

Diabetes verstehen – von der Pathogenese zur effektiven Therapie

Adipositas, Fettleber und Insulinresistenz



Professor Dr. Thomas Forst
Chief Medical Officer
CRS Clinical Research Services
Andernach GmbH

Übergewicht und Adipositas

Übergewicht und Adipositas stellen weltweit ein stark zunehmendes und bedrohendes gesundheitliches Szenario dar. In den vergangenen 20 Jahren hat sich die Anzahl adipöser Menschen insbesondere in Ländern mit zunehmendem Wohlstand nahezu verdreifacht. So berichtet die WHO aktuell von mehr als einer Milliarde übergewichtiger Patienten weltweit (1). Insbesondere in Ländern des Mittleren Ostens, auf den pazifischen Inseln, in Südostasien und China wird ein dramatischer Anstieg der Inzidenz von Übergewicht mit den damit verbundenen Gesundheitsstörungen verzeichnet (2). Erschreckenderweise nimmt nicht nur die Gesamtanzahl übergewichtiger Menschen weltweit zu, sondern es werden immer mehr Menschen bereits im jüngeren Alter übergewichtig mit allen daraus folgenden gesundheitlichen Konsequenzen (3). Bereits 155 Millionen Kinder und mehr als 42 Millionen der unter 5-Jährigen weisen weltweit ein Übergewicht auf. Während weltweit ca. 7 % der Kinder und Jugendlichen unter Übergewicht leiden, betrifft dies ca. 20 % der Kinder in den USA (4). Nach Daten der WHO weist in Europa bereits jedes 3. Kind ein Übergewicht auf. Für die zunehmende Anzahl der Menschen mit Übergewicht und Adipositas wird eine Ausweitung des „westlichen Lebensstils“ mit einer hyperkalorischen Ernährung und einer abnehmenden körperlichen Aktivität verantwortlich gemacht (5). Übergewicht wird neben Infektionskrankheiten und der Unterernährung als eine der derzeit weltweit bedeutendsten Gesundheitsbedrohungen angesehen (1).

Ein ansteigendes Körpergewicht – oder konkreter die Zunahme des Fettgewebes – kann zahlreiche gesundheitliche Komplikationen nach sich ziehen. Neben der Ausbildung eines metabolischen Syndroms mit einer Insulinresistenz, einer Störung des Glukosestoffwechsels, der Entwicklung eines Bluthochdrucks und Fettstoffwechselstörungen werden auch vermehrte Atemwegserkrankungen, Osteoarthritis, Hautveränderungen und eine erhöhte Inzidenz maligner Erkrankungen mit einem Übergewicht in Verbindung

gebracht (4, 6). Heute wird dem viszeralen Fettgewebe und insbesondere dem intrahepatischen Fettgewebe eine Schlüsselrolle in der Entwicklung Adipositas-assoziiierter Komplikationen zugeschrieben. Eine Zunahme des intrahepatischen Fettgehaltes mit der Ausbildung einer Leberverfettung geht mit der Ausbildung metabolischer Störungen und der Entwicklung vaskulärer Komplikationen einher. Ein Umstand, der heute auch als kardiometabolisches Syndrom bezeichnet wird. Zur Beurteilung eines Übergewichts wird oftmals der sogenannte Body-Mass-Index (BMI) herangezogen. Er errechnet sich aus dem Körpergewicht (kg) / Körpergröße² (m²). Wie in Tabelle 1 dargestellt, spricht man von einem Übergewicht bei einem BMI > 24,9, während eine Adipositas mit einem BMI > 29,5 definiert ist. Ein ansteigender BMI weist eine enge Assoziation mit dem Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko auf (7, 8). Eine Schwäche des BMI liegt darin, dass er nur sehr eingeschränkt eine Beurteilung der Fettverteilung zulässt. Die Fettverteilung und der Anteil des viszeralen Fettgewebes spielen aber eine ganz wesentliche Rolle bei der Einschätzung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit einem Übergewicht. So können eine starke Zunahme des viszeralen Fettgewebes und eine Leberverfettung zum Teil auch bei Personen mit nur leicht bis mäßig erhöhtem BMI gefunden werden. Im angelsächsischen Sprachraum wird dabei von „metabolic obese but normal weight subjects“ gesprochen (9). Einer Zunahme des viszeralen Fettgewebes und insbesondere der Akkumulation von Fett innerhalb von Organen wie Leber, Skelettmuskel, Herz, Niere und Pankreas wird ein zunehmendes Risiko kardiometabolischer Erkrankungen zugeschrieben. Demgegenüber wird dem subkutanen Fettgewebe sogar eine kardiometabolisch protektive Rolle angedacht (10, 11). Während Fettzellen im subkutanen Gewebe die Möglichkeit eines hyperplastischen und hypertrophischen Wachstums aufweisen, sind die Möglichkeiten eines hyperplastischen Wachstums viszeraler Fettzellen begrenzt. Eine vermehrte Fetteinlagerung im viszeralen Fettgewebe ist daher mit einem überwiegenden hypertrophen Wachstum

	BMI	Hüftumfang		Hüfte/Größe-Quotient	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen
Untergewicht	< 18,5				
Normalgewicht	18,5–24,9	< 94 cm	< 80 cm	< 53,6 %	< 49,2 %
Übergewicht	25,0–29,9	94–102 cm	80–88 cm	53,6–58,3 %	49,2–54,0 %
Adipositas	> 30	> 102 cm	> 88 cm	> 58,3 %	> 54 %
Maligne Adipositas	> 40				

Tabelle 1: Einfache klinische Messgrößen zur Quantifizierung des Gewichtes.

Quelle: mod. nach Haidar YM and Cosman BC. Obesity epidemiology. Clinics in colon and rectal surgery. 2011; 24: 205-210

mit einer zunehmenden Entwicklung morphologischer und funktioneller Störungen der Adipozyten verbunden (12). Hypertrophische, dysfunktionale, viszerale Adipozyten werden zunehmend ischämisch, unterliegen einer Apoptose und aktivieren zahlreiche Inflamationsprozesse. Durch Einwanderung verschiedener Makrophagen kann der Inflamationsprozess weiter aktiviert werden, wobei hier zwischen Makrophagen vom Typ M1 und vom Typ M2 unterschieden werden muss (13). Während bei schlanken Personen überwiegend antiinflammatorische M2-Makrophagen im viszeralen Fettgewebe vorzufinden sind, werden bei zunehmenden Übergewicht vermehrt proinflammatorische M1-Makrophagen im viszeralen Fettgewebe vorgefunden (14). Dies führt zu einer fortgesetzten Freisetzung inflammatorischer Mediatoren aus dem viszeralen Fettgewebe und der Aktivierung proatherogener Mechanismen. Eine vermehrte Fettakkumulation in viszeralen Adipozyten aktiviert die c-Jun N-terminale Kinase (JNK) und Nuklear-Faktor-Kappa-B(NFκB)-abhängige Signalkaskaden, was eine vermehrte Freisetzung der Inflammediatoren Tumor-Nekrosis-Faktor α (TNF-α) und Interleukin-6 (IL-6) nach sich zieht. Es kommt zu einer weiteren Verschiebung des viszeralen Adipokinmusters mit einem Anstieg der freien Fettsäuren und der Ausbildung einer Insulinresistenz. Somit kommt der Fettverteilung eine weitaus größere Rolle als dem Körpergewicht oder dem BMI zu. Viele Faktoren können einen Einfluss auf die individuelle Fettverteilung haben. Neben nicht modifizierbaren Einflüssen wie Geschlecht, genetischer Prädisposition und Alter müssen modifizierbare Faktoren wie Grad der körperlichen Aktivität, Ernährung, aber auch Hormone wie Wachstumshormon, Glukokortikoide oder Geschlechtshormone beachtet werden. Eine bessere Abschätzung des viszeralen Fettanteils und damit des kardiovaskulären Risikos im Vergleich zur Abschätzung mittels Körpergewicht und BMI erlaubt die Messung des Hüftumfangs oder die Berechnung des sogenannten Hüft/Größe-Quotienten (Waist to Height Ratio). Für weiterführende Analysen können bildgebende Verfahren (CT, MRT) oder auch die Adiponektin-Bestimmung herangezogen werden. Das viszerale Fettgewebe ist Quelle zahlreicher Entzündungsmediatoren wie Zytokinen, Adipokinen oder Hepatokinen, welche wiederum mit der Atherogenese und Entwicklung vaskulärer Komplikationen in Verbindung gebracht werden (15). Wie in Abbildung 1 dargestellt, tragen diese Mediatoren zur Ausbildung einer Insulinresistenz und einer endothelialen Dysfunktion bei und fördern darüber hinaus die Entwicklung eines Bluthochdrucks und einer Fettstoffwechselstörung. Die Ausbildung einer Insulinresistenz wird als maßgeblicher Faktor in der Entstehung eines metabolischen Syndroms und eines Anstiegs des kardiovaskulären Risikos eingestuft. Eine Aktivitätszunahme des viszeralen Fettgewebes führt somit über verschiedene komplementäre Pathomechanismen zu einem dramatischen Anstieg des kardiovaskulären Risikos.

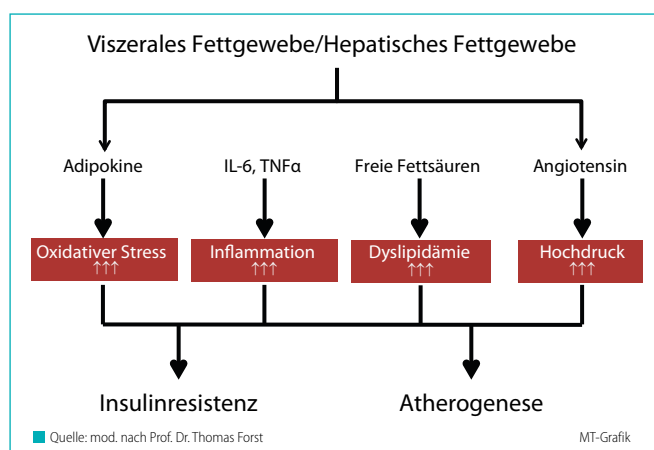


Abbildung 1: Schematische Darstellung der aus dem viszeralen Fettgewebe freigesetzten Mediatoren und die klinischen Folgen (IL-6 = Interleukin 6; TNF-α = Tumor-Nekrose-Faktor α).

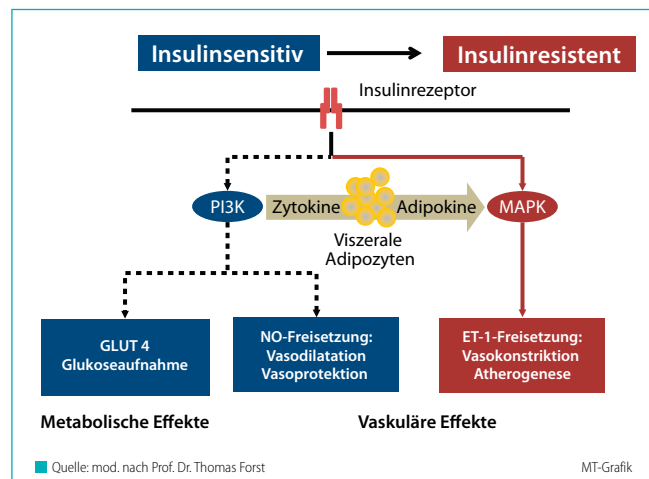


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Verschiebung des intrazellulären Insulinsignals durch Mediatoren des viszeralen Fettgewebes von insulin sensitiv zu insulin resistent (GLUT 4 = Endothelin 1; GLUT 4 = Glukosetransporter 4; MAPK = mitogen-aktivierte Protein kinase; NO = Stickstoffmonoxid; PI3K = Phospho-Inositid-3-Kinase).

Insulinresistenz, metabolisches Syndrom, Atherosklerose

Bei der Ausbildung einer Insulinresistenz kommt es zu einer folgeschweren Verschiebung des intrazellulären Insulinsignals von metabolischen und vasoprotektiven Signalkaskaden hin zu vaso-konstriktiven und mitogenen Signalkaskaden (Abbildung 2). Unter physiologischen Bedingungen aktiviert Insulin über einen spezifischen Rezeptor (IRB) eine Signaltransduktion über eine Phospho-Inositid-3-Kinase(PI3K)-Signalkaskade (16). Während in Muskelzellen die Aktivierung dieser PI3K-Signalkaskade zur Translokation des Glukosetransporters 4 (GLUT 4) und damit zur Blutzuckersenkung führt, löst die Aktivierung eben dieser PI3K-Signalkaskade in anderen Zellen (Endothelzellen, glatten Muskelzellen etc.) gefäßerweiternde und antiproliferative Effekte aus (17). Zytokine, Hepatokine und Adipokine können diesen PI3K-Signaltransduktionsweg stören und zu einer Verschiebung des Insulinsignals auf einen pathogenen Signalweg mit der Aktivierung mitogen-aktiverter Proteinkinasen (MAPK) führen. Die Aktivierung dieser pathogenen Signalkaskade triggert vasokonstriktive und mitogene Effekte des Insulins (18). Die Verschiebung des Insulinsignals von einer zuckersenkenden und vasoprotektiven Signalkaskade auf eine atherogene und mitogene Signalkaskade durch Adipokine, Hepatokine und Zytokine ist von zentraler Bedeutung in der Entwicklung und Progression der Insulinresistenz und der Progression kardiometabolischer Komplikationen bei Patienten mit einem Übergewicht oder einer Adipositas. Durch eine zunehmende Insulinresistenz verliert Insulin seine blutzuckersenkenden und vasoprotektiven Eigenschaften und entfaltet über den MAPK-Signalkaskadenweg eine zunehmende atherogene und mitogene Potenz. Die Insulinresistenz geht zunächst mit einem adaptiven Anstieg der Insulinspiegel zur Aufrechterhaltung der Blutzuckerkontrolle einher. Die hierdurch massiv erhöhten Insulinspiegel bedingen aber eine weitere ungebremste Stimulation atherogener und mitogener Signalkaskaden mit der Ausbildung einer endothelialen Dysfunktion und einer aktivierten Atherogenese. Kann die Betazelle die adaptive Mehrsekretion von Insulin nicht mehr in vollem Umfang aufrechterhalten, kommt es zur metabolischen Dekompensation und zu einem Anstieg der Blutzuckerspiegel mit der Ausbildung einer pathologischen Glukosetoleranz (19). So kommt es bei ca. 20 % der adipösen, insulinresistenten Patienten im weiteren Verlauf zur Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2, während jedoch bei ca. 80 % der insulinresistenten Personen die Betazelle zeitlebens ausreichend Insulin liefern kann und der Glukosestoffwechsel kontrolliert bleibt.

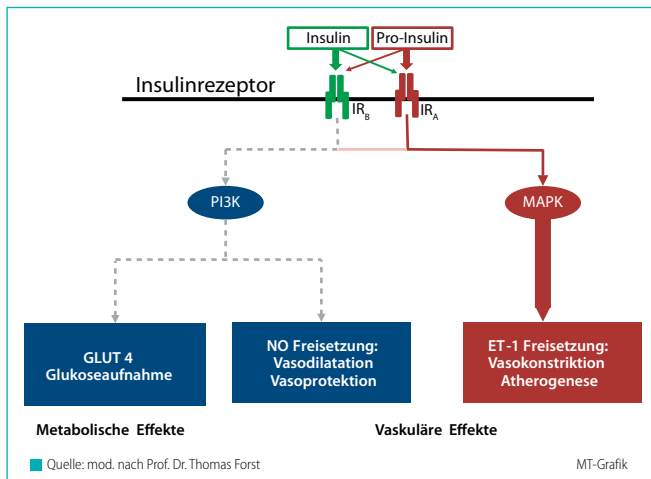


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Insulinrezeptorsubtypen IR_B und IR_A und deren Aktivierung unterschiedlicher intrazellulärer Signalkaskaden (Glut 4 = $ET-1$ = Endothelin 1; GLUT 4 = Glukosetransporter 4; MAPK = mitogen-aktivierte Proteinkinase; NO = Stickstoffmonoxid; PI3K = Phospho-Inositid-3-Kinase).

Somit ist ein genetisch determinierter Funktionsverlust der Betazelle letztendlich entscheidend für die Manifestation eines Diabetes mellitus, der im Rahmen einer häufig seit geraumer Zeit vorbestehenden fettgewebsinduzierten Insulinresistenz manifest wird (20). Die Kapazität der Betazelle zur adaptiven Steigerung der Insulinsekretion kann mithilfe des Disposition-Index (DI) als das Produkt der Betazellsensitivität multipliziert mit der Insulinsensitivität dargestellt werden (21). Neben der genetischen Prädisposition der Leistungsfähigkeit der Betazellen eines Individuums spielen hierbei eine hyperkalorische Ernährung und die Intensität der körperlichen Aktivität eine zentrale Rolle. Ein zunehmender Verlust der funktionellen Kapazität der Betazellen kann bereits frühzeitig durch einen Anstieg der intakten Proinsulinspiegel im Blut erkannt werden (22). Hierbei sezerniert eine zunehmend dysfunktionale Betazelle immer größere Mengen des Insulinvorläufermoleküls intaktes Proinsulin anstelle von Insulin und C-Peptid in die Blutbahn. Ein ansteigender Proinsulin-Insulin-Quotient im Blut zeigt hierbei nicht nur einen zunehmenden Untergang von Betazellen an, sondern signalisiert darüber hinaus noch ein ansteigendes kardiovaskuläres Risiko. In zahlreichen Studien konnte eine enge Assoziation zwischen erhöhten Proinsulinspiegeln und kardiovaskulären Komplikationen eindrucksvoll untermauert werden (23–25). Wie in Abbildung 3 dargestellt, bindet Proinsulin an einen Insulinrezeptorsubtyp A (IR_A), der ausschließlich zu einer Aktivierung der proatherogenen MAPK-Signalkaskade führt. Hierdurch weist Proinsulin nahezu keine blutzuckersenkende Wirkung auf, kann aber zu einer weiteren kardiovaskulären Risikosteigerung beitragen (17, 18). Darüber hinaus werden Proinsulin blutdrucksteigernde sowie gerinnungsaktivierende Effekte zugeschrieben.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Adipositas-assoziierten Insulinresistenz ist in einer chronischen Inflammation zu sehen (26, 27). Wie bereits dargestellt ist eine Aktivierung viszeraler Adipozyten mit einer Insulinresistenz und dem Anstieg zahlreicher Zytokine wie Tumornekrose-Faktor α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6), Resistin, Leptin, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) oder Monozyten-Chemoattraktant Protein-1 (MCP-1) verbunden (13). TNF- α stimuliert die Lipolyse und führt zu einem Anstieg der freien Fettsäuren, was wiederum eine Verstärkung der Insulinresistenz nach sich zieht. Darüber hinaus verschiebt TNF- α das intrazelluläre Insulinsignal hin zur proatherogenen MAPK-Signalkaskade (Abbildung 2). IL-6 ist ein weiterer proinflammatorischer Transmitter, der mit einer verminderten Expression des Glukosetransporters 4 (GLUT 4) sowie des Insulinrezeptor-Substrats 1 (IRS-1) und damit einer verminderten Insulinaktivität in Verbindung gebracht wird (28). Resistin und PAI-1 werden vermehrt in viszeralen Fettzellen gebildet und

spielen eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Adipositas, der Insulinresistenz und der Ausbildung eines Diabetes mellitus Typ 2 (29, 30). Eine vermehrte Expression von PAI-1 wurde in Koronararterien von Patienten mit koronarer Herzkrankheit beschrieben, was auf eine Rolle von PAI-1 in der frühen Entwicklung einer Koronarsklerose hinweist (13). Bei MCP-1 handelt es sich um ein Zytokin, welchem eine weitere Rolle in der Bildung atherosklerotischer Plaques und der Ausbildung einer kardialen Ischämie zugeschrieben wird (31). Im Gegensatz dazu spielt Leptin eine wichtige Rolle in der Appetitregulation und der Steuerung der Energiehomöostase. Leptin verbessert die Insulinsensitivität durch eine verminderte Akkumulation von Triglyzeriden in der Leber und der Muskulatur. Im Falle eines Übergewichts findet man erhöhte Leptinspiegel, wobei jedoch die Wirkung des Leptins im Sinne einer Leptinresistenz vermindert ist (32). Als vasoprotektives Fettgeweshormon weist Adiponektin antiinflammatorische und antiatherogene Eigenschaften auf (33, 34). Darüber hinaus verbessert Adiponektin die Wirkung des Insulins. Im Gegensatz zu anderen Mediatoren des viszeralen Fettgewebes sinkt der Adiponektinspiegel allerdings mit zunehmender Aktivität des viszeralen Fettgewebes, und Patienten mit einem Diabetes mellitus und einer KHK weisen deutlich erniedrigte Adiponektinspiegel auf (35–37).

Eine wissenschaftlich exakte Messung der Insulinresistenz bedarf aufwendiger Untersuchungen wie der Durchführung eines euglykämischen Clamps oder eines intravenösen Glukosetoleranztestes. Diese Untersuchungsmethoden sind für den Einsatz im klinischen Alltag aufgrund des hohen Aufwandes meist nicht einsetzbar und bleiben weitgehend Instrumente der klinischen Forschung. Als einfachere Parameter zur Abschätzung einer Insulinresistenz für den klinischen Gebrauch kann die Messung der Nüchternblutzucker- und Insulinkonzentrationen im Blut herangezogen werden. Mit der Bestimmung des HOMAIR-Index ($\text{Insulin} [\mu\text{E/ml}] \times \text{Glukose} [\text{mmol/l}] / 22,5$) kann hiermit eine klinisch brauchbare Abschätzung der Insulinresistenz erfolgen. Auch indirekte Parameter wie die Bestimmung verschiedener Adipokine wie Adiponektin oder einfacher Inflammationsparameter wie dem hs-CRP können bei der Einschätzung einer Insulinresistenz und seiner klinischen Bedeutung wichtige Informationen liefern.

Nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD), nicht-alkoholische Steatosis hepatis (NASH)

Eine vermehrte Einlagerung von Fett in der Leber, welches keiner anderen Genese zugeordnet werden kann, wird auch als nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD) bezeichnet. Die NAFLD ist zwischenzeitlich zur häufigsten Erkrankung der Leber geworden (38). Sehr häufig findet sich eine NAFLD in Verbindung mit einer Adipositas, einer Insulinresistenz und/oder einem Diabetes mellitus Typ 2 (39). Die NAFLD wird auch als hepatische Manifestation eines metabolischen Syndroms angesehen (40, 41).

Bereits in diesem frühen Stadium morphologischer Veränderungen der hepatischen Textur kommt es bei den Patienten zur Ausbildung einer generalisierten Insulinresistenz mit der Aktivierung der oben dargestellten proatherogenen Signalkaskaden. Die NAFLD zeigt eine Assoziation zu einer verdickten Intima Media der Karotis, zu einem erhöhten Kalzium-Score der Koronararterien, einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion und einer reduzierten myokardialen Perfusion. Das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse ist bereits in diesem Stadium der Lebererkrankung nahezu verdoppelt (42).

Treten im weiteren Verlauf intrahepatisch entzündliche und fibrotische Veränderungen hinzu, sprechen wir von einer nicht-alkoholischen Steatosis hepatis (NASH) (43). Bei über 65-jährigen Patienten ist die NASH zwischenzeitlich zur häufigsten Indikation für eine Lebertransplantation geworden (44).

Die Entwicklung einer Steatosis hepatis ist mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2, einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer

Komplikationen und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms assoziiert.

In Deutschland wird einer Leberverfettung im klinischen Alltag bisher noch wenig klinische Aufmerksamkeit zugeschrieben. Die Mehrzahl der Patienten mit einer Steatosis hepatis ist nicht diagnostiziert. Die Inzidenz einer Leberverfettung in der Gesamtbevölkerung liegt bei ca. 30 % und steigt bei übergewichtigen Personen oder Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 auf bis zu 70 % an. Im Hinblick auf ihre tragende Rolle in der Entwicklung hepatischer, metabolischer und vaskulärer Komplikationen ist hier dringend eine Sensibilisierung auf medizinischer Seite für dieses ernsthafte und mit vielen Komplikationen behaftete Krankheitsbild angezeigt. Eine frühzeitige Erkennung und eine gezielte Intervention könnten erhebliche Auswirkungen auf die Inzidenz und Morbidität hepatischer, metabolischer und kardiovaskulärer Komplikationen haben.

Die NAFLD kann völlig symptomlos oder mit unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Druckgefühl im rechten Oberbauch assoziiert sein. Als Goldstandard in der Diagnostik der NASH/NAFLD gilt die Leberbiopsie, die den Grad der Verfettung und Fibrosierung des Lebergewebes am sichersten beurteilen lässt. Histologisch stellt sich das Krankheitsbild als zunehmende intrahepatische Verfettung und im Falle der NASH mit einer zunehmenden lobulären und portalen Entzündung sowie einer Ballonierung und Apoptose der Hepatozyten dar (45). Aufgrund der technischen Herausforderungen und des Komplikationsrisikos bei den meist adipösen Personen wird auf eine Leberbiopsie jedoch in aller Regel verzichtet, weshalb andere Methoden zur Diagnose und Klassifizierung einer Fettleber herangezogen werden. Die kernspintomographische Darstellung der Leber wird ebenfalls als eine sehr valide und darüber hinaus nicht-invasive Methode zur Beurteilung der Lebermorphologie herangezogen (46). Allerdings ist diese Methode mit einem erheblichen finanziellen Aufwand verbunden und daher auch nicht in einer breiten klinischen Verwendung. Sonographisch zeigt sich eine echoreich homogen verdichtete Leber mit einem deutlichen Impedanzsprung zwischen dem echoreichen Lebergewebe und der echoärmeren Niere (47). Eine Quantifizierung der Fibrose ist jedoch mit einer herkömmlichen Sonographie nicht möglich. Neue diagnostische Methoden können hier weitere Informationen zur Beschaffenheit der Lebertextur liefern. Eine zunehmende Fibrosierung der Leber geht mit einer Versteifung des Gewebes einher, welche mithilfe einer Zunahme in der Leitung einer Schallwelle im Lebergewebe gemessen werden kann. Die auch als Elastographie der Leber bezeichnete Methode kann zusätzliche Informationen zum Grad der Fibrosierung des Lebergewebes liefern (48, 49).

Die klassischen Leberenzyme (gGT, GOT, GPT) sind allein wenig aussagekräftig und können selbst bei einer fortgeschrittenen Leberverfettung noch unauffällig sein (50). Verschiedene nicht-invasive Scores zur Abschätzung einer Leberverfettung und Fibrose basieren auf klinischen Messgrößen in Verbindung mit klassischen Laborparametern. So erfasst beispielsweise der NAFLD Fibrosis Score (NAFLD FS) Alter, BMI, Glukosestoffwechsel, Albumin, Thrombozytenzahl, GOT und GPT zur Charakterisierung einer NAFLD (51).

NAFLD FS = -1,675 + (0,037 * Alter[Jahre]) + (0,094 * BMI [kg/m²]) + (1,13 * IFG [ja=1, nein=0]) + (0,99 * GOT/GPT) - (0,013 * Thrombozyten [x 10⁹/L]) - (0,66 * Albumin [g/dl])

Im Fatty Liver Index (FLI) werden Triglyzeride, BMI, gGT und der Hüftumfang zur Klassifizierung der NAFLD herangezogen (52).

$$FLI = \frac{(e^{0,953 \cdot \log_e(\text{Triglyzeride}) + 0,139 \cdot \text{BMI} + 0,718 \cdot \log_e(\text{gGT}) + 0,053 \cdot \text{Hüftumfang} - 15,745})}{(1 + e^{0,953 \cdot \log_e(\text{Triglyzeride}) + 0,139 \cdot \text{BMI} + 0,718 \cdot \log_e(\text{gGT}) + 0,053 \cdot \text{Hüftumfang} - 15,745})} \cdot 100$$

Die Bedeutung neuer Marker in der Diagnostik einer Steatosis hepatis wie Zytokeratin 18 (CK-18), Hyaluronsäure, Prokollagen III,

N-Terminal Propeptid (PIIINP) oder Gewebshemmer Metalloproteinase-1 (TIMP-1) ist derzeit Gegenstand verschiedener Forschungsvorhaben. Übergewicht, Adipositas, metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen haben sich mit zu den wesentlichsten gesundheitspolitischen und medizinischen Herausforderungen entwickelt. Eine konsequente und frühzeitige Erkennung und gezielte Intervention auf der Ebene der pathophysiologischen Ursachen metabolischer und vaskulärer Komplikationen ist eine der großen medizinischen Herausforderungen unserer Zeit. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse in den komplexen Zusammenhängen zwischen Adipositas, Leberverfettung, Insulinresistenz, Inflammation, metabolischem Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2 und der Entwicklung mikro- und makrovaskulärer Komplikationen eröffnen neue Ansätze in der Therapie kardiometabolischer Erkrankungen. Bei Patienten mit metabolischen Störungen im Rahmen einer Adipositas, einer Insulinresistenz oder eines manifesten Diabetes mellitus werden unsere therapeutischen Entscheidungen zunehmend an vaskulären Endpunkten ausgerichtet. Eine frühzeitige, gezielte Intervention auf der Basis der für die Komplikationen kausalen Pathomechanismen erscheint dabei am vielversprechendsten. Das individuelle Risikoprofil eines Patienten mit dem Vorliegen eines Übergewichts, einer Leberverfettung, einer Insulinresistenz, einer Fettstoffwechselstörung, einer Hypertonie und möglicherweise mit einem gestörten Glukosestoffwechsel kann zunehmend als Leitschiene für eine gezielte Intervention dienen. Zahlreiche allgemeine und/oder pharmakologische Interventionen müssen entsprechend abgewogen werden. Maßnahmen zur gesünderen Ernährung und zu einer vermehrten körperlichen Aktivität sollten dabei immer im Mittelpunkt des Therapieplans stehen. Für Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 wurden in den vergangenen Jahren neue Medikamente in die Therapie eingeführt, die nicht nur glukosenkende Wirkungen aufweisen, sondern darüber hinaus auch zu einer Gewichtsreduktion und einer Modifikation des kardiometabolischen Risikos beitragen können. Mit einigen dieser Medikamente konnte zwischenzeitlich auch eine Reduktion kardiovaskulärer und renaler Endpunkte eindrucksvoll untermauert werden (53–57).

Weitere therapeutische Optionen insbesondere bei deutlichem Übergewicht oder dem Vorliegen einer malignen Adipositas sind durch moderne Verfahren der bariatrischen Chirurgie gegeben. In den vergangenen Jahren haben sich verschiedene Methoden wie der Magenbypass (Roux-en-Y), die biliopankreatische Diversion oder auch die Magenteilresektionen zunehmend in der Therapie der malignen Adipositas oder bei besonderen Risikopatienten etabliert. Insbesondere bei entsprechender Nachsorge können mit diesen chirurgischen Optionen sehr überzeugende medizinische Ergebnisse erzielt werden. Neben einer effektiven Gewichtsreduktion zeigen sich häufig eine Verbesserung der Insulinsensitivität, der Glukosehomöostase, des Fettstoffwechsels und eine Optimierung der Blutdruckwerte. Ein Rückgang der Verfettung und der Fibrosierung des Lebergewebes (NASH) konnte nach bariatrischen Eingriffen bei 85 % der Patienten dokumentiert werden (58, 59). Erste Langzeitbeobachtungen deuten auf eine Reduktion der Mortalität (60) und kardiovaskulärer Ereignisse (61) bei Patienten nach einem bariatrischen Eingriff hin. Neben der Gewichtsreduktion werden dabei zahlreiche andere Effekte wie eine Modulation des Inkretinmusters (GLP-1, PYY, Oxyntomodulin, Ghrelin), eine verminderte Freisetzung von Inflammationsmediatoren (IL-1, IL-8, CRP, TNF- α), Veränderungen im Profil der Hepatokine und Adipokine, eine Steigerung der Insulinsensitivität, aber auch eine Veränderung des Darmmikrobioms als potenzielle Mechanismen nach einem bariatrischen Eingriff diskutiert.

Neue pharmakologische Ansätze wie die Entwicklung von dualen (GLP-1 + Glukagon-Agonisten) oder Triple-Agonisten (GLP-1 + Glukagon- + GIP-Agonisten) können möglicherweise eine deutlich potentere pharmakologische Option bei Übergewicht darstellen. Andere Substanzen wie Ghrelin-Antagonisten, PYY- oder NPY-Agonisten, Serotonin-Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Hemmer, usw. könnten in Zukunft unsere Optionen in der Therapie einer Adipositas erweitern (62).

Literatur

- Haidar YM, Cosman BC. Obesity epidemiology. *Clin Colon Rectal Surg* 2011 24: 205-210.
- Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world – a growing challenge. *N Engl J Med* 2007 356: 213-215.
- Bass R, Eneli I. Severe childhood obesity: an under-recognised and growing health problem. *Postgrad Med J* 2015 91: 639-645.
- Dehghan M, Akhtar-Danesh N, Merchant AT. Childhood obesity, prevalence and prevention. *Nutr J* 2005 4: 24.
- Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science* 1998 280: 1371-1374.
- Acerini CL, Patton CM, Savage MO, Kemell A, Westphal O, Dunger DB, Moller N, Orskov H, Martina V, Bruno G, Tagliabue M, Maccario M, Bertaina S, Zumpano E, Arvat E, Ghigo E, Camanni F. Randomised placebo-controlled trial of human recombinant insulin-like growth factor I plus intensive insulin therapy in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997 350: 1199-1204.
- Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003 138: 24-32.
- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009 373: 1083-1096.
- Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The „metabolically-obese,“ normal-weight individual. *Am J Clin Nutr* 1981 34: 1617-1621.
- Snijder MB, Visser M, Dekker JM, Goodpaster BH, Harris TB, Kritchevsky SB, De Rekeneire N, Kanaya AM, Newman AB, Tylavsky FA, Seidell JC. Low subcutaneous thigh fat is a risk factor for unfavourable glucose and lipid levels, independently of high abdominal fat. The Health ABC Study. *Diabetologia* 2005 48: 301-308.
- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000 21: 697-738.
- Jo J, Gavrilova O, Pack S, Jou W, Mullen S, Sumner AE, Cushman SW, Periwai V. Hypertrophy and/or Hyperplasia: Dynamics of Adipose Tissue Growth. *PLoS Comput Biol* 2009 5: e1000324.
- Kosmas CE, Silverio D, Tsimidou C, Salcedo MD, Montan PD, Guzman E. The Impact of Insulin Resistance and Chronic Kidney Disease on Inflammation and Cardiovascular Disease. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2018 11: 1179551418792257.
- Thomas D, Apovian C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism* 2017 72: 120-143.
- Yoo HJ, Choi KM. Hepatokines as a Link between Obesity and Cardiovascular Diseases. *Diabetes Metab J* 2015 39: 10-15.
- Escribano O, Beneit N, Rubio-Longas C, Lopez-Pastor AR, Gomez-Hernandez A. The Role of Insulin Receptor Isoforms in Diabetes and Its Metabolic and Vascular Complications. *J Diabetes Res* 2017 2017: 1403206.
- Forst T, Hohberg C, Pflutzner A. Cardiovascular effects of disturbed insulin activity in metabolic syndrome and in type 2 diabetic patients. *Horm. Metab Res* 2009 41: 123-131.
- Forst T, Heise T, Plum-Morschel L. Pharmacological Intervention in Type 2 Diabetes Mellitus – A Pathophysiologically Reasoned Approach? *Curr Diabetes Rev* 2016 12: 429-439.
- Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006 444: 840-846.
- Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 1990 113: 909-915.
- Kahn SE, Prigeon RL, Mcculloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, Neifing JL, Ward WK, Beard JC, Palmer JP, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993 42: 1663-1672.
- Forst T, Pflutzner A, Lubben G, Weber M, Marx N, Karagiannis E, Koehler C, Baurecht W, Hohberg C, Hanefeld M. Effect of simvastatin and/or pioglitazone on insulin resistance, insulin secretion, adiponectin, and proinsulin levels in nondiabetic patients at cardiovascular risk – the PIOSTAT Study. *Metabolism* 2007 56: 491-496.
- Yudkin JS, Denver AE, Mohamed-Ali V, Ramaia KL, Nagi DK, Goubet S, Mclarty DG, Swai A. The relationship of concentrations of insulin and proinsulin-like molecules with coronary heart disease prevalence and incidence. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1997 20: 1093-1100.
- Yudkin JS, May M, Elwood P, Yarnell JW, Greenwood R, Davey SG. Concentrations of proinsulin like molecules predict coronary heart disease risk independently of insulin: prospective data from the Caerphilly Study. *Diabetologia* 2002 45: 327-336.
- Jia EZ, Yang ZJ, Zhu TB, Wang LS, Chen B, Cao KJ, Huang J, Ma WZ. Proinsulin Is an Independent Predictor of the Angiographical Characteristics of Coronary Atherosclerosis. *Cardiology* 2007 110: 106-111.
- Grimble RF. Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002 5: 551-559.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003 112: 1821-1830.
- Chen L, Chen R, Wang H, Liang F. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *Int J Endocrinol* 2015 2015: 508409.
- Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol* 2012 165: 622-632.
- Cesari M, Pahor M, Incalzi RA. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. *Cardiovasc Ther* 2010 28: e72-91.
- Niu J, Kolattukudy PE. Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci (Lond)* 2009 117: 95-109.
- Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, Cowley MA. Leptin resistance and obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2006 14 Suppl 5: 254s-258s.
- Lam KS, Xu A. Adiponectin: protection of the endothelium. *Curr. Diab. Rep* 2005 5: 254-259.
- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, Uchida S, Ito Y, Takakuwa K, Matsui J, Takata M, Eto K, Terauchi Y, Komada K, Tsunoda M, Murakami K, Ohnishi Y, Naitoh T, Yamamura K, Ueyama Y, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003 278: 2461-2468.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2000 20: 1595-1599.
- Kloting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schon MR, Kern M, Stumvoll M, Bluher M. Insulin-sensitive obesity. *Am. J. Physiol Endocrinol. Metab* 2010 299: E506-E515.
- Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003 46: 459-469.
- Targher G, Byrne CD. Clinical Review: Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 98: 483-495.
- Dharmalingam M, Yamasandhi PG. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2018 22: 421-428.
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 26: 968-976.
- Tiehuis AM, Van Der Graaf Y, Mali WP, Vincken K, Muller M, Geerlings MI. Metabolic syndrome, prediabetes, and brain abnormalities on mri in patients with manifest arterial disease: the SMART-MR study. *Diabetes Care* 2014 37: 2515-2521.
- Targher G, Bertolini L, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Lippi G, Arcaro G. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007 30: 2119-2121.
- Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology* 2004 39: 273-278.
- Kemmer N, Neff GW, Franco E, Osman-Mohammed H, Leone J, Parkinson E, Cece E, Alsina A. Nonalcoholic fatty liver disease epidemic and its implications for liver transplantation. *Transplantation* 2013 96: 860-862.
- Brunt EM, Tiniaki DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010 16: 5286-5296.
- Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol* 2009 51: 433-445.
- Dasarathy S, Dasarathy J, Khyami A, Joseph R, Lopez R, Mccullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol* 2009 51: 1061-1067.
- Siddiqui MS, Vuppalanchi R, Van Natta ML, Hallinan E, Kowdley KV, Abdelmalek M, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Dasarathy S, Brandman D, Doo E, Tonascia JA, Kleiner DE, Chalasani N, Sanyal AJ. Vibration-controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018.
- Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, Hallinan E, Brandman D, Kowdley K, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Dasarathy S, Abdelmalek M, Doo E, Tonascia JA, Kleiner DE, Sanyal AJ, Chalasani N. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2018 67: 134-144.
- Kotronen A, Juurinen L, Hakkarainen A, Westerbacka J, Corner A, Bergholm R, Yki-Jarvinen H. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008 31: 165-169.
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell KW, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Thorneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007 45: 846-854.
- Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli C. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006 6: 33.
- Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, Tornøe K, Zinman B, Buse JB. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017 377: 839-848.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingway I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 375: 1834-1844.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 375: 311-322.
- Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017 377: 2099.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015 373: 2117-2128.
- Bower G, Toma T, Harling L, Jiao LR, Efthimiou E, Darzi A, Athanasiou T, Ashrafian H. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obes Surg* 2015 25: 2280-2289.
- Clark JM, Alkhuraishi AR, Solfa SF, Ali P, Diehl AM, Magnuson TH. Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res* 2005 13: 1180-1186.
- Telem DA, Talamini M, Shroyer AL, Yang J, Altieri M, Zhang Q, Gracia G, Pryor AD. Long-term mortality rates (>8-year) improve as compared to the general and obese population following bariatric surgery. *Surg Endosc* 2015 29: 529-536.
- Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson SG, Keavney BD, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014 173: 20-28.
- Martin KA, Mani MV, Mani A. New targets to treat obesity and the metabolic syndrome. *Eur J Pharmacol* 2015 763: 64-74.

Impressum | **Zertifiziert durch:** Landesärztekammer Rheinland-Pfalz · **Autor:** Professor Dr. Thomas Forst, CRS Clinical Research Services Andernach GmbH · Beigelegt in Medical Tribune · **Verlag:** Medical Tribune Verlagsgesellschaft mbH · **Anschrift:** Unter den Eichen 5, 65195 Wiesbaden, Telefon: 0611 9746-0, Telefax Redaktion: 0611 9746 480-303, E-Mail: kontakt@medical-tribune.de, www.medical-tribune.de · **Verantwortlich:** Jochen Schlabing

Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie jeweils nur eine Antwort an.

1. Nach Schätzungen der WHO liegt die Zahl übergewichtiger Menschen derzeit bei

- a. mehr als hunderttausend
- b. mehr als fünfhunderttausend
- c. mehr als eine Million
- d. mehr als fünf Millionen
- e. mehr als eine Milliarde

2. Zur Einschätzung des Körpergewichtes wird häufig der Body-Mass-Index (BMI) verwendet. Eine Adipositas besteht bei einem BMI

- a. größer als 4,9
- b. größer als 9,9
- c. größer als 20,0
- d. größer als 30,0
- e. größer als 40,0

3. Eine Insulinresistenz

- a. kommt nur in Verbindung mit einem BMI über 40 vor
- b. kann bei Typ-1-Diabetikern nicht vorkommen
- c. erhöht das kardiovaskuläre Risiko
- d. bedingt eine Polyurie
- e. führt zum Gewichtsverlust

4. Eine Abschätzung einer Insulinresistenz kann erfolgen mittels folgender Messung

- a. Körpergröße
- b. Urinausscheidung
- c. Körpertemperatur
- d. Hüftumfang
- e. Schuhgröße

5. Der HOMAIR-Index dient zur

- a. Abschätzung der renalen Funktion
- b. Abschätzung einer Insulinresistenz
- c. Abschätzung der hepatischen Funktion
- d. Abschätzung des Kalorienbedarfs
- e. Abschätzung des Flüssigkeitsbedarfs

6. Die Inzidenz einer Leberverfettung

- a. liegt bei Übergewichtigen und Typ-2-Diabetikern bei bis zu 70 %
- b. liegt in der Allgemeinbevölkerung bei ca. 80 %
- c. liegt bei Übergewichtigen und Typ-2-Diabetikern unter 30 %
- d. ist bei schlanken Menschen größer als bei Übergewichtigen
- e. ist bei Frauen häufiger als bei Männern

7. Welche Aussage ist falsch?

Die Insulinresistenz zeigt eine Assoziation zu

- a. kardiovaskulären Erkrankungen
- b. einem Übergewicht
- c. Hypoglykämien
- d. einer Hypercholesterinämie
- e. einer Hypertonie

8. Welche Aussage ist falsch?

Aus dem viszeralen Fettgewebe werden freigesetzt:

- a. Endorphine
- b. Adipokine
- c. Zytokine
- d. Inflammationsmediatoren
- e. Freie Fettsäuren

9. Welche Aussage ist falsch?

Eine Leberverfettung erhöht das Risiko für

- a. eine Leberfibrose
- b. eine Hepatitis B
- c. eine Insulinresistenz
- d. eine Leberzirrhose
- e. hepatozelluläre Karzinome

10. Welche Aussage ist falsch?

Nach einer Magenbypassoperation bei adipösen Patienten kann häufig eine Reihe vorteilhafter klinischer Effekte beobachtet werden wie beispielsweise:

- a. ein Anstieg der Herzfrequenz
- b. eine Gewichtsreduktion
- c. ein Anstieg des GLP-1
- d. eine Verbesserung des Lipidprofils
- e. eine verbesserte Glukosekontrolle

