Teil des Programms war.

In einer weiteren Arbeit von Melhem et al. aus dem Jahr 2021 wurden 29 Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas hinsichtlich des Effekts einer kalorienarmen Diät auf das kardiovaskuläre Risiko untersucht<sup>204</sup>. Primäre Endpunkte waren sowohl die anthropometrischen Daten als auch diverse Laborparameter, darunter Adipozytokine. Die Patienten waren zwischen 25 und 80 Jahre alt und wiesen einen BMI von 27 – 45 kg/m<sup>2</sup> auf. Sie ernährten sich für acht Wochen kalorienarm mit anschließender schrittweiser Rückkehr zur isokalorischen Ernährung und dem Ziel das Gewicht über sechs Monate zu halten. Ein begleitendes Sportprogramm fand wie bereits in der vorherigen Studie nicht statt. Die Bestimmung der anthropometrischen Daten sowie diverse Laboruntersuchungen erfolgten zu

Beginn der Studie, nach Rückkehr zu einer normalen Diät (nach ca. 10 Wochen) sowie nach sechs Monaten Gewichtsstabilisation. Die Patienten wurden in „Responder“ (n = 12) und „Non-Responder“ (n = 17) unterteilt, abhängig davon, ob sie eine nicht-diabetische Blutzuckereinstellung erreichten oder nicht. Die „Responder“ waren im Durchschnitt jünger und zeigten einen niedrigeren Körperfettgehalt in Prozent. In den Ausgangswerten fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in den Serumspiegeln von Cholesterin, Leptin und Adiponectin zwischen den beiden Gruppen. Wie auch in der Studie von Hohenester et al. ließ sich nach der Intervention begleitend zur Gewichtsabnahme auch eine Reduktion des Plasmaspiegels von Leptin sowie ein Anstieg des Adiponectin-Spiegels nachweisen. Diese Veränderungen waren in beiden Patientengruppen ähnlich. Es bestand kein Zusammenhang zwischen den Ausgangswerten oder den Veränderungen von Leptin und Adiponectin und der Verbesserung des kardiovaskulären Risikos nach Gewichtsverlust. Das Verhältnis von Leptin und Adiponectin (Index der Dysfunktion des Fettgewebes) nahm nach der Intervention ab. Zudem fand sich eine positive Korrelation zwischen dem Anstieg von HDL und der Reduktion von Leptin<sup>204</sup>. Im Unterschied zu unserer Arbeit lag in dieser Studie der Fokus ausschließlich auf einer Ernährungsintervention ohne begleitendes Bewegungstraining. Zudem waren alle Teilnehmenden an Typ-2-Diabetes erkrankt.

In der „SHAPE-2“-Studie wurde bei übergewichtigen, postmenopausalen Frauen der Effekt einer Gewichtsabnahme durch eine Diät versus körperlichem Training auf Entzündungsparameter und Adipozytokine untersucht<sup>205</sup>. Eingeschlossen wurden postmenopausale Frauen zwischen 50 und 69 Jahren, die in ihrem Alltag wenig aktiv waren und unter Übergewicht bzw. Adipositas litten (BMI 25-35 kg/m<sup>2</sup>). Zu Beginn der Studie fand eine vier- bis sechswöchige Einführungsphase mit standardisierter Diät statt, während das Körpergewicht möglichst stabil bleiben sollte. Im Anschluss wurden die Probandinnen randomisiert drei Gruppen zugeteilt: eine Diät-Gruppe (n = 97), eine Trainings-Gruppe (n = 98) und eine Kontroll-Gruppe (n = 48). In der Diät-Gruppe sollte ein Kaloriendefizit von ca. 3800 kcal/Woche erreicht werden; die körperliche Aktivität sollte im gewohnten Umfang beibehalten werden. Die Trainingsgruppe absolvierte vier Stunden Sport pro Woche, bestehend aus Ausdauer- und Krafteinheiten. Die Teilnehmerinnen sollten sich durch ihre Ernährung nur in einem geringen Kaloriendefizit befinden; das gesamte Kaloriendefizit aus Sport und Ernährung lag bei ca. 4280 kcal/Woche. In beiden Gruppen lag das Ziel der Gewichtsabnahme bei 5-6 kg. Die Probandinnen der Kontroll-Gruppe hingegen sollten ihr Gewicht möglichst halten. Analog zur vorliegenden Arbeit wurden vor und nach der Intervention die anthropometrischen Parameter, die kardiorespiratorische Fitness sowie ausgewählte Entzündungsparameter und Adipozytokine erhoben. Sowohl die Gewichtsabnahme als auch die Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness und die Abnahme der CRP-Konzentration fielen in der Trainingsgruppe stärker aus als in der Diät-Gruppe. Unter den untersuchten Adipozytokinen

zeigte sich eine signifikante Reduktion des Leptin-Spiegels, die in beiden Gruppen vergleichbar war. IL-6 und Adiponectin veränderten sich hingegen nicht signifikant<sup>205</sup>. Im Gegensatz zu unserer Arbeit wurde in dieser Studie gezielt der Effekt von Ernährung und Bewegung separat untersucht, während bei uns eine kombinierte Intervention durchgeführt wurde. Zudem handelte es sich um eine reine Frauenkohorte mit postmenopausalem Status. Es gibt viele denkbare Gründe für die widersprüchlichen Ergebnisse zwischen der bestehenden Literatur und unserer Arbeit im Hinblick auf die Adipozytokine. Ein möglicher Grund für das Ausblieben signifikanter Gruppenunterschiede bei den übrigen Adipozytokinen könnte in der hohen interindividuellen Streuung liegen. Darauf deutet auch die in unserer Arbeit beobachtete positive Assoziation zwischen der Gewichtsveränderung und dem Leptin-Verlauf hin. Obwohl sich im Mittel keine signifikanten Veränderungen ergaben, korrelierte die individuelle Abnahme des Körpergewichts eng mit einem Rückgang des Leptin-Spiegels. Diese Beobachtung deckt sich mit den bereits o.g. früheren Studien, in denen Leptin als verlässlicher Marker für Veränderungen der Fettmasse beschrieben wurden. Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung zusätzlicher differentieller Analysen zur Beurteilung individueller Reaktionen innerhalb heterogener Patientenkollektive.

Wie bereits zuvor festgestellt, unterschieden sich die Interventionen in den bisherigen Studien teils deutlich von unserem Studiendesign. So lag in einigen Arbeiten der Fokus verstärkt auf der Ernährung, während in anderen eine spezifische Trainingsform im Vordergrund stand. Auch Ablauf und Dauer der Interventionen variierten zum Teil erheblich. Darüber hinaus zeigte sich eine Heterogenität in der Zusammensetzung der Studienpopulation. So wurden beispielsweise in der „SHAPE-2“-Studie lediglich postmenopausale Frauen eingeschlossen. Weitere Unterschiede bestanden hinsichtlich der Studiengröße, des durchschnittlichen Patientenalters, der Vorerkrankungen sowie des Aktivitätsniveaus der Teilnehmer. Ein entscheidender Faktor könnte zudem der Grad der Adipositas sein: Das Patientenkollektiv unserer Untersuchung bestand ausschließlich aus Probanden mit morbider Adipositas, ein Merkmal, das in den meisten bisherigen Studien nicht gegeben war und die abweichenden Ergebnisse mit erklären könnte.

Ein Zusammenhang zwischen Adipositas und Entzündungsreaktionen wurde bereits vor vielen Jahren nachgewiesen. Das Konzept der metabolischen Inflammation beschreibt eine durch Adipositas ausgelöste Aktivierung von Entzündungsprozessen<sup>25</sup>. Vor diesem Hintergrund ist es nicht überraschend, dass sich auch in unserer Arbeit ein Zusammenhang zwischen morbider Adipositas und dem CRP-Spiegel nachweisen ließ. In der Subgruppenanalyse zeigte sich in der Gruppe mit negativem Delta-Körpermasse auch eine signifikante Abnahme des CRP-Spiegels, während dieser in der Gruppe mit positivem Delta-Körpermasse, anstieg. Allerdings ist anzumerken, dass trotz des statistisch signifikanten Ergebnisses die klinische

Relevanz dieses Befundes eingeschränkt ist. Die beobachteten absoluten CRP-Veränderungen lagen im Bereich weniger Tausendstel Milligramm pro Liter und damit im Grenzbereich der analytischen Messgenauigkeit. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Gruppenunterschied primär die natürliche Messvariabilität widerspiegelt. Eine physiologische Interpretation dieses Effekts ist folglich nur mit größter Zurückhaltung möglich. Unabhängig von dieser Einschränkung entspricht die Richtung des beobachteten Effekts jedoch den Ergebnissen früherer Arbeiten, in denen eine Gewichtsabnahme ebenfalls mit einer Reduktion des CRP-Spiegels assoziiert war. Bereits 2007 wurde in einer systematischen Übersichtsarbeit der Effekt von Gewichtsverlust auf den CRP-Wert untersucht. Die Gewichtsabnahme erfolgte durch verschiedene Interventionen, darunter bariatrische Operationen, Lebensstiländerungen, Diäten sowie körperliches Training. Unabhängig von der gewählten Methode war die Gewichtsabnahme mit einer signifikanten Reduktion des CRP-Spiegels assoziiert. Die mittlere Veränderung des CRP-Spiegels pro 1 kg Körpergewicht betrug  $-0,13 \text{ mg/l}^{206}$ .

In einer weiteren Arbeit wurden lediglich ältere Probanden ( $\geq 65$  Jahre) mit einem  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  eingeschlossen<sup>207</sup>. Besonders an diesem Kollektiv war, dass es sich um metabolisch gesunde Personen handelte. Sie durften daher nur maximal eine der folgenden Stoffwechselerkrankungen aufweisen: Arterielle Hypertonie, Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie oder Diabetes mellitus. Analysiert wurden die Effekte einer 12-monatigen Intervention bestehend aus Diät und körperlicher Aktivität auf verschiedene Entzündungsmarker. Die Teilnehmer wurden angeleitet eine gesunde, kalorienreduzierte Ernährung (Kalorienzufuhr ca. 1500-1700 kcal/Tag) einzuhalten sowie täglich altersgerechte körperliche Aktivität zu betreiben. Zu Beginn der Studie sowie nach Ablauf der 12 Monaten erfolgte eine Messung der anthropometrischen Daten sowie eine Untersuchung verschiedener Laborparameter. Zusätzlich wurden Protokolle zur Nahrungsaufnahme und zum Lebensstil erhoben; die körperliche Aktivität wurde per Beschleunigungssensor dokumentiert. Nach der 12-monatigen Intervention zeigte sich eine CRP-Reduktion, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichte<sup>207</sup>.

Eine weitere Übersichtsarbeit und Metaanalyse aus dem Jahr 2022 untersuchte ebenfalls die Wirksamkeit von Lebensstil-Interventionen auf die Entzündungsparameter. Auch hier konnte die gewünschte Abnahme des CRP-Spiegels nachgewiesen werden<sup>208</sup>. In der bereits erwähnten Studie von Perissiou et al. führte eine achtwöchige Kombination aus Trainingsprogramm und Diät zu einer signifikanten Abnahme des CRP-Spiegels<sup>182</sup>. Auch in der „SHAPE-2“-Studie zeigte sich bei übergewichtigen, postmenopausalen Frauen eine signifikante Abnahme des CRP-Werts infolge einer Gewichtsreduktion, unabhängig davon, ob diese durch Diät oder körperliche Aktivität erzielt wurde. Im direkten Vergleich fiel der Effekt körperlicher Aktivität etwas stärker aus als jener der Diät allein<sup>205</sup>.

All diese Studien konnten zeigen, dass verschiedenste Interventionen in unterschiedlichen Studienpopulationen, die der Gewichtsabnahme dienen, auch zu einer signifikanten Reduktion des CRP-Wertes und somit zu einer Reduktion der Entzündungsaktivität führen. Analog zu unserer Arbeit wurden neben den Entzündungsparametern oftmals auch die anthropometrischen Daten, verschiedene Adipozytikine und teilweise die kardiorespiratorische Fitness betrachtet. In den bisherigen Studien wurde jedoch keine mit unserer Arbeit vergleichbare Subgruppenanalyse durchgeführt, die gezielt untersuchte, wie sich die Laborparameter bei Probanden mit negativem Delta-Körpermasse bzw. positivem Delta-VO<sub>2</sub>peak verhielten. Diese Form der Subgruppenanalyse liefert genauere Informationen über potenzielle Korrelationen zwischen Gewicht, kardiorespiratorischer Fitness und einzelnen Laborwerten. Hier sind weitere Studien notwendig, die diese Zusammenhänge insbesondere bei morbid adipösen Patienten genauer beleuchten.

Zwar zeigte sich in unserer Arbeit ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem negativen Delta-Körpermasse und dem CRP-Wert, jedoch ließ sich in der zweiten Subgruppenanalyse kein Einfluss der gesteigerten kardiorespiratorischen Fitness auf das CRP-Level oder auf die Adipozytikine feststellen. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Erkenntnissen vieler vorangegangener Studien, wobei anzumerken ist, dass dort meist keine vergleichbaren Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.

In einer Studie aus dem Jahr 2018 wurde der Zusammenhang zwischen der kardiorespiratorischen Fitness und dem metabolischen Syndrom untersucht<sup>209</sup>. Hierzu wurde die kardiorespiratorische Fitness mittels Spiroergometrie erfasst, verschiedene Parameter zur Darstellung der Körperzusammensetzung erhoben sowie ausgewählte Laborparameter bestimmt. Eingeschlossen wurden 1293 Probanden zwischen 49 und 53 Jahren, von denen 38% übergewichtig und 15% adipös waren. Es zeigte sich eine inverse Assoziation zwischen der kardiorespiratorischen Fitness und den Plasmaspiegeln von CRP, IL-6 und IL-18. Darüber hinaus war eine höhere Fitness mit einer Abnahme des Taillenumfangs, des Stammfetts sowie mit einer Reduktion des metabolischen Syndrom-Scores verbunden. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass ein hohes Niveau an kardiorespiratorischer Fitness gesundheitsfördernd ist, indem es die systemische Entzündung senkt und so das Risiko für das metabolische Syndrom verringert<sup>209</sup>.

Im Gegensatz zu unserer Arbeit wurde in dieser Studie jedoch keine Intervention durchgeführt. Zudem lag bei lediglich 15% der Probanden eine Adipositas vor, während unser Patientenkollektiv ausschließlich aus Personen mit morbider Adipositas bestand. Zukünftige Studien sollten den Zusammenhang zwischen der kardiorespiratorischen Fitness und ausgewählten Entzündungsparametern sowie Adipozytikinen gezielt bei morbid adipösen Patienten untersuchen.

Neben der Veränderung des Glukagon-Spiegels ergab unsere zweite Subgruppenanalyse eine signifikante Veränderung von **Alpha-2-Makroglobulin**. Während ein positives Delta- $\text{VO}_2\text{peak}$  mit einer Abnahme des Wertes einherging, stieg er bei einem negativen Delta- $\text{VO}_2\text{peak}$  an.

In der aktuellen Literatur finden sich bislang keine vergleichbaren Studien, die explizit den Zusammenhang zwischen dem Alpha-2-Makroglobulin-Spiegel und der kardiorespiratorischen Fitness untersuchen.

Es existieren jedoch Hinweise auf eine pathophysiologische Relevanz von Alpha-2-Makroglobulin in inflammatorischen und kardiometabolischen Prozessen. So konnte in einer groß angelegten proteomischen Untersuchung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 gezeigt werden, dass erhöhte Alpha-2-Makroglobulin-Spiegel sowohl mit dem Vorliegen der Erkrankung selbst als auch mit einem signifikant höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert waren. Alpha-2-Makroglobulin stellte hierbei den einzigen Marker dar, der unabhängig von klassischen kardiometabolischen Risikofaktoren wie Hyperlipidämie und Hypertonie mit dem kardiovaskulären Risiko korrelierte<sup>210</sup>.

Darüber hinaus existieren Hinweise auf eine indirekte Verbindung zwischen Alpha-2-Makroglobulin und der Endothelfunktion, die durch körperliche Aktivität verbessert werden kann. In einer japanischen Querschnittsstudie wurden bei 102 Patienten mit zurückliegendem Schlaganfall oder kardiovaskulären Risikofaktoren die Alpha-2-Makroglobulin-Spiegel, die Endothelfunktion (gemessen über die Flow-Mediated Dilation, FMD) sowie die Anzahl Endothelial Progenitor Cells (EPCs) untersucht<sup>211</sup>. Dabei zeigte sich ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen den Alpha-2-Makroglobulin-Spiegeln und der Endothelfunktion (FMD-Werte), der auch nach Adjustierung für männliches Geschlecht, Hypertonie und das Ausmaß weißer Substanzveränderungen (White-Matter-Läsionen) im cMRT bestehen blieb. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Alpha-2-Makroglobulin einen potenziellen Marker für die Endothelfunktion bei Patienten mit vaskulären Risikofaktoren darstellen könnte<sup>211</sup>.

Auch wenn diese Studien einen direkten Zusammenhang mit der kardiorespiratorischen Fitness bislang nicht untersucht haben, deuten sie darauf hin, dass Alpha-2-Makroglobulin möglicherweise eine Rolle als Marker oder Modulator kardiovaskulärer und metabolischer Prozesse spielt. Es bedarf weiterer Studien, um die potenzielle Kausalität zwischen Alpha-2-Makroglobulin, Adipositas und kardiorespiratorischer Fitness systematisch zu untersuchen.

## 5.4 Stärken und Limitationen der Studie

Als zentrale Stärke hervorzuheben ist, dass nahezu ausschließlich Probanden mit morbider Adipositas in diese Studie eingeschlossen wurden. Diese Patientengruppe wurde bislang nur unzureichend untersucht, sodass durch die vorliegende Studie ein Erkenntnisgewinn zu dieser bislang wenig erforschten Studienpopulation erzielt werden konnte. Allerdings kann dieses

Einschlusskriterium in unserer Arbeit auch kritisch betrachtet werden: Da in vorangegangenen Studien die Effekte einer multimodalen Intervention bei Patienten mit morbider Adipositas kaum untersucht wurden, ist die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit der bestehenden Literatur eingeschränkt. Diese Zielgruppe weist oftmals ausgeprägte pathologische Ausgangswerte hinsichtlich anthropometrischer Daten, Laborparametern und Spiroergometrie auf. Möglicherweise profitieren sie in geringerem Ausmaß von einer multimodalen Intervention als Patienten mit einem geringeren Ausgangsgewicht. Zudem könnte die Teilnahme an den Bewegungseinheiten durch das hohe Körpergewicht erschwert worden sein, was zu einer reduzierten Trainingsintensität und einer erhöhten Abbruchrate geführt haben könnte. Hier ist es essenziell die Intervention an die individuelle Belastbarkeit der Probanden anzupassen, um Überlastungsschäden zu vermeiden und die Probanden nicht zu überfordern.

Zudem ist zu berücksichtigen, dass der beobachtete Gewichtsverlust überwiegend auf einem Verlust an Muskelmasse beruhte, was die Interpretation des „Erfolgs“ der Intervention klar begrenzt und gesundheitlich kritisch zu bewerten ist. Dieser Befund stellt eine wesentliche Limitation dar, da er das Ziel einer verbesserten metabolischen Gesundheit infrage stellt.

Eine weitere Stärke der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass sowohl die anthropometrischen Daten als auch die kardiorespiratorische Fitness objektiv erhoben wurden. Dabei kamen standardisierte Messinstrumente und -methoden zum Einsatz, um potenzielle Stör- und Einflussfaktoren zu minimieren.

Der BMI wurde in unserer Arbeit als indirektes Maß zur Bestimmung des Körperfettanteils verwendet. Seit vielen Jahren zeichnet er sich durch eine einfache Anwendung und hohe Reliabilität aus<sup>212</sup>. Der BMI gilt als etablierter Index zur Erfassung des Verhältnisses von Körpergewicht und Körpergröße, erlaubt jedoch keine differenzierte Aussage über die Körperfettverteilung. Hier eignet sich das Taillen-Hüft-Verhältnis besser, da es Rückschlüsse auf das Ausmaß des abdominalen Fettgewebes treffen lässt<sup>213</sup>. Auch G. A. Bray betont in seiner Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2023, dass der BMI kein valides Maß zur Bestimmung der Körperfettmasse und -verteilung ist und keine Informationen über die Heterogenität der Adipositas sowie ihrer genetischen, metabolischen, physiologischen oder psychologischen Ursachen liefert. Bei auffälligen BMI-Werten sollte daher eine weiterführende Diagnostik mittels bildgebender Verfahren wie der Dual-Röntgen-Absorptiometrie erfolgen<sup>214</sup>. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der BMI als Maß zur Gewichtsklassifikation geeignet ist, jedoch nicht als alleiniges Instrument zur Bestimmung des Körperzusammensetzung verwendet werden sollte.

Zur ergänzenden Beurteilung der Körperfettverteilung wurde in der vorliegenden Arbeit auch der Taillenumfang erhoben, der als verlässlicher Prädiktor für viszerales Fettgewebe gilt<sup>215</sup>. Diese wiederum steht in enger Verbindung mit kardiovaskulären Risikofaktoren und

Folgeerkrankungen von Adipositas<sup>120</sup>. In der Analyse wurde der Taillenumfang jedoch lediglich deskriptiv ausgewertet; eine vertiefende Betrachtung seiner Assoziation mit Laborparametern oder der körperlichen Leistungsfähigkeit erfolgte nicht. Dies stellt eine Limitation der Arbeit dar, da dadurch potenzielle Zusammenhänge zwischen zentraler Fettverteilung und metabolischen Veränderungen nicht weiter untersucht wurden. Künftige Studien sollten diesen Aspekt gezielt einbeziehen, um die pathophysiologische Bedeutung des viszeralen Fettgewebes im Rahmen konservativer Adipositas-Interventionen besser zu erfassen.

Darüber hinaus erfolgte die Bestimmung des Körperfettanteils mithilfe der Kalipometrie, die sich durch ihre einfache, kostengünstige und zeiteffiziente Durchführung auszeichnet<sup>216</sup>. Bei Extremwerten wie Untergewicht oder Adipositas kann es jedoch zu erheblichen Messungenauigkeiten kommen.<sup>217</sup> In Anbetracht dessen wird die Kalipometrie bei adipösen Patienten zunehmend kritisch betrachtet und ist nicht mehr Bestandteil der aktuellen Leitlinien. Heutzutage wird sie durch präzisere, technologisch fortgeschrittene Verfahren wie die bioelektrische Impedanzanalyse und die Dual-Röntgen-Absorptiometrie ergänzt, die bereits in einem vorherigen Abschnitt ausführlich erläutert wurden. Studien konnten zeigen, dass eine gewichtsadaptierte Kalibrierung von BIA-Geräten durch die Hersteller die Genauigkeit der absoluten Messungen der Körperzusammensetzung bei adipösen Patienten erhöht und so deren Nützlichkeit im klinischen Alltag verbessert<sup>8,218</sup>. In unserer Arbeit stand allerdings ausschließlich die Kalipometrie zur Verfügung.

Eine methodische Herausforderung stellt zudem die Unterscheidung zwischen VO<sub>2</sub>max und VO<sub>2</sub>peak dar. Beide Parameter beschreiben die individuell maximal erreichte Sauerstoffaufnahme unter Belastung, jedoch darf der Begriff VO<sub>2</sub>max nur dann verwendet werden, wenn trotz Belastungssteigerung eine Plateau-Bildung (sog. „Levelling-Off“) erreicht wird, also die Sauerstoffaufnahme trotz weiterem Belastungsanstieg nicht weiter ansteigt. In Fällen ohne Levelling-Off bei Belastungssteigerung, etwa aufgrund muskulärer Erschöpfung oder kardiopulmonaler bzw. vaskulärer Limitation, wird korrekterweise von VO<sub>2</sub>peak gesprochen. Bei der Interpretation und dem Vergleich mit anderen Studien ist es teilweise problematisch, dass unterschiedliche Referenzwerte und Berechnungsalgorithmen für die Sauerstoffaufnahme existieren, die sich nicht immer klar auf VO<sub>2</sub>max oder VO<sub>2</sub>peak beziehen<sup>219</sup>.

Eine weitere Limitation betrifft die unzureichende Dokumentation der Bewegungseinheiten. Für beide Programme lagen keine quantitativen Angaben zur tatsächlichen Trainingsintensität, -dauer und -umsetzung vor, sodass nicht beurteilt werden kann, ob das Training insgesamt ausreichend intensiv war, um physiologisch relevante Anpassungen, insbesondere Veränderungen der VO<sub>2</sub>peak, hervorzurufen. Während für AdiX zumindest ein strukturiertes

Curriculum vorlag, fehlten für AdiPOSI-Fit detaillierte Angaben weitgehend, wodurch sich die Einordnung der erzielten oder ausgebliebenen Fitnessveränderungen zusätzlich erschwert. Ohne objektive Trainingsdaten bleibt somit offen, ob der ausbleibende Anstieg der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit auf eine grundsätzlich zu geringe Belastung zurückzuführen ist oder durch andere Faktoren bedingt war.

Ein weiterer Aspekt ist die fehlende Berücksichtigung der muskulären Fitness. In unserer Arbeit wurde ausschließlich die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie erfasst. In neueren Studien wird jedoch zunehmend auch die muskuläre Komponente in die Beurteilung einbezogen, etwa durch den Handgrip-Test, der als valider Indikator für Muskelkraft und -leistung gilt<sup>191</sup>.

Auch bei der Bewertung der Laborparameter ergaben sich methodische Einschränkungen: Für Adipozytikine sowie Inkretine liegen bislang keine einheitlich etablierten Referenzbereiche vor. Ihre Konzentrationen unterliegen teils erheblichen interindividuellen Schwankungen und werden durch verschiedene Einflussfaktoren wie Körperzusammensetzung, Stoffwechsellage oder Fastenzustand beeinflusst<sup>59,60</sup>. Eine standardisierte normative Einordnung war daher nicht möglich, sodass die Auswertung dieser Parameter rein deskriptiv im Gruppenvergleich erfolgte.

Die insgesamt niedrigen Konzentrationen einzelner Entzündungsparameter wie CRP und Haptoglobin könnten durch die klinische Stabilität der untersuchten Stichprobe bedingt sein. Zwar handelte es sich um eine Population mit morbider Adipositas, die Teilnehmenden wiesen jedoch keine akuten entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen auf. Es lag somit eine klinisch stabile, nicht hospitalisierte Normalpopulation vor, bei der keine stark erhöhten Spiegel typischer Akute-Phase-Proteine zu erwarten sind.

Zusätzlich wurden die Blutproben bei der Analyse bei -80°C gelagert. Obwohl diese Lagerbedingung im Allgemeinen als stabil gilt, wurde in früheren Studien beobachtet, dass insbesondere Zytokine und Akute-Phase-Proteine wie CRP und IL-6 durch längere Tiefkühllagerung in ihrer Messbarkeit beeinträchtigt sein können<sup>220,221</sup>. Dies könnte zu einer leichten Unterschätzung der absoluten Konzentrationen geführt haben.

Eine wesentliche Limitation betrifft zudem die große Zahl unvollständiger Datensätze, insbesondere im Bereich der Laborparameter. Für viele Probanden lagen nur einzelne oder gar keine Messwerte zu T1 vor, sodass die Fallzahlen je nach Parameter stark variierten. Dadurch waren keine systematische, parametrenspezifische Auswertung möglich und die Aussagekraft der entsprechenden Ergebnisse ist deutlich eingeschränkt. Insbesondere die Subgruppenanalysen müssen mit Vorsicht interpretiert werden, da nicht ausgeschlossen

werden kann, dass beobachtete Veränderungen einzelner Biomarker primär durch Messvariabilität, zufällige Einflüsse oder Selektionsartefakte entstanden sind.

Unabhängig von diesen fehlenden Messwerten stellt zudem die Größe unseres Studienkollektivs eine weitere Limitation dar: Mit 51 eingeschlossenen Probanden (davon 39 mit vollständigen anthropometrischen Daten und 30 mit vollständigen Altersangaben) ist das Kollektiv relativ klein. Die begrenzte Fallzahl könnte maßgeblich dazu beigetragen haben, dass die durchgeführten Subgruppenanalysen wenige statistisch signifikante Unterschiede ergaben. Dadurch ist die statistische Power der Analysen reduziert und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen nur eingeschränkt möglich. Dennoch lassen sich in den vorliegenden Daten klare Trends erkennen, die in größeren, randomisierten und kontrollierten Studien weiter untersucht werden sollten.

## 5.5 Fazit und Ausblick

In der vorliegenden Studie wurden die Effekte einer multimodalen Intervention auf die metabolische Gesundheit und die kardiorespiratorische Fitness bei Patienten mit morbider Adipositas untersucht. Konkret wurde dabei betrachtet, inwieweit die Intervention den Gewichtsverlauf, die Körperfettzusammensetzung, die körperliche Leistungsfähigkeit sowie ausgewählte Laborparameter einschließlich der Adipozytokine beeinflusste.

Untersucht wurden die Daten von insgesamt 39 von 51 morbid adipösen Frauen und Männern. Die Daten stammten aus den Adipositas-Programmen AdiX und AdiPOSI-Fit und wurden in den Jahren 2012 und 2013 über zehn bzw. zwölf Monate in einer diabetologischen Praxis in Köln (AdiX) bzw. in einer Psychotherapie-Praxis in Düsseldorf (AdiPOSI-Fit) erhoben. Die Datenerhebung umfasste Fragebögen, eine klinische Untersuchung (inklusive Blutdruckmessung, EKG, Erhebung der anthropometrischen Daten und Spiroergometrie) sowie eine Laboruntersuchung.

Im Rahmen der Intervention kam es zu einer signifikanten Abnahme von Körpergewicht, BMI und Muskelmasse, wohingegen sich Taillenumfang und Körperfettgehalt nicht signifikant veränderten. Bei der kardiorespiratorischen Fitness gab es keine signifikanten Veränderungen in den gemessenen Parametern. Verschiedene Laborparameter wie Haptoglobin, Resistin, GIP und C-Peptid wiesen signifikante Reduktionen auf, während die meisten anderen Laborparameter und insbesondere die restlichen Adipozytokine keine signifikanten Änderungen zeigten. Unterschiede im Gewichtsverlauf und in der kardiorespiratorischen Fitness beeinflussten spezifische Laborparameter zusätzlich.

In Bezug auf unsere Forschungsfragen lässt sich somit schlussfolgern, dass die Intervention einen leichten Effekt auf den Gewichtsverlauf, die Körperfettzusammensetzung sowie auf

gewisse Laborparameter hat, die körperliche Leistungsfähigkeit und die meisten Adipozytikine dagegen jedoch nicht wesentlich beeinflusst.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die beobachtete Gewichtsreduktion überwiegend auf einem eher unerwünschten Verlust an Muskelmasse und nicht auf einer Reduktion des Körperfetts beruhte. Diese Entwicklung ist aus gesundheitlicher Sicht kritisch zu bewerten, da Muskelmasse eine zentrale Rolle für metabolische Regulation, Insulinsensitivität und körperliche Leistungsfähigkeit spielt. Bei der Interpretation der unveränderten kardiorespiratorischen Fitness muss bedacht werden, dass für die Bewegungseinheiten keine quantitativen Angaben zu Intensität, Dauer und tatsächlicher Umsetzung vorlagen. Da zudem nur für AdiX ein strukturiertes Trainingscurriculum verfügbar war, bleibt unklar, ob die Interventionen insgesamt einen ausreichenden Trainingsstimulus setzten, um eine Verbesserung der  $VO_{2\text{peak}}$  überhaupt erwarten zu können. Die Aussagekraft der Veränderungen der Laborparameter ist zusätzlich eingeschränkt, da für viele Probanden nur unvollständige Messreihen vorlagen und die Fallzahlen je nach Parameter stark variierten. Eine robuste Interpretation physiologischer Prozesse ist daher nur begrenzt möglich.

In Übereinstimmung mit bisherigen Studien zeigte sich auch in unserer Untersuchung eine signifikante Reduktion von Körpergewicht und BMI infolge der multimodalen Intervention. Im Gegensatz zu den meisten früheren Arbeiten konnten wir jedoch keine signifikante Abnahme von Körperfettgehalt und Tailenumfang nachweisen. Der fehlende Effekt der Intervention auf die kardiorespiratorische Fitness in der vorliegenden Arbeit steht im Widerspruch zu den meisten Studien, in denen eine signifikante Verbesserung beschrieben wurde.

In Übereinstimmung mit der Literatur verbesserten sich einige Laborparameter in unserer Studie signifikant. Ein positiver Effekt der Intervention auf die meisten Adipozytikine - mit Ausnahme von Resistin - blieb hingegen aus, obwohl dieser in früheren Studien beobachtet wurde.

Im Gegensatz zu den meisten Studien bezog sich unsere Arbeit ausschließlich auf Patienten mit morbider Adipositas. Dieses Patientenkollektiv weist ein besonders hohes metabolisches Risiko auf und profitiert möglicherweise in geringerem Ausmaß von multimodalen Interventionen, was eine wesentliche Erklärung für die abweichenden Ergebnisse darstellen könnte. Zusätzlich war die Teilnahme an den Bewegungseinheiten vermutlich durch das hohe Körpergewicht limitiert. Die geringe Fallzahl könnte darüber hinaus die statistische Aussagekraft, insbesondere im Rahmen der Subgruppenanalysen, eingeschränkt haben.

Aufgrund der weltweit ansteigenden Prävalenz von Übergewicht und Adipositas ist die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Thematik von höchster Relevanz für Milliarden von Menschen sowie für das weltweite Gesundheitssystem. Die Eindämmung der „globalen Adipositas-Epidemie“ und ihrer Folgeerkrankungen sollte ein zentrales Ziel der Gesundheitspolitik

darstellen. Hierbei spielen auch die Zusammenhänge von Adipositas, der kardiorespiratorischen Fitness sowie verschiedener Adipozytokine eine wesentliche Rolle. Zukünftig sollte die Entwicklung multimodaler Therapiekonzepte angestrebt werden, die nachweislich positive Effekte auf die metabolische Gesundheit und kardiorespiratorische Fitness von (morbid) adipösen Patienten haben. Neben der Behandlung von (morbider) Adipositas kommt primärpräventiven Maßnahmen eine zentrale Bedeutung zu. Ziel sollte es sein, frühzeitig adäquate und effektive lebensstilverändernde Maßnahmen einzuleiten, um den Kreislauf der Adipositas zu durchbrechen. Vorrangig sind dabei eine umfassende Aufklärung zur Förderung eines gesunden Lebensstils sowie die frühzeitige Identifikation von Risikofaktoren, um gezielt evidenzbasierte Gegenmaßnahmen zu ergreifen.

Die vorliegende Arbeit liefert Hinweise auf mögliche Effekte einer multimodalen Intervention hinsichtlich der metabolischen Gesundheit und kardiorespiratorischen Fitness bei Patienten mit morbider Adipositas. Zudem stellt sie Zusammenhänge zwischen Körpergewicht, Körperfettzusammensetzung, körperlicher Leistungsfähigkeit sowie ausgewählten Laborparametern dar.

In der Zukunft ist es essenziell, vermehrt morbid adipöse Patienten in Studien einzuschließen, da dieses Kollektiv ein besonders hohes Risiko für schwerwiegende Folge- und Begleiterkrankungen aufweist. Bewegungsprogramme sollten dabei konsequent an das hohe Körpergewicht und mögliche Begleiterkrankungen angepasst werden, um Überlastungsschäden zu vermeiden.

Darüber hinaus sollten künftige Studien verschiedene Diät- und Bewegungsprogramme systematisch verglichen, um die effektivsten Ansätze zur Verbesserung der metabolischen Gesundheit und kardiorespiratorischen Fitness zu identifizieren. Ein Vergleich von Kraft- und Ausdauer-Training erscheint besonders relevant, da dieser in bisherigen Studien nur selten bei Patienten mit morbider Adipositas durchgeführt wurde. Diät- und Trainingsprogramme sollten an die persönlichen Bedürfnisse und Präferenzen der Probanden angepasst werden, um die Compliance und Motivation nachhaltig zu fördern. Zur Verbesserung der Studienqualität bei Patienten mit morbider Adipositas ist eine konsequenter Überwachung der Trainingsbeteiligung erforderlich. Da die Compliance in dieser Patientengruppe erfahrungsgemäß stark schwankt, könnten objektive Messverfahren wie Akzelerometer oder Aktivitäts-Tracker eingesetzt werden, um Trainingsumfang, -intensität und -frequenz zuverlässig zu dokumentieren. Darüber hinaus sollte die Trainingsintensität so gestaltet werden, dass ein negativer Energiebilanz-Effekt primär über den Fettmasseabbau erreicht wird, ohne gleichzeitig erhebliche Muskelmasse zu verlieren. Dies setzt eine Kombination aus ausreichender Ausdauertrainingsintensität und einem strukturierten Krafttraining zum Erhalt oder Aufbau der fettfreien Masse voraus. Ergänzend sollten zukünftige Programme eine

proteingereichte Ernährungsstrategie integrieren, um Muskelabbau während der Kalorienrestriktion entgegenzuwirken und eine sarkopene Adipositas zu verhindern.

Neben der Erfassung der kardiorespiratorischen Fitness mittels Spiroergometrie ist auch die muskuläre Fitness, beispielsweise durch den Handgrip-Test, systematisch zu bewerten. Der Zusammenhang zwischen der Muskelkraft und Körperzusammensetzung sollte insbesondere bei morbid adipösen Patienten detailliert untersucht werden.

In den Laboruntersuchungen empfiehlt es sich den Fokus verstärkt auf die Analyse der Adipozytokine zu legen. Ziel sollte es sein, diejenigen zu identifizieren, welche besonders stark auf Gewichtsreduktion und gesteigerte Fitness reagieren. Daraus könnten sich wichtige Hinweise auf deren zukünftige diagnostische und therapeutische Nutzung ergeben.

Für zukünftige Arbeiten scheint es erforderlich, größere Patientenkollektive einzuschließen, um die statistische Aussagekraft insbesondere bei Subgruppenanalysen zu erhöhen. Objektive Messverfahren sollten weiterhin bevorzugt eingesetzt werden, um anthropometrische Parameter und kardiorespiratorische Fitness valide zu erfassen. Da die bisherige Datenlage überwiegend auf Querschnittsstudien beruht, sind prospektive Längsschnittstudien erforderlich, um kausale Zusammenhänge belastbarer nachweisen zu können.

Trotz der erheblichen Limitationen zeigt die Arbeit, welche Parameter sich durch multimodale Interventionen potenziell verändern können und wo künftige Studien gezielter ansetzen müssen. Damit liefert sie eine erste Orientierung für die Weiterentwicklung effektiver Therapieansätze bei morbid adipösen Patienten, deren Evidenzbasis bislang nur unzureichend ist.

Insgesamt trägt diese Dissertation dazu bei, das Verständnis der Effekte multimodaler Interventionen auf die metabolische Gesundheit und kardiorespiratorische Fitness von Patienten mit morbider Adipositas zu vertiefen. Sie betont die Notwendigkeit geeignete Interventionen für dieses Patientenkollektiv zu etablieren und bietet Impulse für die Weiterentwicklung des Forschungsbereichs. Zukünftige Arbeiten sollten daran anknüpfen, um evidenzbasierte Ansätze weiter zu optimieren und in die klinische Praxis zu überführen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Genf, 2000.
2. World Health Organization, Obesity and overweight. 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed 11.04.2024).
3. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2024; **403**(10431): 1027-50.
4. Schienkewitz A, Kuhnert R, Blume M, Mensik GBM. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland - Ergebnisse der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. *Journal of Health Monitoring* 2022.
5. Mensink GB, Lampert T, Bergmann E. [Overweight and obesity in Germany 1984-2003]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2005; **48**(12): 1348-56.
6. Fischer B, Sedlmeier AM, Hartwig S, et al. [Anthropometric measures in the German National Cohort-more than weight and height]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2020; **63**(3): 290-300.
7. Schienkewitz A, Damerow S, Richter A, Mensik GBM. Wie hat sich das Körpergewicht seit Beginn der COVID-19-Pandemie verändert. *Journal of Health Monitoring* 2022.
8. Prof. Dr. med. Aloys Berg eaDDA-GeV. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur "Prävention und Therapie der Adipositas". 07.10.2024. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/050-001> (accessed 26.05.2025).
9. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025; **13**(3): 221-62.
10. Borga M, West J, Bell JD, et al. Advanced Body Composition Assessment: From Body Mass Index to Body Composition Profiling. *Journal of Investigative Medicine* 2018; **66**(5): 1-9.
11. Thomas EL, Frost G, Taylor-Robinson SD, Bell JD. Excess body fat in obese and normal-weight subjects. *Nutr Res Rev* 2012; **25**(1): 150-61.
12. Provencher MT, Chahla J, Sanchez G, et al. Body Mass Index Versus Body Fat Percentage in Prospective National Football League Athletes: Overestimation of Obesity Rate in Athletes at the National Football League Scouting Combine. *J Strength Cond Res* 2018; **32**(4): 1013-9.
13. Baranauskas M, Kupčiūnaitė I, Stukas R. Establishing Benchmark Percentiles for the Classification of Body Fat Percentage of Professional Male Athletes Competing in Combat Sports through Bioimpedanciometry. *Applied Sciences* 2023; **13**(17): 9885.
14. Meyhöfer S, Steffen A, Kalscheuer H, Wilms B, Schmid SM. Konservative Therapie der Adipositas. *Somnologie* 2018.
15. Schneider HJ, Friedrich N, Klotsche J, et al. The Predictive Value of Different Measures of Obesity for Incident Cardiovascular Events and Mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; **95**(4): 1777-85.
16. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 1990; **322**(21): 1483-7.
17. Stunkard AJ, Sørensen TI, Hanis C, et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986; **314**(4): 193-8.
18. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell* 2019; **177**(3): 587-96.e9.
19. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet* 2022; **23**(2): 120-33.
20. Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2014; **15**(6): 367-78.
21. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; **404**(6778): 661-71.
22. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology* 2019; **15**(5): 288-98.
23. Norman K, Herder C. Sarkopene Adipositas und Inflammation. *Der Diabetologe* 2019; **15**(4): 311-7.

24. Graf C, Ferrari N. Metabolic Health—The Role of Adipo-Myokines. *International Journal of Molecular Sciences* 2019; **20**(24): 6159.
25. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *Journal of Endocrinology* 2014; **220**(2): T47-T59.
26. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; **12**: 585887.
27. Terra X, Auguet T, Guiu-Jurado E, et al. Long-term changes in leptin, chemerin and ghrelin levels following different bariatric surgery procedures: Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2013; **23**(11): 1790-8.
28. Rafey MF, Fang CEH, Ioana I, et al. The leptin to adiponectin ratio (LAR) is reduced by sleeve gastrectomy in adults with severe obesity: a prospective cohort study. *Scientific Reports* 2020; **10**(1): 16270.
29. Herder C, Peltonen M, Svensson P-A, et al. Adiponectin and Bariatric Surgery: Associations With Diabetes and Cardiovascular Disease in the Swedish Obese Subjects Study. *Diabetes Care* 2014; **37**(5): 1401-9.
30. Kargulewicz A, Szulińska M, Kujawska-Łuczak M, et al. Improvement of serum adiponectin and leptin concentrations: effects of a low-calorie or isocaloric diet combined with metformin or orlistat - a prospective randomized open-label trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; **20**(18): 3868-76.
31. Ion RM, Hutanu A, Sala DT, et al. Short-Term Changes in TNF-Alpha, IL-6 and Adiponectin Following Bariatric Surgery in Caucasian Obese Adults: An Observational Case-Control Study. *Medicina (Kaunas)* 2024; **60**(11).
32. Felipe LA, Bachi ALL, Oliveira MC, et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass on the metabolic profile and systemic inflammatory status of women with metabolic syndrome: randomized controlled clinical trial. *Diabetol Metab Syndr* 2023; **15**(1): 19.
33. Patsalos O, Dalton B, Leppanen J, Ibrahim MAA, Himmerich H. Impact of TNF- $\alpha$  Inhibitors on Body Weight and BMI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2020; **11**: 481.
34. Carey AL, Febbraio MA. Interleukin-6 and insulin sensitivity: friend or foe? *Diabetologia* 2004; **47**(7): 1135-42.
35. Netam R, Yadav RK, Khadgawat R, Sarvottam K, Yadav R. Interleukin-6, vitamin D & diabetes risk-factors modified by a short-term yoga-based lifestyle intervention in overweight/obese individuals. *Indian J Med Res* 2015; **141**(6): 775-82.
36. Verma S, Li SH, Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003; **108**(6): 736-40.
37. Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, et al. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science* 2004; **303**(5661): 1195-8.
38. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005; **174**(9): 5789-95.
39. Edwards C, Hindle AK, Fu S, Brody F. Downregulation of leptin and resistin expression in blood following bariatric surgery. *Surg Endosc* 2011; **25**(6): 1962-8.
40. Duzova H, Gullu E, Cicek G, et al. The effect of exercise induced weight-loss on myokines and adipokines in overweight sedentary females: steps-aerobics vs. jogging-walking exercises. *J Sports Med Phys Fitness* 2018; **58**(3): 295-308.
41. Jung HS, Youn BS, Cho YM, et al. The effects of rosiglitazone and metformin on the plasma concentrations of resistin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2005; **54**(3): 314-20.
42. Askarpour M, Alizadeh S, Hadi A, et al. Effect of Bariatric Surgery on the Circulating Level of Adiponectin, Chemerin, Plasminogen Activator Inhibitor-1, Leptin, Resistin, and Visfatin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res* 2020; **52**(4): 207-15.
43. Dare A, Chen SY. Adipsin in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Vascul Pharmacol* 2024; **154**: 107270.
44. Pomeroy C, Mitchell J, Eckert E, Raymond N, Crosby R, Dalmasso AP. Effect of body weight and caloric restriction on serum complement proteins, including Factor D/adipsin: studies in anorexia nervosa and obesity. *Clin Exp Immunol* 1997; **108**(3): 507-15.

45. Ma L, Gilani A, Rubio-Navarro A, et al. Adipsin and adipocyte-derived C3aR1 regulate thermogenic fat in a sex-dependent fashion. *JCI Insight* 2024; **9**(11).
46. Lo JC, Ljubicic S, Leibiger B, et al. Adipsin is an adipokine that improves  $\beta$  cell function in diabetes. *Cell* 2014; **158**(1): 41-53.
47. Bilgic Gazioglu S, Akan G, Atalar F, Erten G. PAI-1 and TNF- $\alpha$  profiles of adipose tissue in obese cardiovascular disease patients. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; **8**(12): 15919-25.
48. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *International Journal of Obesity* 2004; **28**(11): 1357-64.
49. Jamialahamdi T, Mirhadi E, Almahmeed W, et al. The Effect of Bariatric Surgery on PAI-1 Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg* 2024; **34**(10): 3876-87.
50. Velazquez EM, Mendoza SG, Wang P, Glueck CJ. Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein(a), and immunoreactive insulin levels in patients with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1997; **46**(4): 454-7.
51. Abdalla MMI. Role of visfatin in obesity-induced insulin resistance. *World J Clin Cases* 2022; **10**(30): 10840-51.
52. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia* 2006; **49**(8): 1909-14.
53. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, et al. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2008; **38**(1): 71-2.
54. Gul OO, Cander S, Gul B, A $\dot{c}$ ikgoz E, Sarandol E, Ersoy C. Evaluation of insulin resistance and plasma levels for visfatin and resistin in obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Eur Cytokine Netw* 2015; **26**(4): 73-8.
55. de Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O, Romero E. Effect of a hypocaloric diet on serum visfatin in obese non-diabetic patients. *Nutrition* 2008; **24**(6): 517-21.
56. Hosseinzadeh-Attar MJ, Golpaie A, Janani L, Derakhshanian H. Effect of weight reduction following bariatric surgery on serum visfatin and adiponectin levels in morbidly obese subjects. *Obes Facts* 2013; **6**(2): 193-202.
57. Salman AA, Sultan A, Abdallah A, et al. Effect of weight loss induced by laparoscopic sleeve gastrectomy on liver histology and serum adipokine levels. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; **35**(10): 1769-73.
58. Reddy EP, Thangappazham HR, Patnaik N, et al. Impact of metformin therapy on serum visfatin levels in polycystic ovary syndrome: a systematic review and randomized permuted meta-analysis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2025; **71**(2): 74-9.
59. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends in Pharmacological Sciences* 2015; **36**(7): 461-70.
60. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010; **314**(1): 1-16.
61. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; **106**(4): 473-81.
62. Gerich JE. Control of glycaemia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993; **7**(3): 551-86.
63. Riley L. World Health Organization, The Global Health Observatory. 2025. <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/2380> (accessed 02.06.2025).
64. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; **32 Suppl 2**(Suppl 2): S157-63.
65. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care* 2010; **33**(Supplement\_1): S11-S61.
66. Lin W. The Association between Body Mass Index and Glycohemoglobin (HbA1c) in the US Population's Diabetes Status. *Int J Environ Res Public Health* 2024; **21**(5).
67. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; **391**(10120): 541-51.
68. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; **414**(6865): 799-806.
69. Tara Anne John M. Insulin. 2024. <https://emedicine.medscape.com/article/2089224-overview?form=fpf> (accessed 02.06.2025).

70. Steiner DF. The proinsulin C-peptide--a multirole model. *Exp Diabesity Res* 2004; **5**(1): 7-14.
71. University of Iowa DoP. Proinsulin. 2024. [https://www.healthcare.uiowa.edu/path\\_handbook/handbook/test2382.html](https://www.healthcare.uiowa.edu/path_handbook/handbook/test2382.html) (accessed 02.06.2025).
72. Pfützner A, Pfützner AH, Larbig M, Forst T. Role of intact proinsulin in diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2004; **6**(3): 405-12.
73. Then C, Gar C, Thorand B, et al. Proinsulin to insulin ratio is associated with incident type 2 diabetes but not with vascular complications in the KORA F4/FF4 study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; **8**(1).
74. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med* 2013; **30**(7): 803-17.
75. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther* 2017; **8**(3): 475-87.
76. Weyer C, Hanson RL, Tatarami PA, Bogardus C, Pratley RE. A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance: evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia. *Diabetes* 2000; **49**(12): 2094-101.
77. Wang L, Lin P, Ma A, et al. C-Peptide Is Independently Associated with an Increased Risk of Coronary Artery Disease in T2DM Subjects: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2015; **10**(6): e0127112.
78. 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.
79. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999; **83**(9b): 25f-9f.
80. Adiels M, Taskinen M-R, Borén J. Fatty liver, insulin resistance, and dyslipidemia. *Current Diabetes Reports* 2008; **8**(1): 60-4.
81. Koo BK, Park S, Han K-D, Moon MK. Hypertriglyceridemia Is an Independent Risk Factor for Cardiovascular Diseases in Korean Adults Aged 30–49 Years: a Nationwide Population-Based Study. *J Lipid Atheroscler* 2021; **10**(1): 88-98.
82. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology* 2013; **7**(4): 304-83.
83. Stamler J, Daviglus ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *Jama* 2000; **284**(3): 311-8.
84. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell* 2015; **161**(1): 161-72.
85. Nikolic D, Katsiki N, Montaldo G, Isenovic ER, Mikhailidis DP, Rizzo M. Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrients* 2013; **5**(3): 928-48.
86. Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *Lancet* 2014; **384**(9943): 618-25.
87. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. 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.
88. 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.
89. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; **342**(17): 1266-71.
90. Peter B, Luppa WS. Referenzwerte der wichtigsten Laborparameter. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik: Springer; 2019.
91. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; **37**(4): 917-23.

92. Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Davey Smith G, Lawlor DA. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; **32**(4): 741-50.
93. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; **38**(4): 263-355.
94. Lee DH, Ha MH, Kim JH, et al. Gamma-glutamyltransferase and diabetes--a 4 year follow-up study. *Diabetologia* 2003; **46**(3): 359-64.
95. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem* 2004; **279**(47): 48487-90.
96. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; **107**(3): 499-511.
97. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *Jama* 1999; **282**(22): 2131-5.
98. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; **342**(12): 836-43.
99. Alvarez-Blasco F, Martínez-García MA, Luque-Ramírez M, Parraza N, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Role of haptoglobin in polycystic ovary syndrome (PCOS), obesity and disorders of glucose tolerance in premenopausal women. *PLoS One* 2009; **4**(5): e5606.
100. A. M. Gressner OAG. Haptoglobin. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik: Springer; 2017.
101. Pinheiro Volp AC, Santos Silva FC, Bressan J. Hepatic inflammatory biomarkers and its link with obesity and chronic diseases. *Nutr Hosp* 2015; **31**(5): 1947-56.
102. Uhlar CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem* 1999; **265**(2): 501-23.
103. Poitou C, Viguerie N, Cancello R, et al. Serum amyloid A: production by human white adipocyte and regulation by obesity and nutrition. *Diabetologia* 2005; **48**(3): 519-28.
104. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Acute-phase serum amyloid A: an inflammatory adipokine and potential link between obesity and its metabolic complications. *PLoS Med* 2006; **3**(6): e287.
105. van der Westhuyzen DR, de Beer FC, Webb NR. HDL cholesterol transport during inflammation. *Curr Opin Lipidol* 2007; **18**(2): 147-51.
106. Sottrup-Jensen L. Alpha-macroglobulins: structure, shape, and mechanism of proteinase complex formation. *J Biol Chem* 1989; **264**(20): 11539-42.
107. Rehman AA, Ahsan H, Khan FH.  $\alpha$ -2-Macroglobulin: a physiological guardian. *J Cell Physiol* 2013; **228**(8): 1665-75.
108. Töpfer G.  $\alpha$ 2-Makroglobulin. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik: Springer; 2019.
109. Rugsarash W, Tungtrongchitr R, Petmitr S, et al. The genetic association between alpha-2-macroglobulin (A2M) gene deletion polymorphism and low serum A2M concentration in overweight/obese Thais. *Nutr Neurosci* 2006; **9**(1-2): 93-8.
110. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; **402**(6762): 656-60.
111. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; **50**(8): 1714-9.
112. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayanan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; **50**(4): 707-9.
113. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, et al. Ghrelin. *Mol Metab* 2015; **4**(6): 437-60.
114. Del Prato S, Gallwitz B, Holst JJ, Meier JJ. The incretin/glucagon system as a target for pharmacotherapy of obesity. *Obes Rev* 2022; **23**(2): e13372.
115. Sylvestsky AC, Bauman V, Abdelhadi J, Blau JE, Wilkins KJ, Rother KI. Inter- and intra-individual variability of active glucagon-like peptide 1 among healthy adults. *J Transl Sci* 2020; **6**(6).

116. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; **9**: 88.
117. Gregg EW, Cheng YJ, Narayan KM, Thompson TJ, Williamson DF. The relative contributions of different levels of overweight and obesity to the increased prevalence of diabetes in the United States: 1976-2004. *Prev Med* 2007; **45**(5): 348-52.
118. Schienkiewitz A, Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H. Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr* 2006; **84**(2): 427-33.
119. Kivimäki M, Kuosma E, Ferrie JE, et al. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. *Lancet Public Health* 2017; **2**(6): e277-e85.
120. 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.
121. Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, Lam CSP, Obokata M, Rider OJ. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. *Cardiovasc Res* 2023; **118**(18): 3434-50.
122. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; **10**(9): 668-80.
123. AWMF. Adipositas und Schwangerschaft. 2019. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-081I\\_S3\\_Adipositas-Schwangerschaft\\_2020\\_06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-081I_S3_Adipositas-Schwangerschaft_2020_06.pdf) (accessed 18.05.2022).
124. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Meikle AW, Carrell DT. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertil Steril* 2008; **90**(4): 897-904.
125. Larsson SC, Burgess S. Causal role of high body mass index in multiple chronic diseases: a systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies. *BMC Med* 2021; **19**(1): 320.
126. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005; **143**(3): 199-211.
127. Roeb E, Canbay A, Bantel H, et al. [Not Available]. *Z Gastroenterol* 2022; **60**(9): 1346-421.
128. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* 2021; **397**(10290): 2212-24.
129. Garofalo C, Borrelli S, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L, Conte G. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. *Kidney Int* 2017; **91**(5): 1224-35.
130. Alhabeeb H, Baradwan S, Kord-Varkaneh H, et al. Association between body mass index and urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Eat Weight Disord* 2021; **26**(7): 2117-25.
131. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; **375**(8): 794-8.
132. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *J Nutr* 2020; **150**(4): 663-71.
133. Behrens G, Gredner T, Stock C, Leitzmann MF, Brenner H, Mons U. Cancers Due to Excess Weight, Low Physical Activity, and Unhealthy Diet. *Dtsch Arztebl Int* 2018; **115**(35-36): 578-85.
134. Zheng H, Chen C. Body mass index and risk of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open* 2015; **5**(12): e007568.
135. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Global Recommendations on Physical Activity for Health. Geneva: World Health Organization Copyright © World Health Organization 2010.; 2010.
136. Jakicic JM, Powell KE, Campbell WW, et al. Physical Activity and the Prevention of Weight Gain in Adults: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc* 2019; **51**(6): 1262-9.

137. Goryakin Y, SuhIrie L, Cecchini M. Impact of primary care-initiated interventions promoting physical activity on body mass index: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2018; **19**(4): 518-28.
138. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020; **54**(24): 1451-62.
139. Rütten A, Pfeifer K. Nationale Empfehlungen für Bewegung und Bewegungsförderung: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung Köln; 2017.
140. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; **41**(2): 459-71.
141. Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM, et al. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2022; **18**(5): 273-89.
142. Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, Asp S, Pedersen BK. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *J Physiol* 1998; **508** ( Pt 3)(Pt 3): 949-53.
143. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Karllund Pedersen B. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol* 2000; **529** Pt 1(Pt 1): 237-42.
144. Laurens C, Bergouignan A, Moro C. Exercise-Released Myokines in the Control of Energy Metabolism. *Frontiers in Physiology* 2020.
145. Eckel J. Myokines in metabolic homeostasis and diabetes. *Diabetologia* 2019; **62**(9): 1523-8.
146. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; **481**(7382): 463-8.
147. Kim KH, Jeong YT, Oh H, et al. Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine. *Nat Med* 2013; **19**(1): 83-92.
148. Seldin MM, Peterson JM, Byerly MS, Wei Z, Wong GW. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *J Biol Chem* 2012; **287**(15): 11968-80.
149. Barry VW, Baruth M, Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; **56**(4): 382-90.
150. Graf C. Adipositas. *Der Kardiologe* 2011; **5**(1): 51-60.
151. Do K, Brown RE, Wharton S, Ardern CI, Kuk JL. Association between cardiorespiratory fitness and metabolic risk factors in a population with mild to severe obesity. *BMC Obesity* 2018; **5**(1): 5.
152. Bellichia A, van Baak MA, Battista F, et al. Effect of exercise training before and after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2021; **22 Suppl 4**(Suppl 4): e13296.
153. Jakicic JM, Marcus BH, Gallagher KI, Napolitano M, Lang W. Effect of exercise duration and intensity on weight loss in overweight, sedentary women: a randomized trial. *Jama* 2003; **290**(10): 1323-30.
154. McTiernan A, Sorensen B, Irwin ML, et al. Exercise effect on weight and body fat in men and women. *Obesity (Silver Spring)* 2007; **15**(6): 1496-512.
155. Tate DF, Jeffery RW, Sherwood NE, Wing RR. Long-term weight losses associated with prescription of higher physical activity goals. Are higher levels of physical activity protective against weight regain? *Am J Clin Nutr* 2007; **85**(4): 954-9.
156. Wewege M, van den Berg R, Ward RE, Keech A. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2017; **18**(6): 635-46.
157. Wewege MA, Desai I, Honey C, et al. The Effect of Resistance Training in Healthy Adults on Body Fat Percentage, Fat Mass and Visceral Fat: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med* 2022; **52**(2): 287-300.
158. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Cmaj* 2020; **192**(31): E875-e91.

159. Poggiogalle E, Parrinello E, Barazzoni R, Busetto L, Donini LM. Therapeutic strategies for sarcopenic obesity: a systematic review. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2021; **24**(1): 33-41.
160. Jiang BC, Villareal DT. Weight Loss-Induced Reduction of Bone Mineral Density in Older Adults with Obesity. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2019; **38**(1): 100-14.
161. Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ, Zemel B, Verde TJ, Franckowiak SC. Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women: a randomized trial. *Jama* 1999; **281**(4): 335-40.
162. Frey I, Berg A, Grathwohl D, Keul J. Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität-Entwicklung, Prüfung und Anwendung. *Sozial- und Präventivmedizin* 1999; **44**(2): 55-64.
163. Gaesser GA, Angadi SS. Obesity treatment: Weight loss versus increasing fitness and physical activity for reducing health risks. *iScience* 2021; **24**(10): 102995.
164. Battista F, Ermolao A, van Baak MA, et al. Effect of exercise on cardiometabolic health of adults with overweight or obesity: Focus on blood pressure, insulin resistance, and intrahepatic fat-A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2021; **22 Suppl 4**(Suppl 4): e13269.
165. van Baak MA, Pramono A, Battista F, et al. Effect of different types of regular exercise on physical fitness in adults with overweight or obesity: Systematic review and meta-analyses. *Obes Rev* 2021; **22 Suppl 4**(Suppl 4): e13239.
166. Optimed Programm. <https://www.optimedprogramm.de/page/optimed-52-kurs> (accessed 16.04.2025).
167. Berg A, Laqué, M., Landmann, U., Frey, I., Latsch, J. & Lagerström, D. M.O.B.I.L.I.S. - Projektbeschreibung: Inhalte und Ansätze für ein bewegungsorientiertes Interventionsprogramm. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 2003:89.
168. Bodymed. <https://bodymed.com/> (accessed 16.04.2025).
169. WeightWatchers [www.weightwatchers.com/de/](http://www.weightwatchers.com/de/) (accessed 16.04.2025).
170. Joisten C, Ferrari N, Mahabir E. Adix. 2012. <https://fis.dshs-koeln.de/de/projects/adix> (accessed 24.04.2024).
171. Soljan A. Darstellung eines psychotherapeutisch dominierten, multimodalen Adipositasprogramms im ambulanten Setting – AdiPosiFit. *Ernährung & Medizin* 2014; **29**(03): 117-22.
172. Curriculum des Adix-Programm. Köln, 2012.
173. Mörkl DmuS, Fink B, Majer DmM, et al. DocCheck Flexikon - Beck-Depressions-Inventar. <https://flexikon.doccheck.com/de/Beck-Depressions-Inventar#:~:text=Das%20Beck%20Depressions%20Inventar%2C,der%20letzten%20Woche%20gef%C3%BChl%20hat>. (accessed 25.04.2024).
174. Hilbert A, Tuschen-Caffier B. Eating Disorder Examination-Questionnaire. Tübingen; 2016.
175. al. Te. ISR - ICD-10-Symptom-Rating. 2008.
176. Körperfett-Analyse.de, Körperfett und Körperfettmessung. <https://www.körperfett-analyse.de/methoden-der-koerperfettmessung/koerperfettzange-caliper/> (accessed 25.04.2024).
177. Heinen E, Heinen PDmE. Der Muskel-Masse-Index MMI. [https://profheinen.de/koerperzusammensetzung/muskel-masse-index-mm#:~:text=Muskelmasse%20%3D%20MMI%20\\*%20K%C3%B6rpergr%C3%B6%C3%9Fe%C2%B2%20\(m%C2%B2, eine%20Korrelation%20zur%20K%C3%B6rpergr%C3%B6%C3%9Fe%20besteht.&text=Dabei%20ist%20sich%20eine%20hochsignifikante, als%20auch%20bei%20M%C3%A4nnern%20nachweisen](https://profheinen.de/koerperzusammensetzung/muskel-masse-index-mm#:~:text=Muskelmasse%20%3D%20MMI%20*%20K%C3%B6rpergr%C3%B6%C3%9Fe%C2%B2%20(m%C2%B2, eine%20Korrelation%20zur%20K%C3%B6rpergr%C3%B6%C3%9Fe%20besteht.&text=Dabei%20ist%20sich%20eine%20hochsignifikante, als%20auch%20bei%20M%C3%A4nnern%20nachweisen). (accessed 26.04.2025).
178. Lackner KJ, Peetz D. Friedewald-Formel. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik: Springer; 2019.
179. Stöcker W, Schlumberger W. Luminex-Assay. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik: Springer; 2019.
180. Antwerpes DF, Jansen P, Fink B, Ostendorf DmN. DocCheck Flexikon - Borg-Skala. <https://flexikon.doccheck.com/de/Borg-Skala#:~:text=2,-Borg%20RPE%20Skala,bis%202000%20Schl%C3%A4ge%2Fmin>). (accessed 25.04.2025).

181. Skrypnik D, Bogdański P, Mądry E, et al. Effects of Endurance and Endurance Strength Training on Body Composition and Physical Capacity in Women with Abdominal Obesity. *Obesity Facts* 2015; **8**(3): 175-87.
182. Perissiou M, Borkoles E, Kobayashi K, Polman R. The Effect of an 8 Week Prescribed Exercise and Low-Carbohydrate Diet on Cardiorespiratory Fitness, Body Composition and Cardiometabolic Risk Factors in Obese Individuals: A Randomised Controlled Trial. *Nutrients* 2020; **12**(2): 482.
183. Tagawa R, Watanabe D, Ito K, et al. Dose-response relationship between protein intake and muscle mass increase: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Reviews* 2020; **79**(1): 66-75.
184. Sabatino A, Cordeiro AC, Prado CM, Lindholm B, Stenvinkel P, Avesani CM. Myosteatosis is associated with adiposity, metabolic derangements and mortality in patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Nutr* 2025; **79**(5): 475-83.
185. (DGAV) DGfA-uVeV. S3-Leitlinie Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen. 2018 (wird aktuell überarbeitet). <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/088-001>.
186. Guo Z, Li M, Cai J, Gong W, Liu Y, Liu Z. Effect of High-Intensity Interval Training vs. Moderate-Intensity Continuous Training on Fat Loss and Cardiorespiratory Fitness in the Young and Middle-Aged a Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2023; **20**(6): 4741.
187. Ruegsegger GN, Booth FW. Health Benefits of Exercise. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; **8**(7).
188. Ross R, Blair SN, Arena R, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; **134**(24): e653-e99.
189. O'Donoghue G, Blake C, Cunningham C, Lennon O, Perrotta C. What exercise prescription is optimal to improve body composition and cardiorespiratory fitness in adults living with obesity? A network meta-analysis. *Obes Rev* 2021; **22**(2): e13137.
190. Wilms B, Ernst B, Schmid SM, Thurnheer M, Weisser B, Schultes B. Spiroergometric assessment of cardiorespiratory fitness in subjects with severe obesity: A challenge of reference. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019; **29**(12): 1382-9.
191. Quattrocchi A, Garufi G, Gugliandolo G, et al. Handgrip Strength in Health Applications: A Review of the Measurement Methodologies and Influencing Factors. *Sensors* 2024; **24**(16): 5100.
192. Suda N, Manda C, Gallagher J, Wagatsuma Y. Observational study: handgrip strength, body composition and diabetes mellitus. *BMC Research Notes* 2021; **14**(1): 332.
193. Dhananjaya J, Veena H, Mamatha B, Sudarshan C. Comparative study of body mass index, hand grip strength, and handgrip endurance in healthy individuals. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology* 2017; **7**(6): 594.
194. Hämäläinen P, Saltevo J, Kautiainen H, Mäntyselkä P, Vanhala M. Erythropoietin, ferritin, haptoglobin, hemoglobin and transferrin receptor in metabolic syndrome: a case control study. *Cardiovasc Diabetol* 2012; **11**: 116.
195. Bidlingmaier M. C-Peptid. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik: Springer; 2019.
196. Li Y, Zheng LS, Li Y, Zhao DD, Meng L. Independent association between serum C-peptide levels and fat mass-to-lean mass ratio in the aging process. *Geriatr Gerontol Int* 2015; **15**(7): 918-26.
197. Hindsø M, Kuhlman AB, Dohlmann TL, et al. Effect of 6 weeks of very low-volume high-intensity interval training on oral glucose-stimulated incretin hormone response. *Eur J Sport Sci* 2022; **22**(3): 381-9.
198. Shah M, Laurenti MC, Dalla Man C, et al. Contribution of endogenous glucagon-like peptide-1 to changes in glucose metabolism and islet function in people with type 2 diabetes four weeks after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). *Metabolism* 2019; **93**: 10-7.
199. Kelley DE, Goodpaster BH. Effects of exercise on glucose homeostasis in Type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc* 2001; **33**(6 Suppl): S495-501; discussion S28-9.

200. Borghouts LB, Keizer HA. Exercise and insulin sensitivity: a review. *Int J Sports Med* 2000; **21**(1): 1-12.
201. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; **409**(6818): 307-12.
202. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; **111**(7): 932-9.
203. Hohenester S, Christiansen S, Nagel J, et al. Lifestyle intervention for morbid obesity: effects on liver steatosis, inflammation, and fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; **315**(3): G329-g38.
204. Melhem S, Steven S, Taylor R, Al-Mrabeh A. Effect of Weight Loss by Low-Calorie Diet on Cardiovascular Health in Type 2 Diabetes: An Interventional Cohort Study. *Nutrients* 2021; **13**(5): 1465.
205. van Gemert WA, May AM, Schuit AJ, Oosterhof BY, Peeters PH, Monninkhof EM. Effect of Weight Loss with or without Exercise on Inflammatory Markers and Adipokines in Postmenopausal Women: The SHAPE-2 Trial, A Randomized Controlled Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; **25**(5): 799-806.
206. Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. The effect of weight loss on C-reactive protein: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; **167**(1): 31-9.
207. Cobos-Palacios L, Ruiz-Moreno MI, Vilches-Perez A, et al. Metabolically healthy obesity: Inflammatory biomarkers and adipokines in elderly population. *PLoS One* 2022; **17**(6): e0265362.
208. Rahimi GRM, Yousefabadi HA, Niyazi A, Rahimi NM, Alikhajeh Y. Effects of Lifestyle Intervention on Inflammatory Markers and Waist Circumference in Overweight/Obese Adults With Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biol Res Nurs* 2022; **24**(1): 94-105.
209. Wedell-Neergaard AS, Krogh-Madsen R, Petersen GL, et al. Cardiorespiratory fitness and the metabolic syndrome: Roles of inflammation and abdominal obesity. *PLoS One* 2018; **13**(3): e0194991.
210. Shao B, Snell-Bergeon JK, de Boer IH, Davidson WS, Bornfeldt KE, Heinecke JW. Elevated levels of serum alpha-2-macroglobulin associate with diabetes status and incident CVD in type 1 diabetes. *Journal of Lipid Research* 2025; **66**(2).
211. Shimomura R, Nezu T, Hosomi N, et al. Alpha-2-macroglobulin as a Promising Biological Marker of Endothelial Function. *J Atheroscler Thromb* 2018; **25**(4): 350-8.
212. Dietz WH, Robinson TN. Use of the body mass index (BMI) as a measure of overweight in children and adolescents. *J Pediatr* 1998; **132**(2): 191-3.
213. Haufs MG, Zöllner YF. Waist-Hip Ratio More Appropriate Than Body Mass Index. *Dtsch Arztebl Int* 2020; **117**(39): 659.
214. Bray GA. Beyond BMI. *Nutrients* 2023; **15**(10).
215. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Bmj* 1995; **311**(6998): 158-61.
216. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987; **46**(4): 537-56.
217. Gray DS, Bray GA, Bauer M, et al. Skinfold thickness measurements in obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1990; **51**(4): 571-7.
218. Becroft L, Ooi G, Forsyth A, King S, Tierney A. Validity of multi-frequency bioelectric impedance methods to measure body composition in obese patients: a systematic review. *International Journal of Obesity* 2019; **43**(8): 1497-507.
219. Breuer H-WM. Spiroergometrie - Vorschläge zur Standardisierung und Interpretation. *Pneumologie* 2004.
220. Vincent FB, Nim HT, Lee JPW, Morand EF, Harris J. Effect of storage duration on cytokine stability in human serum and plasma. *Cytokine* 2019; **113**: 453-7.
221. Hardikar S, Song X, Kratz M, et al. Intraindividual variability over time in plasma biomarkers of inflammation and effects of long-term storage. *Cancer Causes Control* 2014; **25**(8): 969-76.

## 7. Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1. Adipozytokine und metabolische Inflammation im Fettgewebe (eigene Darstellung in Anlehnung an Cao<sup>25</sup>).
- Abbildung 2. Skelettmuskel als endokrines Organ - myokinspezifische Effekte auf metabolische Zielgewebe (eigene Darstellung in Anlehnung an Laurens et al.<sup>144</sup>).

### 7.2 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1. Potenzielle Ursachen der Adipositas.
- Tabelle 2. Anthropometrische Daten vor der Intervention.
- Tabelle 3. Spirometrie-Werte als Indikator für die kardiorespiratorische Fitness vor und nach der Intervention.
- Tabelle 4. Ausgewählte Laborparameter vor und nach der Intervention.
- Tabelle 5. Entzündungsparameter und Akute-Phase-Proteine vor und nach der Intervention.
- Tabelle 6. Adipozytokine vor und nach der Intervention.
- Tabelle 7. Parameter des Glukose- und Insulinstoffwechsels vor und nach der Intervention.
- Tabelle 8. Gastrointestinale Hormone und Inkretine vor und nach der Intervention.
- Tabelle 9. Verlauf der Entzündungsparameter und Akute Phase-Proteine: Negatives vs. positives Delta-Körpermasse.
- Tabelle 10. Verlauf der Adipozytokine: Negatives vs. positives Delta-Körpermasse.
- Tabelle 11. Verlauf der Parameter des Glukose- und Insulinstoffwechsels: Negatives vs. positives Delta-Körpermasse.
- Tabelle 12. Verlauf der gastrointestinalen Hormone und Inkretine: Negatives vs. positives Delta-Körpermasse.
- Tabelle 13. Verlauf der Entzündungsparameter und Akute Phase-Proteine: Positives vs. Negatives Delta-VO<sub>2</sub>peak.
- Tabelle 14. Verlauf der Adipozytokine: Positives vs. Negatives Delta-VO<sub>2</sub>peak.
- Tabelle 15. Verlauf der Parameter des Glukose- und Insulinstoffwechsels: Positives vs. Negatives Delta-VO<sub>2</sub>peak.
- Tabelle 16. Verlauf der gastrointestinalen Hormone und Inkretine: Positives vs. Negatives Delta-VO<sub>2</sub>peak.