

# Übergewicht und kardiovaskuläres Risiko

## Neues zu Pathogenese und Therapie

Matthias R. Meyer, Christoph A. Meier

Klinik für Innere Medizin, Stadtspital Triemli, Zürich

### Quintessenz

- Die weltweite Adipositas-Epidemie und die damit verbundene erhöhte Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren – Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie – stellen eine bedeutende Herausforderung mit medizinischen, politischen und sozioökonomischen Dimensionen dar.
- Das weisse Fettgewebe ist ein endokrines Organ. Insbesondere die sekretorische Aktivität des viszeralen Fettgewebe-Kompartiments trägt über endokrine Mechanismen zur Progression atherosklerotischer Läsionen bei.
- Die Bedeutung des perivaskulären Fettgewebes ist noch nicht vollständig geklärt. Neue Studien weisen jedoch auf eine wichtige parakrine Aktivität hin, wobei vom perivaskulären Fettgewebe sezernierte Zytokine und Chemokine die Atherogenese begünstigen dürften.
- Die kardiovaskuläre Risikostratifikation ist integraler Bestandteil bei der Behandlung übergewichtiger Patienten. In Anbetracht der pathophysiologischen Konsequenzen sollte die Adipositas primär als Krankheit und nicht als kosmetisches Problem verstanden werden.
- Eine ursachenorientierte Behandlungsstrategie umfasst eine Gewichtsreduktion, unter Vorgabe einer realistischen Zielsetzung, sowie ein konsequentes Management allfälliger kardiovaskulärer Risikofaktoren und Begleiterkrankungen. Hingegen ist eine medikamentöse kardiovaskuläre Primärprävention nur bei entsprechender Risikokonstellation indiziert.

### Adipositas-Epidemie und kardiovaskuläre Folgeerkrankungen

Trotz aller Therapiebemühungen bleiben Herz-Kreislauf-Erkrankungen weltweit die häufigste Todesursache von Männern und Frauen [1, 2]. Dabei gilt die Adipositas unabhängig von Alter, Geschlecht und geographischer Region als wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor [3] und prädisponiert für Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie [4]. Gesellschaftliche Veränderungen der vergangenen Jahrzehnte haben die Voraussetzungen für eine erhöhte Energie- und Fettzufuhr sowie eine Reduktion der körperlichen Aktivität geschaffen [5] und damit zu einer raschen weltweiten Zunahme der Prävalenz der Adipositas geführt [6]. Sie wird von der Weltgesundheits-Organisation (WHO) als globale Epidemie und damit als eine der bedeutendsten Krankheiten betrachtet [7]. Berechnungen in den USA haben ergeben, dass als unmittelbare Folge mit einem Rückgang der Lebenserwartung noch in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts gerechnet werden

muss [8]. Basierend auf Daten der Schweizerischen Gesundheitsbefragungen darf davon ausgegangen werden, dass die Prävalenz von Übergewicht auch in der Schweiz weiter zunehmen wird, wobei im Jahre 2002 etwa 2,2 Millionen übergewichtige Menschen verzeichnet wurden [9]. Es ist bemerkenswert, dass zu diesem Zeitpunkt auch schon fast jedes vierte Kind übergewichtig war [10]. Die jährlich verursachten Folgekosten wurden auf etwa 2,7 Milliarden Schweizer Franken geschätzt [9]. Im Gegensatz dazu hat eine Prävalenz-Studie bei über 45 000 Patienten in deutschen Allgemeinpraxen gezeigt, dass die Diagnose «Adipositas» nur bei gut der Hälfte aller adipösen Patienten gestellt und noch seltener eine entsprechende Therapie eingeleitet wird [11]. Weiter fand sich eine enge positive Korrelation zwischen dem Body Mass Index (BMI in  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) und dem systolischen Blutdruck auch bei entsprechender antihypertensiver Therapie [12]. Dabei werden die verfügbaren Behandlungsstrategien von den Patienten häufig als nutzlos empfunden [11] und die Interventionen zusätzlich durch einen niedrigen sozioökonomischen Status, soziale Isolation oder psychische Begleiterkrankungen der Betroffenen erschwert [13]. Diese Entwicklung stellt nicht nur eine Herausforderung für Fachleute des Gesundheitswesens dar, sondern wird letztlich gemeinsame Anstrengungen von Politik, Wirtschaft und Industrie, Medien, Versicherungen und der Öffentlichkeit erfordern [5]. Begleitend zu diesen präventiven Massnahmen sollte die Pathogenese der durch Übergewicht verursachten Folgeerkrankungen besser verstanden werden, um daraus möglicherweise verbesserte therapeutische Konzepte abzuleiten.

### Übergewicht und Atherogenese

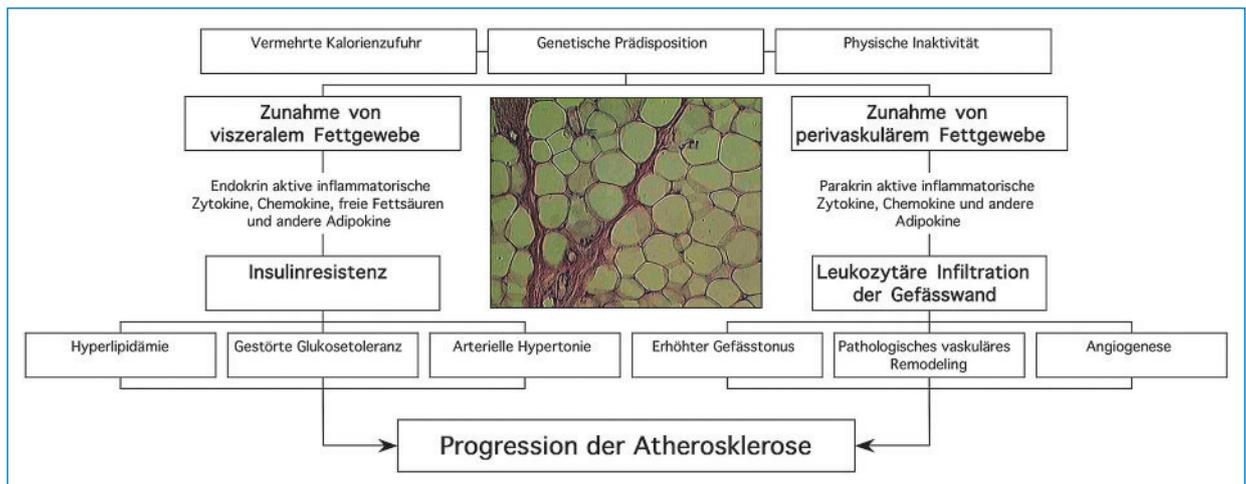
#### Das Fettgewebe als endokrines Organ

Nicht nur der Überschuss an weissem Fettgewebe, sondern auch das Fehlen desselben führt zu schwersten metabolischen Störungen, wie bei Untersuchungen an Menschen und genetisch veränderten Mäusen gezeigt werden konnte [14]. Dabei sollte das weisse Fettgewebe nicht als inertes «Energiedepot», sondern vielmehr als wichtiges endokrines Organ verstanden werden [15, 16], dessen Masse teilweise genetisch reguliert wird. Es wurden bislang über 600 humane genetische Loci identifiziert, welche mit einem adipösen Phänotyp assoziiert sind [17]. Insbesondere bei einer genetischen Prädisposition führt eine positive Kalorienbilanz zu einer Zunahme an weissem Fettgewebe. Als direkte Folge sezernieren die Adipozyten vermehrt proinflammatorische Zytokine und Chemokine, andere Proteine



Matthias R. Meyer

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.



**Abbildung 1**  
Mögliche Mechanismen der adipositasassoziierten Progression der Atherosklerose durch die endokrine und parakrine Aktivität des viszeralen und perivaskulären Fettgewebes.

und Peptide sowie freie Fettsäuren, welche über para- und endokrine Mechanismen unter anderem einen chronischen Entzündungszustand begünstigen und an der Regulation von Insulinsensitivität, Appetit und auch an lokaler Angiogenese beteiligt sind [15, 16]. So sind beispielsweise die Serumspiegel zirkulierender proinflammatorischer Zytokine wie des Interleukin-1-Rezeptor-Antagonists (IL-1Ra), Tumor-Nekrose-Faktors alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-(IL)-6 bei übergewichtigen Menschen erhöht [15, 18]. Dahingehend wurde das Konzept formuliert, dass diese Zytokine in der Leber und der Skelettmuskulatur die Insulin-Signaltransduktion hemmen [19]. Dies führt zu einer reduzierten Glukoseaufnahme und einer Aktivierung der hepatischen Glukoneogenese (periphere Insulinresistenz) [19, 20]. Ähnliche Mechanismen werden für die vermehrte Bildung reaktiver Sauerstoffradikale vermutet, welche eine endotheliale Dysfunktion bei adipösen Individuen begünstigt [20]. Die hepatische Insulinresistenz führt ferner zu einer verminderten Aufnahme freier Fettsäuren sowie zu einer verstärkten Lipolyse in Adipozyten, welche die Dyslipidämie bei Adipositas charakterisiert [20]. Ausserdem gibt es Hinweise darauf, dass Veränderungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron- und des Endothelin-Sys-

tems sowie eine Sympathikusaktivierung die vaskuläre Reaktivität hin zu vermehrter Vasokonstriktion beeinflussen [21]. Insgesamt dürften diese adipositasassoziierten metabolischen Effekte – Insulinresistenz, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und arterielle Hypertonie – die Atherogenese begünstigen [20] (Abb. 1). In der Tat konnte bei jungen Männern histologisch nachgewiesen werden, dass der BMI positiv mit der Ausprägung atherosklerotischer Läsionen in deren Koronararterien korreliert [22].

**Viszerales Fett und metabolisches Risiko**

Obwohl auch subkutanes Fettgewebe Zytokine und Chemokine sezerniert [23], ist die Bedeutung des viszeralen Fettgewebes für das kardiovaskuläre Risiko ungleich grösser [24]. Beispielsweise weisen adipöse Frauen mit vorwiegender Vermehrung subkutanen Fetts verglichen mit normalgewichtigen Kontrollpersonen kaum Veränderungen im Lipidprofil und Glukosemetabolismus auf, wohingegen diese Faktoren bei adipösen Probandinnen mit Zunahme des viszeralen Fettgewebes pathologisch verändert sind [25]. Auch lässt sich durch eine operative Entfernung von subkutanem abdominalem Fett weder eine Reduktion des Blutdrucks noch eine Optimierung des Glukose- oder Cholesterin-Stoffwechsels erreichen [26]. Als einfache klinische Grösse zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos hat sich die Bestimmung des Bauchumfangs etabliert [27], welcher ausserdem eine vom BMI unabhängige Aussage hinsichtlich des Mortalitätsrisikos erlaubt [28] (Abb. 2). Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass mit dieser simplen Methodik nicht wirklich zwischen subkutanem und viszeralen abdominalem Fett unterschieden werden kann. Die dazu notwendigen bildgebenden Verfahren (quantitative Computertomographie) sind jedoch für den klinischen Gebrauch nicht verhältnismässig. Hingegen korreliert die echokardiographisch gemessene Menge epikardialen Fetts mit der viszeralen Fettgewebemasse und wurde deshalb als zusätzlicher Marker für das kardiovaskuläre Risiko vorgeschlagen [29]. Interessanterweise sezerniert auch das epikardiale humane Fettgewebe verschiedene Zytokine [30].

BMI-Kategorie nach WHO-Klassifikation			
	Normalgewicht (BMI 18.5-24.9kg/m <sup>2</sup> )	Übergewicht (BMI 25.0-29.9kg/m <sup>2</sup> )	Adipositas Grad I (BMI 30.0-34.9kg/m <sup>2</sup> )
<b>Bauchumfang</b>			
Männer: <102cm Frauen: <88cm	Niedriges Risiko	Erhöhtes Risiko	Hohes Risiko
Männer: ≥102cm Frauen: ≥88cm	Erhöhtes Risiko	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko

**Abbildung 2**  
Individuelle Abschätzung des übergewichtsassoziierten Morbiditätsrisikos anhand von BMI und Bauchumfang.

### Entzündung und Atherosklerose: Welche Rolle spielt das perivaskuläre Fettgewebe?

Im Gegensatz zum viszeralen Fettgewebe wurde der pathophysiologischen Rolle des perivaskulären Fettgewebes erst seit kurzer Zeit Beachtung geschenkt. Trotz des direkten anatomischen Bezugs zur Gefässwand wurde seine Rolle bisher primär als strukturelle Stütze interpretiert. Allerdings führt eine hochkalorische fettreiche Ernährung bei Ratten zu einer signifikanten Zunahme des perivaskulären aortalen Fettgewebes, insbesondere im Bereich der Prädilektionsstellen für atherosklerotische Gefässveränderungen [23]. Da die Atherosklerose primär als chronisch-entzündliche Erkrankung verstanden wird [31], liegt die Vermutung nahe, dass vom perivaskulären Fettgewebe sezernierte Entzündungsmediatoren eine Rolle in der Atherogenese spielen könnten [15, 32]. Diese ist charakterisiert durch die Einwanderung von Makrophagen und T-Lymphozyten in die Gefässwand, wobei Chemokine eine wichtige Rolle in diesem Prozess spielen [33]. In der Tat werden die Chemokine Monocyte-Chemoattractant-Protein-1 (MCP-1) und IL-8 im menschlichen perivaskulären Fettgewebe gebildet, dessen chemotaktische Eigenschaften für Leukozyten *in vitro* bestätigt werden konnten [23]. Passend dazu wurde kürzlich bei Mäusen gezeigt, dass eine fettreiche Diät zu einer Hochregulierung proinflammatorischer Gene in perivaskulären Adipozyten führt [34]. Die als Folge dieser chronischen Entzündungsreaktion von Adipozyten und Makrophagen sezernierten Zytokine wie TNF- $\alpha$  und IL-6 scheinen auch einen wichtigen Effekt auf den Gefässtonus zu haben [35]. So bewirkt von perivaskulären Adipozyten produziertes Adiponectin einen Stickstoffmonoxid-abhängigen antikontraktilen Effekt in kleinen Arterien von gesunden Individuen [36]. Diese

protektive Wirkung fehlt bei adipösen Patienten, wobei ursächlich die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und die damit verbundene reduzierte Adiponectin-Produktion vermutet werden [36]. Als mögliches Korrelat findet sich bei adipösen Patienten eine verminderte flussvermittelte Vasodilatation der Arteria brachialis [37]. Interessanterweise wurde ausserdem kürzlich gezeigt, dass die vermehrte Bildung proinflammatorischer Zytokine und die verminderte Adiponectin-Produktion im perivaskulären Fettgewebe übergewichtiger Mäuse ein pathologisches vaskuläres Remodelling nach endovaskulärer Verletzung begünstigt [38]. Insgesamt scheint also das perivaskuläre Fettgewebe als primär parakrines Organ zu verstehen zu sein, wobei die Zunahme perivaskulären Fettgewebes bei adipösen Individuen zu einem lokalen Entzündungsprozess in der Gefässwand und damit möglicherweise über andere Mechanismen als das viszerale Fettgewebe zu einer Progression atherosklerotischer Läsionen führt (Abb. 1).

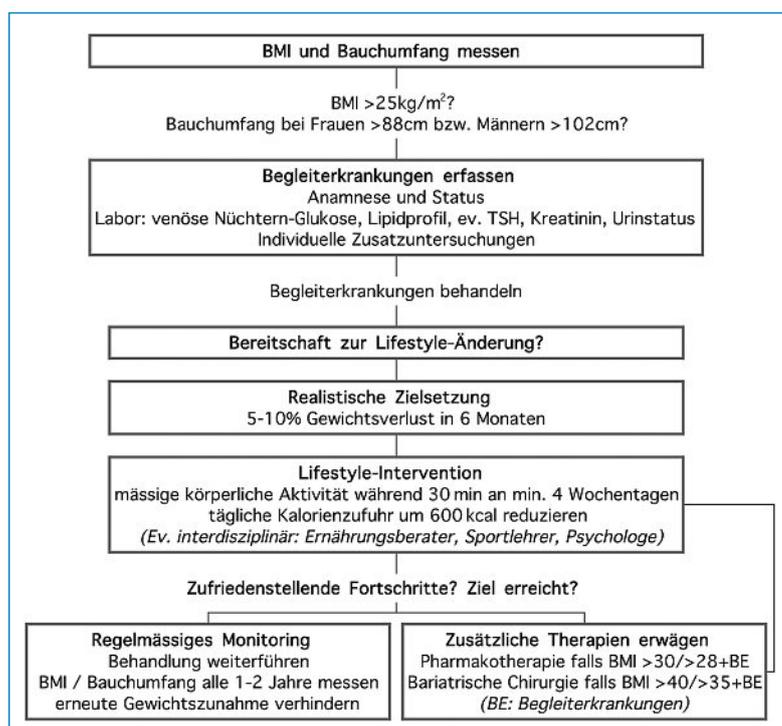
### Therapiekonzepte der Atherosklerose bei übergewichtigen Patienten

#### Kardiovaskuläre Risikostratifikation

Die metabolische Aktivität des Fettgewebes erfordert, dass die Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren ein integraler Bestandteil bei der Behandlung adipöser Patienten ausmacht [39, 40]. Während der Anamnese-Erhebung sollte dabei auch auf den bisherigen Gewichtsverlauf und entsprechende Therapieversuche, körperliche Aktivität, Essgewohnheiten, Raucherstatus und mögliche psychosoziale Belastungsfaktoren eingegangen werden. Die Bestimmung von BMI, Bauchumfang, kardiopulmonalem Status und ergänzenden Laboruntersuchungen (Abb. 3 ) erlauben eine kardiale Risikostratifizierung. Patienten mit bereits bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung, einem Diabetes mellitus Typ 2, einem Diabetes mellitus Typ 1 mit Mikroalbuminurie oder einem stark erhöhten einzelnen kardiovaskulären Risikofaktor weisen bereits ein hohes kardiovaskuläres Risiko auf und qualifizieren für eine entsprechende Therapie [40]. Bei den übrigen Patienten richten sich die Therapieempfehlungen nach dem kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, welches beispielsweise mit Hilfe des SCORE-Charts der European Society of Cardiology [40] beziehungsweise des AGLA-Risiko-Scores der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie ([www.agla.ch](http://www.agla.ch)) errechnet werden kann. Es ist darauf hinzuweisen, dass dabei dieses Risiko bei Patienten mit stammbetonter Adipositas möglicherweise unterschätzt wird. Ausserdem sollten weitere Folgeerkrankungen der Adipositas, insbesondere respiratorische Komplikationen mit wichtigen hämodynamischen Konsequenzen wie das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom, erfasst und behandelt werden (Tab. 1 )

#### Fitness versus Fatness: Gewichtsreduktion als ursachenorientiertes Behandlungsziel

In Anbetracht der pathophysiologischen Vorgänge, welche durch die endokrinen und parakrinen Effekte bei übergewichtigen Patienten hervorgerufen werden, bildet die



**Abbildung 3**  
Algorithmus zur Beurteilung und schrittweisen Therapie übergewichtiger und adipöser Patienten (vereinfacht nach [42]).

**Tabelle 1. Wichtige Folgeerkrankungen der Adipositas.**

Metabolische Komplikationen	Insulinresistenz
	Diabetes mellitus
	Dyslipidämie
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Arterielle Hypertonie
	Koronare Herzkrankheit
	Herzinsuffizienz
	Vorhofflimmern
	Zerebrovaskulärer Insult
	Venöse Thromboembolie
Respiratorische Erkrankungen	Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
	Adipositas-Hypoventilations-Syndrom
Krebserkrankungen (Auswahl)	Kolon- und Rektumkarzinom
	Pankreaskarzinom
	Endometriumkarzinom
	Prostatakarzinom
Erkrankungen des Bewegungsapparats	Arthrose
Gastrointestinale Erkrankungen	Cholelithiasis
	Fettleber
	Gastroösophagealer Reflux
Gynäkologische Erkrankungen	Menstruationsunregelmässigkeiten
	Infertilität
Psychologische und soziale Konsequenzen	Depression
	Stigmatisierung, niederes Selbstwertgefühl

Gewichtsreduktion primäres und ursachenorientiertes Behandlungsziel. Entsprechende Empfehlungen für Erwachsene wurden von verschiedenen Fachgesellschaften publiziert [7, 39–42]. Insbesondere kann das Aufzeigen der metabolischen Konsequenzen das Verständnis und die Motivation von Patienten fördern, die Zunahme an Fettgewebe nicht als kosmetisches Problem, sondern vielmehr als behandlungsbedürftige, komplikationsträchtige Krankheit wahrzunehmen [43]. Wichtig ist dabei zu betonen, dass ein realistisches Behandlungsziel, in der Regel eine Gewichtsreduktion von 5 bis 10% innert 6 Monaten, bereits einen günstigen Effekt auf die kardiovaskuläre Risikokonstellation hat und als Erfolg gewertet werden sollte [39]. Generell wird eine Reduktion des Kaloriengehalts der Nahrung um 600 kcal täglich empfohlen, was mit einer vermehrten Einnahme von Obst und Gemüse, Vollkornprodukten, Fisch und fettarmen Produkten, einer Reduktion von Zwischenmahlzeiten und Portionengrösse sowie der Verhinderung von Essattacken erreicht werden kann. Ferner sollte an mindestens vier Wochentagen während 30 Minuten einer mässig anstrengenden körperlichen Aktivität nachgegangen werden. Wird mit diesen Massnahmen das Behandlungsziel nicht erreicht, kann eine medikamentöse oder allenfalls chirurgische Intervention evaluiert werden (Abb. 3). Dies erfordert in der Regel die Beurteilung durch eine entsprechend erfahrene Fachperson.

### Kardiovaskuläre Primärprävention – Platz für eine Polypill?

Trotz aller bisherigen Anstrengungen in der Patientenaufklärung, der Identifikation kardiovaskulärer Risikofaktoren und dem Einsatz effektiver Medikamente ist es paradoxerweise nicht gelungen, die Zunahme der Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen abzuwenden [2], nimmt doch die Zahl übergewichtiger Menschen auf allen Kontinenten weiter zu [6]. Vor dem Hintergrund der steigenden Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren wurde 2002 von Wald und Law das Therapiekonzept einer «Polypill» vorgeschlagen, welche aus einem Statin, drei Antihypertensiva verschiedener Substanzklassen, Folsäure und Azetylsalizylsäure zusammengesetzt sein sollte. Es wurde postuliert, dass sich durch eine generelle Behandlung aller Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (z.B. über 55-jährige oder adipöse Personen), ungeachtet der Bestimmung der einzelnen Risikofaktoren, die kardiovaskuläre Morbidität um 80% senken lassen würde [44]. Damit wurde *de facto* ein Paradigmenwechsel weg von einem individualisierten Therapieansatz hin zu einer standardisierten Intervention propagiert.

Eine derartige Strategie hätte zum Vorteil, dass die Compliance, die Komplexität der Pharmakotherapie und nicht zuletzt auch die Behandlungskosten reduziert werden könnten [45]. Dies ist insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass sich die überwiegende Mehrheit kardiovaskulärer Ereignisse in Ländern der zweiten und dritten Welt ereignet [1], von grosser Bedeutung hinsichtlich der Verfügbarkeit einer optimalen medikamentösen Therapie [45]. The Indian Polycap Study (TIPS), eine kürzlich veröffentlichte doppelblinde, randomisierte Phase-II-Studie bei über 2000 Individuen mit einem kardiovaskulären Risikofaktor – jedoch ohne evidente Herz-Kreislauf-Erkrankung –, bestätigte die Wirksamkeit der «Polypill» bei guter Verträglichkeit. Blutdruck- und Cholesterinwerte verbesserten sich allerdings in einem geringeren Ausmass als von Wald und Law angenommen [46].

Für die Zusammensetzung einer «Polypill» existieren zahlreiche Vorschläge [47], wobei beachtet werden muss, dass die standardisierte Dosierung einzelner Wirkstoffe nicht notwendigerweise der effektiv benötigten Dosis entsprechen. Ausserdem führt die zunehmende Anzahl aktiver Substanzen mit jeweils unterschiedlichen physikalischen, chemischen und pharmakologischen Eigenschaften zu Problemen der galenischen Formulierung, wie beispielsweise Inkompatibilitätsreaktionen zwischen Azetylsalizylsäure und Ramipril belegen [47]. Grundsätzlich kann auch davon ausgegangen werden, dass mit zunehmender Anzahl verwendeter Wirkstoffe das Nebenwirkungsrisiko steigt [47]. Diese Faktoren, zusammen mit den Schwierigkeiten der Dosis-Titration und der Breite möglicher Indikationen, sprechen zumindest für eine Reduktion der Anzahl aktiver Substanzen. Vermutlich würde eine derartige «Polypill» – welche beispielsweise aus Azetylsalizylsäure, einem Statin und einem ACE-Hemmer in drei verschiedenen Dosierungen bestehen könnte [45] – die kardiovaskuläre Sekundärprävention vereinfachen und eine sinnvolle Ergänzung zu den bereits verfügbaren antihypertensiven Kombinationspräparaten darstellen.

Hingegen haben während der TIPS-Studie zahlreiche Patienten ohne spezifische Indikation für einzelne Wirkstoffe eine fragwürdige primärpräventive Behandlung erfahren [46]. Generell sollte die absolute kardiovaskuläre Risikoreduktion von entscheidender Bedeutung sowohl bei der Beurteilung einer «Polypill» als auch bei der Indikationsstellung zur medikamentösen kardiovaskulären Primärprävention im Allgemeinen sein. Dessen ungeachtet wurde kürzlich auf Basis einer relativen Reduktion des Mortalitätsrisikos von 12% der primärpräventive Einsatz von Statinen bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren gefordert, wobei jedoch unter Einbezug des absoluten Risikos 170 Individuen über 4 Jahre behandelt werden müssten, um einen Todesfall zu verhindern [48]. Auf der Basis relativer Risikoreduktionsdaten wurde ferner postuliert, dass Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko – jedoch ohne evidente Herz-Kreislauf-Erkrankung – ungeachtet ihres Blutdruckwerts eine antihypertensive Therapie erhalten sollten [49], obwohl deren absolutes Morbiditätsrisiko verglichen mit Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ungleich geringer ist.

Insgesamt bleibt also die Bedeutung und Akzeptanz einer primärpräventiven medikamentösen Behandlungsstrategie gerade mittels einer «Polypill» fragwürdig, insbesondere da es sich um eine lebenslange Intervention handelt. Umso mehr müssten übergewichtige Patienten auf den nicht-pharmazeutischen Behandlungsansatz als ursachenorientiertes Behandlungskonzept hingewiesen werden, wobei die medikamentöse Therapie lediglich

---

**Eine Gewichtsreduktion von 5 bis 10% innert 6 Monaten kann als Erfolg gewertet werden**

---

eine gezielte Intervention auf Basis einer kardiovaskulären Risikostratifizierung darstellt. Dies mag aber der insgesamt anspruchsvollere und schwieriger umsetzbare Behandlungsweg sein. Optimistisch stimmt immerhin die Tatsache, dass die Öffentlichkeit Übergewicht zumindest bei Kindern und Jugendlichen mittlerweile als ernsthaftes Gesundheitsrisiko betrachtet und diesbezügliche primärpräventive Interventionen generell Unterstützung finden [50].

---

#### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Christoph A. Meier  
 Departement Innere Medizin und Spezialdisziplinen  
 Stadtspital Triemli  
 Birmensdorferstrasse 497  
 CH-8063 Zürich  
[christoph.meier@triemli.zuerich.ch](mailto:christoph.meier@triemli.zuerich.ch)

---

#### Empfohlene Literatur

- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i–xii, 1–253.
- Thalmann S, Meier CA. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Res.* 2007;75(4):690–701.
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006;113:898–918.
- Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998;6(Suppl 2):51–209S.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J.* 2007;28:2375–414.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

# Übergewicht und kardiovaskuläres Risiko – neues zu Pathogenese und Therapie /

## Excès pondéral et risque cardiovasculaire – nouveaux apports dans la pathogenèse et le traitement

### Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104(22):2746–53.
- 2 Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(7):1225–8.
- 3 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–52.
- 4 Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*. 2003;289(1):76–9.
- 5 French SA, Story M, Jeffery RW. Environmental influences on eating and physical activity. *Annu Rev Public Health*. 2001;22:309–35.
- 6 James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med*. 2008;263(4):336–52.
- 7 Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1–253.
- 8 Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1138–45.
- 9 Schmid A, Schneider H, Golay A, Keller U. Economic burden of obesity and its comorbidities in Switzerland. *Soz Präventivmed*. 2005;50(2):87–94.
- 10 Zimmermann MB, Gubeli C, Puntener C, Molinari L. Detection of overweight and obesity in a national sample of 6-12-y-old Swiss children: accuracy and validity of reference values for body mass index from the US Centers for Disease Control and Prevention and the International Obesity Task Force. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):838–43.
- 11 Bramlage P, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W, Krause P, Lehnert H, et al. Recognition and management of overweight and obesity in primary care in Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(10):1299–308.
- 12 Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, Kirch W, Boehler S, Lehnert H, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens*. 2004;17(10):904–10.
- 13 Wang Y, Beydoun MA. The obesity epidemic in the United States – gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev*. 2007;29:6–28.
- 14 Wang ND, Finegold MJ, Bradley A, Ou CN, Abdelsayed SV, Wilde MD, et al. Impaired energy homeostasis in C/EBP alpha knockout mice. *Science*. 1995;269(5227):1108–12.
- 15 Thalmann S, Meier CA. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Res*. 2007;75(4):690–701.
- 16 Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(11):2276–83.
- 17 Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, et al. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res*. 2005;13(3):381–490.
- 18 Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppock SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(4):972–8.
- 19 de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett*. 2008;582(1):97–105.
- 20 Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444(7121):875–80.
- 21 Damjanovic M, Barton M. Fat intake and cardiovascular response. *Curr Hypertens Rep*. 2008;10(1):25–31.
- 22 McGill HC, Jr., McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002;105(23):2712–8.
- 23 Henrichot E, Juge-Aubry CE, Pernin A, Pache JC, Velebit V, Dayer JM, et al. Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(12):2594–9.
- 24 Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, Stokes J, 3rd, Kreger BE, Higgins M. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham Study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(2):183–90.
- 25 Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*. 1990;10(4):497–511.
- 26 Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2549–57.
- 27 Schunkert H, Moebus S, Hanisch J, Bramlage P, Steinhagen-Thiessen E, Hauner H, et al. The correlation between waist circumference and ESC cardiovascular risk score: data from the German metabolic and cardiovascular risk project (GEMCAS). *Clin Res Cardiol*. 2008;97(11):827–35.
- 28 Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2105–20.
- 29 Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5163–8.
- 30 Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460–6.
- 31 Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685–95.

- 32 Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(4):547–66.
- 33 Weber C, Schober A, Zernecke A. Chemokines: key regulators of mononuclear cell recruitment in atherosclerotic vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(11):1997–2008.
- 34 Chatterjee TK, Stoll LL, Denning GM, Harrelson A, Blomkalns AL, Idelman G, et al. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding. *Circ Res.* 2009;104(4):541–9.
- 35 Wimalasundera R, Fexby S, Regan L, Thom SA, Hughes AD. Effect of tumour necrosis factor-alpha and interleukin 1beta on endothelium-dependent relaxation in rat mesenteric resistance arteries in vitro. *Br J Pharmacol.* 2003;138(7):1285–94.
- 36 Greenstein AS, Khavandi K, Withers SB, Sonoyama K, Clancy O, Jeziorska M, et al. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients. *Circulation.* 2009;119(12):1661–70.
- 37 Hamburg NM, Larson MG, Vita JA, Vasan RS, Keyes MJ, Widlansky ME, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, and brachial artery vasodilator function in Framingham Offspring participants without clinical evidence of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2008;101(1):82–8.
- 38 Takaoka M, Nagata D, Kihara S, Shimomura I, Kimura Y, Tabata Y, et al. Periadventitial adipose tissue plays a critical role in vascular remodeling. *Circ Res.* 2009: published online.
- 39 Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006;113(6):898–918.
- 40 Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J.* 2007;28(19):2375–414.
- 41 Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998;6 Suppl 2):51S–209S.
- 42 Lau DC, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM, Ur E. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary]. *CMAJ.* 2007;176(8):S1–13.
- 43 Bays HE. "Sick fat", metabolic disease, and atherosclerosis. *Am J Med.* 2009;122(1 Suppl):S26–37.
- 44 Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ.* 2003;326(7404):1419.
- 45 Sanz G, Fuster V. Fixed-dose combination therapy and secondary cardiovascular prevention: rationale, selection of drugs and target population. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009;6(2):101–10.
- 46 Yusuf S, Pais P, Afzal R, Xavier D, Teo K, Eikelboom J, et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet.* 2009;373(9672):1341–51.
- 47 Guglietta A, Guerrero M. Issues to consider in the pharmaceutical development of a cardiovascular polypill. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009;6(2):112–9.
- 48 Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;338):b2376.
- 49 Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338):b1665.
- 50 Evans WD, Finkelstein EA, Kamerow DB, Renaud JM. Public perceptions of childhood obesity. *Am J Prev Med.* 2005;28(1):26–32.