

Bewährte und neue Konzepte gegen Adipositas

Therapieansätze bei Übergewicht und Fettstoffwechselstörungen

Übergewicht und Adipositas sind nicht nur häufig, sondern oft auch gefährlich, was Herz-Kreislauf-Erkrankungen angeht. Im folgenden Beitrag sollen Behandlungsansätze bei Adipositas sowie für die häufig damit assoziierten Fettstoffwechselstörungen erörtert werden.

Clemens von Schacky, Katharina Lechner

Ab einem Body-Mass-Index (BMI) von 25 kg/m² gilt eine Person als übergewichtig, ab einem BMI von 30 kg/m² als adipös. Der BMI errechnet sich, indem man das Körpergewicht (in kg) durch die Körpergröße (zum Quadrat) teilt. Während bei Personen im Alter von 18 bis 29 Jahren etwa 10 Prozent adipös sind, ist zwischen 60 und 69 Jahren etwa ein Drittel der Bevölkerung adipös. Die Adipositas tritt häufig gemeinsam mit anderen Risikofaktoren auf: mit Fettstoffwechselstörungen (atherogene Dyslipidämie), Bluthochdruck, Typ-2-Diabetes, Schlafapnoe, Fettleber und Thrombose-neigung, was insgesamt die Risiken für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schlaganfall, Demenz, Depressionen, Arthrose, chronisch entzündliche Erkrankungen und bösartige Tumoren erhöht (1).

Ein erhöhter BMI ist per se kein kardiovaskulärer Risikofaktor und muss, wie so viele Parameter in der Medizin, kritisch ge-

sehen werden. Der BMI berücksichtigt zum Beispiel nicht die Verteilung des Körpergewichts auf Fett oder Muskeln. Bei gleichem BMI ist aber das kardiovaskuläre Risiko bei grosser Muskelmasse ungleich niedriger als bei geringer Muskelmasse (2). Zum Teil erklärt dies das Adipositasparadoxon, das besagt, dass einzelne Personen trotz hohem BMI nur ein geringes kardiovaskuläres Risiko haben. Klinisch erkennt man bei näherem Hinschauen die geringe Muskelmasse (Sarkopenie) zum Beispiel an den Oberarmen oder -schenkeln. Besonders ungünstig ist diese, wenn sie mit bauchbetonter Adipositas auftritt (sarkopene Adipositas). Die Fettverteilung ist somit wichtiger für das kardiovaskuläre Risiko als die Fettmasse (2).

Vorsicht vor ektopem Fett!

Risikoerhöhend ist vor allem das ektope Fett, das als eine der vier Komponenten des metabolischen Syndroms gilt und als kardiovaskulärer Risikofaktor eingestuft wird. Als ektopes Fett bezeichnet man Fetteinlagerungen in der Bauchschürze sowie in Organen wie Leber, Pankreas und Herz. Die nicht alkoholische Fettleber (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), die im Zusammenhang mit Typ-2-Diabetes und Dyslipidämie steht, wird zunehmend als kardiovaskulärer Risikofaktor gesehen (3). So ist die NAFLD pathophysiologisch massgeblich an der Entstehung der atherogenen Dyslipidämie beteiligt. Diese ist eine ungünstige Lipidkonstellation aus erhöhten Serumtriglyceriden, erniedrigtem HDL-C (high-density lipoprotein cholesterine), Verschiebung der LDL-Partikel (LDL: low-density lipoprotein) zu atherogenen Small-dense-LDL-Partikeln und (dadurch) erhöhter LDL-Partikel-Anzahl (Apolipoprotein B [ApoB]) (4).

Fetteinlagerungen im Perikard sind assoziiert mit Arrhythmien, beschleunigter Koronarsklerose und Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion (5). Hinzu kommt, dass ektopes Fett zu dauerhaften entzündlichen Situationen führt, wie man sie als erhöhte proinflammatorische Zytokine fassen kann, was ebenfalls das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Klinisch spiegeln Masse wie der Hypertriglyceridemic-Waist-Phänotyp – ein Mass, das erhöhte Triglyceride (> 177 mg/dl) und erhöhten Bauchumfang (> 90 cm) kombiniert – das kardiometabolische Risiko besser wider als der BMI (6).

Entsprechend ist die gezielte Reduktion ektoper Fettdepots relevanter für die Senkung des kardiovaskulären Risikos als

MERKSÄTZE

- ▶ Bei (viszeraler) Adipositas und der häufig damit assoziierten atherogenen Dyslipidämie stehen Lebensstilmassnahmen an allererster Stelle zur kausalen Therapie.
- ▶ Die bekannten Schwierigkeiten bei der Umsetzung können durch interdisziplinäre Zusammenarbeit ebenso wie durch die Verwendung neuer Technologien wie Wearables und Smartphone-Apps heute besser überwunden werden als früher. Medikamentöse Strategien sollten hinzukommen, an erster Stelle Statine.
- ▶ Je nach kardiovaskulärem Risiko und der Höhe des LDL-C kann es sein, dass ein Statin allein nicht ausreicht, um das Therapieziel zu erreichen, was die Zugabe von Ezetimib oder weiteren Medikamenten erfordert.
- ▶ Erhöhte Triglyceride sollten zusätzlich mit den Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA behandelt werden, was in der erforderlichen Dosierung nicht nur Triglyceride senkt, sondern auch patientenrelevante Parameter wie kardiovaskuläre Endpunkte reduziert und zudem Alterungsprozessen von Gehirn und Muskeln vorbeugen kann.

die Reduktion des Körpergewichts per se (7). Insbesondere die Reduktion des intrahepatischen und intrapancreatischen Fettanteils korreliert mit der Verbesserung kardiometabolischer Risikofaktoren wie atherogene Dyslipidämie, Hyperglykämie und -insulinämie. Am erfolgversprechendsten sind hier multimodale Konzepte: Ernährung mit möglichst unverarbeiteten Lebensmitteln aus tierischen und pflanzlichen Quellen, ausreichend Bewegung (Ausdauer-, Krafttraining und Sitzzeitenreduktion), ausreichende Schlafdauer (6–8 h/Nacht) sowie Stressmanagement (6).

Neuer Risikofaktor: «Sitzzeit»

Bei metabolischem Syndrom beziehungsweise viszeraler Adipositas werden Surrogatmarker für das kardiovaskuläre Risiko durch Reduktion der Kohlenhydrataufnahme stärker verbessert als durch Reduktion der Fettaufnahme. In einer exemplarischen Studie mit Risikopatienten (erhöhter Bauchumfang und/oder atherogene Dyslipidämie) zeigten sich die günstigsten Effekte durch die Kombination von mediterraner, kohlenhydratreduzierter Kost mit Ausdauer- und Krafttraining 3-mal pro Woche (8).

Während die Gewichtsreduktion in beiden Gruppen vergleichbar war, wurden ektopes Fett in Leber, Pankreas und Perikard sowie die angesprochenen Laborparameter in der Low-Carb-Gruppe effektiver gebessert als in der Low-Fat-Gruppe (8). Zudem etabliert sich gerade der Parameter «Sitzzeit» als neuer Risikofaktor. So können bereits kurze Unterbrechungen von Sitzen, was ja nicht als Training betrachtet werden kann, Parameter des Glukosestoffwechsels verbessern (9). Übereinstimmend empfehlen entsprechende Leitlinien, nicht nur Sitzen oft zu unterbrechen, sondern auch 150 min/Woche Kraft- und Ausdauertraining, um substantielle Besserungen der Gesundheit zu erreichen (10).

Allerdings erfordert diese umfassende Lebensstiländerung nicht nur eine therapeutische Allianz mit dem Patienten, sondern auch das Besprechen von Chancen, Risiken, Aussichten und Verpflichtungen sowie das Einbinden weiterer Experten aus dem Gesundheitssystem, wie es näher in den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) beschrieben ist (11). Stationäre und ambulante Rehabilitationseinrichtungen bieten entsprechende Programme, ebenso wie bestimmte Universitätsinstitute, zum Beispiel das Zentrum für Prävention und Sportmedizin der TU München. Zusätzlich einbinden sollte man Arbeitgeber, um gegebenenfalls Unterbrechungen beim Sitzen und mehr Stehen in den Arbeitsalltag zu integrieren.

Unverzichtbar ist in der Regel die medikamentöse Einstellung des Lipidstoffwechsels nach den entsprechenden Leitlinien (11). Bei sehr hohem kardiovaskulären Risiko sollte das LDL < 55 mg/dl betragen und um 50 Prozent reduziert werden, bei hohem kardiovaskulären Risiko entsprechend < 70 mg/dl betragen und das Ausgangs-LDL um 50 Prozent reduziert werden. Bei moderatem Risiko sollte das LDL-C < 100 mg/dl liegen mit Reduktion des LDL um 50 Prozent, und bei niedrigem Risiko sollte das LDL-C < 115 mg/dl betragen (11).

Falls möglich, sollte der Arzt zunächst Statine einsetzen. Allerdings haben meist nur Atorvastatin (40 oder 80 mg/Tag) und Rosuvastatin (10–40 mg/Tag) die erforderliche Wirkstärke (12). Bei unzureichender Wirksamkeit sollte Ezetimib dazugegeben werden (11). Bei Statinunverträglichkeit empfiehlt es sich, das Statin zu wechseln (ggf. mehrfach). Bei statinasso-

ziierten Muskelschmerzen lässt sich eventuell eine Besserung der Symptome durch Coenzym Q10 3-mal 100 mg/Tag erreichen (13). Bei unzureichender Einstellung trotz Ausschöpfung dieser Massnahmen sind die PCSK9-Inhibition (PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9) und als Ultima Ratio die Lipidapherese verfügbar (14).

Triglyzeride und Lifestyle-Anpassung

Erhöhte Serumtriglyzeride sind ein Marker für das metabolische Syndrom. Zudem wird ihnen eine kausale Rolle in der Pathogenese atherosklerotischer Erkrankungen zugeschrieben (15). Deshalb sollte man Serumtriglyzeridwerte < 150 mg/dl anstreben (11). Triglyzeride sprechen sehr gut auf Lebensstilmassnahmen an. Alimentäre Kohlenhydratrestriktion (v. a. Reduktion der Fruktose), Gewichtsreduzierung, körperliche Aktivität sowie eine Einschränkung des Alkoholkonsums auf weniger als 20 g/Tag bei Männern und weniger als 10 g/Tag bei Frauen sind wirksame nicht medikamentöse Therapieansätze (11).

Fibrate senken zwar Triglyzeride und das Auftreten nicht tödlicher Herzinfarkte, aber nicht die Gesamt- oder die kardiovaskuläre Mortalität (11). Die beiden Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), nicht aber Alpha-Linolensäure, senken in Dosierungen von 2 bis 4 g/Tag ebenfalls Triglyzeride. Sie sind zudem als Arzneimittel zugelassen und erstattungsfähig. Laut einer aktuellen Metaanalyse von Interventionsstudien wird so zusätzlich die nicht alkoholische Fettleber reduziert, was noch keinen Eingang in die Leitlinien gefunden hat (16, 17). Es erstaunt nicht, dass auch hier der Therapieeffekt weniger mit der Dosis als mit den Omega-3-Spiegeln in Körpergeweben zusammenhängt (gemessen als Einbau in die Fettsäuren der Erythrozyten mit dem Omega-3-Index), was sich in anderen thematischen Zusammenhängen ebenfalls findet (18).

Eine grosse Interventionsstudie mit klinischen Endpunkten zeigte zudem, dass EPA in einer Dosierung von 4 g/Tag zusätzlich zu einer Statintherapie kardiovaskuläre Ereignisse um 25 Prozent senkte (19). Ein Nutzen fand sich auch bei niedrigen Ausgangstriglyzeriden (20). Weitere positive Effekte von EPA und DHA hinsichtlich zum Beispiel Kognition und Muskelerhalt wurden für diese beiden Omega-3-Fettsäuren nachgewiesen, vor allem wenn ein Mangel bestand, den etwa 75 Prozent der Bevölkerung aufweisen (21, 22). Aktuelle Leitlinien stützen folgerichtig die Einnahme von EPA und DHA nicht nur zur Senkung der Triglyzeride, sondern zum Beispiel auch zur kardiovaskulären beziehungsweise sekundären Prävention (11, 23). ▲

Prof. Dr. med. Clemens von Schacky
Präventive Kardiologie, LMU München und Omegamatrix
D-82152 Martinsried

Interessenlage: CvS betreibt Omegamatrix, ein Labor zur Fettsäureanalytik. Beratungshonorare erhielt er von BASF/Pronova und Huntsworth Medical, Vortragshonorare von Abbott, DSM und Norsan. KL erhielt Vortragshonorare und Reisekostenerstattungen von NovoNordisk, Sanofi und Amgen.

Literatur:

1. Scholz GH, Hanefeld M: Metabolic vascular syndrome: new insights into a multidimensional network of risk factors and diseases. *Visc Med* 2016; 32: 319–326.
2. Srikanthan P et al.: Relation of muscle mass and fat mass to cardiovascular disease mortality. *Am J Cardiol* 2016; 117: 1355–1360.
3. Stahl EP et al.: Fatty liver disease and the heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 948–963.
4. Adiels M et al.: Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1225–1236.
5. Packer M: Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2360–2372.
6. Lechner K et al.: Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27: 394–406.
7. Oikonomou EK, Antoniadou C: The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16: 83–99.
8. Gepner Y et al.: Effect of distinct lifestyle interventions on mobilization of fat storage pools: CENTRAL magnetic resonance imaging randomized controlled trial. *Circulation* 2018; 137: 1143–1157.
9. Chastin SF et al.: Meta-analysis of the relationship between breaks in sedentary behavior and cardiometabolic health. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23: 1800–1810.
10. Piercy KL et al.: The physical activity guidelines for Americans. *JAMA* 2018; 320: 2020–2028.
11. Piepoli MF et al; ESC Scientific Document Group: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381.
12. Weng TC et al.: A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 139–151.
13. von Schacky C: Sinn oder Unsinn? Vitamine und Supplemente in der Kardiologie. *Akt Kard* 2014; 3: 375–379.
14. Wong ND et al.; American Society for Preventive Cardiology: Spotlight from the American Society for Preventive Cardiology on key features of the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guidelines on the management of blood cholesterol. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020; 20: 1–9.
15. Ganda OP et al.: Unmet need for adjunctive dyslipidemia therapy in hypertriglyceridemia management. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 330–343.
16. Yan JH et al.: Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e12271.
17. Plauth M et al.: ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019; 38: 485–521.
18. Scorletti E et al.: Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome* study. *Hepatology* 2014; 60: 1211–1221.
19. Bhatt DL et al.; REDUCE-IT Investigators: Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2791–2802.
20. Bhatt DL et al.: Reduction in first and total ischemic events with icosapent ethyl across baseline triglyceride tertiles. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1159–1161.
21. von Schacky C: ω -3-Fettsäuren und Hirnfunktion. *Z Orthomol Med* 2016; 2: 6–10.
22. von Schacky C: Omega-3-Fettsäuren und Sport – Mängel erkennen und beheben. *OM & Ernährung* 2018; 164: F21–F29.
23. Siscovick DS et al.; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology: Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e867–e884.