

Berg A, König D

Aspekte zur Prävention und Therapie von Fettstoffwechselstörungen unter besonderer Berücksichtigung des metabolischen Syndroms

Aspects of Prevention and Therapy of Lipid Metabolism Disorders especially in Considering the Metabolic Syndrome

Abteilung Rehabilitative und Präventive Sportmedizin, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Freiburg i. Br.

Zusammenfassung

Das metabolische Syndrom ist mit einer typischen atherogenen Fettstoffwechselstörung assoziiert. Diese Dyslipoproteinämie ist gekennzeichnet durch eine Hypertriglyceridämie, erhöhtes VLDL („Very Low Density Lipoprotein“)- und erniedrigtes HDL („High Density Lipoprotein“)-Cholesterin sowie erhöhte „small dense“ LDL (Low Density Lipoprotein)-Subfraktionen. Die Bedeutung und Wirksamkeit körperlicher Aktivität in der Prävention und Therapie des metabolischen Syndroms und der assoziierten Dyslipoproteinämie sind gut belegt. Sie umfassen vor allem eine Absenkung der Triglyceride bei gleichzeitiger Anhebung des HDL-Cholesterins sowie eine Reduktion der atherogenen small dense LDL-Partikel. Die therapeutische Wirkung der regelmäßigen, körperlichen Aktivität bei dieser Form der sekundären Dyslipoproteinämie kann am ehesten über ihren Einfluss auf die Körperkomposition und die metabolische Komposition der Fettzellen, d.h. der Verminderung des Körperfettanteils und der Fettzellgröße mit Erhöhung der Muskelmasse, sowie die sportinduzierte Aktivitätsänderung spezifischer Enzyme und Transferproteine des Lipoproteinstoffwechsels, erklärt werden. Zur Erzielung entsprechender Effekte ist eine Steigerung des Energieumsatzes um ca. 1 000-1 200 kcal/Woche sowie das Erreichen eines Energieumsatzes durch regelmäßige körperliche Freizeitaktivität von ca. 2 500 (>2 000) kcal/Woche notwendig.

Schlüsselwörter: Training, Lipoproteine, metabolisches Syndrom, Dyslipoproteinämie

Einleitung

Regelmäßige körperliche Aktivität und Fitness sind entscheidende Faktoren, die Gesundheit und Wohlbefinden beeinflussen. Gerade in Zusammenhang mit therapeutischen Interventionen bei Fettstoffwechselstörungen ist der positive Einfluss eines aktiven Lebensstils und einer erhöhten körperlichen Fitness physiologisch gesichert und epidemiologisch gut belegt (50, 87).

In der Bevölkerung westlicher Industrienationen überwiegt bei den Fettstoffwechselstörungen die sekundäre Dyslipoproteinämie im Rahmen des metabolischen Syndroms. Sie ist typischerweise gekennzeichnet durch Hy-

Summary

The metabolic syndrome is associated with a typical atherogenic dyslipoproteinemia. This dyslipoproteinemia is characterized by hypertriglyceridemia, increased VLDL and decreased HDL cholesterol concentrations as well as elevated concentrations of small dense LDL particle subfractions. A large number of investigations has proven that physical activity is effective in the treatment and prevention of the metabolic syndrome and the associated dyslipoproteinemia.

Increased physical activity has been shown to be associated with higher HDL cholesterol and lower triglycerides as well as a reduction of small dense LDL cholesterol. This effect can be explained by a reduction in body fat, improvement of the metabolic function of the adipocyte, increased fatty acid turnover in muscular fuel metabolism and a specific alteration of enzymes and transfer proteins of lipoprotein metabolism.

Key words: exercise, lipoproteins, metabolic syndrome, dyslipoproteinemia, adiposity

pertriglyceridämie, erhöhtes VLDL- und erniedrigtes HDL-Cholesterin sowie eine Erhöhung der „small dense LDL-Subfraktionen“ (36).

Das metabolische Syndrom als typische Wohlstandserkrankung der westlichen Welt hat in den letzten 30 Jahren dramatisch zugenommen. Die alterskorrigierte Prävalenz in den USA wird derzeit auf über 20 %, bei den 60-70-jährigen sogar auf über 40 % geschätzt (5). Auch in Deutschland ist für das metabolische Syndrom von einem Anteil von 15-20 % in der erwachsenen Bevölkerung auszugehen. In Abhängigkeit von Alter, Rasse (weiß<farbig<spanischer Abstammung) und Geschlecht (Frauen<Männer) ist die Adipositas als wesentlicher pathoge-

netisch relevanter Faktor in 20-40 % mit dem metabolischen Syndrom assoziiert. Diese Zahlen verdeutlichen jedoch ebenfalls, dass adipöse Personen nicht zwangsläufig eine metabolische Risikokonstellation aufweisen müssen; daher sind zur Diagnosestellung „metabolisches Syndrom“ mindestens 3 der 5 Diagnosekriterien entsprechend der ATP-III-Richtlinien notwendig (Tab. 1; 3).

Tabelle 1: Diagnosekriterien des metabolischen Syndroms

Risikofaktor	Grenzwert
I. Abdominelle Adipositas (Bauchumfang)	
Männer	>102 cm
Frauen	>88 cm
II. Triglyceride	>150 mg/dl
III. HDL-Cholesterin	
Männer	<40 mg/dl
Frauen	<50 mg/dl
IV. Blutdruck	>130/85 mm Hg
V. Nüchternblutglukose im Plasma	>110 mg/dl

Bei einer Untersuchung von annähernd 17 000 Personen (NHANES III) war im Vergleich zu Normalgewichtigen (BMI 18,5-24,9kg/m²) bei Vorliegen einer Adipositas Grad I (BMI 30-34,9kg/m²) die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ II verfünffacht, der Hypertonie mehr als verdoppelt und der Dyslipoproteinämie um mehr als 30 % erhöht (66).

Die Bedeutung und Wirksamkeit körperlicher Aktivität in der Prävention und Therapie von Adipositas und metabolischem Syndrom ist heute hervorragend belegt. Hinsichtlich der Dyslipoproteinämie ist vor allem die Anhebung des HDL-Cholesterins sowie die Senkung der Triglyceride durch körperliche Mehraktivität aufgrund vieler kontrollierter Studien gesichert (47, 57). In Abhängigkeit von Design und Ausprägung der Dyslipoproteinämie können im Rahmen körperlicher Interventionsprogramme Anstiege beim HDL zwischen 4 % und 29 % sowie eine Reduktion der TG-Spiegel zwischen 4 % und 37 % verzeichnet werden (4). Obwohl eine Verbesserung der TG- und HDL-Spiegel durch körperliche Aktivität nicht zwangsläufig an eine Reduktion des Body-Mass-Index (BMI) gekoppelt ist, scheint es dennoch naheliegend, dass Adipöse mit metabolischem Syndrom im Rahmen einer sportinduzierten Gewichtsreduktion besonders profitieren (47).

Die positive Beeinflussung des Lipoproteinstoffwechsels durch regelmäßiges Training beruht vor allem auf der veränderten Aktivität von Lipasen und Lipidtransferproteinen mit stoffwechselrelevanter Wirkung auf den Lipoprotein-Turnover im Organismus sowie auf einer Reduktion der Fettdepots durch, Optimierung der Lipolyse mit vermehrter Nutzung der freien Fettsäuren in der beanspruchten Muskulatur.

Darüber hinaus führt regelmäßige körperliche Aktivität zu einer günstigen Beeinflussung des Verhältnisses von Muskel- zu Fettmasse. Hierdurch wird auch die Funktionskapazität dieser biologischen Systeme und das physiologische Gleichgewicht von pro- und antiatherogenen sowie entzündungsfördernden und -hemmenden Faktoren verändert. Die Muskelmasse ist über stoffwechselanabole und -katabole Faktoren regulierend involviert und stellt eine entscheidende Schnittstelle im zellulären bioenergetischen System dar. Störungen im bioenergetischen System und die alters- und inaktivitätsinduzierte Sarkopenie (Muskelabbau) bedingen sich gegenseitig und können als ätiologische Basis für eine Vielzahl von chronischen Erkrankungen gesehen werden (Abb. 1; 30, 55, 60, 77, 80).

Die folgende Übersicht will ein aktuelles Statement zur Thematik „Bewegung, Fettstoffwechsel und metabolisches Syndrom“ geben, dabei auf physiologische und gesundheitspolitische Hintergründe eingehen und aktuelle Ergebnisse von epidemiologischen und interventionellen Studien berücksichtigen.

Sportmedizinisch-physiologischer Hintergrund

Eine der wichtigsten Grundlagen zur aktivitätsinduzierten Verbesserung des Lipoproteinprofils ist die Steigerung des Energieumsatzes. Durch regelmäßige körperliche Freizeitaktivität wird ein Energieumsatz von ca. 2 500 (>2 000) kcal/Woche, besser ca. 3 500 kcal/Woche, erreicht. Hierfür ist im Optimalfall eine gezielte körperliche Aktivität wie etwa ein regelmäßiges, moderates Trainingsprogramm an mindestens 3-4 Tagen/Woche über eine Dauer von 30-40 Minuten mit einem Energieumsatz von ca. 300 kcal pro Trainingseinheit erforderlich.

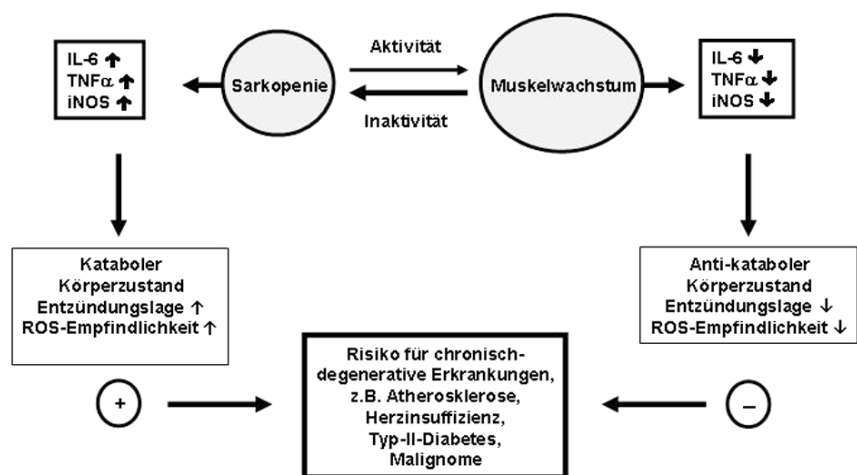


Abbildung 1: Bedeutung der Muskelzelle bzw. der Erhalt der Muskelmasse für das Risiko für chronisch degenerative Erkrankungen. Interleukin (IL); Tumor necrosis facto (TNF); Inducible nitric oxide synthase (iNOS); Reactive Oxygen Species (ROS)

Die positive Beeinflussung des Lipoproteinstoffwechsels bei metabolischem Syndrom nach Erreichen dieses Energieumsatzes beruht vor allem auf zwei entscheidenden Komponenten:

1. Reduktion der Fettspeicher und Optimierung der Lipolyse

In der Pathogenese der Dyslipoproteinämie bei metabolischem Syndrom spielen verschiedene Faktoren eine Rolle: Durch eine verstärkte hepatische Fettsäure-, Triglycerid- und VLDL-ApoB-Synthese werden deutlich mehr triglyceridreiche Lipoproteine sezerniert (16, 35, 76). Ursächlich hierfür ist einerseits eine Aktivitätssteigerung lipogener Enzyme (Fettsäuresynthetase, Glycerol-3-Phosphat-Acyltransferase, Acetyl-CoA Carboxylase etc.) durch

- Hyperinsulinismus,
- „Up“-Regulation von Transkriptionsfaktoren der Lipogenese („Sterol Regulatory Element Binding Protein“ = SREBP-1c)
- „Down“-Regulation von Transkriptionsfaktoren der Fettoxidation („Peroxisome Proliferator Activator Receptor“ = PPAR-alpha).

Andererseits führen die beim metabolischen Syndrom verringerte Aktivität der peripheren Lipoproteinlipase, sowie die hypertrophierten entdifferenzierten Adipozyten im abdominalen Fettgewebe zur Akkumulation triglyceridreicher Lipoproteine (72).

Die Differenzierungskapazität, vor allem des abdominalen

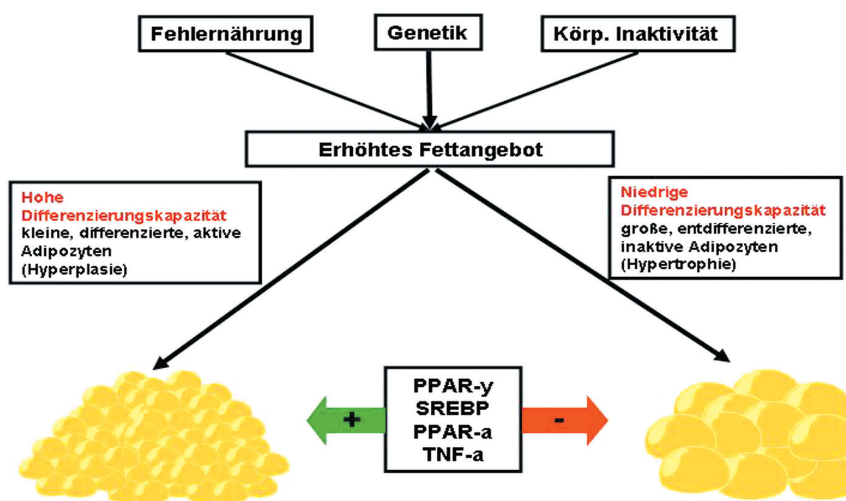


Abbildung 2: Differenzierung der Adipozyten als wichtige pathophysiologische Komponente in der Entstehung des metabolischen Syndroms. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR), Sterol regulatory element binding protein (SREBP), Tumor necrosis factor (TNF)

len Fettgewebes, ist von zentraler Bedeutung für die Pathogenese des metabolischen Syndroms und der assoziierten Dyslipoproteinämie (71, 84). Während der Adipozyt von metabolisch Gesunden zeitlebens eine hohe Proliferations- und Differenzierungskapazität aufweist, ist diese bei Patienten mit metabolischem Syndrom gestört. In der Folge vergrößern sich die Adipozyten zusehends, dekomensieren und verlieren ihre metabolische und regulatorische Kompetenz (71). Das Unvermögen, weitere Fettsäuren in den Adipozyten speichern zu können, führt zu einer vermehrten Aufnahme von Fettsäuren in extra-adipozytären Organen, vor allem in Muskel, Leber und Pankreas (71, 84). Entsprechend der aktu-

ellen Studienlage ist diese extra-adipozytäre Fettspeicherung hauptverantwortlich für die Insulinresistenz als ein wesentlicher Pathomechanismus in der Entstehung des metabolischen Syndroms (Abb. 2; 71).

Es ist daher nachvollziehbar, dass eine gezielte Reduktion der Fettmasse z.B. durch Lebensstilintervention über körperliche Aktivität, pathophysiologisch bedeutsame Regelkreise günstig beeinflusst. Vor allem die metabolische Kapazität des Adipozyten wird verbessert, da die „Fettüberladung“ der einzelnen Fettzelle reduziert und hierdurch die physiologische Stoffwechselfunktion des Adipozyten zumindestens teilweise wieder hergestellt wird (33, 45, 68). Die zentrale Rolle der Fettspeicherkapazität des Adipozyten in der Pathophysiologie des metabolischen Syndroms wird durch das Modell der lipatropen Maus und dem Therapieprinzip der Thiazolidindione untermauert. Mäuse mit einer Atrophie des Fettgewebes weisen eine extreme Hypertriglyceridämie und Insulinresistenz auf. Wird diesen Mäusen subkutan Fettgewebe transplantiert, so können sowohl Dyslipoproteinämie als auch Insulinresistenz weitgehend behoben werden (31). Dies beruht darauf, dass die zirkulierenden Fettsäuren nun in den Adipozyten als „primäres Zielorgan“ gespeichert werden können und nicht mehr in den extra-adipozytären Organen wie Muskulatur oder Pankreas akkumulieren.

Das therapeutische Prinzip der Thiazolidindione beruht vor allem auf einer Steigerung der Differenzierungsfähigkeit der Adipozyten über eine Aktivierung des Transkriptionsfaktors PPAR-gamma. Die Zunahme der Differenzierungsfähigkeit des Fettgewebes führt zu einer Verminderung von Insulinresistenz und Dyslipoproteinämie, jedoch auch zu einer Zunahme des adipozytären Fettgehaltes bei gleichzeitiger Abnahme des extra-adipozytären Fettanteils in Leber, Muskulatur oder Pankreas (56).

Die fehlende Differenzierungsfähigkeit der Fettzellen ist auch in hohem Maße für die Freisetzung von proinflammatorischen Cytokinen sowie verschiedenen adipozytären Differenzierungsfaktoren wie TNF-alpha („Tumor Necrosis Factor Alpha“), Interleukin-6, Leptin, Adiponectin oder Resistin verantwortlich (Abb. 3). Es ist mittlerweile gesichert, dass das Fettgewebe alle Eigenschaften einer endokrinen Drüse besitzt und der Adipozyt Peptidhormone wie die oben genannten Zytokine bilden und sezernieren kann (sog. Adipozytokine oder Adipokine) (22, 70). Dabei wird angenommen, dass Adipozytokine dem Organismus das Ausmaß der Fettdepots „übermitteln“, wie (z.B. Leptin; 19), als lokale Adipostate (Schutz vor weiterer Überladung und drohender Apoptose) wirken (z.B. TNF-alpha; 64), zur Erhöhung der Insulinsensitivität durch Verbesserung der insulininduzierten Signaltransduktion beitragen (z.B. Adiponectin; 14) oder die Fettsäureoxidation

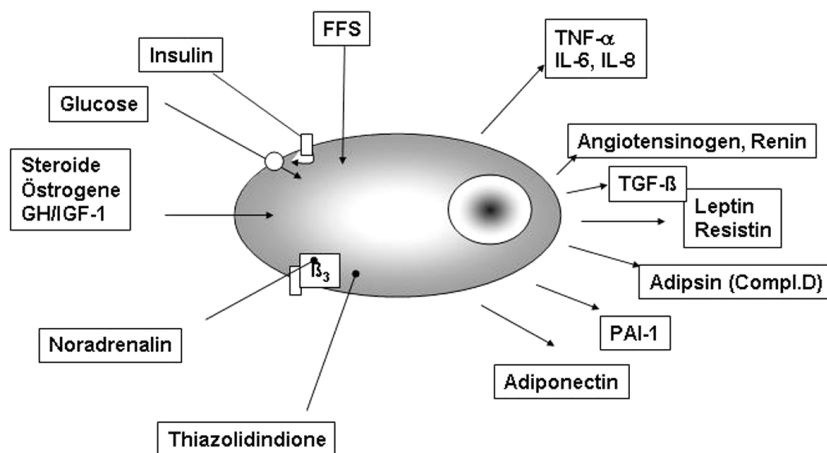


Abbildung 3: Der Adipozyt als endokrines Organ. II: Interleukin; FFS: freie Fettsäuren; GH: Wachstumshormon (growth hormone); IGF-1: Insulin-like growth factor; TNF: Tumor necrosis factor; TGF: Transforming growth factor; PAI: Plasminogen activator inhibitor

verbessern (z.B. Leptin, Adiponectin; 10). Ihre Bedeutung für die Pathophysiologie des metabolischen Syndroms ist letztendlich noch nicht geklärt. Vor allem Leptin wird häufig ein bedeutender Einfluss auf die Stoffwechselregulation bei metabolischem Syndrom zugesprochen (67, 90). Demgegenüber konnten Studien an Personen mit vergleichbarer Fettmasse, jedoch unterschiedlicher Fettverteilung und metabolischer Risikoausprägung, keinen Unterschied in den Leptinspiegeln nachweisen, so dass die ursächliche Bedeutung von Leptin für die Entstehung des metabolischen Syndroms und der assoziierten Dyslipoproteinämie bei Menschen nicht gesichert ist (19, 26).

Weitgehend unbestritten ist jedoch, dass die Adipozytokine zu einer lokalen bzw. systemischen Entzündungsreaktion wesentlich beitragen, die als wichtiger Risiko- bzw. Begleitfaktor bei atherosklerotischen Gefäßerkrankungen anerkannt ist (7, 73). Zusammenfassend ist festzuhalten, dass hinsichtlich der Dyslipoproteinämie sowie der Gesamtstoffwechsellaage bei metabolischem Syndrom eine Reduktion der Fettmasse zu einer Verbesserung der metabolischen Kompetenz der Adipozyten, vor allem im abdominalen Bereich, führt (29). Hierdurch wird die periphere Triglycerid-Clearance verbessert, die Triglyceridspiegel gesenkt und die extraadipozytäre Fettspeicherung vermindert (45). Die hierdurch induzierte Verringerung der Insulinresistenz vermindert die Hyperinsulinämie, wodurch die hepatische de novo Lipogenese und Triglyceridsynthese reduziert wird (59). Des Weiteren wird die begleitende proatherogene Entzündungslage durch Verringerung der Adipozytokinfreisetzung positiv beeinflusst. Regelmäßige körperliche Aktivität verbessert daher nicht nur die Dyslipoproteinämie im Rahmen des metabolischen Syndroms, sondern die gesamte pro-atherogene Risikokonstellation.

Zweifelsfrei führt auch eine Fettreduktion im Rahmen einer diätetischen Kalorienrestriktion zu ähnlichen Resultaten. Es ist jedoch festzuhalten, dass der sportinduzierte Kalorienmehrverbrauch den Erhalt bzw. Aufbau der Muskelmasse fördert sowie zusätzliche metabolische Effekte, wie eine vermehrte GLUT-4-Translokation an die Muskelmembran und

eine Verbesserung der intramuskulären Lipolyse bzw. Fettutilisation, induziert (48, 54, 61). Von physiologischer Bedeutung sind zudem aktuelle, experimentelle Ergebnisse zur Muskelatrophie (Sarkopenie), die auf die Möglichkeit einer positiven Beeinflussung von katabolen Regulationsfaktoren wie Interleukin-6, TNF-alpha oder PPAR's auf zellulärer Ebene durch körperliche Aktivität hinweisen (34, 58).

2. Veränderung der Aktivität von Lipasen und Lipidtransferproteinen mit stoffwechselrelevanter Wirkung auf den Lipoprotein-Turnover im Organismus

Bei den Lipasen und Lipid-Transferproteinen umfasst die sportinduzierte Aktivitätsänderung vor allem die hepatische Lipase (HL), die periphere Lipoprotein-Lipase (LPL), die Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase (LCAT) sowie das Cholesterinester-Transfer-Protein (CETP). Die Aktivität der LPL und LCAT wird durch körperliche Mehraktivität gesteigert, während die HL und das CETP gehemmt werden (9, 18, 20). Eine erhöhte Plasmaaktivität der LPL, verantwortlich für die „Delipidierung“ der zirkulierenden Lipoproteine, ist mit erniedrigten Triglyceriden und erhöhten HDL-Spiegeln, vor allem der HDL-2-Subfraktion, assoziiert. Demgegenüber ist die HL für den Katabolismus der Lipoproteine verantwortlich; eine erhöhte Aktivität der HL geht so mit einem erhöhten HDL-Umsatz und erniedrigten HDL-Spiegeln sowie der beschleunigten Konversion von IDL mit erhöhten small-dense-LDL-Partikeln einher (11, 20, 21, 32). Die LCAT katalysiert die Veresterung des Cholesterins auf der Oberfläche kleiner, dichter HDL-3 Partikel. Dies führt dazu, dass das veresterte Cholesterin in den lipophilen Kern des HDL-Partikels wandert und damit eine der wesentlichen Voraussetzungen für die kardioprotektiv günstige Konversion zu HDL-2-Partikeln und die Aufnahme von Cholesterin aus der Peripherie (Reverse-Cholesterol-Transport) gewährleistet wird. Im Gegensatz hierzu fördert das CETP den Transfer von Cholesterinestern und Triglyceriden von HDL-2-Partikeln zu proatherogenen VLDL- und LDL-Cholesterin Partikeln (Abb. 4).

Die Ergebnisse der „HERITAGE Family Study“ haben bestätigt, dass Unterschiede innerhalb der Serumlipoproteine stark von familiär-genetischen Determinanten - insbesondere von unterschiedlichen Aktivitäten der Lipoprotein-Schlüsselenzyme LPL und HL - und weniger von exogenen Faktoren abhängig waren (17, 21, 57, 69, 79). Zukünftige Studien müssen daher versuchen, das genetisch determinierte Ansprechen der Lipoproteine auf körperliche Aktivitätsprogramme weiter aufzuschlüsseln und zusätzliche Zielvariablen zur Beurteilung des Trainings- oder Therapieerfolges neben der körperlichen Fitness zu evaluieren. Dies erscheint sinnvoll, um unter dem Aspekt der Trainingstherapie ausge-

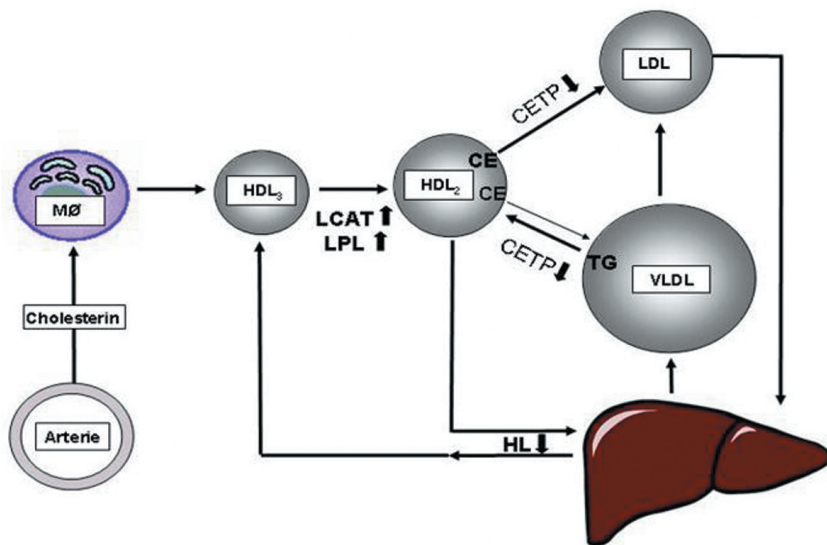


Abbildung 4: Wichtige Stoffwechselwege im Lipoproteinmetabolismus, die durch körperliche Aktivität günstig beeinflusst werden. MØ: Makrophage; LCAT: Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase; LPL: Periphere Lipoproteinlipase; HL: Hepatische Lipase; CETP: Cholesterinester-Transfer-Protein; TG: Triglyceride; CE: Cholesterinester

wählte Risikokollektive erkennen und besser beraten zu können.

3. Umsetzung der physiologischen Erkenntnisse in die Praxis der Sporttherapie

Seit jeher steht die Frage nach Intensität, Dauer und Art der körperlichen Aktivität im Zentrum medizinischer Fragestellungen. Ausschlaggebend für die therapeutische Wirkung von Sport und Bewegung ist weniger die ergometrisch testbare, muskuläre Leistungsfähigkeit per se, sondern die regelmäßige muskuläre Beanspruchung und Nutzung der Energiebereitstellung während des Zeitraums der körperlichen Belastung (53, 85).

In diesem Zusammenhang ist vor allem eine Mindestdauer von 30 min. sowie die moderate Intensität des Trainings hervorzuheben. Dies erklärt sich über die hierdurch induzierte optimale Aktivierung und Inanspruchnahme des Fettstoffwechsels und der damit assoziierten, vermehrten Oxidation von Fettsäuren in der arbeitenden Muskulatur (12, 15, 43, 74). Im Gegensatz zu aerobem Ausdauertraining hat Krafttraining in den meisten Studien zu keiner wesentlichen Beeinflussung des Lipoproteinprofils geführt (8). Auch wenn der Effekt auf den Fettstoffwechsel eher gering ist, muss jedoch betont werden, dass unter Berücksichtigung entsprechender Kontraindikationen, Kraftausdauertraining bei Patienten mit metabolischem Syndrom bzw. koronarer Herzkrankung wünschenswert ist, da hierbei die Insulinresistenz und die metabolische Kompetenz der Muskelzelle verbessert werden kann (34, 58).

Die Bedeutung bzw. das Vorhandensein eines optimalen metabolischen Intensitätsbereiches für körperliches Training wird in der Präventiv- und Interventionsmedizin mittlerweile allgemein akzeptiert. So nimmt die muskuläre Verstoffwechslung von Kohlenhydraten bei ansteigender Belastungsintensität kontinuierlich zu, während die Fettsäureoxi-

ation bei Inanspruchnahme von ca. 65 % der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) ein Maximum aufweist (74). Dies bedeutet allerdings nicht, dass eine genetisch determinierte hohe VO_{2max} automatisch mit einer erhöhten Kapazität zur Fettsäureoxidation assoziiert ist. Ausschlaggebend ist daher nicht die aerobe Kapazität per se oder das Ausmaß der Fettsäureutilisation unter Ruhebedingungen, sondern die Oxidation von Fettsäuren während des Zeitraums der körperlichen Belastung (53).

Es stellt sich somit die Frage, ob Interventionsprogramme zur Verbesserung des Lipoproteinprofils und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren primär auf eine messbare Steigerung der körperlichen Fitness (VO_{2max}) oder nicht besser auf eine Zunahme der körperlichen Aktivität im Sinne einer Erhöhung des aktivitätindu-

zierten Energieumsatzes abzielen sollten. Bei quantitativer Messung des Aktivitätsumsatzes unter Einbeziehung von Gewicht und Geschlecht der Probanden ergab sich zumeist für den Energiemehrumsatz eine höhere negative Korrelation mit metabolischen Risikofaktoren als für die Verbesserung der körperlichen Fitness (28). Auch in der Untersuchung von Kraus et al. zur Frage des Einflusses von Umfang und Intensität der Belastung auf die Lipidspiegel war der Umfang der körperlichen Aktivität und nicht die Intensität oder Steigerung der VO_{2max} am engsten mit der Verbesserung des Lipidprofils assoziiert (52).

Auch unter dem Aspekt möglicher Non-Responder sollte gerade für Risikogruppen und Personen mit eingeschränkter Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit aus therapeutischer Sicht nicht die Steigerung der körperlichen Fitness, sondern die Zunahme der körperlichen Aktivität über die Erhöhung des Freizeit-Energieumsatzes im Vordergrund stehen (12, 15, 81, 85, 86).

Beweise aus Epidemiologie und Intervention

Gesamt- und LDL-Cholesterin

Während der Effekt körperlicher Aktivität auf die Gesamt- und LDL-Cholesterinkonzentration eher gering ist, wird ihr Einfluss nachweislich an der Komposition der LDL-Partikel in einer Verringerung der kleinen, atherogenen LDL-Partikel hoher Dichte (small-dense-LDL-Partikel; 11) deutlich. Gerade in metabolischen Risikokollektiven wird die Bedeutung des Aktivitätsstatus in seinem Einfluss auf die Beziehung zwischen körperlicher Fitness und dem LDL-Profil sichtbar (39, 41). So wird bei Patienten mit metabolischem Syndrom das LDL-Profil stärker als bei gesunden Erwachsenen durch den Faktor Fitness beeinflusst. Vergleichbar zum HDL-Cholesterin wird auch der

Stoffwechsel des LDL-Cholesterins bzw der LDL-Subfraktionen durch die Aktivität der LPL und HL reguliert; beim Vorliegen von mehreren Merkmalen mit Risikocharakter spiegelt sich ein ungünstiges LPL/HL-Aktivitätsverhältnis im LDL-Phänotyp besonders deutlich wieder (32, 38). Eindrucksvoll zeigt sich dies bei Übergewichtigen: Bezogen auf einen BMI-Wert von 25kg/m^2 verdoppelte sich bereits bei einem BMI-Wert von 27kg/m^2 die Konzentration der small-dense-LDL-Partikel, während die Gesamt-LDL-Spiegel nicht signifikant differierten (39). Die Bedeutung der körperlichen Aktivität auf den LDL-Stoffwechsel wird besonders deutlich, wenn das LDL-Subfraktionsprofil von trainierten und untrainierten Hypercholesterinämikern miteinander verglichen wird. Während der Effekt einer erhöhten körperlichen Fitness auf das Gesamtcholesterin minimal war, zeigte sich, dass die Konzentration der small-dense-LDL-Partikel bei trainierten Hypercholesterinämikern signifikant niedriger war als sie bei der untrainierten Kontrollgruppe lag (41). Wie bei pharmakologischer Intervention (89) ist die Senkung des Anteils an small-dense-LDL auch bei Umstellung des Lebensstils (Therapeutic Lifestyle Changes) zu beobachten (40).

HDL-Cholesterin und Triglyceride (TG)

Annähernd alle vergleichenden Studien haben einen positiven Einfluss der körperlichen Fitness auf das HDL-Cholesterin nachgewiesen. In Abhängigkeit von Studiendesign und Genese bzw. Ausprägung der Fettstoffwechselstörung konnten im Rahmen körperlicher Interventionsprogramme Anstiege beim HDL zwischen 4 % und 29 % sowie eine Reduktion der TG-Spiegel zwischen 4 % und 37 % verzeichnet werden (4). Der Anstieg im HDL-Cholesterin war dabei hauptsächlich auf eine Steigerung der cholesterinreichen HDL-2-Subfraktion zurückzuführen. Demgegenüber wird die proteinreiche HDL-3-Subfraktion durch körperliche Aktivität kaum beeinflusst (38). Obwohl eine Anhebung der HDL-Spiegel durch körperliche Aktivität nicht zwangsläufig an eine Reduktion des BMI gekoppelt ist, scheinen Adipöse mit metabolischem Syndrom im Rahmen einer sportinduzierten Gewichtsreduktion besonders zu profitieren (47). Gleiches trifft auch für die Reduktion der Triglyceride nach körperlichen Aktivitätsprogrammen zu.

Sowohl die Konzentration als auch die Zusammensetzung der HDL-Partikel sind mit dem Stoffwechselweg der Triglyceride eng verbunden. Wie bereits erwähnt sind die Enzyme für den Abbau der Triglyceride die Lipoproteinlipase (LPL) und die hepatische Lipase (HL). Eine sportinduzierte gesteigerte Aktivität der Lipoproteinlipase bei gleichzeitig reduzierter Aktivität der HL ist daher für die Senkung der Triglyceridspiegel bedeutsam.

Da HDL-Cholesterin und Triglyceride auf körperliche Aktivität gut ansprechen, sind diese Parameter besonders geeignet, um der Frage nach dem Vorhandensein einer Dosis-Wirkungs-Beziehung nachzugehen. Einige Untersuchungen konnten eine enge Beziehung zwischen Dauer und entspre-

chenden Beeinflussungen von HDL und Triglyceriden aufzeigen (25). So stieg in der Studie von Williams et al. das HDL mit jedem gelaufenen km pro Woche um ca. $0,1\text{mg/dl}$ an (88). Andere Untersuchungen konnten jedoch keine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung nachweisen, so dass diese Frage durch eine aktuell laufende Studie an einem großen Kollektiv beantwortet werden soll (65). Gerade am Beispiel des HDL-Cholesterin lässt sich jedoch belegen, dass vor allem der Umfang und nicht die Intensität der Belastung entscheidend ist (24).

Gesundheitspolitischer Hintergrund

Nach Angaben des Bundesgesundheitsministeriums verursachten durch Lebensstil bedingte Krankheiten in den vergangenen Jahren, zuletzt dokumentiert für 1998, Gesamtkosten im Gesundheitswesen in Höhe von ca. 65 Milliarden Euro. Besonderen Anteil im Rahmen dieser Kostenentwicklung nehmen die Erkrankungsbereiche Herzkreislauf, Krebs, Diabetes mellitus mit nahezu 40 Milliarden Euro ein. Aus Sicht der Epidemiologen könnten 80 % der Gesamtkosten über präventive Maßnahmen durch Umstellung von gesundheitlichem Fehlverhalten langfristig eingespart werden. Dass Änderungen im Lebensstil und Risikoprofil tatsächlich nachweisbare Erfolge bei bereits bestehenden Primärerkrankungen, allem voran den atherosklerotischen Herzkreislauf-Erkrankungen, bewirken können, zeigen weltweit Daten aus kontrollierten Interventionsstudien (6, 13, 42, 44, 46, 75, 78, 83).

Gemessen an der Zahl der chronisch kranken Patienten, die aufgrund vorliegender Erfahrungen und Ergebnisse aus randomisierten und kontrollierten Studien (RCT) von Sport und Bewegung in ihrem Krankheitsverlauf profitieren würden (91), erscheinen allerdings die jährlichen Aufwendungen für präventive Maßnahmen gemessen an den Gesamtkosten im Gesundheitswesen in ihrem Kostenanteil sehr niedrig. So liegt der Anteil der Aufwendungen für präventive Maßnahmen bundesweit bei knapp 3 % der Gesamtausgaben im Gesundheitswesen.

Gerade zur therapeutischen Lebensstilintervention bei Adipositas bzw. metabolischem Syndrom liegen mittlerweile gesicherte Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften vor (37, 51). Effektive Maßnahmen zur Prävention und Therapie dieser Krankheitsbilder sind aktuell von herausragender Relevanz, da die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas ($\text{BMI} > 25\text{kg/m}^2$) in den USA, aber auch in Deutschland, in den vergangenen drei Jahrzehnten um nahezu 100 % zugenommen (27). Nach aktuellen Untersuchungen ist jeder 2. erwachsene Amerikaner bzw. Deutsche in diese Kategorie einzustufen (63, 66).

Aus medizinischer Sicht werden von unterschiedlichen Fachgesellschaften Aktivitätsumsätze von 2-3 Stunden gezielter Freizeitaktivität pro Woche empfohlen (1, 2, 82). Dies wird in unserer Bevölkerung nur von etwa von 20 % der Frauen und Männer im mittleren Lebensalter erreicht (62). Alarmierende Daten werden vor allem für Heranwachsende

berichtet (23, 49). Trotz gleichzeitig steigender Mobilität kommt die körperliche Aktivität zu kurz und liegt für etwa 10 % der Bevölkerung bei Energieumsätzen durch körperliche Belastung im Bereich von nur 500 kcal/Woche; in die Praxis des Aktivitätsverhaltens übersetzt bedeutet dies, dass diese Personen im gesamten Tagesverlauf ihren Energieumsatz für nur 10-15 Minuten auf das Vierfache ihres Ruheumsatzes (4 MET oder ca. 100 Watt) erhöhen.

Schlussfolgerung

Das metabolische Syndrom ist mit einer typischen atherogenen Dyslipoproteinämie, gekennzeichnet durch Hypertriglyceridämie, erhöhtem VLDL- und erniedrigtem HDL-Cholesterin sowie erhöhtem „small dense LDL-Subfraktionen“ assoziiert. Die Bedeutung und Wirksamkeit körperlicher Aktivität in der Prävention und Therapie von Adipositas und metabolischem Syndrom sind belegt und umfassen vor allem eine Absenkung der Triglyceride bei gleichzeitiger Anhebung des HDL-Cholesterins sowie eine Reduktion der atherogenen small-dense-LDL-Partikel. Die Wirkung von regelmäßiger, körperlicher Aktivität als wichtigem Bestandteil der empfohlenen Lebensstiländerungen kann bei dieser Form der sekundären Dyslipoproteinämie am ehesten über ihren Einfluss auf die Körperkomposition und die metabolische Kompetenz der Fettzellen, d.h. die Verminderung des Körperfettanteils und der Fettzellgröße sowie die sportinduzierte Aktivitätsänderung spezifischer Enzyme und Transferproteine im Lipoproteinstoffwechsel, erklärt werden.

Literatur

1. *American College of Sports Medicine Position Stand: Exercise and physical activity for older adults* American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998) 992-1008.
2. *American College of Sports Medicine Position Stand: The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults.* *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998) 975-991.
3. *Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults: Executive Summary of The 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).* *JAMA* 285 (16-5-2001) 2486-2497.
4. *Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM: NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older.* *Diabetes* 52 (2003) 1210-1214.
5. *The Scandinavian Simvastatin Survival Study: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).* *Lancet* 344 (1994) 1383-1389
6. *Ades PA: Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease.* *N Engl J Med* 345 (2001) 892-902.
7. *Arnalich F, Hernandez A, Lopez-Maderuelo D, Pena JM, Camacho J, Madero R, Vazquez JJ, Montiel C: Enhanced acute-phase response and oxidative stress in older adults with type II diabetes.* *Horm Metab Res* 32 (2000) 407-412.
8. *Banz WJ, Maher MA, Thompson WG, Bassett DR, Moore W, Ashraf M, Keefer DJ, Zemel MB: Effects of resistance versus aerobic training on coronary artery disease risk factors.* *Exp Biol Med* (Maywood) 228 (2003) 434-440.
9. *Baumstark MW, Stöwesand U, Keul J, Berg A: Einfluß von Sport auf die Aktivität des Cholesterinester-Transfer-Proteins (CETP).* *Ciba-Geigy, Wehr*, 1995, 126.
10. *Beltowski J: Adiponectin and resistin - new hormones of white adipose tissue.* *Med Sci Monit* 9 (2003) RA55-RA61.
11. *Berg A, Frey I, Baumstark MW, Halle M, Keul J: Physical activity and lipoprotein lipid disorders.* *Sports Med* 17 (1994) 6-21.
12. *Berg A, Halle M: Körperliche Aktivität und kardiovaskuläre Mortalität: Von der Epidemiologie zur medizinischen Praxis.* *Med Welt* 50 (1999) 359-362.
13. *Berg A, Halle M, Franz I, Keul J: Physical activity and lipoprotein metabolism: Epidemiological evidence and clinical trials.* *Eur J of Med Res* 2 (1997) 259-264.
14. *Berg AH, Combs TP, Scherer PE: ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism.* *Trends Endocrinol Metab* 13 (2002) 84-89.
15. *Blair SN, Cheng Y, Holder JS: Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits?* *Med Sci Sports Exerc* 33 (2001) S379-S399.
16. *Boquist S, Hamsten A, Karpe F, Ruotolo G: Insulin and non-esterified fatty acid relations to alimentary lipaemia and plasma concentrations of postprandial triglyceride-rich lipoproteins in healthy middle-aged men.* *Diabetologia* 43 (2000) 185-193.
17. *Bouchard C, An P, Rice T, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J, Perusse L, Leon AS, Rao DC: Familial aggregation of VO(2max) response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study.* *J Appl Physiol* 87 (1999) 1003-1008.
18. *Cohen JC, Vega GL, Grundy SM: Hepatic lipase: new insights from genetic and metabolic studies.* *Curr Opin in Lipidol* 10 (1999) 259-267.
19. *Coppack SW: Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue.* *Proceedings of the Nutrition Society* 60 (2001) 349-356.
20. *Despres JP, Couillard C, Gagnon J, Bergeron J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C: Race, visceral adipose tissue, plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women: the Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) family study.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20 (2000) 1932-1938.
21. *Despres JP, Gagnon J, Bergeron J, Couillard C, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C: Plasma post-heparin lipase activities in the HERITAGE Family Study: the reproducibility, gender differences, and associations with lipoprotein levels.* *Health, Risk factors, exercise Training and Genetics.* *Clin Biochem* 32 (1999) 157-165.
22. *Diamond FB, Jr., Eichler DC: Leptin and the adipocyte endocrine system.* *Crit Rev Clin Lab Sci* 39 (2002) 499-525.
23. *DiGiuseppe C, Roberts I, Li L: Influence of changing travel patterns on child death rates from injury: trend analysis.* *BMJ* 314 (1997) 710-713.
24. *Durstine JL, Grandjean PW, Cox CA, Thompson PD: Lipids, lipoproteins, and exercise.* *J Cardiopulm Rehabil* 22 (2002) 385-398.
25. *Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG, Ferguson MA, Alderson NL, DuBose KD: Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis.* *Sports Med* 31 (2001) 1033-1062.
26. *Evans RM, Barish GD, Wang YX: PPARs and the complex journey to obesity.* *Nature Med* 10 (2004) 355-361.
27. *Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL: Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994.* *Int J Obes Relat Metab Disord.* 22 (1998) 39-47.
28. *Franks PW, Ekelund U, Brage S, Wong MY, Wareham NJ: Does the association of habitual physical activity with the metabolic syndrome differ by level of cardiorespiratory fitness?* *Diab Care* 27 (2004) 1187-1193.
29. *Frayn KN: Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux.* *Diabetologia* 45 (2002) 1201-1210.
30. *Fukuzako H, Hashiguchi T, Sakamoto Y, Okamura H, Doi W, Takenouchi K, Takigawa M: Metabolite changes with age measured by proton magnetic resonance spectroscopy in normal subjects.* *Psych Clin Neurosci* 51 (1997) 261-263.
31. *Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D, Kim JK, Shulman GI, Castle AL, Vinson C, Eckhaus M, Reitman ML: Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice.* *J Clin Invest* 105 (2000) 271-278.
32. *Goldberg AP, Busby-Whitehead MJ, Katzel LI, Krauss RM, Lumpkin M, Haggberg JM: Cardiovascular fitness, body composition, and lipoprotein lipid metabolism in older men.* *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55 (2000) M342-M349.
33. *Gray RE, Tanner CJ, Pories WJ, MacDonald KG, Houmard JA: Effect of weight loss on muscle lipid content in morbidly obese subjects.* *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284 (2003) E726-E732.

34. Greiwe JS, Cheng B, Rubin DC, Yarasheski KE, Semenkovich CF: Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor alpha in frail elderly humans. *FASEB Journal* 15 (2001) 475-482.
35. Grundy SM: Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 81 (1998) 18B.
36. Grundy SM: Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 83 (13-5-1999) 25F.
37. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., Cleeman JI, Kahn RA: Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24 (2004) e19-e24.
38. Halle M, Berg A, Baumstark MW, Frey I, Keul J: Association of physical fitness with LDL and HDL subfractions in young healthy men. *Int J Sports Med* 20 (1999) 464-469.
39. Halle M, Berg A, Frey I, König D, Keul J, Baumstark MW: Relationship between obesity and concentration and composition of low-density lipoprotein subfractions in normoinsulinemic men. *Metabolism: Clinical & Experimental* 44 (1995) 1384-1390.
40. Halle M, Berg A, Garwers U, Baumstark MW, Knisel W, Grathwohl D, König D, Keul J: Influence of 4 weeks' intervention by exercise and diet on low-density lipoprotein subfractions in obese men with type 2 diabetes. *Metabolism: Clinical & Experimental* 48 (1999) 641-644.
41. Halle M, Berg A, König D, Keul J, Baumstark MW: Differences in the concentration and composition of low-density lipoprotein subfraction particles between sedentary and trained hypercholesterolemic men. *Metabolism: Clinical & Experimental* 46 (1997) 186-191.
42. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, Grunze M, Kälberer B, Hauer K, Schlierf G, Kübler W, Schuler G: Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects of cardiorespirative fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 22 (1993) 468-477.
43. Haskell WL: J.B. Wolfe Memorial Lecture. Health consequences of physical activity: understanding and challenges regarding dose-response. *Med Sci Sports Exerc* 26 (1994) 649-660.
44. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, Williams PT, Johnstone IM, Champagne MA, Krauss RM, Farquhar JW: Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 89 (1994) 975-990.
45. He J, Goodpaster BH, Kelley DE: Effects of weight loss and physical activity on muscle lipid content and droplet size. *Obes Res* 12 (2004) 761-769.
46. Jolliffe J, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge NB, Ebrahim S: Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 1 (2001) CD001800
47. Katzmarzyk PT, Leon AS, Wilmore JH, Skinner JS, Rao DC, Rankinen T, Bouchard C: Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 35 (2003) 1703-1709.
48. Kiens B, Essen-Gustavsson B, Christensen NJ, Saltin B: Skeletal muscle substrate utilization during submaximal exercise in man: effect of endurance training. *J Physiol* 469 (1993) 459-478.
49. Kimm SY, Glynn NW, Kriska AM, Barton BA, Kronsberg SS, Daniels SR, Crawford PB, Sobry ZI, Liu K: Decline in physical activity in black girls and white girls during adolescence. *N Engl J Med* 347 (2002) 709-715.
50. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, Clark NG: Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diab Care* 27 (2004) 2067-2073.
51. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, Clark NG: Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diab Care* 27 (2004) 2067-2073.
52. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA: Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 347 (7-11-2002) 1483-1492.
53. Kriketos AD, Sharp TA, Seagle HM, Peters JC, Hill JO: Effects of aerobic fitness on fat oxidation and body fatness. *Med Sci Sports Exerc* 32 (2000) 805-811.
54. Kuo CH, Ding Z, Ivy JL: Interaction of exercise training and clenbuterol on GLUT-4 protein in muscle of obese Zucker rats. *Am J Physiol* 271 (1996) E847-E854.
55. Kwong LK, Sohal RS: Age-related changes in activities of mitochondrial electron transport complexes in various tissues of the mouse. *Arch Biochem & Biophys* 373 (1-1-2000) 16-22.
56. Larsen TM, Toubro S, Astrup A: PPARgamma agonists in the treatment of type II diabetes: is increased fitness commensurate with long-term efficacy? *Int J Obes Relat Metab Disord* 27 (2003) 147-161.
57. Leon AS, Rice T, Mandel S, Despres JP, Bergeron J, Gagnon J, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C: Blood lipid response to 20 weeks of supervised exercise in a large biracial population: the HERITAGE Family Study. *Metabolism: Clinical & Experimental* 49 (2000) 513-520.
58. Luquet S, Lopez-Soriano J, Holst D, Fredenrich A, Melki J, Rassoulzadegan M, Grimaldi PA: Peroxisome proliferator-activated receptor delta controls muscle development and oxidative capability. *FASEB Journal* 17 (2003) 2299-2301.
59. Marques-Lopes I, Ansorena D, Astiasaran I, Forga L, Martinez JA: Post-prandial de novo lipogenesis and metabolic changes induced by a high-carbohydrate, low-fat meal in lean and overweight men. *Am J Clin Nutr* 73 (2001) 253-261.
60. Mayer F, Gollhofer A, Berg A: Krafttraining mit Älteren und chronisch Kranken. *Dtsch Z Sportmed* 54 (2003) xx.
61. McConell G, McCoy M, Proietto J, Hargreaves M: Skeletal muscle GLUT-4 and glucose uptake during exercise in humans. *J Appl Physiol* 77 (1994) 1565-1568.
62. Mensink GB: Körperliche Aktivität. *Gesundheitswesen* 61 (1999) S126-S131.
63. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP: The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 286 (12-9-2001) 1195-1200.
64. Moller DE: Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 11 (2000) 212-217.
65. Morss GM, Jordan AN, Skinner JS, Dunn AL, Church TS, Earnest CP, Kampert JB, Jurca R, Blair SN: Dose Response to Exercise in Women aged 45-75 yr (DREW): design and rationale. *Med Sci Sports Exerc* 36 (2004) 336-344.
66. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH: The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 282 (27-10-1999) 1523-1529.
67. Papadia F, Marinari GM, Camerini G, Civalieri D, Scopinaro N, Adami GF: Leptin and insulin action in severely obese women. *Obes Surg* 13 (2003) 241-244.
68. Perseghin G, Scifo P, Danna M, Battezzati A, Benedini S, Meneghini E, Del Maschio A, Luzi L: Normal insulin sensitivity and IMCL content in overweight humans are associated with higher fasting lipid oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283 (2002) E556-E564.
69. Perusse L, Rice T, Province MA, Gagnon J, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C: Familial aggregation of amount and distribution of subcutaneous fat and their responses to exercise training in the HERITAGE family study. *Obes Res* 8 (2000) 140-150.
70. Prins JB: Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 16 (2002) 639-651.
71. Ravussin E, Smith SR: Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 967 (2002) 363-378.
72. Reynisdottir S, Angelin B, Langin D, Lithell H, Eriksson M, Holm C, Arner P: Adipose tissue lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase. Contrasting findings in familial combined hyperlipidemia and insulin resistance syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17 (1997) 2287-2292.
73. Rifai N, Joubran R, Yu H, Asmi M, Jouma M: Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease. *Clin Chem* 45 (1999) 1967-1973.
74. Romijn JA, Coyle EF, Sidassis LS, Rosenblatt J, Wolfe RR: Substrate metabolism during different exercise intensities in endurance-trained women. *J Appl Physiol* 88 (2000) 1707-1714.
75. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients

- with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 335 (1996) 1001-1009.
76. Schrezenmeir J, Fenselau S, Keppler I, Abel J, Orth B, Laue C, Sturmer W, Fauth U, Halmagyi M, Marz W: Postprandial triglyceride high response and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 827 (1997) 353-368.
 77. Schulze PC, Gielen S, Schuler G, Hambrecht R: Chronic heart failure and skeletal muscle catabolism: effects of exercise training. *Int J Cardiol* 85 (2002) 141-149.
 78. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333 (1995) 1301-1307.
 79. Skinner JS, Jaskolski A, Jaskolska A, Krasnoff J, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Wilmore JH, Bouchard C: Age, sex, race, initial fitness, and response to training: the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol* 90 (2001) 1770-1776.
 80. Sohal RS, Orr WC: Relationship between antioxidants, prooxidants, and the aging process. *Ann N Y Acad Sci* 663 (1992) 74-84.
 81. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD: Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med* 339 (1998) 12-20.
 82. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK: Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 107 (2003) 3109-3116.
 83. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344 (2001) 1343-1350.
 84. Wajchenberg BL: Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 21 (2000) 697-738.
 85. Wareham NJ, Hennings SJ, Byrne CD, Hales CN, Prentice AM, Day NE: A quantitative analysis of the relationship between habitual energy expenditure, fitness and the metabolic cardiovascular syndrome. *Brit J Nutr* 80 (1998) 235-241.
 86. Wareham NJ, Wong MY, Day NE: Glucose intolerance and physical inactivity: the relative importance of low habitual energy expenditure and cardiorespiratory fitness. *Am J Epidemiol* 152 (2000) 132-139.
 87. Whaley MH, Kampert JB, Kohl HW, III, Blair SN: Physical fitness and clustering of risk factors associated with the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 31 (1999) 287-293.
 88. Williams PT: High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Engl J Med* 334 (1996) 1298-1303.
 89. Winkler K, Abletshauser C, Hoffmann MM, Friedrich I, Baumstark MW, Wieland H, Marz W: Effect of fluvastatin slow-release on low density lipoprotein (LDL) subfractions in patients with type 2 diabetes mellitus: baseline LDL profile determines specific mode of action. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2002) 5485-5490.
 90. Zamboni M, Zoico E, Fantin F, Panourgia MP, Di F, V, Tosoni P, Solerte B, Vettor R, Bosello O: Relation between leptin and the metabolic syndrome in elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 59 (2004) 396-400.
 91. *The Cochrane Library (Hrsg.): Sport als Therapie bei chronischen Erkrankungen.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, LTD.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Aloys Berg
Abteilung Rehabilitative und Präventive Sportmedizin
Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
E-mail: berg@msm1.ukl.uni-freiburg.de