

**Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Direktor: Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse

**Das Metabolische Syndrom bei Frauen  
mit koronarer Herzkrankheit**

Daten der

Coronary Risk Factors for Atherosclerosis in Women Studie (CORA)

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Mark Schöffauer

aus Leipzig

Hamburg 2010

Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 17.01.2011

Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. E. Windler

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. med. F.-U. Beil

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD. Dr. J. Heeren

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologischer Überblick zur koronaren Herzerkrankung	1
1.2 Das Metabolische Syndrom	5
1.2.1 Geschichte des Metabolischen Syndroms	5
1.2.2 Charakteristika des Metabolischen Syndroms	6
1.2.3 Pathophysiologie des Metabolischen Syndroms	7
1.2.4 Aktuelle Diskussion um das Metabolische Syndrom	9
<b>2. Fragestellung und Ziele</b>	<b>13</b>
<b>3. Methodik</b>	<b>14</b>
3.1 Studiendesign	14
3.1.1 Rekrutierung der Teilnehmer	14
3.1.2 Studienpopulation	15
3.2 Durchführung	16
3.2.1 Erhebung von Ernährungs- und Lebensstilfaktoren	16
3.2.2 Blutdruckmessung	17
3.2.3 Anthropometrische Messungen	18
3.2.4 Blutparameter	20
3.2.5 Diagnose des Metabolischen Syndroms	21
3.3 Datenerfassung und Datenprüfung	22
3.4 Statistische Methoden	22
3.4.1 Korrelationsanalyse	23
3.4.2 Risikogruppenanalyse	23
3.4.3 Multivariat-Analyse	24
3.4.4 Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse	25
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>26</b>
4.1 Charakteristika von Fällen und Kontrollen	26
4.2 Häufigkeitsprofile von Fällen und Kontrollen	28
4.2.1 Verteilung anthropometrischer Daten	28
4.2.2 Verteilung der Lipide	30
4.2.3 Verteilung von Parametern der Insulinresistenz	31
4.2.4 Verteilung von Lebensstilfaktoren	32

<b>4.3</b>	<b>Zentrale Adipositas</b>	<b>34</b>
4.3.1	Anthropometrie	34
4.3.2	Lipidprofil	35
4.3.3	Insulinresistenz	37
4.3.4	Lebensstil	39
<b>4.4</b>	<b>Metabolisches Syndrom</b>	<b>41</b>
4.4.1	Charakteristika von Frauen mit und ohne Metabolisches Syndrom	41
4.4.2	Prävalenz des Metabolischen Syndroms und der zentralen Adipositas	43
4.4.3	Häufigkeit der Faktoren des Metabolischen Syndroms	45
4.4.4	Metabolisches Syndrom als koronarer Risikofaktor	48
4.4.5	Metabolisches Syndrom und Clustern von Risikofaktoren	50
4.4.6	Metabolisches Syndrom und Lipidprofil, Insulinresistenz	51
4.4.7	Metabolisches Syndrom und proinflammatorischer Status	53
4.4.8	Metabolisches Syndrom und Ernährung	54
4.4.9	Metabolisches Syndrom und Lebensstil	56
4.4.10	Metabolisches Syndrom und Alter	58
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>61</b>
<b>5.1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>61</b>
<b>5.2</b>	<b>Koronare Risikofaktoren und die zentrale Adipositas</b>	<b>62</b>
5.2.1	Anthropometrie	62
5.2.2	Lipidprofil	72
5.2.3	Insulinresistenz	78
5.2.4	Lebensstil	82
5.2.5	Ernährung	85
<b>5.3</b>	<b>Metabolisches Syndrom</b>	<b>87</b>
5.3.1	Prävalenz des Metabolischen Syndroms	87
5.3.2	Häufigkeit der Faktoren des Metabolischen Syndroms	91
5.3.3	Metabolisches Syndrom und das KHK-Risiko	92
5.3.4	Lipidprofil und Insulinresistenz beim Metabolischen Syndrom	97
5.3.5	Metabolisches Syndrom und proinflammatorischer Status	100
5.3.6	Metabolisches Syndrom und Ernährung	103
5.3.7	Metabolisches Syndrom und Lebensstil	105
5.3.8	Metabolisches Syndrom und Alter	107

5.4 Limitationen der Studie.....	110
6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung.....	111
7. Abkürzungsverzeichnis.....	114
8. Literaturverzeichnis.....	116
9. Danksagung.....	140
10. Lebenslauf.....	141
11. Eidesstattliche Erklärung.....	143

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologischer Überblick zur koronaren Herzerkrankung

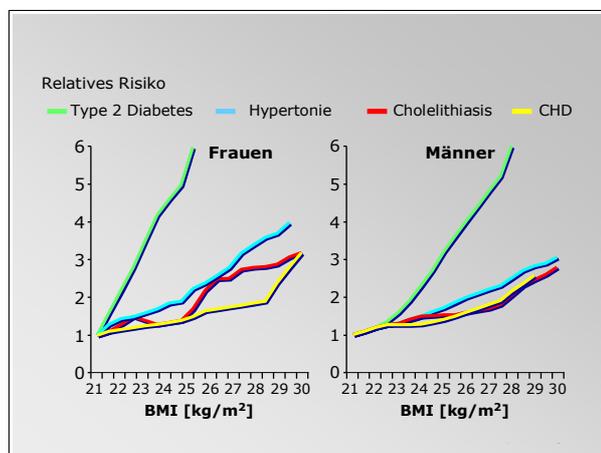
Kardiovaskuläre Erkrankungen sind heutzutage mit 30 % weltweit die führende Todesursache unter den nicht-infektiösen Erkrankungen. Laut WHO-Statistik lag die Anzahl der Todesfälle im Jahr 2005 bei 17,5 Mio. Menschen weltweit, was weit vor Erkrankungen wie Krebs oder chronisch respiratorischen Lungenerkrankungen einzuordnen ist (7,6 Mio. bzw. 4,1 Mio.).

Allein in Deutschland ist fast jeder 2. Todesfall auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen, wobei die Mortalität bei Frauen mit 48,7 % um 10 % höher liegt als bei Männern (Statistisches Bundesamt (2005) Todesursachenstatistik). An erster Stelle der Kreislauferkrankungen steht hier die chronisch ischämische Herzerkrankung, an der mehr Frauen als Männer versterben (109 versus 86 Einwohner pro 100.000) (Statistisches Bundesamt (2005) Todesursachenstatistik). Die Gründe dafür sind vielfältig, und erst im Laufe der letzten Jahre ist die Bedeutung von geschlechterspezifischen Differenzen in Bezug auf das koronare Risiko weiter in den Mittelpunkt gerückt (Stramba-Badiale et al. 2006).

Frauen haben in der 1. Lebenshälfte möglicherweise aufgrund ihres Hormonstatus einen relativ guten Schutz gegenüber kardiovaskulären Erkrankungen, der jedoch nach der Menopause abnimmt. Die Entwicklung einer KHK tritt dadurch bei Frauen mit einer Verzögerung von 10 Jahren im Vergleich zu Männern auf. Das erklärt, warum das Risiko leicht unterschätzt werden kann (Stramba-Badiale et al. 2006). Hinzu kommen schwangerschaftsbedingte Risikofaktoren wie eine zusätzliche Gewichtszunahme, Gestationsdiabetes und Präeklampsie, die das koronare Risiko im Vergleich zu Männern ansteigen lassen (Weickert und Pfeiffer 2008). Außerdem neigen Frauen auch dazu, weniger körperlich aktiv zu sein, und sind durch die Hormonersatztherapie kurzfristig einem erhöhten KHK-Risiko ausgesetzt (Stramba-Badiale et al. 2006). Vor allem unterliegen Frauen aber einem viel höheren KHK-Risiko bei Adipositas oder einer diabetischen Stoffwechsellage als Männer (Hu 2003; Huxley et al. 2006; Ott et al. 2006). Im direkten Vergleich haben Frauen mit Diabetes ein 50 %

höheres kardiovaskuläres Risiko als Männer, was wahrscheinlich auf stärker ausgeprägte Risikofaktoren und geschlechterspezifische Differenzen in der therapeutischen Versorgung zurückzuführen ist (Wexler et al. 2005).

**Abbildung 1.**  
BMI als Risikofaktor bei Männern und Frauen modifiziert nach Willett (Willett et al. 1999).



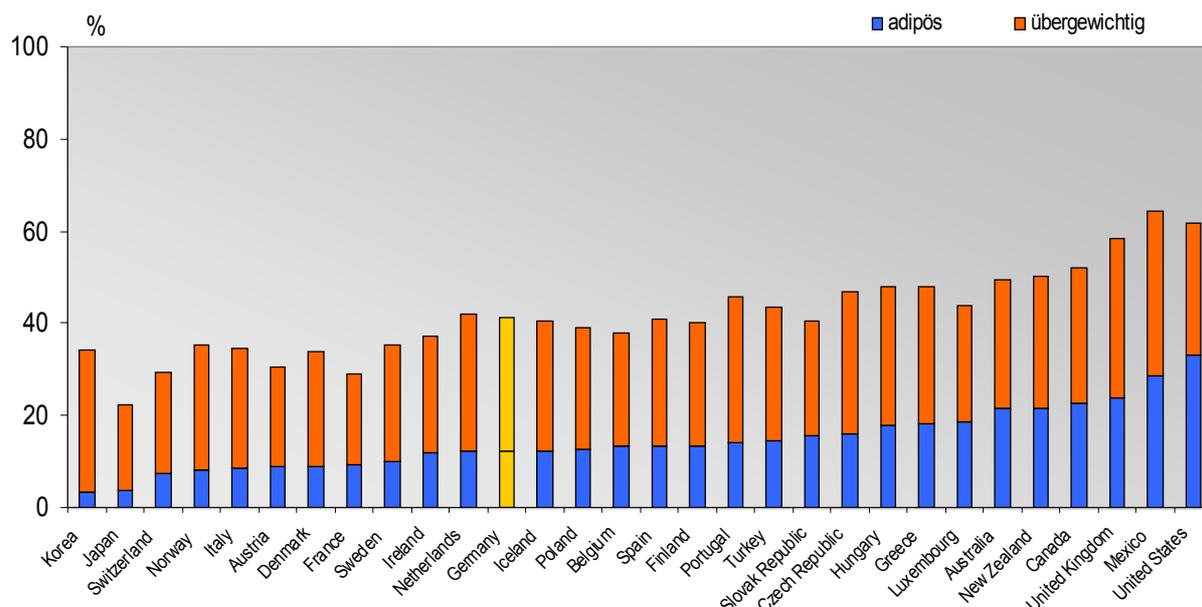
Obwohl koronare Herzerkrankungen häufig mit einem Lebensstil assoziiert sind, welcher vornehmlich in Industrienationen anzutreffen ist, lässt sich eine Zunahme an kardiovaskulären Ereignissen seit einigen Jahren auch in Entwicklungs- und Schwellenländern beobachten (Greenberg et al. 2005; Misra und Khurana 2008; Prentice 2006). Risikofaktoren wie Rauchen, Adipositas, Diabetes und Hypertonie manifestieren sich mittlerweile auch in rasant entwickelnden Ballungsregionen wie Indien, Brasilien, Südafrika und Russland. Schon längst haben diese Staaten eine Sterberate an kardiovaskulären Erkrankungen erreicht, die die der USA um ein Vielfaches übersteigt und nicht nur auf eine schlechtere medizinische Versorgung zurückgeführt werden kann (Greenberg et al. 2005). Die zunehmende Globalisierung und Urbanisierung führt zur "Doppelbelastung" einzelner Staaten, die sich mit der Problematik der Unterernährung in ländlichen Regionen einerseits und Überernährung innerhalb der Städte andererseits konfrontiert sehen. Besonders Frauen sind durch die soziokulturellen Hintergründe häufiger von Übergewicht betroffen als Männer, weil eine aktive Freizeitgestaltung nicht Bestandteil ihrer Lebensweise ist und auch keine Stigmatisierung durch westliche Schönheitsideale vorliegt (Misra und Khurana 2008; Prentice 2006).

Die koronare Herzerkrankung ist somit ein Phänomen, das hauptsächlich durch einen westlichen Lebensstil hervorgerufen wird. Im Mittelpunkt stehen dabei Überernährung und mangelhafte körperliche Aktivität, die über eine Zunahme an intraabdo-

minellem Fett Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Insulinresistenz und Lipidprofil ungünstig beeinflussen und die Entstehung eines Typ-2-Diabetes fördern. Bemerkenswert sind vor allem die Unterschiede innerhalb der Geschlechter zum Thema Fettleibigkeit und Übergewicht. Ergebnisse der international angelegten Querschnittsstudie IDEA deuten darauf hin, dass es mittlerweile mehr Frauen mit abdomineller Adipositas gibt als Männer (71 % versus 56 %), auch wenn andererseits mehr Männer dem BMI zufolge übergewichtig oder adipös sind (60 % versus 50 %) (Balkau et al. 2007).

In Deutschland ist jeder 2. Erwachsene ab 18 Jahren aufwärts übergewichtig und jeder 5. adipös (Max Rubner-Institut (2008) Nationale Verzehrsstudie II - Ergebnisbericht Teil 1). Hinzu kommt, dass Übergewicht vor allem im höheren Lebensalter deutlich ansteigt und in Verbindung mit der hohen Lebenserwartung zu einer besonderen Belastung für das deutsche Gesundheitswesen heranwächst. Erste Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie II zeigen eine Verdreifachung im Anteil an übergewichtig/adipösen Personen mit zunehmendem Alter. Obgleich auch schon von den Jugendlichen im Alter von 18-19 Jahren 25 % als übergewichtig/adipös gelten, sind von den 70-80-Jährigen fast 80 % davon betroffen (Max Rubner-Institut (2008) Nationale Verzehrsstudie II - Ergebnisbericht Teil 1).

Zwar leben in Deutschland immer noch weitaus mehr übergewichtige Männer als Frauen (66 % versus 51 %), der Anteil an Adipösen fällt aber mit 20 % versus 21 % fast gleich aus (Max Rubner-Institut (2008) Nationale Verzehrsstudie II - Ergebnisbericht Teil 1). Aktuellen Daten der IASO hinsichtlich adipöser Frauen in der EU befindet sich Deutschland somit auf Platz 4 in der Rangliste (Spiegel Online (2007) Fettleibigkeit in Europa). Im internationalen Vergleich der OECD Mitgliedsstaaten liegt Deutschland nach altersstandardisierten Daten ungefähr in der Mitte (OECD Factbook 2007).



**Abbildung 2.**

Anteil an übergewichtigen (BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>) und adipösen (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>) Frauen in OECD Ländern.

Diese hohe Prävalenz an Übergewichtigen und Adipösen ist der treibende Motor für die Entwicklung des Typ-2-Diabetes, der die Basis für kardiovaskuläre Erkrankungen bildet. Schätzungen der IDF zum Thema "The economic impact of diabetes" zufolge sind derzeit 250 Mio. Menschen von Diabetes weltweit betroffen, wobei man davon ausgeht, dass sich die Anzahl in 20 Jahren auf 350 Mio. erhöhen wird (Weltdiabetes-Kongress, Kapstadt 2006). Basierend auf den Prognosen werden in Zukunft 4 von 5 Diabetikern außerhalb der Industrienationen leben mit unvorhersehbaren Kosten für die Gesundheitssysteme. Allein jetzt werden ca. 80 % aller Gelder für die Diabetesbehandlung in Ländern ausgegeben, in denen nur 20 % aller Diabetiker leben. Somit gleicht die bevorstehende globale Diabeteslawine nicht nur einer Epidemie, sondern birgt auch enorme ökonomische Probleme in sich. Allein in Deutschland entfallen 78 % aller Diabeteskosten auf die Begleit- und Folgeerkrankungen dieser Stoffwechselstörung (Hauner 2006).

In Deutschland geht das Deutsche Diabetes Zentrum derzeit von 5 % Diabetikern in der Bevölkerung aus (Stand Januar 2005), was 4 Mio. auf 80 Mio. Menschen entspricht. Die Dunkelziffer liegt aber schätzungsweise bei 7-8 Mio. Von dieser Anzahl sind mehr als 90 % Typ-2-Diabetiker und über die Hälfte aller in einem Alter von über 65 Jahren anzutreffen.

Eines der Hauptprobleme ist, dass Diabetes eine multidimensionale Erkrankung darstellt, die sich nicht nur durch einen gestörten Insulinstoffwechsel auszeichnet, sondern auch durch weitere metabolische Dysfunktionen wie ein atherogenes Lipidprofil, Hypertonus, abdominelle Adipositas und eine proinflammatorische als auch prothrombotische Stoffwechsellage. Um dieser Anzahl an miteinander in Verbindung stehenden Erkrankungen gerecht zu werden, wurde der Begriff des Metabolischen Syndroms eingeführt, ein Krankheitsbild, von dem ein Großteil der Bevölkerung betroffen ist und das nach der DIG-Studie ca. 75 % aller Diabetiker charakterisiert (Ott et al. 2006).

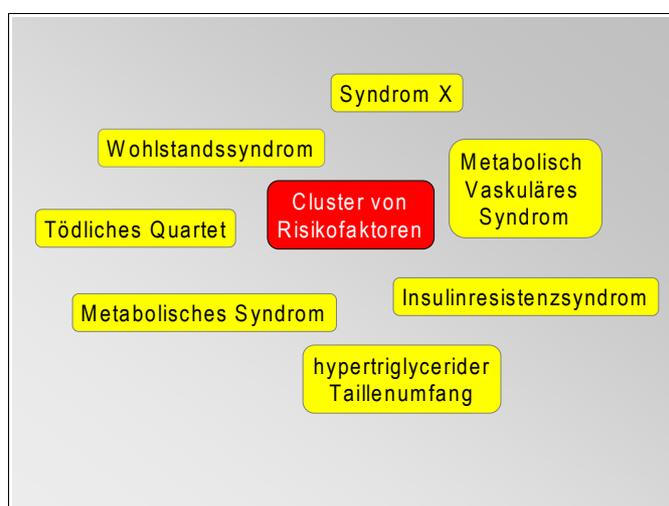
## 1.2 Das Metabolische Syndrom

### 1.2.1 Geschichte des Metabolischen Syndroms

Die Tatsache, dass bestimmte Risikofaktoren in einem Cluster auftreten, ist ein Phänomen, das von Wissenschaftlern wie Kylin schon Anfang der zwanziger Jahre entdeckt und beschrieben wurde (Kylin 1923). Im Jahre 1947 wurde erstmals der Einfluss der Fettverteilung in Zusammenhang mit verschiedenen klinischen Risikokonstellationen gebracht. Der französische Arzt Vague entdeckte, dass es eine gynoide (weibliche) und androide (männliche) Fettverteilung bei Patienten gibt, wobei letztere mit einem deutlich erhöhten Risiko für Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen und weitere Stoffwechselerkrankungen wie z.B. Urikämie verbunden ist (Vague 1956). Der Begriff des Metabolischen Syndroms ist im deutschsprachigen Raum auf die Erstbeschreiber Hanefeld und Leonhardt zurückzuführen, die darunter das gemeinsame Auftreten von Adipositas, Dyslipidämie und Hypertonus verstanden, das mit einer erhöhten Inzidenz von Diabetes, koronaren Ereignissen sowie einer Fettleber und Gallensteinen verbunden ist (Hanefeld und Leonhardt 1981). In Amerika war es Reaven, der 1988 den Begriff des Syndrom X prägte, in dem er in einer Arbeitshypothese das Cluster von Risikofaktoren wie Dyslipidämie, Hypertonus und Hyperglykämie zusammenfasste und die Insulinresistenz als zugrunde liegenden Faktor ansah (Reaven 1988). Diese systematische Erstbeschreibung eines pathologischen Phänomens, das den ersten Erklärungsansatz für die in der Bevölkerung immer mehr zunehmenden Stoffwechselstörungen lieferte, führte von da an zu einer intensiven Forschung auf dem Gebiet. Unter Begriffen wie Insulin-Resistenz-Syndrom (DeFronzo

und Ferrannini 1991), Tödliches Quartett (Kaplan 1989), hypertriglycerider Taillenumfang (Lemieux et al. 2000) oder Syndrom X (Reaven 1988) versuchte man das zusammenzufassen, was man in Studien als Cluster von verschiedenen Risikofaktoren wahrnahm, obwohl die dahinterliegende Pathophysiologie noch völlig unklar war. Erst als die WHO 10 Jahre später eine erste Arbeitsdefinition für dieses Phänomen unter dem Namen Metabolisches Syndrom veröffentlichte, schien sich so langsam der Begriff zu etablieren. Und dennoch scheinen einige Autoren und Expertengruppen diese Bezeichnung nicht zu befürworten, was größtenteils auf die nicht bis ins Detail geklärte Pathophysiologie zurückzuführen ist (Kahn et al. 2005).

**Abbildung 3.**  
Metabolisches Syndrom und seine Namensgebung.



### 1.2.2 Charakteristika des Metabolischen Syndroms

Das Metabolische Syndrom stellt eine Konstellation von kardiovaskulären Risikofaktoren dar und geht mit einem 2-fach erhöhten koronaren Risiko und 5-fach erhöhtem Diabetes-Risiko einher (Galassi et al. 2006; Gami et al. 2007; Stern et al. 2004). Es umfasst die Faktoren abdominale Adipositas, Dyslipidämie, erhöhten Nüchternblutzucker sowie Hypertonus und ist darüber hinaus durch einen prothrombotischen und proinflammatorischen Stoffwechsel gekennzeichnet (Grundy et al. 2005). Die im Rahmen des Metabolischen Syndroms auftretende Dyslipidämie wird auch als atherogenes Lipidprofil beschrieben und zeichnet sich durch niedrige Spiegel protektiver HDL-Partikel sowie erhöhte Werte von atherogenen small-dense-LDL-Partikeln und Triglyceriden aus (NHLBI NCEP-ATP-III 2001). In Einklang damit sind die Apolipoprotein A1-Spiegel erniedrigt sowie die Apolipoprotein B-Werte erhöht. Die Ätiologie des Syndroms ist nicht ganz geklärt, stützt sich aber hauptsächlich auf die Insulinresis-

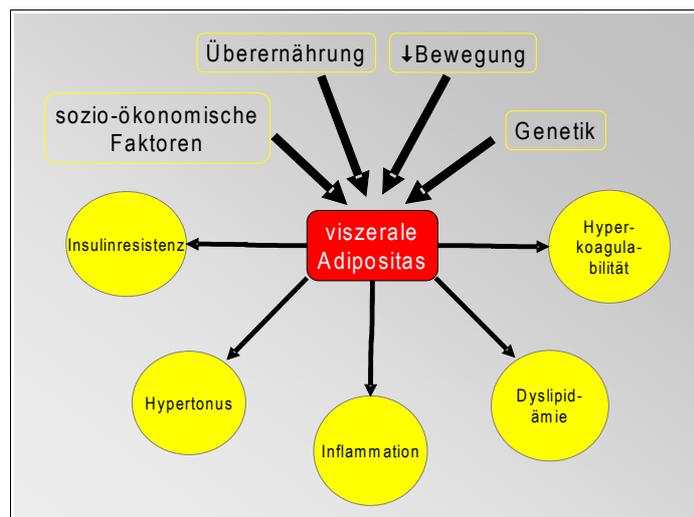
tenz und zentrale Adipositas, begünstigt durch Faktoren wie körperliche Inaktivität, hohes Alter und genetische Disposition. Aktuelle Meta-Analysen deuten sogar darauf hin, dass Frauen, wenn sie das Metabolische Syndrom aufweisen, einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt sind als Männer (RR: 2,63 versus 1,98  $p=0,09$ ) (Galassi et al. 2006; Gami et al. 2007).

Die weitgehend unklare Entstehung dieses Krankheitsbildes führte dazu, dass bis heute 5 verschiedene Definitionen zum Metabolischen Syndrom existieren, die alle durch verschiedene Schwerpunkte einzelner Fachkommissionen gekennzeichnet sind (Blüher und Stumvoll 2006). Die Ätiologie des Metabolischen Syndroms kann sicher nicht auf einen Faktor reduziert werden, denn viele Untersuchungen weisen darauf hin, dass es sich um einen multifaktoriellen Prozess handelt, bei dem Adipositas und Insulinresistenz die Hauptrolle übernehmen (Grundy et al. 2005). Dennoch herrscht Uneinigkeit darüber, welchem der beiden Faktoren der Hauptanteil am Metabolischen Syndrom zuzuschreiben ist. Während die ADA in der Insulinresistenz den dominierenden Faktor für das Metabolische Syndrom sieht, befürworten NCEP sowie IDF die Rolle der Adipositas als zugrunde liegenden Faktor (International Diabetes Federation 2005; Grundy et al. 2005; Reaven 1988). Die starke Verbindung beider Faktoren macht es umso schwieriger, eine Seite unabhängig von der anderen zu beurteilen (Grundy 2006a; Zimmet und Alberti 2005).

### 1.2.3 Pathophysiologie des Metabolischen Syndroms

Das Metabolische Syndrom stellt eine Stoffwechsellage dar, die im industriellen Lebensstil des 20. und 21. Jhd. ihren Ursprung findet. Bewegungsmangel, Überernährung, sozioökonomische Hintergründe und genetische Disposition sind die Ausgangsfaktoren, die eine hyperkalorische Stoffwechsellage verursachen und zu einer Akkumulation von Fettreserven führen. Nach der Common-Soil-Hypothese begünstigt besonders die Zunahme des viszeralen Fettgewebes einen Zustand der Insulinresistenz und steht im Mittelpunkt aller davon ausgehenden metabolischen Störungen (Grundy 2006c). Es entsteht ein Konglomerat an kardiovaskulären Risikofaktoren, die sich in gegenseitiger Wechselwirkung miteinander befinden und vaskuläre Komplikationen zur Folge haben.

**Abbildung 4.**  
Pathogenese des Metabolischen  
Syndroms im Überblick.



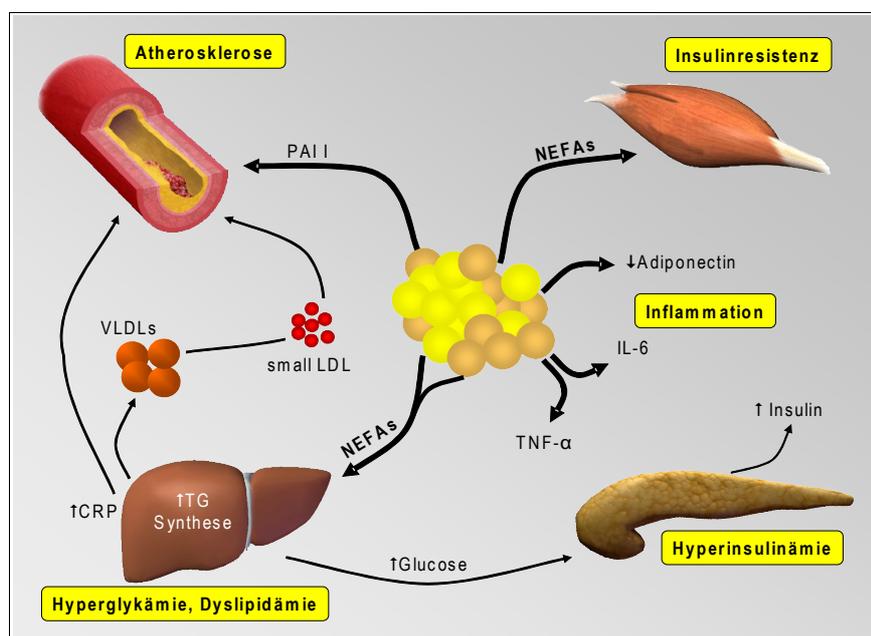
Es ist bekannt, dass viszerale Adipozyten einer erhöhten Lipolyse unterliegen, die nicht mehr auf die insulininhibierende Wirkung anspricht und sich in einer vermehrten Freisetzung von freien Fettsäuren (NEFA) manifestiert. Darüber hinaus besitzt das abdominale Fettgewebe eine endokrine Funktion, die durch die Sekretion von proinflammatorischen (IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ ) und prothrombotischen Substanzen (PAI-1) gekennzeichnet ist. Der erhöhte Serumspiegel an NEFA führt zu einer gestörten Stoffwechsellage der Leber mit erhöhter Glukoseproduktion und gesteigerter Synthese an Triglyceriden und VLDL-Partikeln. Im Plasma kommt es dadurch zu einer strukturellen Veränderung von LDL-Partikeln hin zu small-dense-LDL-Partikeln, bei gleichzeitigem Abfall des protektiven HDL-Spiegels. In der Muskulatur bewirken die freien Fettsäuren eine Insulinresistenz und intramuskuläre Akkumulation von Lipiden. Der erhöhte Plasmaglukosespiegel, bedingt durch eine insulinresistente Leber, veranlasst die  $\beta$ -Zellen des Pankreas, vermehrt Insulin auszuschütten (reaktive Hyperinsulinämie), um im Organismus eine euglykämische Stoffwechsellage aufrecht zu erhalten. Die vermehrte Insulinausschüttung soll wiederum in Zusammenhang mit einer Aktivierung des Sympathikus stehen sowie eine gesteigerte Rückresorption von Natrium in der Niere verursachen, wodurch die Entstehung eines Hypertonus erklärt wird (Eckel et al. 2005).

Unterstützt wird dieser Vorgang durch die parakrine und systemische Wirkung von Entzündungsmediatoren wie IL-6 und TNF- $\alpha$ , die die umliegenden Adipozyten zur Lipolyse stimulieren sowie die Leber zur Glukose- und CRP-Produktion. In der Muskulatur begünstigen sie eine Insulinresistenz. Die Sekretion von PAI-1 in Zusammen-

hang mit einer überschüssigen Freisetzung von Fibrinogen (Akut-Phase-Protein) führt zu einem erhöhten Gerinnungsrisiko (prothrombotischer Status) (Eckel et al. 2005).

Man nimmt an, dass die Entstehung einer zentralen Adipositas auf der Überschreitung der Kapazitätsfähigkeiten des subkutanen Fettgewebes basiert. Dadurch kommt es zur Verlagerung der Fettreserven in intraabdominelle Adipozyten sowie zur Umverteilung in Leber, Muskulatur und Pankreas mit einer resultierenden Insulinresistenz (Despres und Lemieux 2006).

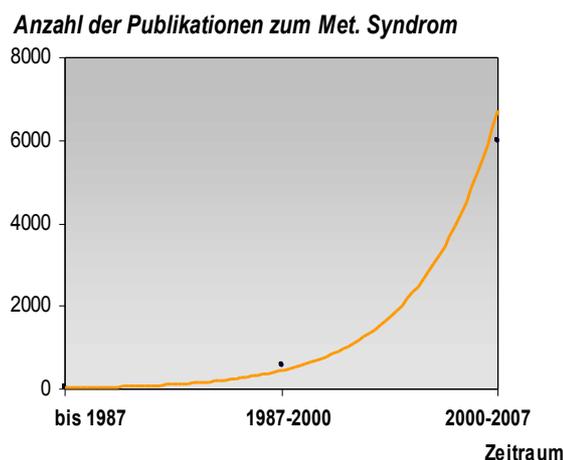
**Abbildung 5.** Pathogenese des Metabolischen Syndroms; PAI-1 (Plasminogenaktivator Inhibitor 1); NEFAs (freie Fettsäuren).



### 1.2.4 Aktuelle Diskussion um das Metabolische Syndrom

Die zunehmende Bedeutung des Metabolischen Syndroms als Erklärungsansatz für die mit der Adipositas verbundenen Komplikationen hat in den letzten Jahren immer mehr Beachtung in der Epidemiologie und Klinik gewonnen. Besonders die hohe Prävalenz an adipösen Diabetikern in Industrieländern sowie Schwellenländern hat zu einer Informationsflut von Erkenntnissen über das Metabolische Syndrom geführt, die erstmals seit den letzten Jahren kritisch hinterfragt worden sind (Gale 2005; Greenland 2005; Hamann 2007; Kahn 2006; Kahn 2007; Kahn et al. 2005; Reaven 2005).

**Abbildung 6.**  
Informationsflut zum Thema Metabolisches Syndrom (Moebus und Stang 2007).



So herrscht Uneinigkeit darüber, ob es gerechtfertigt ist, dieses Phänomen von metabolischen Dysfunktionen als „Syndrom“ zu bezeichnen und es für klinische Zwecke zu nutzen, obwohl dessen Pathophysiologie noch nicht bis ins Detail verstanden ist (Kahn 2007; Kahn et al. 2005). Allein die Tatsache, dass 6 Fachgesellschaften 7 verschiedene Definitionen, zum Teil in mehrmals revidierter Form veröffentlicht haben, spricht für den fehlenden Konsensus in der klinischen Umsetzung dieses Konzepts (Moebus und Stang 2007; Reaven 2005).

Vor allem die Tatsache, dass ein gehäuftes Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren schon lange vor der Definition des Metabolischen Syndroms bekannt war, betont dessen Fragwürdigkeit (Reaven 1988). Unklarheit herrscht auch darüber, ob das kardiovaskuläre Risiko des Metabolischen Syndroms die Summe seiner Faktoren überschreitet und wie genau der Algorithmus zur Definition aussehen soll. Hinzu kommt, dass die therapeutischen Konsequenzen des Metabolischen Syndroms sich in keiner Weise von denen der einzelnen Risikofaktoren unterscheiden (Kahn 2007; Stern et al. 2004).

Trotz der Kritik am Metabolischen Syndrom ist es dennoch ein einfaches klinisches Hilfsmittel, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für Diabetes und eine KHK zu erkennen. In diesem Zusammenhang ist es auch unwichtig, die genaue Ätiologie zu verstehen, denn es erfüllt auch ohne ein detailliertes Verständnis die Funktion eines diagnostischen Hilfsmittels für das Langzeitrisiko (Grundy 2006a). Darüber hinaus ist es der Inbegriff für Lebensstiländerungen und sorgt für einen Paradigmenwechsel weg von der Therapie einzelner Risikofaktoren hin zu einer multimodalen Therapie, wovon besonders Typ-2-Diabetiker profitieren (Grundy 2006a; Grundy 2006b).

Ein weiterer Punkt, der für das Konzept des Metabolischen Syndroms spricht, ist, dass Ärzte im klinischen Alltag daran erinnert werden, bei bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren auch nach anderen, häufig vorkommenden Faktoren zu suchen (Graham 2007). Es ermöglicht im Gegensatz zu bekannten Risiko-Scores wie dem Framingham- und PROCAM-Rechner, welche ein Kurzzeitrisko von 10 Jahren errechnen, die Abschätzung des Langzeitriskos für Patienten, und kennzeichnet sich durch eine einfache Handhabung im klinischen Alltag aus (Grundy et al. 2005).

Der Algorithmus, dessen Entwicklung von einigen Autoren als nicht nachvollziehbar kritisiert wird (Kahn 2006; Reaven 2005), basiert auf den Risikofaktoren des NCEP und wurde im Laufe der verschiedenen Definitionen immer mehr vereinfacht und einheitlicher gestaltet (International Diabetes Federation 2005; Grundy 2006a; Grundy et al. 2004a). Außerdem geht das Metabolische Syndrom nicht nur mit einem erhöhten Risiko für koronare Ereignisse und Diabetes einher, sondern begünstigt auch die Entstehung anderer Erkrankungen wie einer NASH, Gallensteinen und einem Polycystic ovar syndrome. Hinzu kommt, dass Übergewicht und Adipositas allein schon zu 20-30% an der Entstehung verschiedener Krebsarten wie dem Mammakarzinom, Kolonkarzinom oder Endometriumkarzinom beteiligt sind (National Cancer Institute (2004) Factsheet - Obesity and Cancer).

Letztendlich sollte das Metabolische Syndrom keinesfalls als medizinische Diagnose angesehen werden, die einzig und allein zur Lebensstilintervention und medikamentösen Therapie legitimiert, denn dadurch würde man einen Großteil an Patienten ausschließen, die trotz eines erhöhten KHK-Risikos durch das Raster des Algorithmus fallen (Reaven 2005).

Das Metabolische Syndrom ist die Antwort auf die Frage nach den Ursachen einer immer stärker zunehmenden Prävalenz an Adipositas und deren gesundheitlichen Konsequenzen. Als Erklärungsmodell schlägt es die Brücke zwischen einem industriellen Lebensstil und dessen klinischer Manifestation, weshalb es durchaus eine Daseinsberechtigung hat.

**Tabelle 1.**

Vor- und Nachteile der Definition eines Metabolischen Syndroms.

Pro	Kontra
<ul style="list-style-type: none"> <li>• einfaches Hilfsmittel zur klinischen Risikoabschätzung</li> <li>• Erklärungsansatz für die Adipositas und konsekutiven metabolischen Störungen</li> <li>• Einschätzung des Langzeitriskos</li> <li>• Konzept für die Notwendigkeit einer multimodalen Therapie</li> <li>• erhöhtes Risiko für andere Erkrankungen (Tumor, NASH, Gallensteine usw.)</li> <li>• Erfassung einer prothrombotischen und proinflammatorischen Stoffwechsellage</li> <li>• Entwicklung von mehrdimensionalen Pharmaka</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clustern von Risikofaktoren schon lange bekannt</li> <li>• Unklarheiten in der Pathophysiologie</li> <li>• genauere Risikoevaluierung anhand von speziellen Scores wie z. B. Framingham- oder PROCAM-Score</li> <li>• fehlender Konsensus einer einheitlichen Definition</li> <li>• keine Unterschiede in der Therapie des Metabolischen Syndroms gegenüber seinen einzelnen Faktoren</li> <li>• Risikopatienten können durch das Raster fallen</li> <li>• Marketingstrategie der Pharmaindustrie</li> </ul>

## 2. Fragestellung und Ziele

Im Rahmen dieser Dissertation soll der Stellenwert des Metabolischen Syndroms im Zusammenhang mit weiteren Faktoren bei Frauen mit einer KHK in der CORA-Studie bewertet werden. Folgende Fragestellungen standen dabei im Mittelpunkt der Auswertungen:

***Welchen Stellenwert hat das Metabolische Syndrom als koronarer Risikofaktor neben anderen klassisch etablierten kardiovaskulären Faktoren?***

***Ist das Metabolische Syndrom mit einem KHK-Risiko assoziiert, das die Summe seiner einzelnen Faktoren übersteigt? Clustern von Risikofaktoren in der CORA-Studie.***

***Wie ist der Einfluss verschiedener Definitionen des Metabolischen Syndroms auf das Studienkollektiv der CORA-Studie zu bewerten? Ist die neue IDF-Definition des Metabolischen Syndroms von Vorteil?***

***Welche genauen Zusammenhänge bestehen zwischen Ernährungsmustern und Lebensstilfaktoren in Bezug auf das Metabolische Syndrom bei Frauen mit einer KHK?***

***Welche anthropometrischen Messungen eignen sich, um das KHK-Risiko bei Frauen zu evaluieren? Die zentrale Adipositas und ihre Konsequenzen.***

***Ist die von der IDF vorgeschlagene Herabsetzung des Taillenumfangs von 88 cm auf 80 cm als Grenzwert für eine zentrale Adipositas sinnvoll?***

***Welche Zusammenhänge bestehen zwischen der Gewichtsentwicklung der Frauen und dem Metabolischen Syndrom?***

## 3. Methodik

### 3.1 Studiendesign

Die CORA-Studie (Coronare Risikofaktoren für Arteriosklerose bei Frauen) ist eine populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie, die das Ernährungsverhalten, Lebensstilfaktoren, Laborparameter, anthropometrische Daten und genetische Faktoren bei Frauen in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko untersucht. Das Design der Studie entspricht dem wissenschaftlichen Standard von retrospektiven, beobachtenden Assoziationsstudien (Boeing et al. 1999). Im Rahmen dieser Dissertation soll die Bedeutung des Metabolischen Syndroms für das koronare Risiko bei Frauen erörtert werden.

**Abbildung 7.**  
Logo der CORA-Studie.



#### 3.1.1 Rekrutierung der Teilnehmer

In der CORA-Studie wurden 200 Frauen aus dem Raum Hamburg mit neu aufgetretener KHK (Fälle) untersucht und mit 255 Frauen ohne KHK (Kontrollen) verglichen. Die Fälle wurden im Zeitraum von 1997-2000 im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf rekrutiert, wobei die Einweisung der Frauen aufgrund eines akuten Myokardinfarkts oder einer Angina pectoris (ICD-10 121, 122, 124, 125) in die Klinik erfolgen musste. Die Diagnose wurde mittels Koronarangiographie bestätigt, und die Patienten wurden während der mindestens einmal täglich durchgeführten Besuche auf den Stationen zur Teilnahme an der Studie befragt. Frauen mit schwerwiegenden chronischen Erkrankungen wie z. B. Krebs wurden von der Teilnahme ausgeschlos-

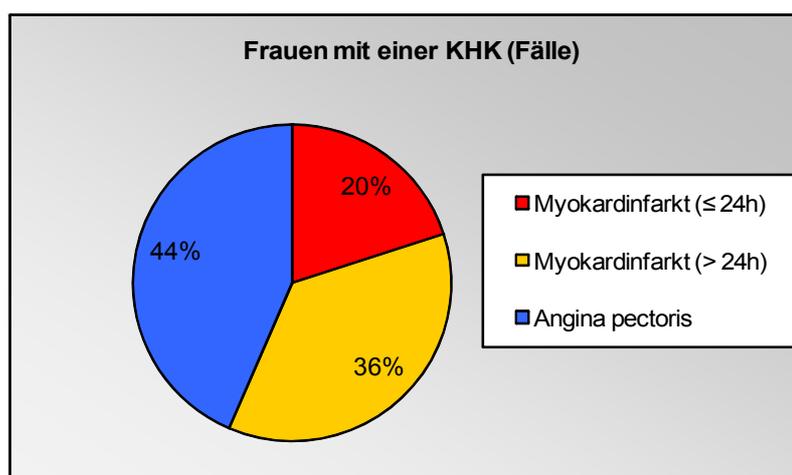
sen, sowie Fälle, deren koronare Herzerkrankung länger als 1 Jahr symptomatisch war. Das Alter der Fälle umfasste einen Bereich von 30-80 Jahren, und die Ziehung der entsprechenden Kontrollen wurde altersstandardisiert durchgeführt.

Zu jedem der Fälle wurden 2 Kontrollen aus dem gleichen Ortsteil randomisiert, um evtl. sozioökonomische Einflüsse des Wohnorts auf die Studienpopulation zu vermeiden (Diez Roux et al. 2001; Sundquist et al. 2004). Über die Zentrale Meldestelle wurden die Adressen von 12.000 Frauen deutscher Nationalität nach dem Zufallsprinzip gezogen, die dann schriftlich über das Vorhaben der Studie informiert wurden. Zusätzlich bestand auch die Möglichkeit, sich über das Servicetelefon des Studienzentrums zu informieren. Insgesamt wurden 759 Kontrollen rekrutiert, von denen Frauen mit einer schweren, chronischen Erkrankung sowie bestehender KHK ausgeschlossen wurden. Von den 759 Kontrollen wurden 255 in die Studie eingeschlossen. Um einen Selektionsbias hinsichtlich immobiler Teilnehmer zu vermeiden, wurden Hausbesuche angeboten, die 21 von 255 Kontrollen in Anspruch nahmen.

#### 3.1.2 Studienpopulation

Die Gruppe der Fälle ließ sich in 3 Kategorien einteilen: 20 % (n=40) mit der Erstdiagnose Myokardinfarkt  $\leq 24$  h, 37 % (n=73) mit einem vorausgegangenem Infarkt ( $>24$  h) und 43 % (n=87) mit einer Angina pectoris. Die Altersverteilung war erwartungsgemäß nicht signifikant unterschiedlich.

**Abbildung 8.**  
Zusammensetzung der Fallgruppe.



### 3.2 Durchführung

Die Befragung und Untersuchung der Kontrollen fand in eigens dafür eingerichteten Räumen des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf statt (Pavillon 63). Die Frauen der Fallgruppe wurden direkt auf den Stationen bzw. im Arztzimmer befragt und untersucht. Insgesamt 8 Stationen, die Patienten mit koronarer Herzerkrankung behandelten, wurden für die Rekrutierung der Patienten genutzt, darunter 2 Intensivstationen. Alle für die Studie verwendeten epidemiologischen Erhebungsinstrumentarien wurden Testläufen unterzogen, und die Auswahl der Teilnehmer sowie das Studiendesign wurden gemäß den Richtlinien der Ethikkommission in Zusammenarbeit mit dem Hamburger Datenschutzbeauftragten durchgeführt.

#### 3.2.1 Erhebung von Ernährungs- und Lebensstilfaktoren

Um das Ernährungsverhalten und weitere Lebensstilfaktoren der Teilnehmer zu erfassen, kamen 2 selbstausfüllbare, maschinenlesbare Fragebögen und ein zusätzliches PC-gestütztes Interview zum Einsatz. Die Fragebögen analysierten die Verzehrshäufigkeit (Food Frequency) sowie die Portionsgröße von 146 Nahrungsmitteln anhand von Abbildungen und beinhalteten Angaben zum sozioökonomischen Status (Familienstand, Ausbildung, Beruf), zurückliegenden Alkoholkonsum und reproduktiven Verhalten (Menarchealter, Menstruationszyklus, Kontrazeption, Anzahl der Kinder, Hormonersatztherapie).

Mit Hilfe des PC-gestützten Interviews wurden Daten zur Berufstätigkeit, zum Rauchverhalten, zur Entwicklung des Körpergewichts, zur körperlichen Aktivität (sowohl im Sommer als auch im Winter) sowie zur Medikation erfasst. Die Frauen hatten generell die Möglichkeit, die Fragebögen selbstständig auszufüllen, wovon allerdings nur ein geringer Teil Gebrauch machte. Ein Großteil der Frauen bat um Unterstützung beim Ausfüllen und gab als Hauptgründe dafür gesundheitliche Einschränkungen, Zeitmangel und Leseschwierigkeiten an. Die im Rahmen der CORA-Studie verwendeten Erhebungsinstrumentarien wurden auch in großen internationalen Studien wie der EPIC-Studie verwendet und unterliegen somit bereits einer Validierung (Boeing et al. 1999).

Der Alkoholkonsum wurde während der Auswertungen teilweise in Standarddrinks umgerechnet, um sich besser an den Empfehlungen der Leitlinien orientieren zu können. 1 Standarddrink enthält umgerechnet ca. 14 g Alkohol, unabhängig von der Art des alkoholischen Getränks.

In die Gruppe der Raucherinnen wurden Frauen dann eingeordnet, wenn sie angaben, zurzeit zu rauchen oder aber seit weniger als 2 Jahren Nichtraucher zu sein. Diese Einteilung wurde anhand von Studienergebnissen getroffen, die zeigten, dass das koronare Risiko von Rauchern erst nach mehr als 2 Jahren auf das Niveau von Nichtrauchern abgefallen ist (Teo et al. 2006). Außerdem hatte die Mehrzahl derjenigen, die angaben, das Rauchen innerhalb der letzten 2 Jahre aufgegeben zu haben, erst einige Wochen davor das Rauchen eingestellt.

#### **3.2.2 Blutdruckmessung**

Der Blutdruck wurde nach Möglichkeit am sitzenden Patienten nach der Riva Rocci Methode durch mehrere Messungen bestimmt. Um eine Verfälschung der Werte durch einen stressbedingt erhöhten Sympathikotonus zu vermeiden, wurde die Blutdruckmessung nach einem etwa 1std. dauernden Interview durchgeführt. Bei jedem Teilnehmer wurde der Blutdruck 3 mal in jeweils 2-3 min. Abständen gemessen. Der Durchschnitt zwischen dem 2. und 3. Wert wurde für die Auswertung der Daten herangezogen. Als Hypertoniker wurden Frauen nach den WHO-Richtlinien klassifiziert, wenn sie einen systolischen Wert  $\geq 140$  mmHg oder diastolischen Wert  $\geq 90$  mmHg hatten. Frauen mit Antihypertensiva fielen ebenfalls in die Kategorie der Hypertoniker. Im Rahmen des Metabolischen Syndroms nach AHA/NHLBI- bzw. IDF-Richtlinien wurden Frauen schon früher als Hypertoniker klassifiziert, nämlich dann, wenn sie sich im Bereich eines hochnormalen Blutdrucks von  $\geq 130$  mmHg systolisch oder  $\geq 85$  mmHg diastolisch befanden.

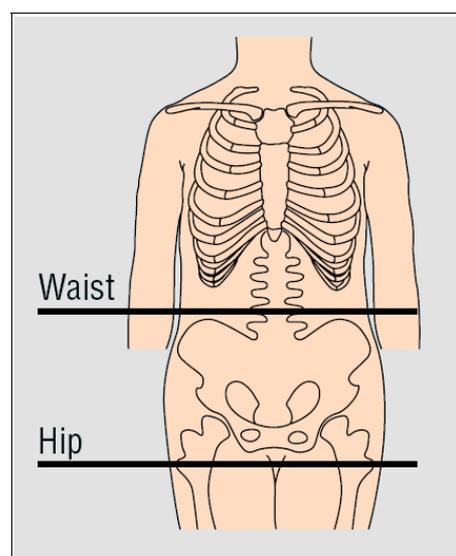
#### 3.2.3 Anthropometrische Messungen

Um das Übergewicht bzw. die Adipositas der Frauen in Zusammenhang mit der Fettverteilung beurteilen zu können, wurden folgende Messungen durchgeführt:

- Körpergewicht (leicht bekleidet ohne Schuhe) [kg]
- Körpergröße [cm]
- BMI [kg/m<sup>2</sup>]
- Taillenumfang [cm], Hüftumfang [cm]
- Taille-Hüft-Verhältnis (Waist to Hip Ratio bzw. WHR)
- Körperfett [%]

Die Einteilung des Body-Mass-Index erfolgte in Anlehnung an die Kriterien der WHO und Deutschen Adipositasgesellschaft, die einen BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> als übergewichtig und  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> als adipös ansehen. Der Taillenumfang (waist) wurde in der Mitte zwischen Rippenbogen und Beckenknochen gemessen, der Hüftumfang (hip) in der Höhe des Trochanter major. Ab einem Taillenumfang von 80 cm steigt das kardiovaskuläre Risiko bei Frauen an (Han et al. 1995; Lean et al. 1995). Die derzeitigen Empfehlungen sehen aber eher 88 cm als Grenzwert für das Vorliegen einer abdominellen Adipositas bei Frauen an (National Institutes of Health (1998) Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults; NHLBI NCEP-ATP-III 2001).

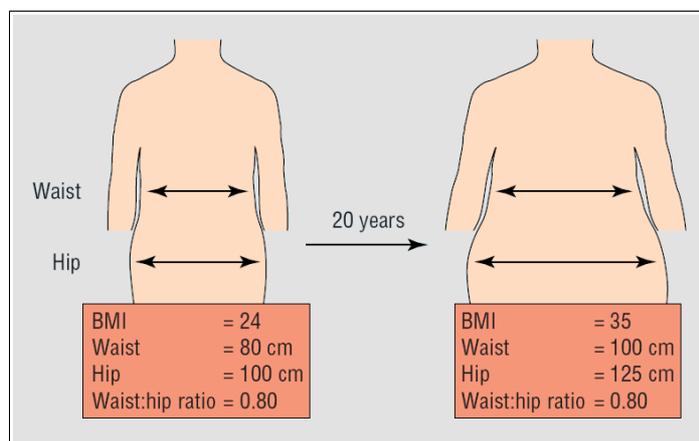
**Abbildung 9.**  
Messung des Taillenumfangs und des Taillen-Hüft-Verhältnisses (WHR) (Despres et al. 2001).



Ein Taillen-Hüft-Quotient (WHR) von  $\geq 0,85$  geht ebenfalls mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen einher (de Koning et al. 2007), obwohl die Verwendung der WHR etwas umstritten ist, da sie, wie in einer 7-jährigen Studie an Frauen gezeigt wurde, zu fehlerhaften Ergebnissen führt, wenn Taillenumfang und Hüfte im gleichen Verhältnis zunehmen (Lemieux et al. 1996).

**Abbildung 10.**

Taillen-Hüft-Verhältnis (WHR) als potentielle Fehlerquelle bei der Erfassung der abdominalen Adipositas (Despres et al. 2001; Lemieux et al. 1996).



Die Bestimmung des Körperfettgehalts erfolgte mit Hilfe des Bio-Impedanz-Geräts der Firma Data Input. Diese Methode zur Beurteilung des Körperfettgehalts ist in der Praxis etwas umstritten, da die Ergebnisse bei stark adipösen Patienten gelegentlich nicht mehr interpretierbar sind und das Verfahren durch den Hydrationszustand der Patienten enorm beeinflusst wird (Kyle et al. 2004a; Kyle et al. 2004b; Sun et al. 2005).

Die Richtlinien empfehlen daher eine Validierung der BIA (Bioelectrical Impedance Analysis) gegenüber einer Referenzgruppe, in welcher der Körperfettgehalt mittels bildgebender Verfahren wie CT oder MRT errechnet wurde (Kyle et al. 2004a; Kyle et al. 2004b). Da dies in der CORA-Studie nicht möglich war, müssen die Ergebnisse noch kritischer betrachtet werden, zumal einige Autoren gerechtfertigterweise der Überzeugung sind, dass dieses Verfahren den Fettgehalt nicht besser bestimmt als simple anthropometrische Messungen wie der BMI oder Taillenumfang (Willett et al. 1999).

### 3.2.4 Blutparameter

Die Blutentnahme (30ml) wurde, wenn möglich, im Nüchternzustand der Frauen durchgeführt, wobei die letzte Alkoholeinnahme mehr als 24 h zurückliegen sollte. Besonders bei den Fällen war es nicht immer möglich, eine Nüchternblutprobe zu gewährleisten, speziell dann, wenn aufgrund eines akuten Ereignisses die Blutprobe unmittelbar nach Einlieferung in das Krankenhaus entnommen wurde, um einer potentiellen Verfälschung der Blutparameter vorzubeugen.

Folgende Laborparameter wurden im Rahmen dieser Arbeit einbezogen und ausgewertet:

**Tabelle 2.**

Ausgewertete Blutparameter; Grenzwerte der Lipide nach dem National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NHLBI NCEP-ATP-III 2001).

Lipide	Insulinresistenz
HDL (< 40 mg/dl)	Glukose ( $\geq 100$ mg/dl)
LDL ( $\geq 130$ sowie $\geq 100$ mg/dl)	Glukose*Insulin (Homa-Index $\geq 3,8$ )
Triglyceride ( $\geq 150$ mg/dl)	CRP
Gesamtcholesterin ( $\geq 200$ mg/dl)	TNF- $\alpha$
Lipoprotein(a) ( $\geq 25$ mg/dl)	Adiponektin

Die Grenzwerte der Lipidparameter richten sich vorwiegend nach den Empfehlungen des NCEP/ATP III (NHLBI NCEP-ATP-III 2001), die größtenteils mit denen für die Diagnose des Metabolischen Syndroms übereinstimmen (International Diabetes Federation 2005; Grundy et al. 2005). Als Grenze für den Nüchternglukosespiegel wurde entsprechend den aktuellen Empfehlungen der ADA ein Wert von 100 mg/dl verwendet, welcher auch in den aktuellsten Definitionen zum Metabolischen Syndrom vorzufinden ist (International Diabetes Federation 2005; Grundy et al. 2005).

Für das Lipoprotein(a) variieren die Cutt-Off-Werte ein wenig, und es existieren keine offiziellen Richtlinien dazu. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass ein Wert von  $\geq 25$  oder  $\geq 30$  mg/dl mit einem signifikant erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist (Bostom et al. 1994; Fischer et al. 2007; Shai et al. 2005a; Sharrett et al. 2001). Der vom Labor verwendete Grenzwert des Lipoprotein(a) liegt bei 25 mg/dl und wurde auch für frühere Auswertungen benutzt, weswegen der Risikofaktor in dieser Form übernommen wurde.

### 3.2.5 Diagnose des Metabolischen Syndroms

Die Einteilung der Fälle und Kontrollen in Bezug auf die Diagnose Metabolisches Syndrom erfolgte anhand der Kriterien der Internationalen Diabetes Federation (IDF), die im April 2005 eine international gültige Definition für das Metabolische Syndrom veröffentlichte (International Diabetes Federation 2005). Daneben wurde auch ein Vergleich mit anderen etablierten Definitionen, wie der der WHO und AHA/NHLBI, durchgeführt. Die Definition der AHA/NHLBI wurde im Jahr 2005 in Bezug auf den Glukosewert leicht verändert. Die Herabsetzung des IFG von 110 mg/dl auf 100 mg/dl entstammt den Empfehlungen der ADA (Genuth et al. 2003) und wurde in dieser Arbeit berücksichtigt. Die Auswertungen des Metabolischen Syndroms in Bezug auf die AHA/NHLBI Definition orientieren sich somit an den zuletzt veröffentlichten Leitlinien (Grundy et al. 2005).

**Tabelle 3.**

Die 3 verschiedenen Definitionen des Metabolischen Syndroms für Frauen im Überblick.

	WHO	AHA/NHLBI	IDF
<b>Bedingung</b>	Insulinresistenz in der oberen Quartile Glukose > 6,1 mmol/l 2hOGTT > 7,8 mmol/l		Taillenumfang Frauen ≥ 80 cm
<b>n Diagnosekriterien</b>	<b>≥ 2 von</b>	<b>≥ 3 von</b>	<b>≥ 2 von</b>
<b>HDL</b>	HDL < 39 mg/dl oder Triglyceride ≥ 150 mg/dl	< 50 mg/dl	< 50 mg/dl
<b>Triglyceride</b>		≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
<b>Taillenumfang</b>	WHR > 0,85 oder BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	≥ 88 cm bei Frauen	
<b>Blutdruck</b>	Sytole ≥ 140 mmHg oder Diastole ≥ 90 mmHg oder Antihypertensiva	Sytole ≥ 130 mmHg oder Diastole ≥ 85 mmHg oder Antihypertensiva	Sytole ≥ 130 mmHg oder Diastole ≥ 85 mmHg oder Antihypertensiva
<b>Glukose</b>		≥ 100 mg/dl oder Diabetes	≥ 100 mg/dl oder Diabetes

Der von der WHO geforderte Nachweis einer Insulinresistenz für die Diagnose des Metabolischen Syndroms wurde in dieser Studie über den Homa-Index errechnet. Dabei wurde der Grenzwert aus einer Population des WHO-MONICA-Projekts übernommen, die als repräsentativ für die europäische Bevölkerung angesehen werden kann und den Grenzwert konform zu den WHO-Empfehlungen als unteres Limit der obersten 25 % definierte (Marques-Vidal et al. 2002). Somit wurden alle Frauen, die

einen Homa-Index  $\geq 3,8$  hatten oder einen manifesten Diabetes vorwiesen, als insulinresistent klassifiziert. Frauen, die antihypertensive Medikamente einnahmen, wurden nach den Leitlinien als Hypertoniker eingestuft.

Der Einfluss einer lipidsenkenden Therapie wurde bei der Einteilung des Metabolischen Syndroms nicht berücksichtigt, da ein Großteil der Frauen nur mit Statinen behandelt wurde, welche nur einen marginalen Einfluss auf die Triglyceride und den HDL-Spiegel ausüben. Nur 5 Frauen wurden mit Fibraten behandelt. Entscheidend war jedoch die Tatsache, dass selbst bei Berücksichtigung einer Lipidtherapie nur 2 Frauen mehr die Diagnose Metabolisches Syndrom erhielten. Aus Gründen der Einfachheit und zum besseren Verständnis wurde deswegen dem Einfluss von Lipidsenkern keine Bedeutung zugeschrieben.

### 3.3 Datenerfassung und Datenprüfung

Die ausgefüllten Fragebögen zum Ernährungsverhalten und Lebensstil wurden zur Auswertung an das Deutsche Institut für Ernährungsforschung (DIfE) nach Potsdam-Rehbrücke geschickt. Die Überprüfung der eingelesenen Daten auf Vollständigkeit und Plausibilität erfolgte im Hamburger Studienzentrum. Fehlende Angaben oder falsche Eingaben wurden, soweit möglich, in Rücksprache mit den jeweiligen Probanden korrigiert. Die Befragungen und klinischen Untersuchungen wurden von Fr. Dr. Zyriax durchgeführt, die die Daten in einer mit FOXPRO unterstützten Datenbank archivierte. Nach Abschluss der Rekrutierungsphase unterlag der Datenpool einer Erstauswertung durch Statistiker des DIfE, die die Informationen hinsichtlich Ausreißer und Plausibilität überprüften. Alle Teilnehmer der CORA-Studie erhielten auf Wunsch eine persönliche Analyse und Bewertung ihrer Ernährungsgewohnheiten, Blutparameter und anthropometrischen Daten. Für etwaige Beratungsgespräche standen im Anschluss ein Arzt und eine Ernährungswissenschaftlerin zur Verfügung.

### 3.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der epidemiologischen Abteilung des DIfE größtenteils vom Autor selbst durchgeführt. Das Studiendesign der CORA-Studie war so angelegt, dass die Stichprobe ausreichte, um folgende Risiken mit entsprechender Prävalenz der einzelnen Risikofaktoren nachzuweisen. Folgende Vorgaben wurden dabei gemacht:

Signifikanz:	$\alpha \leq 0,05$
Power:	$1-\beta=0,95$
Fälle:Kontrollen	1:2 gematcht
Anzahl der Fälle	200

Die vorhandene Stichprobengröße reicht damit aus, folgende relative Risiken nachweisen zu können (Zyriax 2002):

**Tabelle 4.**

Möglich nachweisbare Risiken bedingt durch das Studiendesign.

Prävalenz des Risikofaktors in der Kontrollgruppe	nachweisbares minimales Risiko
0,1	2,35
0,2	1,98
0,3	1,92

Für die Datenerhebung wurde ein Programm verwendet, das in FOXPRO, Version 2.6 für DOS geschrieben wurde. Die statistische Auswertung erfolgte anschließend mit Hilfe des Software Pakets SPSS 13 für Windows, unter Verwendung von Microsoft Excel 2003 für die grafische Darstellung der Ergebnisse.

### 3.4.1 Korrelationsanalyse

Um Zusammenhänge zwischen kontinuierlichen Merkmalen beider Gruppen darzustellen, wurde zuerst der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet um so Beziehungen auf Rangskalenniveau unabhängig von der Datenverteilung zu prüfen. Bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang, so wurde im Anschluss eine lineare Regression durchgeführt, um die Wechselwirkung genauer zu untersuchen.

### 3.4.2 Risikogruppenanalyse

Direkte Vergleiche zwischen 2 Gruppen wurden mit Hilfe des nicht-parametrischen Wilcoxon-Tests durchgeführt, der die Merkmale in den Gruppen hinsichtlich ihrer mittleren Lage untersucht (Prospeschill 2005; Sachs 2003). Die Analyse von Häufigkeiten wurde mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt, der die absoluten Häufigkeiten eines Merkmals in mehreren Gruppen hinsichtlich einer signifikant unterschiedlichen Verteilung überprüft (Prospeschill 2005; Sachs 2003). Auswertungen mehrerer Risi-

kogruppen in Hinsicht auf eine kontinuierliche Größe wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) gemacht (Bender et al. 2007a). Dabei wurde ein Großteil der Daten logarithmiert, um eine Annäherung an die Normalverteilung zu erreichen sowie homogene Varianzen zu erzielen (Prospeschill 2005; Sachs 2003). Bei der Interpretation der Daten handelt es sich aus diesem Grund um geometrische Mittelwerte, die eher mit dem Median als Mittelwert gleichgesetzt werden können. Als Maß für die Streuung wurde auf das 95%-KI (Konfidenzintervall) zurückgegriffen, da eine Angabe der Standardabweichung bei logarithmisch transformierten Daten keine Aussagekraft besitzt.

In Fällen, in denen die statistischen Voraussetzungen für die Varianzanalyse nicht erfüllt werden konnten (Varianzhomogenität), wurde nach Empfehlungen des Rechenzentrums der Universität Hannover die Signifikanzgrenze von 5% auf 1% heraufgesetzt (alpha Adjustierung), um die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse (Fehler 1. Art) gering zu halten (Prospeschill 2005). Gegenüber Abweichungen von der Normalverteilung ist die Varianzanalyse relativ robust, weil die Mittelwerte der untersuchten Gruppen nach dem zentralen Grenzwertsatz wiederum eine Normalverteilung anstreben (Bender et al. 2007a; Lüpsen 2005; Prospeschill 2005; Sachs 2003).

Da die Auswertungen im Sinne einer explorativen Datenanalyse stattfanden, wurden verschiedene Hypothesen im Anschluss an die Varianzanalyse mittels Post-hoc-Tests weiter untersucht. Um eine Inflation des Signifikanzlevels durch Multiples Testen zu unterbinden, wurden Post-hoc Tests nach Tukey bei Varianzhomogenität und nach Dunnett (T3) bei Varianzungleichheiten verwendet (Bender et al. 2007b; Wang et al. 2007c). Diese Tests stellen einen guten Mittelweg dar, wenn es darum geht, möglichst nicht allzu liberal, aber auch nicht zu konservativ zu testen (Hochberg und Tamhane 1987; Prospeschill 2005). Von einer Bonferoni-Adjustierung wurde deswegen abgesehen, weil die Methode relativ leicht die Power bei einer höheren Anzahl an multiplen Testungen senkt.

#### **3.4.3 Multivariat-Analyse**

Der Einfluss mehrerer Risikofaktoren auf die Entwicklung einer KHK wurde mit Hilfe der Logistischen Regression, unter Angabe der Odds Ratios, untersucht (Bender et al. 2001). In die Analyse wurden nur Parameter aufgenommen, die zuvor Fälle von

Kontrollen signifikant diskriminieren konnten. In die Auswertung wurden kontinuierliche Daten (Obst/Gemüse oder Fleisch/Wurst) als auch dichotome Variablen (Hypertonus, Insulinresistenz) aufgenommen, wobei durch das Studiendesign eine Altersadjustierung in jedem Modell vorlag. An einigen Stellen kamen auch Meta-Analyse-Algorithmen zum Einsatz, um herauszufinden, ob sich die Odds Ratio eines Risikofaktors signifikant von der eines anderen unterscheidet.

#### **3.4.4 Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse**

Um das Diskriminierungspotential einzelner Parameter in Hinsicht auf die KHK untereinander beurteilen zu können, wurden vereinzelt ROC-Grafiken erstellt. Je größer die AUC (Area under the Curve) zur Diagonalen ist, desto größer ist die Sensitivität als auch Spezifität eines Parameters und folglich desto größer sein klinischer Nutzen. Eine Fläche, die das Intervall von 0,5 einschließt, bedeutet, dass die Summe von Sensitivität und Spezifität max. 1 betragen kann, und die Fähigkeit für diese Methode, Fälle von Kontrollen zu unterscheiden, der einer zufälligen Trennung entspricht.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Charakteristika von Fällen und Kontrollen

Die Auswertung der Basisparameter zeigt, dass sich die Frauen der Fallgruppe nicht signifikant im Gewicht, BMI und Körperfettgehalt von den Kontrollen unterscheiden, dafür aber einen signifikant höheren Taillenumfang und eine signifikant höhere WHR aufweisen als die Kontrollen.

Vom Lipidprofil sind die Fälle durch einen signifikant niedrigeren HDL-Spiegel und signifikant höhere Triglyceridspiegel im Vergleich zu den Kontrollen gekennzeichnet. Der LDL-Spiegel trennt Fälle von Kontrollen nicht signifikant, und auch unter Ausschluss der Frauen mit einem Lipidsenker weisen Fälle und Kontrollen keine signifikant unterschiedlichen LDL-Werte auf. Das Lipoprotein(a) ist in der Fallgruppe im Mittel signifikant höher als bei den Kontrollen.

Der systolische Blutdruckwert diskriminiert Fälle von Kontrollen nicht signifikant, dafür zeigen die Fälle bei der Diastole signifikant höhere Werte als die Kontrollen auf. Frauen der Fallgruppe sind ebenfalls durch höhere Blutzuckerwerte und einen höheren Homa-Index gekennzeichnet als die Kontrollen. Der Adiponektinspiegel als Maß für die Insulinsensitivität ist bei den Fällen signifikant niedriger als bei den Kontrollen.

Das Ernährungsverhalten charakterisiert Frauen der Fallgruppe durch eine signifikant geringere Aufnahme an Obst und Gemüse als auch Alkohol. Der Verzehr von Fleisch und Wurst sowie die Aufnahme von verschiedenen Fetten ist in der Fallgruppe wiederum signifikant höher. Darüber hinaus treiben Frauen mit einer KHK auch signifikant weniger Sport und zeichnen sich durch eine höhere Energieaufnahme im Vergleich zu den Kontrollen aus.

**Tabelle 5.**

Allgemeine Informationen zum Studienkollektiv.

Charakteristika des Kollektivs	n	Kontrollen	Fälle	p
Alter [J]	455	63,6	63,1	-
Metabolisches Syndrom IDF [%]	441	42,4	69,9	<0,0001
Metabolisches Syndrom AHA/NHLBI [%]	437	33,5	67,2	<0,0001
Metabolisches Syndrom WHO [%]	396	16	48	<0,0001

Tabelle 6.

Basisdaten von Fällen und Kontrollen.

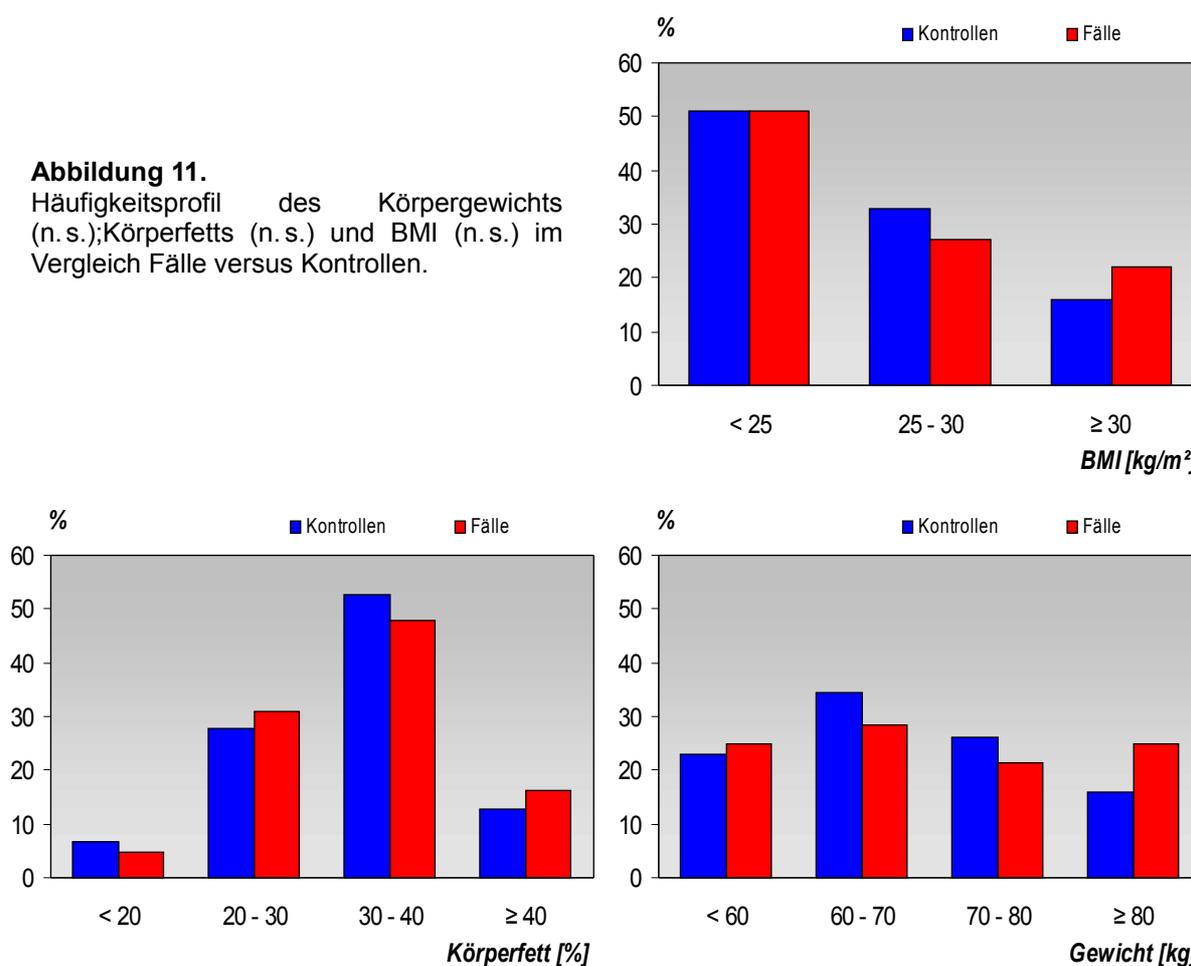
Parameter	n	Kontrollen	Fälle	p
Postmenopausal [%]	455	88	90	n. s.
Hormonersatztherapie [%]	455	31	21	0,024
<b>Anthropometrie</b>				
Gewicht [kg]	455	67,4	68,6	n. s.
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	455	25,2	25,7	n. s.
Körperfettgehalt [%]	439	32,1	32,9	n. s.
Taille [cm]	453	83,6	90,0	<0,0001
Taille-Hüft-Verhältnis (WHR)	453	0,81	0,87	<0,0001
<b>Lipidprofil</b>				
HDL [mg/dl]	442	62,8	48,8	<0,0001
LDL [mg/dl]	440	135,6	132,3	n. s.
Triglyceride [mg/dl]	441	104,4	133,2	<0,0001
Lipoprotein(a) [mg/dl]	415	9,7	16,9	<0,0001
Gesamtcholesterin [mg/dl]	444	226,8	214,9	0,042
<b>Insulinresistenz</b>				
Diabetiker [%]	407	7	21	<0,0001
Insulinresistent (Homa $\geq 3,8$ ) [%]	396	21,8	57,3	<0,0001
Glukose [mg/dl]	429	102,4	118,1	<0,0001
Homa-Index	399	2,28	4,13	<0,0001
Adiponektin [ $\mu$ g/dl]	412	14,2	8,8	<0,0001
<b>Inflammation</b>				
TNF- $\alpha$ [pg/dl]	402	52,1	65,2	0,009
CRP [mg/dl]	402	2,2	11,4	<0,0001
<b>Lebensstil</b>				
Raucher [%]	455	27,8	41	0,004
Sport [h/Woche]	453	0,7	0,4	0,029
Hypertoniker (WHO) [%]	455	64	89	<0,0001
Systole [mmHg]	455	136	134,5	n. s.
Diastole [mmHg]	455	86	80,6	0,0001
Alkohol [g/d]	454	3,6	1,8	<0,0001
<b>Ernährung</b>				
Energiezufuhr [kJ/d]	455	6872	7409	<0,0001
Fleisch-/Wurstverzehr [g/d]	447	63	87	<0,0001
Obst-/Gemüseverzehr [g/d]	455	226	184	<0,0001
Nahrungsfett [g/d]	455	64	72	<0,0001
gesättigte Fettsäuren [g/d]	455	27	31	<0,0001
einfach-ungesättigte Fettsäuren [g/d]	455	21	24	<0,0001
mehrfach-ungesättigte Fettsäuren [g/d]	455	10	12	<0,0001

## 4.2 Häufigkeitsprofile von Fällen und Kontrollen

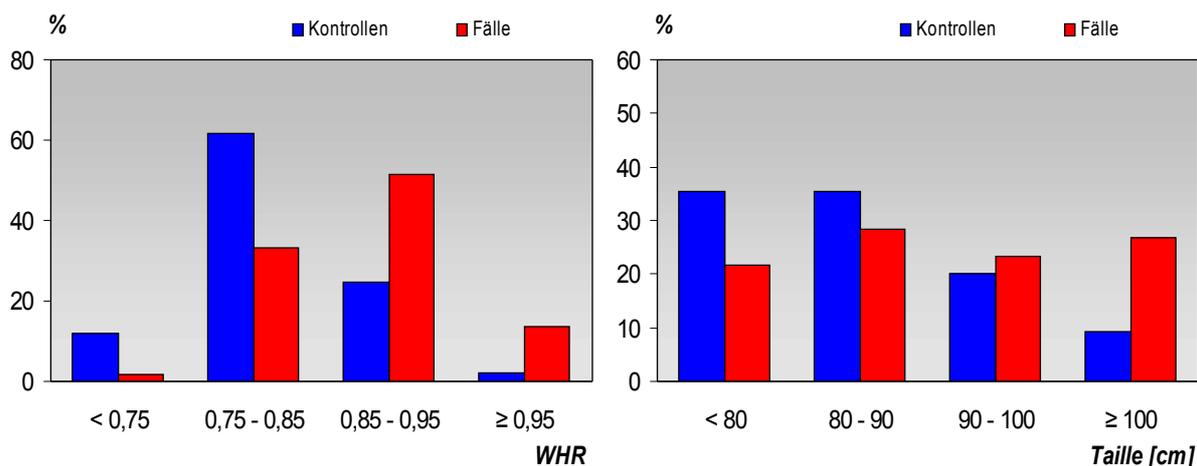
### 4.2.1 Verteilung anthropometrischer Daten

Die Verteilung von Fällen und Kontrollen für BMI, Körperfett und Gewicht sind nicht signifikant unterschiedlich, obwohl die Fälle in den Gruppen mit dem höchsten Gewicht, BMI und Körperfett häufiger vertreten sind als Kontrollen. Andererseits sind ca. 50 % der Frauen mit einer KHK in der Studie normalgewichtig (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>).

**Abbildung 11.**  
Häufigkeitsprofil des Körpergewichts (n.s.); Körperfetts (n.s.) und BMI (n.s.) im Vergleich Fälle versus Kontrollen.



Bezogen auf den Taillenumfang und die WHR zeigen Fälle und Kontrollen signifikant unterschiedliche Verteilungsmuster auf. Ca. 2/3 aller Frauen mit einer KHK weisen eine WHR ≥ 0,85 auf, was nur auf 1/4 aller Frauen der Kontrollgruppe zutrifft. Eine zentrale Adipositas mit einem Taillenumfang von ≥ 88 cm hat fast jede 2. Frau mit einer KHK, während das nur auf jede 3. Frau der Kontrollgruppe zutrifft.



**Abbildung 12.**

Häufigkeitsprofil der Waist-Hip-Ratio ( $p < 0,0001$ ) und des Taillenumfangs ( $p < 0,00001$ ) im Vergleich Fälle versus Kontrollen.

Das Diskriminierungspotential der anthropometrischen Parameter ist in der ROC-Grafik dargestellt. Wie erwartet ist der BMI kein sensitiver Marker, um in der Studie Fälle von Kontrollen zu trennen, WHR als auch Taillenumfang aber schon. Die Fläche unter der Kurve ist bei der WHR gegenüber dem Taillenumfang am größten, was darauf hindeutet, dass die WHR Fälle von Kontrollen besser trennt als der Taillenumfang (AUC: 0,732 versus 0,645  $p < 0,001$ ).

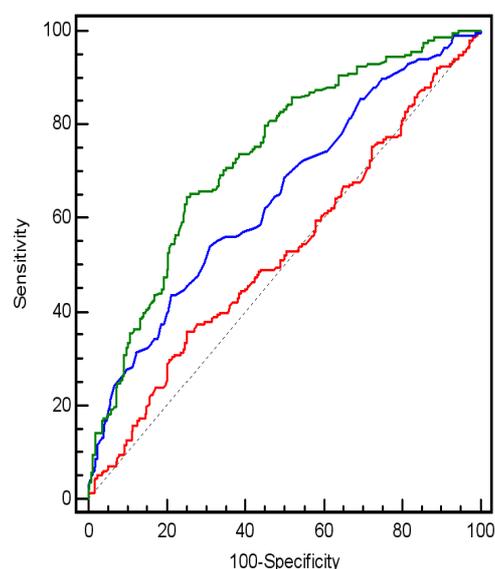
**Abbildung 13.**

ROC-Analyse

AUC-WHR (grün):  
0,732 (95 %-KI: 0,69-0,77)

AUC-Taille (blau):  
0,645 (95 %-KI: 0,60-0,69)

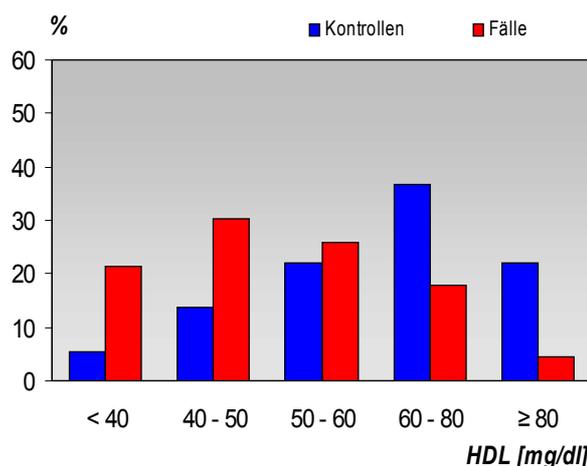
AUC-BMI (rot):  
0,526 (95 %-KI: 0,48-0,57).



### 4.2.2 Verteilung der Lipide

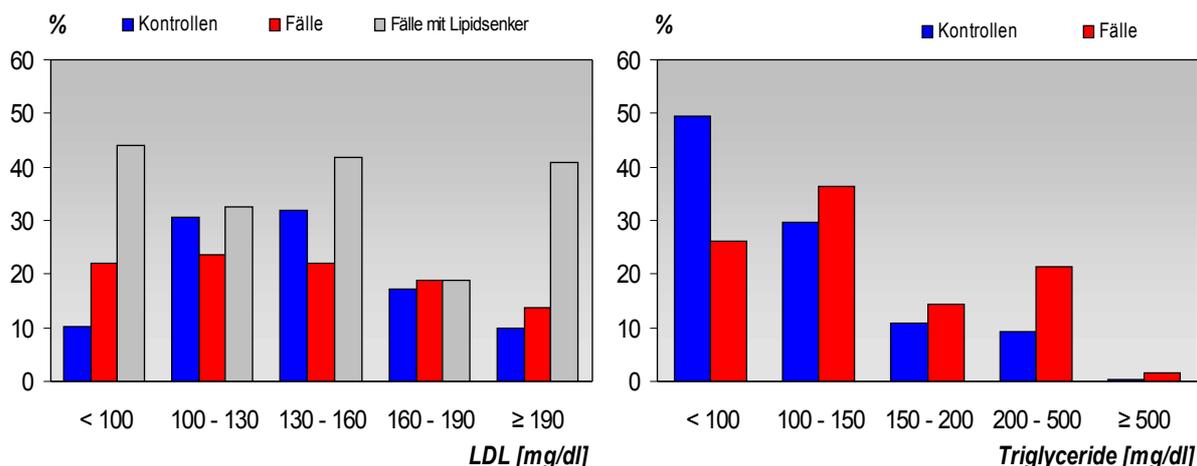
Die Verteilung von Fällen und Kontrollen hinsichtlich des HDL-, LDL- und Triglyceridspiegels ist hochsignifikant unterschiedlich ( $p < 0,0001$ ). 51 % aller Fälle haben einen HDL-Spiegel  $< 50$  mg/dl, und davon liegen 21 % unter der Grenze von 40 mg/dl. Bei den Kontrollen haben nur 19 % der Frauen einen HDL-Spiegel  $< 50$  mg/dl, davon 5 % unter 40 mg/dl. Ca. die Hälfte (58 %) der Kontrollen hat einen HDL-Spiegel  $\geq 60$  mg/dl.

**Abbildung 14.**  
HDL-Profil im Vergleich Fälle versus Kontrollen ( $p < 0,0001$ ).



Beim LDL-Spiegel haben 45 % aller Fälle einen LDL-Wert unter 130 mg/dl im Gegensatz zu 41 % aller Kontrollen. In der Gruppe  $< 100$  mg/dl sind signifikant mehr Fälle als Kontrollen vorhanden, wobei ca. 30-40 % aller Fälle in den unteren LDL-Klassen mit einem Lipidsenker therapiert werden. In der Rubrik  $\text{LDL} \geq 180$  mg/dl sind wiederum signifikant mehr Fälle als Kontrollen vertreten. Die Mehrheit der Fälle (76 %) besitzt einen LDL-Spiegel, der über dem Grenzwert von 100 mg/dl liegt.

Die Verteilung der Triglyceride zeigt, dass doppelt so viele Kontrollen wie Fälle einen Triglyceridspiegel  $< 100$  mg/dl haben (49 % versus 26 %), und andererseits doppelt so viele Fälle wie Kontrollen einen Triglyceridspiegel  $\geq 200$  mg/dl aufweisen (23 % versus 9 %).



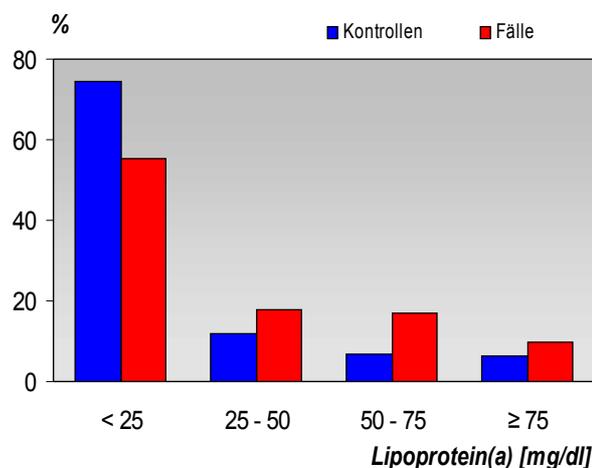
**Abbildung 15.**

LDL- und Triglyceridprofil im Vergleich Fälle versus Kontrollen ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ).

Fälle haben gegenüber den Kontrollen häufiger höhere Lipoprotein(a)-Werte. 45 % der Frauen mit einer KHK weisen einen Lipoprotein(a)-Spiegel  $\geq 25$  mg/dl auf, während es nur 25 % bei den Kontrollen sind ( $p < 0,0001$ ). Die Mehrheit der Kontrollen liegt unter diesem Grenzwert von 25 mg/dl, der einen koronaren Risikofaktor darstellt.

**Abbildung 16.**

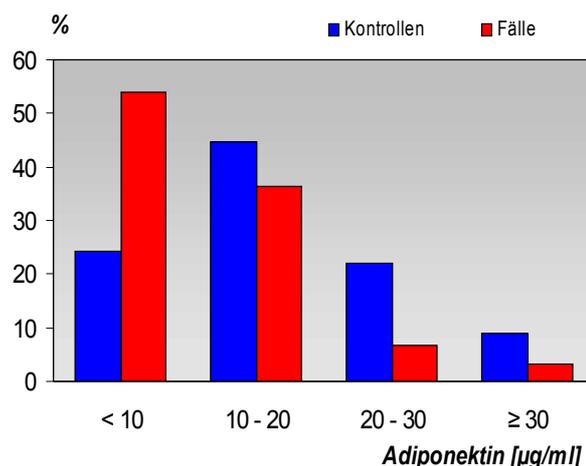
Lipoprotein(a)-Profil im Vergleich Fälle versus Kontrollen ( $p < 0,0001$ ).



### 4.2.3 Verteilung von Parametern der Insulinresistenz

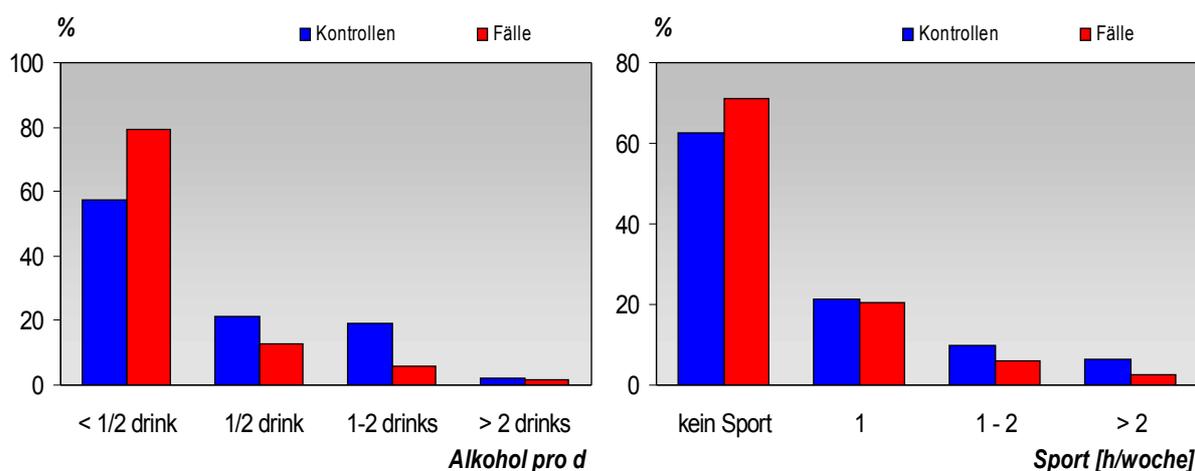
Innerhalb der Fallgruppe sind 57 % der Frauen insulinresistent, während in der Kontrollgruppe nur 42 % der Frauen betroffen sind ( $p < 0,0001$ ). Auch die Anzahl der Diabetiker ist in der Fallgruppe mit 21 % signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 7%. Frauen der Kontrollgruppe haben ebenfalls signifikant höhere Adiponektinwerte als Frauen der Fallgruppe.

**Abbildung 17.**  
Adiponektinprofil im Vergleich Fälle versus Kontrollen ( $p < 0,0001$ ).



#### 4.2.4 Verteilung von Lebensstilfaktoren

In der Fallgruppe ist der Anteil an Rauchern signifikant höher als bei den Kontrollen (41% versus 28%  $p < 0,0001$ ). Obwohl Frauen der Kontrollgruppe signifikant mehr Sport treiben als Frauen der Fallgruppe, ist der Anteil an sportlich inaktiven Frauen innerhalb der Studie ziemlich hoch. 71% der Fälle und 62% der Kontrollen sind sportlich nicht aktiv, während nur 2% der Fälle und 6% der Kontrollen wöchentlich mehr als 2h Sport treiben. Auch der Alkoholkonsum ist unterschiedlich zwischen Fällen und Kontrollen ( $p < 0,0001$ ). 40% aller Kontrollen konsumieren pro Tag 0,5-2 Standarddrinks, während das nur auf 18% aller Fälle zutrifft. Ein Großteil der Frauen mit einer KHK (80%) trinkt weniger als 1/2 Standarddrink.

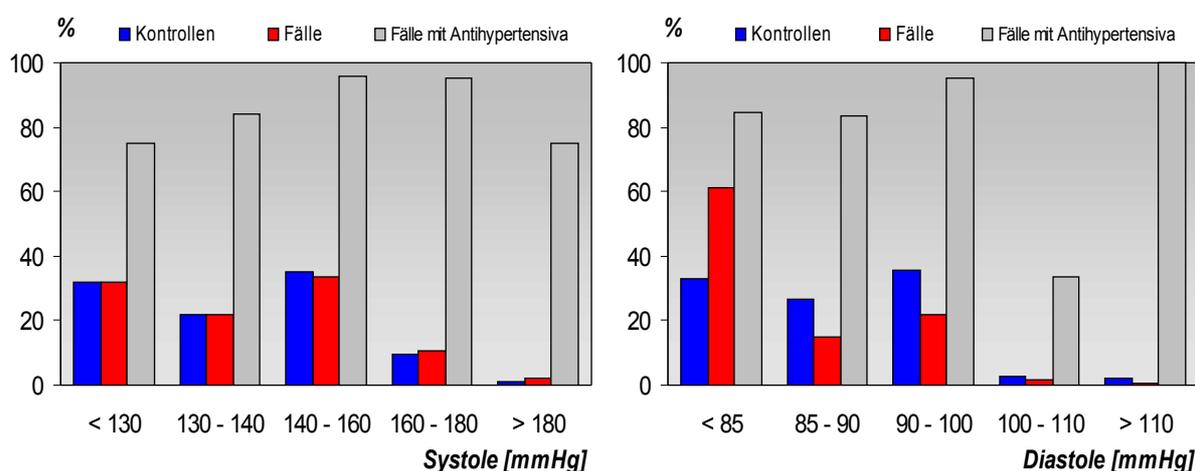


**Abbildung 18.**  
Alkoholkonsum ( $p < 0,0001$ ) und Anzahl an Sportstunden (n. s.) im Vergleich Fälle versus Kontrollen.

Fälle und Kontrollen weisen das gleiche systolische Blutdruckprofil auf, unterscheiden sich aber in Hinblick auf das diastolische Blutdruckprofil ( $p < 0,0001$ ). Auch die Berücksichtigung einer antihypertensiven Medikation in Form eines Ausschlusses dieser Patienten ändert das Ergebnis nicht.

Unterschiede bestehen ebenfalls im Anteil der Frauen, die eine blutdrucksenkende Medikation erhalten. Deutlich mehr Frauen mit einer KHK als Kontrollen nehmen Antihypertensiva ein ( $p < 0,0001$ ). Dadurch liegt der Anteil an Fällen mit Antihypertensiva in fast jeder Blutdruckgruppe durchschnittlich bei 70-80 %. Im Gegensatz dazu variiert der Anteil an Frauen mit Antihypertensiva bei den Kontrollen zwischen 20-80 % und steigt mit zunehmenden Blutdruckwerten an (nicht dargestellt).

Unter den Fällen, die einen systolischen Wert im Normbereich von  $< 130$  mmHg aufweisen, nehmen 75 % Blutdrucksenker ein, während es bei den Kontrollen nur 14 % sind. Ähnlich verhält es sich bei den diastolischen Werten. Hier liegt ca. die Hälfte aller Fälle im Normbereich, während das nur auf 1/3 der Kontrollen zutrifft. Allerdings nehmen 85 % der Fälle, die einen diastolischen Blutdruck von  $< 85$  mmHg aufzeigen, eine blutdrucksenkende Medikation ein, im Gegensatz zu 26 % der Kontrollen, die in diesem Bereich liegen.



**Abbildung 19.**

Häufigkeitsprofil der systolischen (n. s.) und diastolischen ( $p < 0,0001$ ) Blutdruckwerte im Vergleich Fälle versus Kontrollen

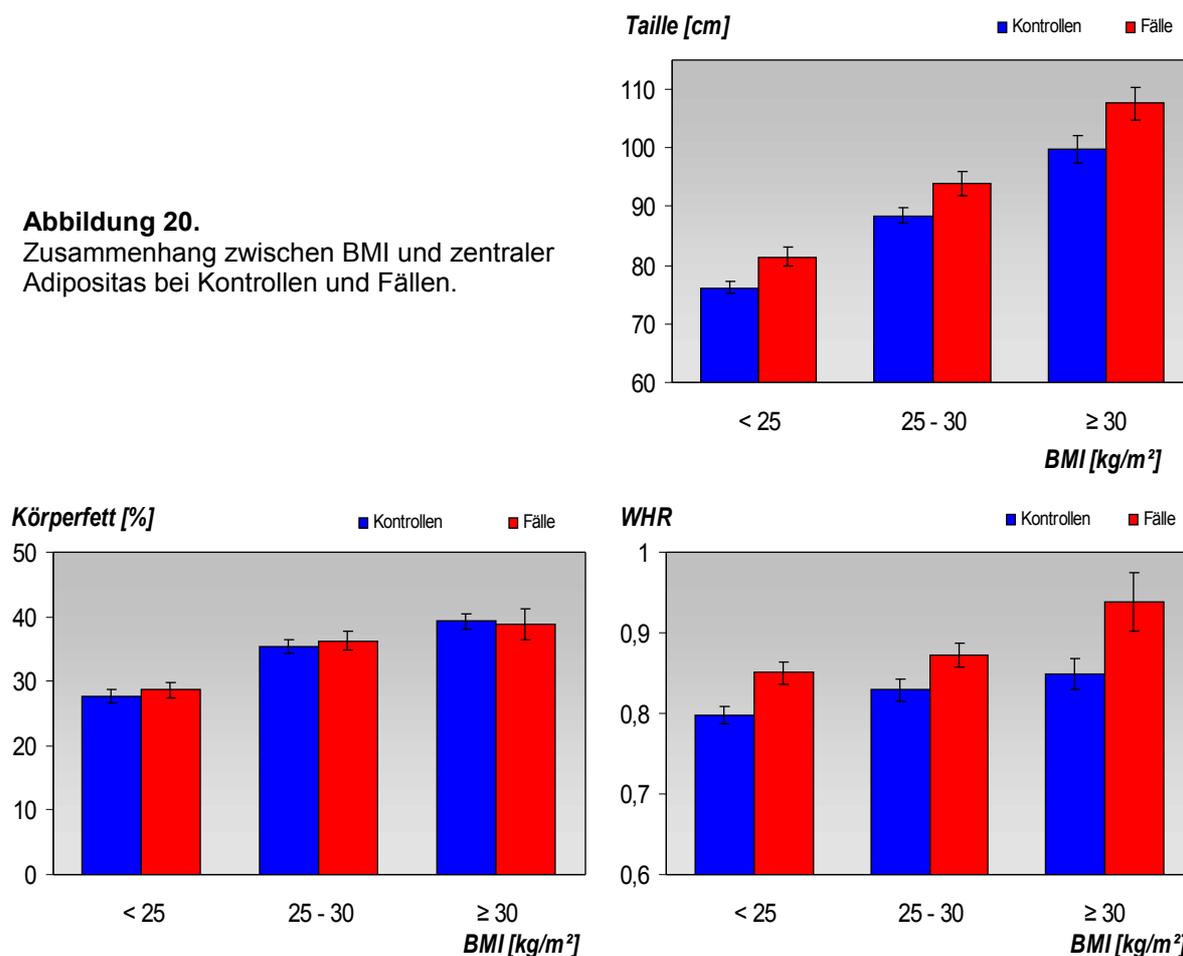
### 4.3 Zentrale Adipositas

#### 4.3.1 Anthropometrie

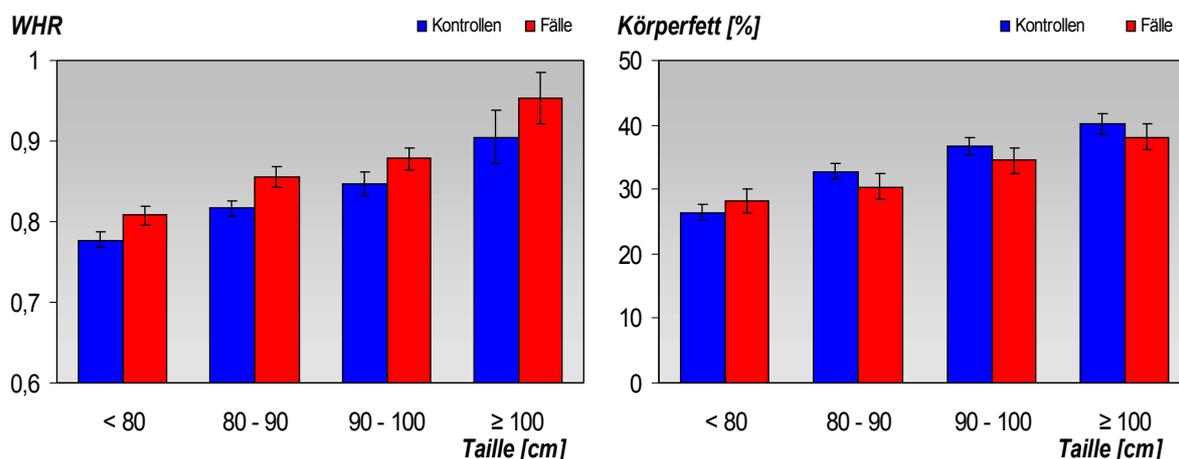
Frauen der Fallgruppe haben bei gleichen BMI-Werten einen signifikant höheren Taillenumfang und eine signifikant höhere WHR als Frauen der Kontrollgruppe ( $p < 0,0001$ ). Mit zunehmenden BMI-Werten steigt der Taillenumfang und die WHR in beiden Gruppen an ( $p < 0,0001$ ). Die Differenzen im Körperfettgehalt bei gleichen BMI-Werten sind zwischen Fällen und Kontrollen nicht signifikant, aber in beiden Gruppen korreliert der BMI signifikant mit dem prozentualen Körperfettanteil ( $p < 0,0001$ ).

Bei den normalgewichtigen Fällen mit einem BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$  liegt der durchschnittliche Taillenumfang bei 81 cm und die mittlere WHR bei 0,85. Bezogen auf die Häufigkeit bedeutet das, dass von allen Fällen mit einem Taillenumfang  $\geq 80 \text{ cm}$  ca. 1/3 einen BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$  aufweisen.

**Abbildung 20.**  
Zusammenhang zwischen BMI und zentraler Adipositas bei Kontrollen und Fällen.



Bei gleichen Taillenumfängen haben Frauen der Fallgruppe eine signifikant höhere WHR als Frauen der Kontrollgruppe ( $p < 0,0001$ ). Der Taillenumfang korreliert außerdem positiv mit der WHR und dem Körperfettgehalt ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ). Die Differenzen im Körperfettanteil sind bei gleichen Taillenumfängen zwischen Fällen und Kontrollen jedoch nicht signifikant.



**Abbildung 21.**

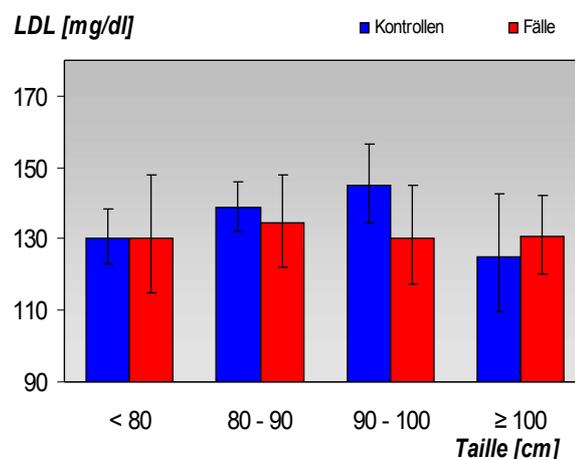
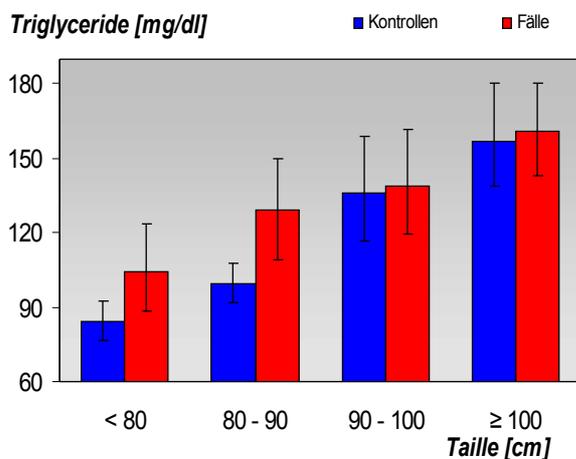
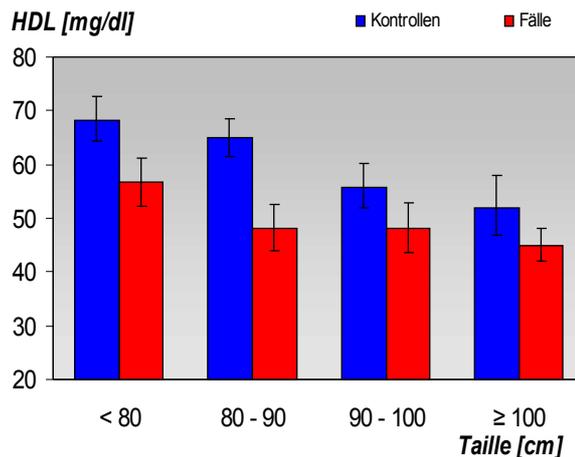
Zusammenhang zwischen Taillenumfang, Fettverteilung und Körperfettgehalt bei Fällen und Kontrollen.

### 4.3.2 Lipidprofil

HDL- und Triglyceridspiegel korrelieren signifikant mit dem Taillenumfang ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ), wobei Frauen der Fallgruppe bei gleichen Taillenumfängen niedrigere HDL- und höhere Triglyceridspiegel haben als die Kontrollen ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,007$ ). HDL- bzw. Triglyceridspiegel änderten sich allerdings nicht mehr signifikant von der Taillenkategorie 90-100 cm im Vergleich zur Gruppe  $\geq 100$  cm.

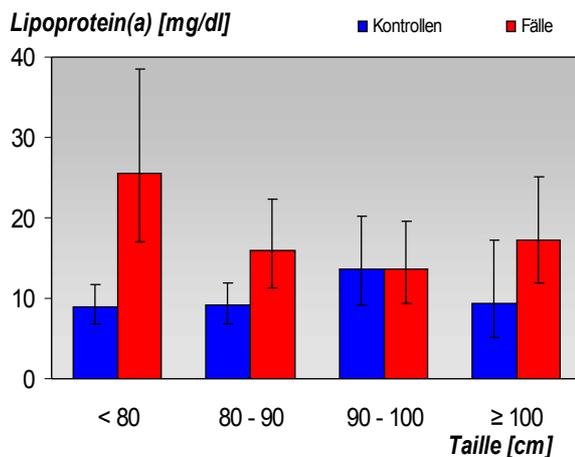
Der LDL-Spiegel wird nicht signifikant vom Taillenumfang beeinflusst, und Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen sind bei gleichen Taillenumfängen nicht signifikant. Auch unter Ausschluss der Frauen mit einem Lipidsenker ändert sich die Ergebnislage nicht.

**Abbildung 22.**  
Zusammenhang zwischen Taillenumfang und Lipidprofil bei Fällen und Kontrollen.



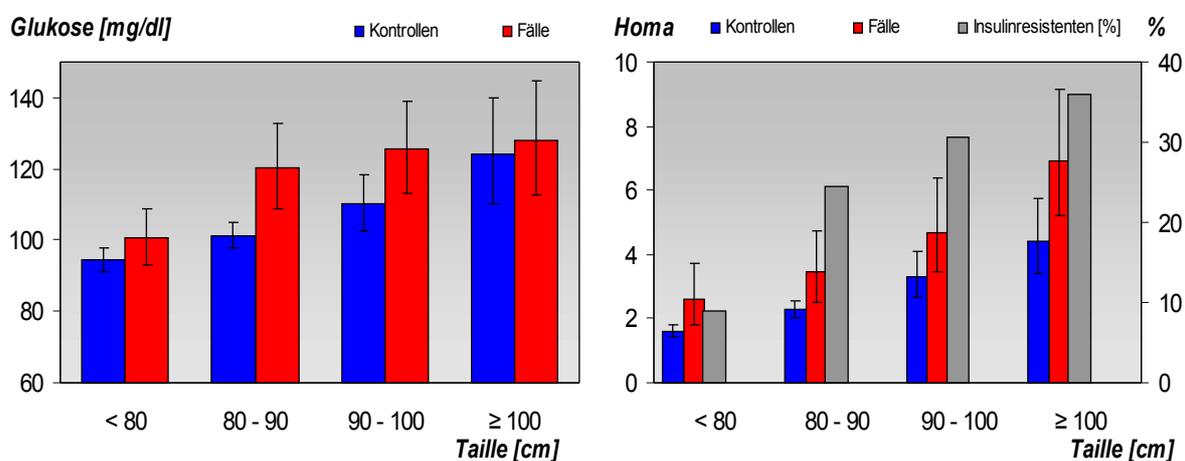
Der Lipoprotein(a)-Spiegel hängt nicht signifikant mit dem Taillenumfang zusammen und Frauen der Fallgruppe unterscheiden sich von den Kontrollen hinsichtlich des Lipoprotein(a)-Spiegels nur bei einem Taillenumfang < 80 cm signifikant ( $p=0,001$ ).

**Abbildung 23.**  
Lipoprotein(a)-Spiegel in Abhängigkeit des Taillenumfangs bei Fällen und Kontrollen.



### 4.3.3 Insulinresistenz

Der Homa-Index steigt bei Fällen und Kontrollen signifikant mit dem Taillenumfang an ( $p < 0,0001$ ), wobei die Fälle bei gleichen Taillenumfängen signifikant höhere Homa-Werte aufweisen als die Kontrollen ( $p < 0,0001$ ). Die Anzahl an insulinresistenten Frauen (Homa-Index  $\geq 3,8$  oder Diabetes) steigt ebenfalls signifikant mit zunehmendem Taillenumfang an ( $p < 0,0001$ ). Während bei den Frauen mit einer Taille  $< 80$  cm knapp 10 % insulinresistent sind, sind es bei denen mit einer Taille  $\geq 100$  cm mehr als 1/3. Der Blutzucker ist bei gleichen Taillenumfängen in der Fallgruppe ebenfalls signifikant höher gegenüber den Kontrollen ( $p = 0,001$ ) und steigt mit zunehmenden Taillenwerten signifikant in beiden Gruppen an ( $p < 0,0001$ ).



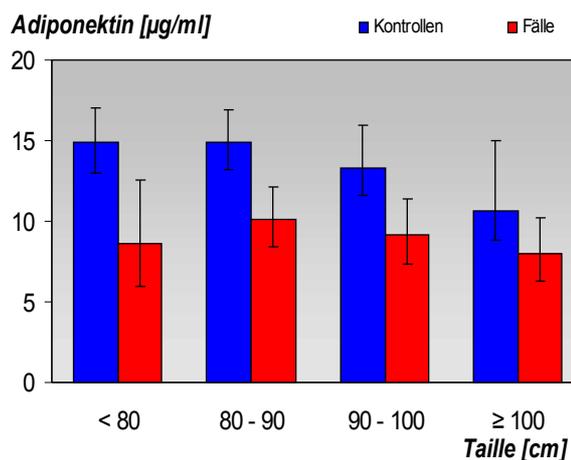
**Abbildung 24.**

Nüchternblutzucker und Homa-Index in Abhängigkeit des Taillenumfangs bei Fällen und Kontrollen.

Die Adiponektinspiegel sind bei den Fällen in jeder Taillenklasse signifikant niedriger als bei den Kontrollen ( $p < 0,0001$ ). Eine Abnahme der Adiponektinwerte durch einen zunehmenden Taillenumfang ist nicht signifikant ( $p = 0,101$ ), auch wenn sich ein deutlicher Trend bei den Kontrollen abzeichnet.

**Abbildung 25.**

Adiponektinprofil in Abhängigkeit des Taillenumfangs bei Fällen und Kontrollen.



Um den Einfluss von BMI, Taillenumfang und WHR hinsichtlich des Diabetes-Risikos zu bewerten, wurden ROC-Grafiken erstellt. Erkennbar ist, dass alle 3 Parameter ein annähernd gleiches Potential besitzen, um in der Studie insulinresistente Frauen von nicht-insulinresistenten Frauen zu trennen. Dabei ist der Taillenumfang gegenüber dem BMI ( $p < 0,011$ ) und der WHR ( $p = 0,062$ ) schwach überlegen, wobei der Unterschied in der Fläche bei letzterem leicht die Signifikanzgrenze verfehlte. Eine Kombination von BMI und Taille sowie BMI und WHR bringt keine Verbesserung in der Prädiktion des Diabetes (BMI + Taille versus Taille  $p = 0,706$ ; BMI + WHR versus Taille  $p = 0,717$ ).

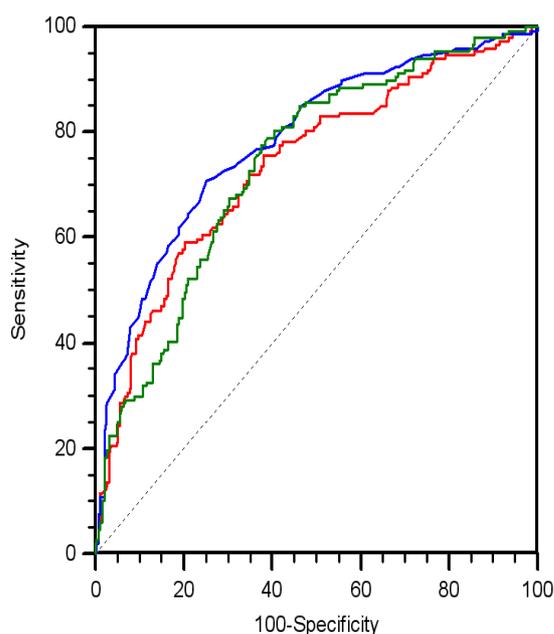
**Abbildung 26.**

ROC-Analyse

AUC-WHR (grün):  
0,737 (95 %-KI 0,69-0,78)

AUC-Taille (blau):  
0,782 (95 %-KI 0,74-0,82)

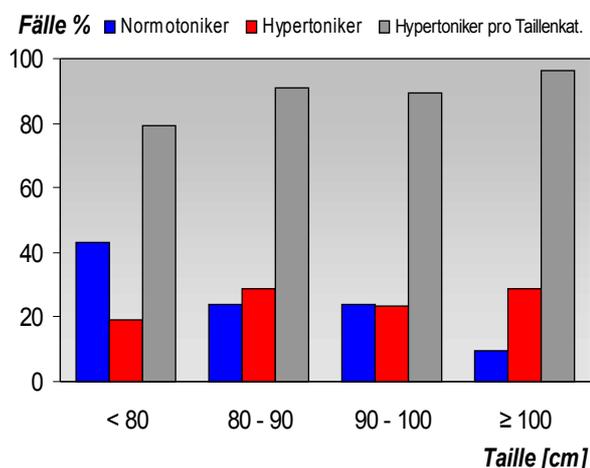
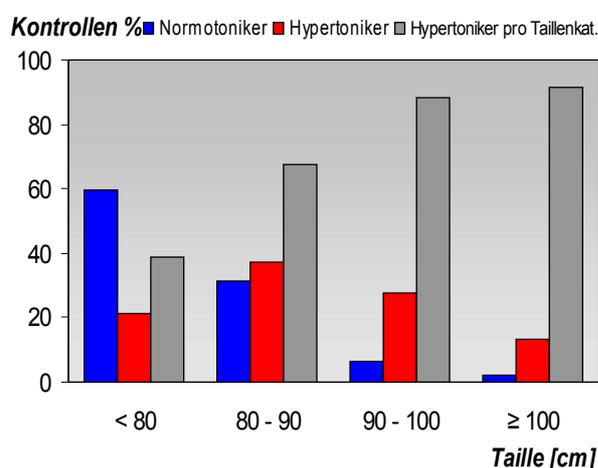
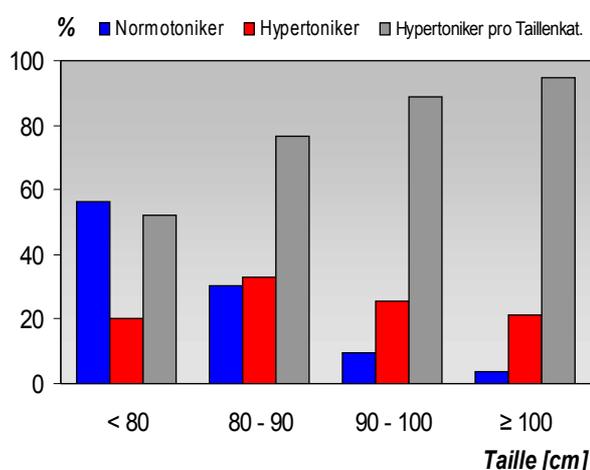
AUC-BMI (rot):  
0,735 (95 %-KI 0,69-0,78).



## 4.3.4 Lebensstil

Das Verteilungsprofil von Normotonikern und Hypertonikern, bezogen auf den Taillenumfang, unterscheidet sich signifikant voneinander ( $p < 0,0001$ ). Während die Hypertoniker kein Verteilungsmuster aufzeigen, sinkt der Anteil der Normotoniker bei steigenden Taillenumfängen. Über die Hälfte aller Normotoniker hat einen Taillenumfang  $< 80$  cm. Andererseits steigt die Prävalenz des Hypertonus mit zunehmenden Taillenumfängen. Während von den Frauen mit einer Taille  $< 80$  cm 52 % Hypertoniker sind, sind es bei den Frauen mit einer Taille  $\geq 100$  cm bereits 94 %.

**Abbildung 27.**  
Anteil der Hypertoniker in Abhängigkeit des Taillenumfangs für  
1) das gesamte Studienkollektiv  
2) für Fälle und Kontrollen getrennt.



Betrachtet man Fallgruppe und Kontrollgruppe separat, so ergeben sich unterschiedliche Ergebnisse. In der Fallgruppe besteht keine Abhängigkeit zwischen Taillenumfang und Hypertonus, denn der Anteil an Hyper- und Normotonikern bleibt annähernd konstant in den verschiedenen Taillenkategorien. Bei den Kontrollen dagegen nimmt der Anteil der Normotoniker mit steigenden Taillenumfängen ab, während die Hypertoniker zu gleichen Anteilen in allen Taillengruppen vertreten sind ( $p < 0,0001$ ). Die

Prävalenz des Hypertonus wird in der Fallgruppe nicht durch den Taillenumfang beeinflusst, während in der Kontrollgruppe die Prävalenz deutlich mit dem Taillenumfang ansteigt.

Eine signifikante Abhängigkeit zwischen Rauchern und Taillenumfang besteht nicht und konnte auch nicht innerhalb der Kontroll- und Fallgruppe nachgewiesen werden. In der Kontrollgruppe sinkt jedoch der Anteil an Rauchern leicht mit zunehmendem Taillenumfang (nicht dargestellt).

Fälle und Kontrollen unterscheiden sich bei gleichen Taillenumfängen nicht signifikant in der Anzahl an Sportstunden voneinander, allerdings sinkt mit zunehmendem Taillenumfang die Anzahl an Sportstunden signifikant ( $p=0,003$  nicht dargestellt). Frauen mit einer Taille von 90-100 cm und  $\geq 100$  cm, trieben signifikant weniger Sport als Frauen mit einer Taille  $< 80$  cm. Der Alkoholkonsum ist nicht vom Taillenumfang abhängig, allerdings haben Frauen der Fallgruppe in jeder Taillenkategorie einen signifikant niedrigeren Alkoholverbrauch als die Kontrollen ( $p < 0,0001$  nicht dargestellt).

### 4.4 Metabolisches Syndrom

#### 4.4.1 Charakteristika von Frauen mit und ohne Metabolisches Syndrom

Frauen mit einem Metabolischen Syndrom (Tabelle 7) sind älter und kennzeichnen sich durch eine höhere Gesamtadipositas aus, weswegen das Körpergewicht, der BMI und auch der Körperfettgehalt signifikant höher liegen. Bedingt durch die Voraussetzung der IDF-Definition, zeichnen sich die Frauen durch eine größere abdominale Adipositas aus, in Form eines höheren Taillenumfangs und einer höheren WHR. Gleiches gilt für den HDL- und Triglyceridspiegel, der erwartungsgemäß niedriger bzw. höher bei Frauen mit einem Metabolischen Syndrom ausfällt. Keine signifikanten Differenzen bestehen dagegen bei den LDL-, Lipoprotein(a)- oder Gesamtcholesterinwerten.

Frauen mit einem Metabolischen Syndrom zeichnen sich auch durch ungünstigere Parameter der Insulinresistenz aus (Tabelle 7). Der Anteil an insulinresistenten Frauen ist bei ihnen höher, ebenso der Homa-Index, Nüchtern glukosespiegel und TNF- $\alpha$ -Spiegel. Die Adiponektinwerte fallen im Durchschnitt bei Frauen mit einem Metabolischen Syndrom niedriger aus. In Bezug auf die Lebensstilfaktoren sind Frauen mit einem Metabolischen Syndrom der Definition zufolge durch höhere Blutdruckwerte sowie durch eine niedrigere sportliche Aktivität charakterisiert. Unterschiede im Rauchverhalten oder Alkoholkonsum bestehen nicht zwischen Frauen mit versus ohne Metabolisches Syndrom.

Das Ernährungsverhalten ist bei den Frauen mit einem Metabolischen Syndrom durch einen höheren Verzehr an Fleisch- und Wurstwaren gekennzeichnet, sowie durch einen niedrigeren Konsum an Obst und Gemüse. Die Fettaufnahme ist bei Frauen mit versus ohne Metabolisches Syndrom nicht unterschiedlich, abgesehen von den mehrfach-ungesättigten Fettsäuren. Die Energieaufnahme ist ebenfalls nicht charakteristisch für das Metabolische Syndrom.

Tabelle 7.

Basisdaten von Frauen mit versus ohne (Normal) Metabolisches Syndrom.

Parameter	n	Normal	Metabolisches Syndrom (IDF)	p
Alter	441	62	65	0,01
Postmenopausal [%]	441	83	94	<0,0001
Hormonersatztherapie [%]	441	32	22	0,03
<b>Anthropometrie</b>				
Gewicht [kg]	441	61,3	74,0	<0,0001
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	441	22,9	27,8	<0,0001
Körperfettgehalt [%]	426	43,5	48,3	<0,0001
Taille [cm]	441	77,8	94,1	<0,0001
Taille-Hüft-Verhältnis (WHR)	441	0,80	0,88	<0,0001
<b>Lipidprofil</b>				
HDL [mg/dl]	434	66,2	48,9	<0,0001
LDL [mg/dl]	432	132,1	135,3	n. s.
Triglyceride [mg/dl]	433	90,2	144,1	<0,0001
Lipoprotein(a) [mg/dl]	408	12,7	12,2	n. s.
Gesamtcholesterin [mg/dl]	425	222,2	220,4	n. s.
<b>Insulinresistenz</b>				
Diabetiker [%]	400	2	23	<0,0001
Insulinresistent (Homa $\geq$ 3,8) [%]	394	10	59	<0,0001
Glukose [mg/dl]	426	95	123	<0,0001
Homa-Index	397	1,83	4,41	<0,0001
Adiponektin [ $\mu$ g/dl]	406	13,8	9,9	<0,0001
<b>Inflammation</b>				
TNF- $\alpha$ [pg/ml]	365	53,8	60,4	n. s.
CRP [mg/dl]	395	2,3	7,2	<0,0001
<b>Lebensstil</b>				
Raucher [%]	441	36	33	n. s.
Sport [h/Woche]	441	0,7	0,5	0,004
Hypertoniker (WHO) [%]	441	58	89	<0,0001
Systole [mmHg]	441	129	140	<0,0001
Diastole [mmHg]	441	82	85	<0,0001
Alkohol [g/d]	440	2,9	2,5	n. s.
<b>Ernährung</b>				
Energiezufuhr [kJ/d]	441	7095	7135	n. s.
Fleisch-/Wurstverzehr [g/d]	434	62	85	<0,0001
Obst-/Gemüseverzehr [g/d]	441	218	196	0,007
Nahrungsfett [g/d]	441	67	69	n. s.
gesättigte Fettsäuren [g/d]	441	29	29	n. s.
einfach-ungesättigte Fettsäuren [g/d]	441	22	23	n. s.
mehrfach-ungesättigte Fettsäuren [g/d]	441	11	12	0,004

#### 4.4.2 Prävalenz des Metabolischen Syndroms und der zentralen Adipositas

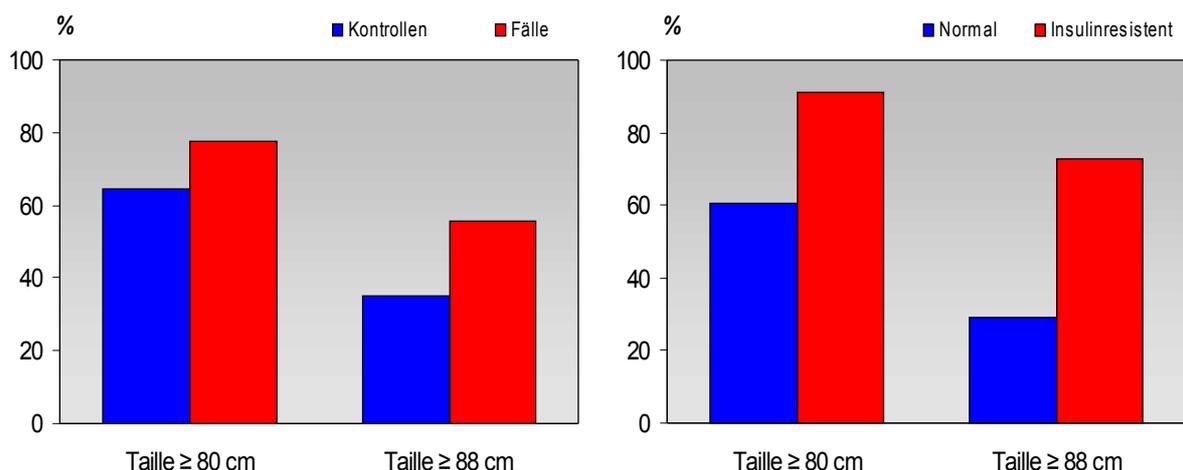
Das Metabolische Syndrom betrifft signifikant mehr Frauen der Fallgruppe als der Kontrollgruppe. Die Prävalenz der Erkrankung hängt von der verwendeten Definition ab und steigt signifikant mit der Aktualität der Definition des Metabolischen Syndroms ( $p=0,007$ ).

**Tabelle 8.**

Prävalenz des Metabolischen Syndroms im Studienkollektiv nach verschiedenen Definitionen.

Definition	N	Kontrollen	Fälle	p für Trend
WHO	393	16 %	49 %	
AHA/NHLBI	393	33 %	69 %	0,007
IDF	393	43 %	74 %	

Durch die Herabsetzung des Grenzwerts für den Taillenumfang von 88 cm (AHA/NHLBI) auf 80 cm (IDF) steigt die Prävalenz der zentralen Adipositas in beiden Gruppen. Während ein Taillenumfang von 88 cm lediglich die Hälfte der Fälle mit dem Risiko einer abdominellen Adipositas diagnostiziert, sind es bei einem Grenzwert von 80 cm mehr als 3/4 aller Frauen mit einer KHK (Sensitivität: 56 % versus 78 %  $p=0,001$ ). Ein niedrigerer Grenzwert für den Taillenumfang führt allerdings zu einem Abfall der Spezifität, denn es werden signifikant auch mehr Kontrollen mit einem metabolischen Risiko diagnostiziert (65 % versus 35 %  $p<0,0001$ ).

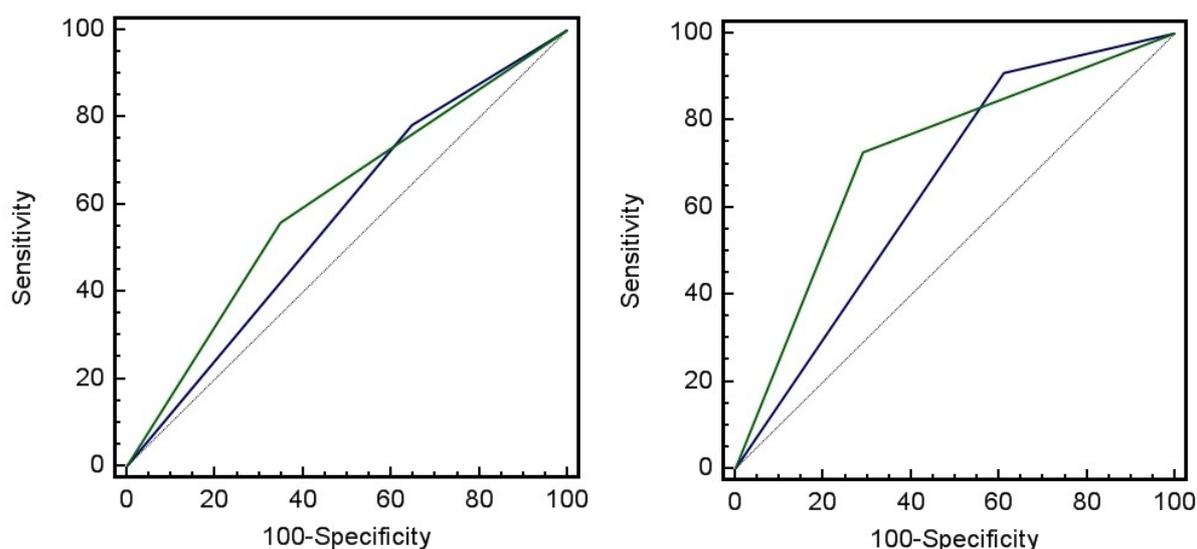


**Abbildung 28.**

Grenzwerte der Taillenumfänge nach AHA/NHLBI- (88 cm) und IDF- (80 cm) Richtlinien und deren Erfassung von insulinresistenten Frauen sowie Frauen mit einer KHK.

In Bezug auf die Insulinresistenz verhält es sich ähnlich. Ein Taillenumfang nach den IDF-Leitlinien von  $\geq 80$  cm als Grenzwert für Frauen identifizierte signifikant mehr Frauen mit einer Insulinresistenz als ein Grenzwert von  $\geq 88$  cm entsprechend den AHA/NHLBI-Leitlinien (Sensitivität: 91 % versus 73 %  $p < 0,0001$ ). Parallel dazu sinkt die Spezifität, die Anzahl an nicht-insulinresistenten Frauen, die durch einen Taillenumfang von  $< 80$  cm erkannt werden (39 % versus 71 %  $p < 0,0001$ ).

In der ROC-Analyse ist ein Taillenumfang von 88 cm als Grenzwert für eine abdominale Adipositas gegenüber 80 cm besser geeignet, um KHK-Ereignisse, als auch insulinresistente Frauen im Studienkollektiv zu erkennen. Dieser Unterschied zwischen den Taillenumfängen war in Bezug auf die Erkennung von KHK-Ereignissen nicht signifikant (AUC: 0,606 versus 0,568  $p = 0,144$ ), aber signifikant eine Insulinresistenz zu diagnostizieren (AUC: 0,718 versus 0,650  $p = 0,022$ ).



**Abbildung 29.**

**ROC-Analyse links (Güte der Taillengrenzwerte KHK-Ereignisse zu erkennen)**

AUC-Taillengrenzwert 80 cm (blau): 0,568 (95 %-KI: 0,521-0,614)

AUC-Taillengrenzwert 88 cm (grün): 0,606 (95 %-KI: 0,559-0,651)

**ROC-Analyse rechts (Güte der Taillengrenzwerte insulinresistente Frauen zu erkennen)**

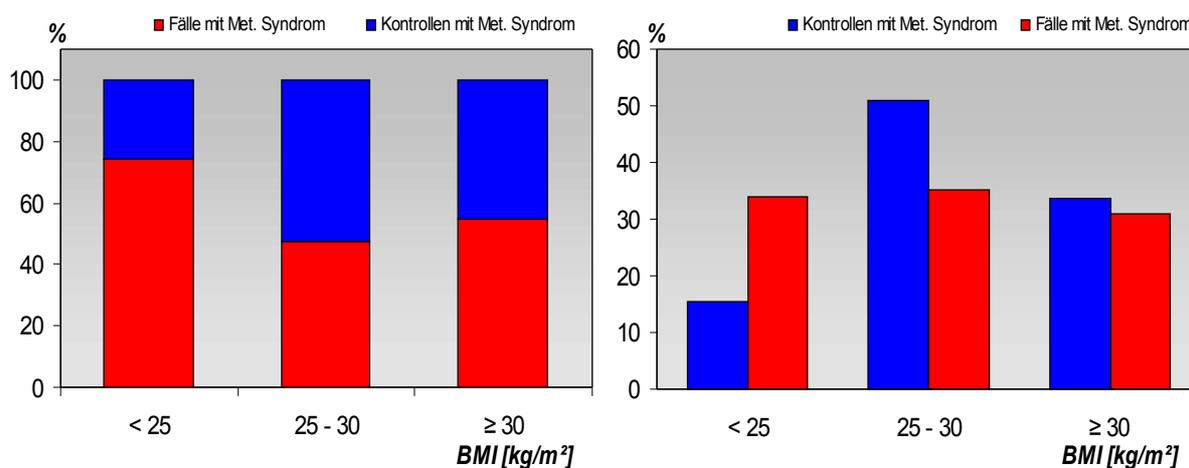
AUC-Taillengrenzwert 80 cm (blau): 0,650 (95 %-KI: 0,601-0,697)

AUC-Taillengrenzwert 88 cm (grün): 0,718 (95 %-KI: 0,671-0,762)

Frauen mit einem Metabolischen Syndrom haben gegenüber Frauen ohne Metabolisches Syndrom einen signifikant höheren BMI (27,8 versus 22,9  $\text{kg/m}^2$   $p < 0,0001$ ). Die Differenzen waren auch innerhalb der Kontroll- und Fallgruppe signifikant

( $p < 0,0001$ ), wohingegen die Unterschiede im BMI zwischen Fällen und Kontrollen auch innerhalb der Frauen mit bzw. ohne Metabolisches Syndrom nicht signifikant waren ( $p = 0,025^1$ ).

Übergewichtige und adipöse Frauen mit einem Metabolischen Syndrom setzen sich zu 50 % aus Frauen der Fall- und Kontrollgruppe zusammen. Unter den normalgewichtigen Frauen mit einem Metabolischen Syndrom machen die Fälle mit 75 % allerdings den Großteil aus ( $p = 0,003$ ). In Bezug auf die Verteilung von Fällen und Kontrollen mit einem Metabolischen Syndrom zeigt sich, dass der Großteil der Kontrollen entweder übergewichtig oder adipös ist, wenn ein Metabolisches Syndrom vorliegt. Die Fälle mit einem Metabolischen Syndrom sind zu gleichen Anteilen in allen 3 BMI-Kategorien vertreten. Dabei haben ca. 1/3 aller Fälle mit Metabolischem Syndrom einen BMI im Normalbereich von  $< 25 \text{ kg/m}^2$ , während dies nur auf 15 % der Kontrollen zutrifft.



**Abbildung 30.**

Frauen mit Metabolischem Syndrom, getrennt nach Fall- und Kontrollgruppe

links: Zusammensetzung der einzelnen BMI-Gruppen; rechts: Verteilung von Fällen und Kontrollen.

#### 4.4.3 Häufigkeit der Faktoren des Metabolischen Syndroms

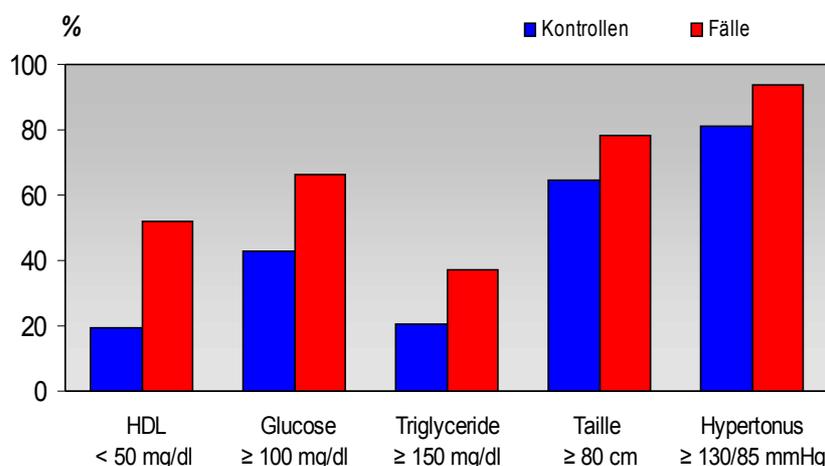
Jeder Risikofaktor des Metabolischen Syndroms kommt in der Fallgruppe signifikant häufiger vor als in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ). Die größte Differenz besteht dabei im HDL-Spiegel. Während 19 % der Kontrollen einen HDL-Wert  $< 50 \text{ mg/dl}$  aufzeigen, sind es in der Fallgruppe bereits 51 % der Frauen. Bei den Kriterien Hypertonus und

<sup>1</sup> Herabsetzung des Signifikanzniveaus auf  $p \leq 0,01$  in diesem Fall wegen ungleicher Varianzen

Taillenumfang  $\geq 80$  cm liegen Fälle und Kontrollen anteilmäßig weit weniger auseinander. 81 % der Kontrollen haben einen Hypertonus, bei den Fällen sind es 94 %. Ein Taillenumfang  $\geq 80$  cm ist bei 64 % der Kontrollen und 78 % der Fälle vorzufinden.

**Abbildung 31.**

Häufigkeiten der Risikofaktoren des Metabolischen Syndroms innerhalb der Fall- und Kontrollgruppe.

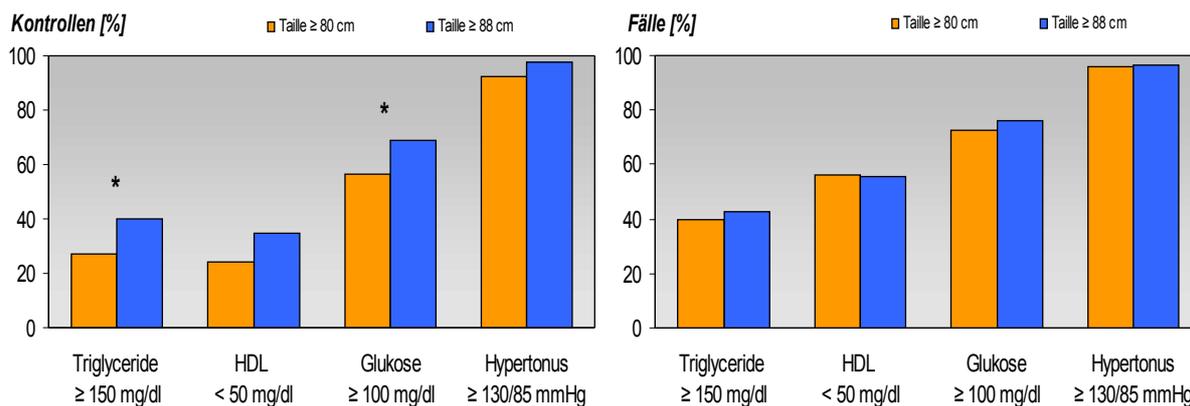


**Tabelle 9.**

Prävalenz der Faktoren des Metabolischen Syndroms innerhalb des Studienkollektivs.

Häufigkeiten der Faktoren des Metabolischen Syndroms [%]	n	Kontrollen	Fälle	p
Taille $\geq 80$ cm	453	65	78	0,002
Taille $\geq 88$ cm	453	35	56	<0,0001
HDL < 50 mg/dl	442	19	52	<0,0001
Triglyceride $\geq 150$ mg/dl	441	21	37	<0,0001
Hypertonus $\geq 130$ oder 85 mmHg oder Antihypertensiva	455	81	94	<0,0001
Glukose $\geq 100$ mg/dl oder Diabetiker	432	43	66,2	<0,0001
Diabetiker	407	7	21	<0,001
Antihypertensiva	455	41,6	86,0	<0,0001
Statine	455	9,4	34,5	<0,0001
Fibrate	455	0,4	2	n. s.

In der Kontrollgruppe steigt die Prävalenz der Risikofaktoren des Metabolischen Syndroms bei einem höheren Grenzwert für die zentrale Adipositas deutlich an, obwohl dies nicht in jeder Kategorie signifikant war. Im Gegensatz dazu zeigen Frauen mit einer KHK keine signifikanten Unterschiede. Bei ihnen ist die zentrale Adipositas durch einen Taillenumfang von  $\geq 80$  cm mit der gleichen Häufigkeit für weitere metabolische Risikofaktoren verbunden wie bei einer zentralen Adipositas, definiert durch eine Taille  $\geq 88$  cm.



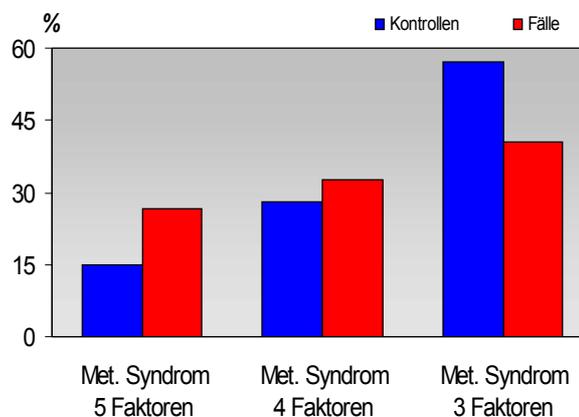
**Abbildung 32.**

Prävalenz metabolischer Risikofaktoren bei Frauen mit einer zentralen Adipositas, definiert durch einen Taillenumfang von  $\geq 80$  cm und  $\geq 88$  cm; \* signifikant ( $p < 0,05$ ).

Frauen der Fallgruppe haben, wenn sie ein Metabolisches Syndrom aufzeigen, auch signifikant mehr Risikofaktoren als Kontrollen, die vom Metabolischen Syndrom betroffen sind. So gibt es signifikant mehr Fälle mit 4 und 5 positiven Risikokriterien für das Metabolische Syndrom, wohingegen mehr Kontrollen ein Metabolisches Syndrom aufgrund von 3 positiven Kriterien haben ( $p = 0,031$ ).

**Abbildung 33.**

Zusammensetzung des Metabolischen Syndroms innerhalb der Kontroll- und Fallgruppe (ausgewertet wurden nur Frauen, bei denen alle Werte für das Metabolische Syndrom vorlagen).

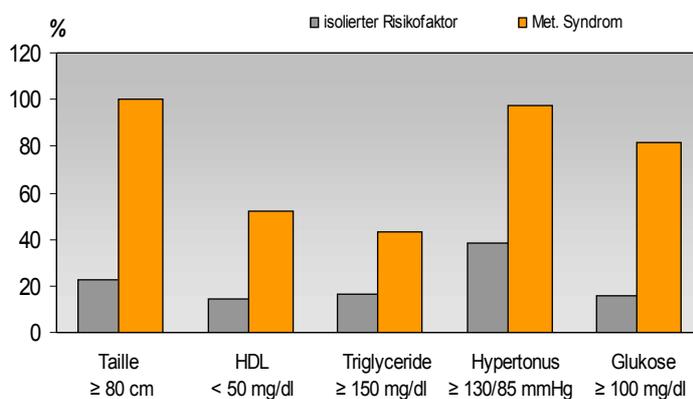


Die einzelnen Risikofaktoren des Metabolischen Syndroms neigen in der CORA-Studie dazu, sich zu Clustern zusammenzufügen. Mit Ausnahme des Hypertonus besitzt nur ein relativ geringer Anteil an Frauen Risikofaktoren des Metabolischen Syndroms, ohne weitere Bedingungen des Krankheitsbildes zu erfüllen. Hypertonus ist in der Studie ein häufiger Risikofaktor und war bei mehr als 1/3 aller Frauen des Studienkollektivs anzutreffen, ohne dass gleichzeitig ein Metabolisches Syndrom vorlag. Im Vergleich dazu haben weniger als 1/5 aller Frauen eine zentrale Adipositas, eine

Dyslipidämie oder gestörte Nüchtern glukose, ohne in die Diagnose Metabolisches Syndrom zu fallen. Die häufigsten kardiovaskulären Risikofaktoren, die bei Frauen mit Metabolischem Syndrom in der Studie gefunden wurden, waren der Hypertonus (97 %) und ein gestörter Nüchternblutzucker (81 %).

**Abbildung 34.**

Häufigkeit der Risikofaktoren des Metabolischen Syndroms  
 grau: Anteil der Frauen mit pos. Risikofaktor, die aber kein Metabolisches Syndrom haben  
 orange: Anteil der Frauen mit Metabolischem Syndrom, die diesen Risikofaktor aufzeigen (ausgewertet wurden nur Frauen, bei denen alle Werte für das Metabolische Syndrom vorlagen).



#### 4.4.4 Metabolisches Syndrom als koronarer Risikofaktor

In der CORA-Studie ist das Metabolische Syndrom mit einem 4,2<sup>2</sup> fachen KHK-Risiko assoziiert. Obwohl sich die einzelnen Definitionen des Metabolischen Syndroms nicht signifikant in ihrem kardiovaskulären Risiko unterscheiden, ist dennoch erkennbar, dass die WHO-Definition das höchste KHK-Risiko und die IDF-Definition das niedrigste KHK-Risiko repräsentiert. Das Risiko der Frauen, aufgrund eines Metabolischen Syndroms einen Diabetes zu entwickeln, liegt in der CORA-Studie bei 13,5<sup>3</sup>, wobei Frauen mit einem Metabolischen Syndrom nach der WHO-Definition dem höchsten Diabetes-Risiko (OR: 27,7 95 %-KI: 11,9-64,1) und nach der AHA/NHLBI Definition dem niedrigsten Diabetes-Risiko (OR: 8,1 95 %-KI: 3,7-17,7) unterlagen. Dieser Trend war allerdings wie beim KHK-Risiko nicht signifikant.

Um herauszufinden, ob das mit dem Metabolischen Syndrom verbundene KHK-Risiko auch unabhängig von der Anwesenheit des Diabetes ist, wurden Auswertungen mit Ausschluss von insulinresistenten Frauen einerseits und Frauen mit gestörter

2 95%-KI: 3,32-5,52 geschätztes Risiko aller 3 Definitionen mit n=393

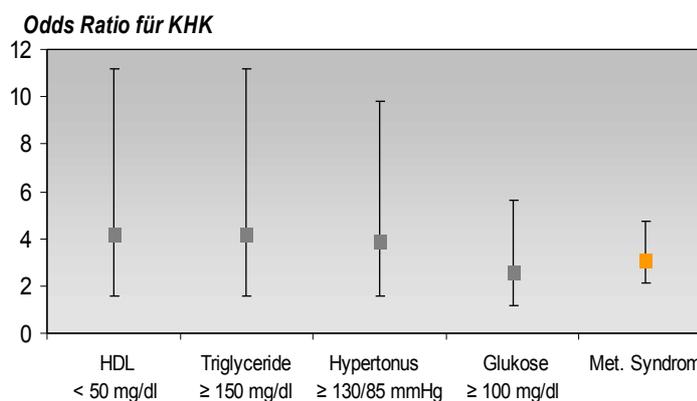
3 95%-KI: 8,1-22,5 geschätztes Risiko aller 3 Definitionen

Nüchternblutglukose andererseits durchgeführt. Auch hier ist das Metabolische Syndrom ein signifikanter Risikofaktor für KHK-Ereignisse (OR: 3,3 95 %-KI: 1,8-5,7 und OR: 4,1 95 %-KI: 2,0-8,4 bei  $p < 0,0001$ ).

Unter den Frauen ohne Metabolisches Syndrom weisen signifikant mehr Fälle einen positiven Risikofaktor auf als Kontrollen (Tabelle 10). Ein Vergleich der Odds Ratios zeigt darüber hinaus, dass das relative koronare Risiko des Metabolischen Syndroms nicht das Risiko seiner Einzelfaktoren übersteigt.

**Abbildung 35.**

Odds Ratio der einzelnen Risikofaktoren des Metabolischen Syndroms für eine KHK bei Frauen ohne Metabolisches Syndrom (Kontrollen: n=134; Fälle: n=56) Odds Ratio des Metabolischen Syndroms nach IDF (Kontrollen: n=245; Fälle: n=196).



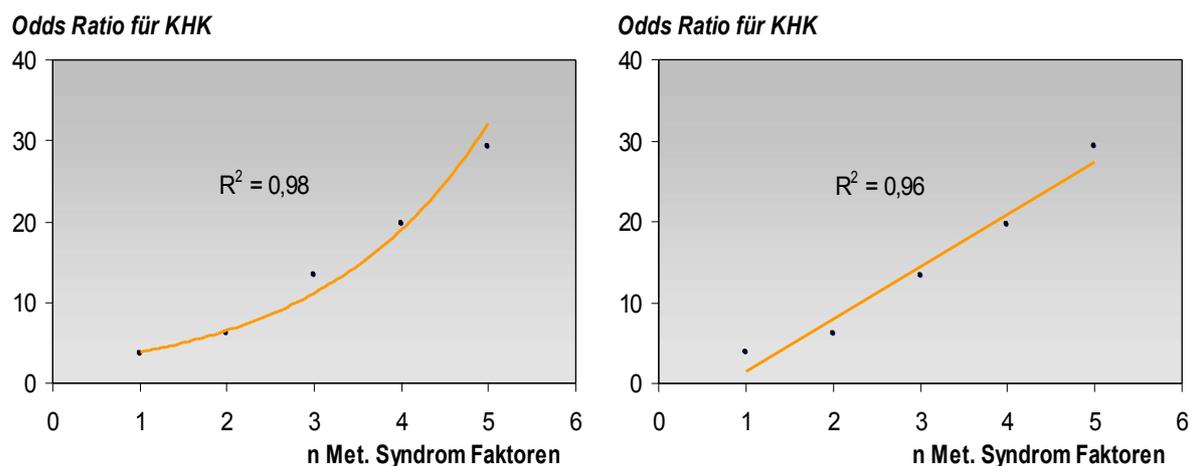
**Tabelle 10.**

KHK-Risiko des Metabolischen Syndroms nach verschiedenen Definitionen sowie seiner Faktoren (KHK-Risiko der Faktoren errechnet bei Frauen, die kein Metabolisches Syndrom aufzeigen).

Risikofaktor	Odds Ratio (KHK)	p-Wert	95 %-KI	Fälle [%]	Kontrollen [%]
<b>Metabolisches Syndrom IDF</b>	3,79	<0,0001	2,45-5,84	74	43
<b>Metabolisches Syndrom AHA/NHLBI</b>	4,34	<0,0001	2,83-6,65	69	33
<b>Metabolisches Syndrom WHO</b>	4,85	<0,0001	3,05-7,71	49	16
<b>Taille ≥ 80 cm</b>	0,65	n. s.	0,33-1,3	29	38
<b>HDL &lt; 50 mg/dl</b>	4,2	0,003	1,6-11,2	21	6
<b>Triglyceride &gt; 150 mg/dl</b>	4,2	0,003	1,6-11,2	21	6
<b>Hypertonus ≥ 130 oder 85 mmHg oder Antihypert.</b>	3,9	0,002	1,6-9,8	89	67
<b>Glukose ≥ 100 mg/dl oder Diabetes</b>	2,6	0,015	1,2-5,6	30	14

#### 4.4.5 Metabolisches Syndrom und Clustern von Risikofaktoren

In der Studie war das koronare Risiko des Metabolischen Syndroms positiv mit der Anzahl seiner Risikofaktoren assoziiert, der Trend war allerdings nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Dennoch erklärt ein exponentieller Kurvenverlauf den Risikozuwachs bei einer steigenden Anzahl an koronaren Risikofaktoren minimal besser als ein lineares Modell (98 % versus 96 %).



**Abbildung 36.**

Relatives Risiko eine KHK zu entwickeln in Abhängigkeit von koronaren Risikofaktoren (ausgewertet wurden nur Frauen, bei denen alle Werte für das Metabolische Syndrom vorlagen).

In einer multivariaten Auswertung, in der das Metabolische Syndrom hinsichtlich seiner Faktoren adjustiert wurde, verlor es seine Funktion als signifikanten Prädiktor für KHK-Ereignisse. Es ist allerdings kaum möglich, das KHK-Risiko der einzelnen Komponenten des Metabolischen Syndroms unabhängig von anderen Risikofaktoren zu errechnen. Dadurch, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren häufig in einem Cluster auftreten, wird in der Logistischen Regression das individuelle Risiko eines Faktors überschätzt, während auf der anderen Seite das Metabolische Syndrom an Einfluss in der Auswertung verliert (Tabelle 11). In Verbindung mit Lebensstil-, Ernährungs- und genetischen Faktoren ist das Metabolische Syndrom allerdings ein signifikanter und unabhängiger Risikofaktor für die KHK.

**Tabelle 11.**

Logistische Regression: Odds Ratio des Metabolischen Syndroms neben seinen Faktoren, sowie im Vergleich mit Lebensstil- und Ernährungsfaktoren.

Risikofaktor	Odds-Ratio (KHK)	p-Wert	95 %-KI
<b>Modell 1</b>			
Metabolisches Syndrom IDF	1,2	n. s.	0,52-2,77
Taille $\geq$ 80 cm	0,89	n. s.	0,43-1,83
HDL $<$ 50 mg/dl	3,48	$<$ 0,0001	2,1-5,76
Triglyceride $\geq$ 150 mg/dl	1,2	n. s.	0,72-1,99
Glukose $\geq$ 100 mg/dl oder Diabetes	1,78	0,036	1,04-3,07
Hypertonus ( $\geq$ 130/85 mmHg bzw. Antihyp.)	2,39	0,024	1,12-5,1
<b>Modell 2</b>			
Metabolisches Syndrom IDF	3,54	$<$ 0,0001	2,18-5,72
Rauchen	1,72	0,032	1,05-2,82
Alkohol (10 g/d)	0,48	$<$ 0,0001	0,32-0,72
Obst-/Gemüseverzehr (100 g/d)	0,69	0,005	0,54-0,89
Fleisch-/Wurstverzehr (100 g/d)	3,32	$<$ 0,0001	1,87-5,89
Lipoprotein(a) $>$ 25 mg/dl	2,71	$<$ 0,0001	1,65-4,44
Sport ( $<$ 1 h; 1-2 h; $>$ 2 h pro Woche)		n. s.	

#### 4.4.6 Metabolisches Syndrom und Lipidprofil, Insulinresistenz

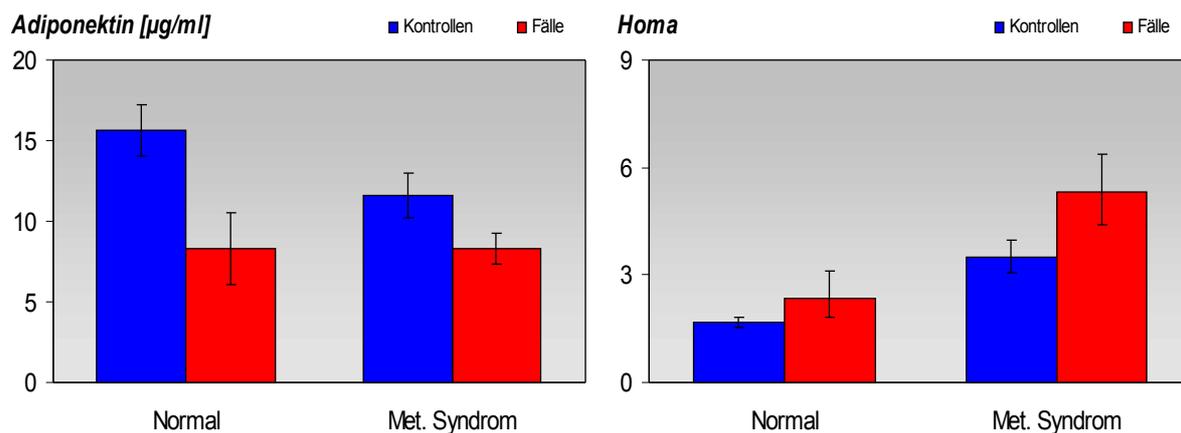
Erwartungsgemäß sind die Triglycerid- und HDL-Spiegel bei den Frauen mit Metabolischem Syndrom versus denen ohne signifikant höher, was auch innerhalb der Subgruppen Fälle und Kontrollen gilt ( $p < 0,0001$ ). So haben Frauen der Kontrollgruppe ohne Metabolisches Syndrom die niedrigsten Triglyceridwerte und höchsten HDL-Werte. Frauen mit einer KHK und einem Metabolischen Syndrom die höchsten Triglycerid- und niedrigsten HDL-Werte.

In Bezug auf den LDL-Spiegel sind die Differenzen zwischen Frauen mit, versus ohne Metabolisches Syndrom nicht signifikant, was auch für den Vergleich innerhalb der Kontroll- und Fallgruppe zutrifft. Dass die Fälle generell keinen signifikant unterschiedlichen LDL-Spiegel gegenüber den Kontrollen besitzen, konnte auch innerhalb der Subgruppen Frauen mit bzw. ohne Metabolisches Syndrom nachgewiesen werden.

Da sich Patienten mit Metabolischem Syndrom bekanntermaßen nicht im Niveau der LDL-Spiegel gegenüber Gesunden unterscheiden, dafür aber in der Größe der LDL-Partikel, wurde der Anteil an small-dense-LDL-Partikeln annäherungsweise geschätzt, da eine LDL-Partikelmessung nicht Bestandteil der Laborauswertungen war. Der Quotient aus Triglyceriden/HDL nach den Grenzwerten der NCEP-ATP-III-Guidelines gilt als Prädiktor für den LDL-Phänotyp-B (vorwiegend small-dense-Partikel) (Hanak et al. 2004; McLaughlin et al. 2005). Ein Verhältnis von  $\geq 3,8$  geht mit einer Sensitivität von 70 %-80 % für kleine, dichte LDL-Partikel einher (Hanak et al. 2004; McLaughlin et al. 2005) und ist bei 30 % aller Fälle und nur 10 % aller Kontrollen zu finden ( $p < 0,0001$ ).

Frauen mit einem Metabolischen Syndrom haben einen signifikant niedrigeren Adiponektinspiegel als Frauen ohne Metabolisches Syndrom ( $p < 0,0001$ ), wobei die Differenzen auch innerhalb der Kontroll- und Fallgruppe signifikant waren ( $p = 0,016$ ). Zwischen Fällen und Kontrollen waren die Adiponektinwerte signifikant unterschiedlich ( $p < 0,0001$ ), was auch innerhalb der Subgruppen der Frauen mit und ohne Metabolisches Syndrom nachgewiesen werden konnte ( $p < 0,0001$ ).

Der Homa-Index liegt bei Frauen mit Metabolischem Syndrom signifikant höher als bei Frauen ohne Metabolisches Syndrom ( $p < 0,0001$ ). Dieser Unterschied ist auch innerhalb der Kontroll- und Fallgruppe signifikant ( $p < 0,0001$ ). Generell haben Frauen der Kontrollgruppe einen signifikant niedrigeren Homa-Index als Frauen der Fallgruppe ( $p < 0,0001$ ), was sich auch in den Subgruppen Frauen mit bzw. ohne Metabolisches Syndrom zeigt ( $p < 0,0001$ ).

**Abbildung 37.**

Adiponektinspiegel und Homa-Index bei Fällen und Kontrollen mit Metabolischem Syndrom.

#### 4.4.7 Metabolisches Syndrom und proinflammatorischer Status

Frauen der Fallgruppe haben gegenüber den Kontrollen signifikant höhere CRP-Spiegel und auch bei Frauen mit einem Metabolischen Syndrom ist der CRP-Spiegel signifikant höher im Vergleich zu denen ohne ein Metabolisches Syndrom ( $p < 0,0001$ ). In den Subgruppen bleiben die Differenzen ebenfalls signifikant, wobei Fälle mit oder ohne Metabolisches Syndrom im Vergleich zu Kontrollen (mit bzw. ohne Metabolisches Syndrom) generell höhere CRP-Werte aufweisen ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ).

In Bezug auf den TNF- $\alpha$ -Spiegel unterscheiden sich Kontrollen versus Fälle ebenfalls signifikant ( $p = 0,009$ ), die Differenzen zwischen Frauen mit versus ohne Metabolisches Syndrom verfehlen jedoch knapp die Signifikanzgrenze ( $p = 0,063$ ). Frauen der Fallgruppe haben zwar innerhalb der Frauen mit bzw. ohne Metabolisches Syndrom höhere TNF- $\alpha$ -Werte, allerdings war der Unterschied nicht signifikant. Gleiches gilt für die Gegenüberstellung von Frauen mit versus ohne Metabolisches Syndrom innerhalb der Kontroll- bzw. Fallgruppe.

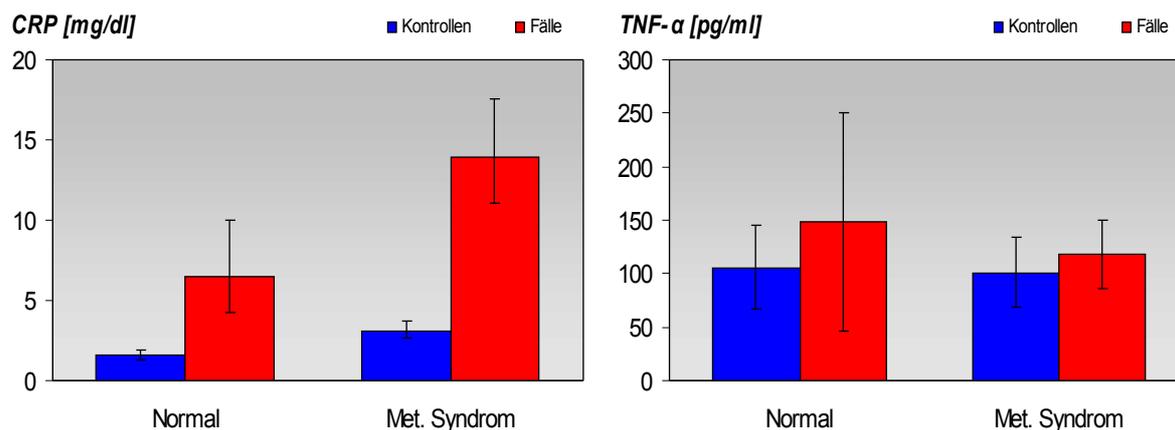


Abbildung 38.

CRP-Spiegel und TNF- $\alpha$ -Spiegel bei Fällen und Kontrollen mit Metabolischem Syndrom.

#### 4.4.8 Metabolisches Syndrom und Ernährung

Frauen mit einem Metabolischen Syndrom hatten innerhalb der Kontrollgruppe als auch Fallgruppe einen signifikant höheren Fleisch-/Wurstverzehr pro Tag als Frauen ohne Metabolisches Syndrom ( $p < 0,0001$ ). Dennoch lag der Fleisch-/Wurstkonsum von Kontrollen mit einem Metabolischen Syndrom signifikant unter dem der Fälle ohne Metabolisches Syndrom ( $p < 0,0001$ ).

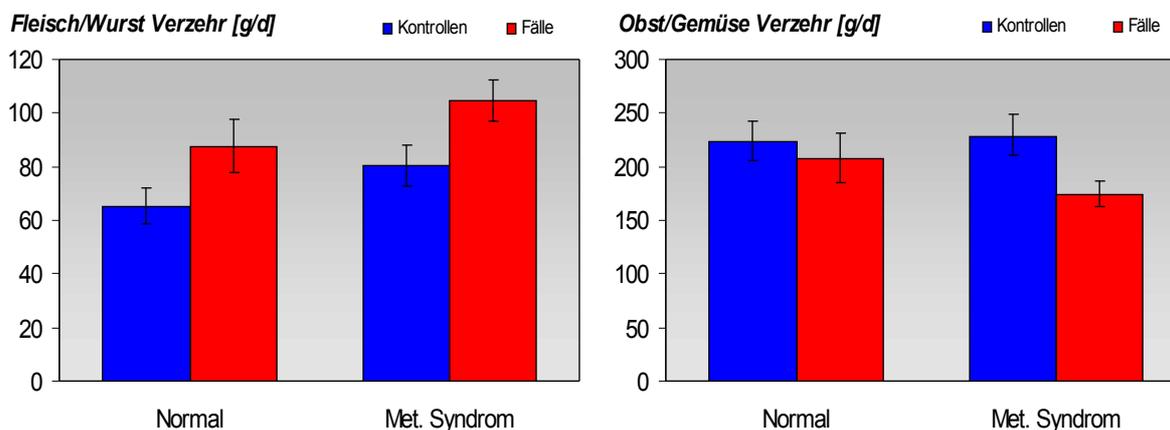


Abbildung 39.

Fleisch-/Wurstkonsum und Obst-/Gemüseverzehr von Fällen und Kontrollen mit Metabolischem Syndrom.

Obwohl Frauen mit Metabolischem Syndrom einen signifikant niedrigeren Obst-/Gemüseverzehr haben als Frauen ohne Metabolisches Syndrom ( $p = 0,007$ ), konnte dieser Zusammenhang nicht signifikant innerhalb der Kontrollgruppe und Fallgruppe

nachgewiesen werden. Frauen aus der Fallgruppe mit einem Metabolischen Syndrom hatten jedoch gegenüber den Kontrollen mit/ohne Metabolisches Syndrom den niedrigsten Obst-/Gemüseverzehr am Tag ( $p < 0,0001$ ).

**Tabelle 12.**

Subgruppenanalyse von Ernährungsfaktoren und Lebensstilfaktoren (Alkohol) innerhalb des Studienkollektivs. K: Kontrollen; F: Fälle; MetS: Metabolisches Syndrom; N: kein Metabolisches Syndrom (Normal).

Ernährungsparameter	Normal	Metabolisches Syndrom	p-Wert (N versus MetS)
<b>Fleisch-/Wurstverzehr [g/d]</b>			
Kontrollen	65	80	<0,0001
Fälle	87	104	<0,0001
p-Wert (K versus F)	<0,0001	<0,0001	
<b>Obst-/Gemüseverzehr [g/d]</b>			
Kontrollen	223	228	n. s.
Fälle	206	174	n. s.
p-Wert (K versus F)	n. s.	<0,0001	
<b>Nahrungsfett [g/d]</b>			
Kontrollen	66	66	n. s.
Fälle	77	74	n. s.
p-Wert (K versus F)	<0,0001	<0,0001	
<b>gesättigte Fette [g/d]</b>			
Kontrollen	29	29	n. s.
Fälle	34	32	n. s.
p-Wert (K versus F)	<0,0001	<0,0001	
<b>einfach-ungesättigte Fette [g/d]</b>			
Kontrollen	22	22	n. s.
Fälle	26	25	n. s.
p-Wert (K versus F)	<0,0001	<0,0001	
<b>mehrfach-ungesättigte Fette [g/d]</b>			
Kontrollen	11	11	n. s.
Fälle	12	13	n. s.
p-Wert (K versus F)	0,001	0,001	
<b>Energiezufuhr [kJ/d]</b>			
Kontrollen	7000	7090	n. s.
Fälle	7820	7430	n. s.
p-Wert (K versus F)	0,0001	0,0001	
<b>Alkohol [g/d]</b>			
Kontrollen	3,6	3,6	n. s.
Fälle	1,5	1,9	n. s.
p-Wert (K versus F)	<0,0001	<0,0001	

Die tägliche Fettaufnahme (Nahrungsfett) trennt Frauen mit Metabolischem Syndrom von Frauen ohne Metabolisches Syndrom nicht signifikant voneinander und ist auch innerhalb der Kontrollgruppe und Fallgruppe nicht signifikant. Frauen der Fallgruppe grenzen sich allerdings signifikant von den Kontrollen hinsichtlich der Fettaufnahme ab, wobei die Differenzen auch innerhalb der Subgruppen Metabolisches Syndrom und kein Metabolisches Syndrom bestehen ( $p < 0,0001$ ).

Die Einnahme von gesättigten und einfach-ungesättigten Fettsäuren unterscheidet Frauen mit Metabolischem Syndrom nicht signifikant von Frauen ohne Metabolisches Syndrom. Nur der Anteil an mehrfach-ungesättigten Fettsäuren diskriminiert Frauen mit Metabolischem Syndrom von gesunden Frauen ( $p = 0,004$ ). Innerhalb der Kontroll- und Fallgruppe verfehlen die Differenzen in der Aufnahme von Fettsäuren allerdings die Signifikanzgrenze. Die hochsignifikanten Differenzen zwischen Fällen und Kontrollen hinsichtlich der Aufnahme an gesättigten und einfach- bzw. mehrfach-ungesättigten Fettsäuren bestehen auch in den Subgruppen der Frauen mit bzw. ohne Metabolisches Syndrom.

Der Unterschied in der Energiezufuhr ist zwischen Frauen mit Metabolischem Syndrom versus denen ohne Metabolisches Syndrom nicht signifikant, und auch innerhalb der Kontroll- und Fallgruppe verfehlen die Differenzen die Signifikanzgrenze. Dass Frauen der Fallgruppe gegenüber den Kontrollen eine signifikant höhere Energiezufuhr besitzen, findet sich auch in den Subgruppen Frauen mit und ohne Metabolisches Syndrom ( $p < 0,0001$ ).

### **4.4.9 Metabolisches Syndrom und Lebensstil**

Frauen ohne Metabolisches Syndrom treiben signifikant mehr Sport als Frauen mit Metabolischem Syndrom ( $p = 0,004$ ). Innerhalb der Kontroll- und Fallgruppe verfehlt die Differenz allerdings die Signifikanzgrenze. Frauen der Fallgruppe unterscheiden sich gegenüber den Kontrollen signifikant in der Anzahl an Sportstunden ( $p = 0,029$ ), was aber nicht innerhalb der Subgruppen Frauen mit bzw. ohne Metabolisches Syndrom gilt.

Frauen mit einem Metabolischen Syndrom grenzen sich gegenüber denen ohne Metabolisches Syndrom nicht signifikant im täglichen Alkoholkonsum ab, und auch innerhalb der Kontroll- und Fallgruppe sind die Differenzen nicht signifikant. Die Fälle

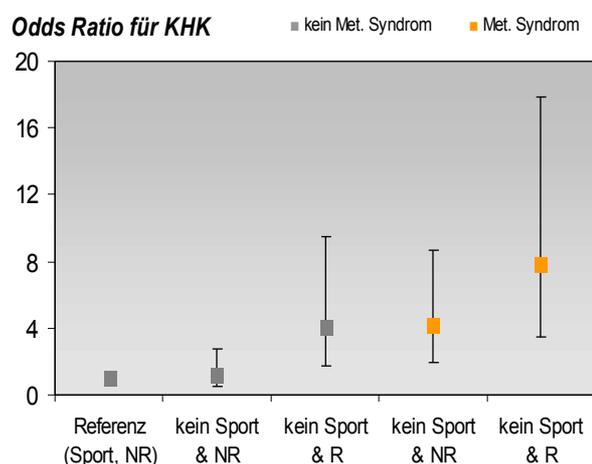
haben gegenüber Frauen der Kontrollgruppe einen signifikant niedrigeren Alkoholkonsum pro Tag, wobei der Unterschied auch innerhalb der Subgruppen Frauen mit/ohne Metabolisches Syndrom signifikant ist (Tabelle 12;  $p < 0,0001$ ).

Die Anzahl an Rauchern ist nicht signifikant unterschiedlich zwischen Frauen mit Metabolischem Syndrom versus denen ohne Metabolisches Syndrom. In der Fallgruppe gab es geringfügig mehr Frauen mit einem Metabolischen Syndrom, die rauchten, als in der Kontrollgruppe. Allerdings war der Unterschied mit 37 % versus 28 % nicht signifikant. Im Gegensatz dazu gab es unter den Frauen ohne Metabolisches Syndrom signifikant mehr Fälle, die rauchten, als Kontrollen (52 % versus 29 %  $p = 0,002$ ).

Frauen, die kein Metabolisches Syndrom hatten, körperlich aktiv waren (mindestens 1 h/Woche) und nicht rauchten, hatten das niedrigste Risiko für eine KHK. Von diesen Frauen gehörten 80 % zur Kontrollgruppe und nur 20 % zur Fallgruppe ( $p < 0,0001$ ). Diese Kategorie wurde als Referenzkategorie in der multivariaten Analyse angesehen. Im Gegensatz dazu zeigten fast 1/3 (27 %) aller Fälle ein Metabolisches Syndrom auf, rauchten und betrieben kaum Sport, während das nur auf 10 % der Kontrollen zutraf.

**Abbildung 40.**

Koronares Risiko in Abhängigkeit verschiedener Lebensstilfaktoren wie Sport, Rauchen (R; NR) und dem Metabolischen Syndrom (orange).



Frauen, die zu den Nichtraucherern gehörten, aber keinen Sport trieben, hatten gegenüber der Referenzgruppe ein leicht erhöhtes KHK-Risiko, das aber nicht signifikant war (OR: 1,18 95%-KI: 0,5-2,7). Ein deutlich höheres koronares Risiko hatten allerdings die Frauen, die rauchten und zusätzlich körperlich inaktiv waren (OR: 4,1 95%-KI: 1,7-9,5). Noch größer war das Risiko, wenn die Frauen zusätzlich zu dem

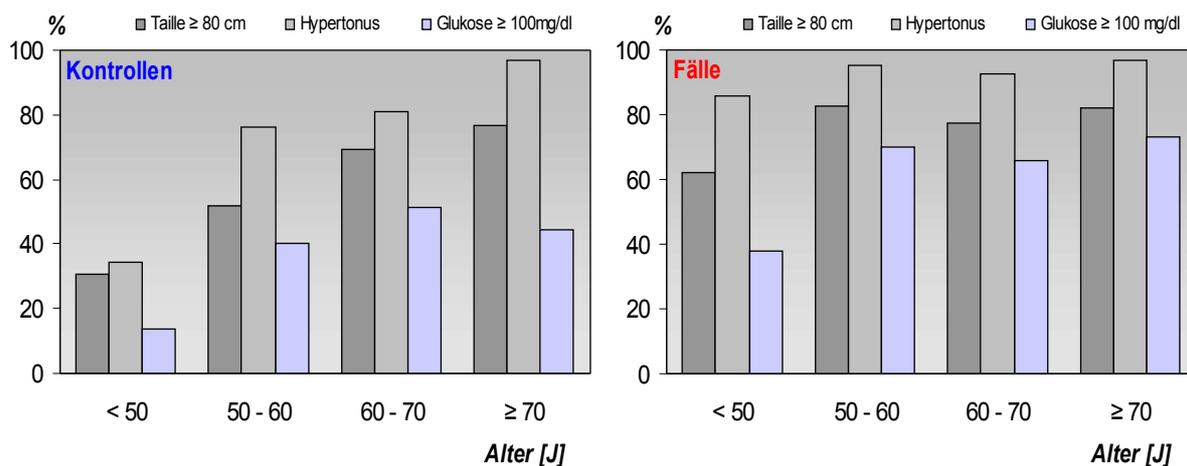
Mangel an körperlicher Bewegung und Rauchgewohnheiten ein Metabolisches Syndrom aufzeigten (OR: 7,8 95 %-KI: 3,4-17,8). Der Trend war mit  $p=0,016$  signifikant. Das Risiko von Frauen, die keinen Sport trieben und rauchten, entsprach ungefähr dem der Nichtraucherinnen, die ebenfalls körperlich inaktiv waren, dafür aber ein Metabolisches Syndrom hatten (OR: 4,1 versus 4,1).

### 4.4.10 Metabolisches Syndrom und Alter

Die Prävalenz des Metabolischen Syndroms steigt mit zunehmendem Alter ( $p=0,007$ ). Während in der Gruppe der <50-jährigen Frauen ca. 32 % betroffen sind, liegt der Anteil bei den über 70-Jährigen bei ca. 60 %. Auch Taillenumfang, Hypertonus und gestörter Nüchternblutzucker unterliegen als Faktoren des Metabolischen Syndroms einem signifikanten Zuwachs mit steigendem Alter ( $p<0,001$ ). Der Anteil an Frauen mit einer Taille  $\geq 80$ cm lag bei den <50-Jährigen bei 44 % und stieg auf 78 % bei den über 70-Jährigen an. Während vom Hypertonus ( $\geq 130/85$ ) 57 % der <50-Jährigen betroffen waren, lag der Anteil bei den über 70-Jährigen bei 96 %. Einen Blutzucker  $\geq 100$  mg/dl bzw. Diabetes hatten 25 % aller <50-Jährigen und 56 % aller  $\geq 70$ -Jährigen. Risikofaktoren wie ein HDL-Spiegel  $< 50$  mg/dl oder erhöhte Triglyceride ( $\geq 150$  mg/dl) waren nicht signifikant vom Alter abhängig.

Vergleichbare Tendenzen waren auch für Fälle und Kontrollen getrennt zu finden. Bei den Frauen der Kontrollgruppe stieg der Anteil der adipösen, hyperglykämischen und hypertonen Frauen signifikant mit dem Alter an ( $p<0,0001$ ;  $p=0,017$ ;  $p<0,0001$ ), während der Trend bei den Fällen nur in Hinsicht auf die Hyperglykämie vorzufinden war ( $p=0,028$ ). Allerdings stagnierte hier der Anteil der Hyperglykämiker nach dem 50. Lebensjahr bei ca. 70 % in jeder Altersgruppe.

Der Anteil an adipösen Frauen (Taille  $\geq 80$  cm) stieg in der Fallgruppe auch mit dem Alter, was aber keine Signifikanz erreichte. Wie bei der Hyperglykämie stieg die Häufigkeit von den <50-Jährigen zu den 60-Jährigen und stagnierte dann aber bei 80 %. Interessanterweise zeigten die Fälle überhaupt keinen Trend bezüglich der Hypertoniker in den 4 Altersgruppen. Während in der Kontrollgruppe der Anteil zunahm, lag der Anteil der Hypertoniker bei den Fällen in allen Altersklassen konstant sehr hoch bei 85-90 %.

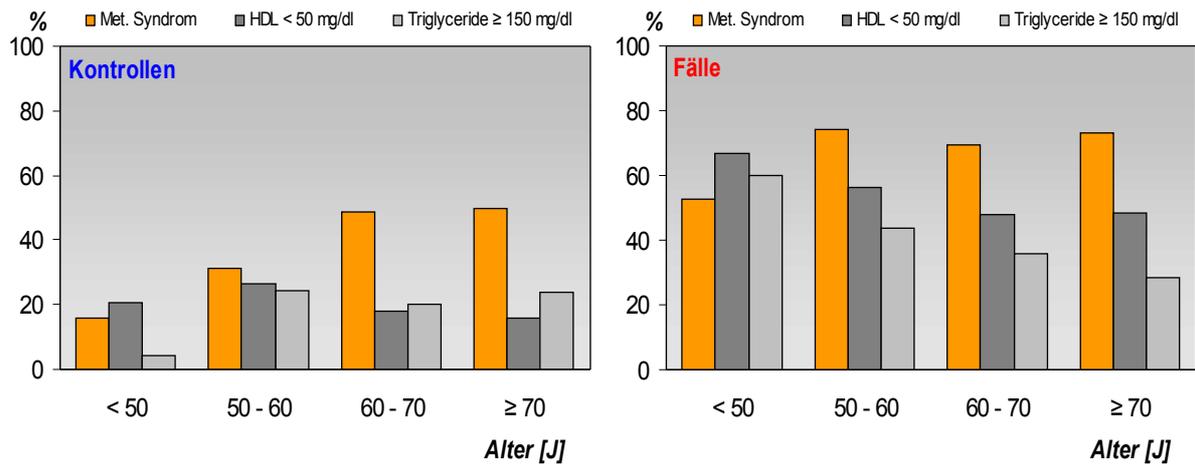


**Abbildung 41.**

Metabolisches Syndrom und seine Risikofaktoren in Abhängigkeit vom Alter der Frauen, dargestellt für Fälle und Kontrollen.

Analog zum Gesamtkollektiv unterlag die Dyslipidämie als Teilkriterium des Metabolischen Syndroms bei Fällen und Kontrollen keiner signifikanten Abhängigkeit durch das Alter. Es war weder ein Trend hinsichtlich des Anteils an Frauen mit Triglyceriden  $\geq 150$  mg/dl zu erkennen, noch galt dies für Frauen mit einem HDL-Spiegel  $< 50$  mg/dl.

Die Prävalenz des Metabolischen Syndroms steigt mit zunehmendem Alter im Gesamtkollektiv an, aber mit interessanten Unterschieden zwischen Fällen und Kontrollen. Bei den Kontrollen hatten 16% der  $< 50$ -Jährigen ein Metabolisches Syndrom und 50% aller 70-Jährigen. Der Trend war mit  $p < 0,004$  signifikant. Im Gegensatz dazu lag der Anteil an Frauen mit einem Metabolischen Syndrom in der Fallgruppe ab dem 50. Lebensjahr konstant bei 70%. Hier bestand kein Trend in Abhängigkeit des Alters.



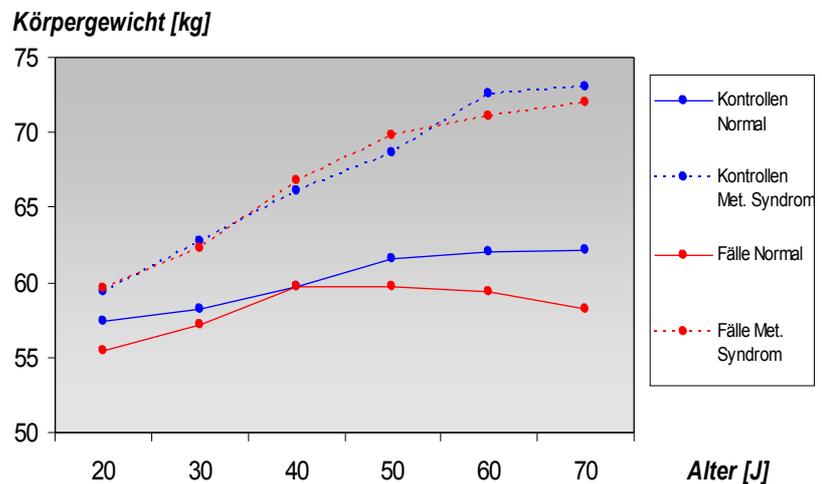
**Abbildung 42.**

Metabolisches Syndrom und seine Risikofaktoren in Abhängigkeit vom Alter der Frauen, getrennt für Fälle und Kontrollen.

Frauen, die zum Zeitpunkt der Studie ein Metabolisches Syndrom aufzeigten, hatten retrospektiv in ihrem Leben ein signifikant höheres Körpergewicht als Frauen, die kein Metabolisches Syndrom aufwiesen ( $p < 0,0001$ ). Der Gewichtsunterschied zum 20. Lebensjahr war nicht signifikant, aber ab dem 30. Lebensjahr hatten die Frauen mit Metabolischem Syndrom in jeder Altersklasse ein signifikant höheres Körpergewicht.

**Abbildung 43.**

Retrospektive Gewichtsentwicklung von Fällen und Kontrollen, die die Diagnose Metabolisches Syndrom zum Studienzeitpunkt haben.



## **5. Diskussion**

### **5.1 Einleitung**

Die CORA-Studie ist eine der ersten deutschen populationsbezogenen Fall-Kontroll-Studien, die sich speziell mit dem Thema „Koronare Herzerkrankung bei Frauen“ unter Einbeziehung von Ernährungsgewohnheiten, Lebensstilfaktoren und klinischen Parametern befasst. Ziel der Dissertation ist die Untersuchung des Metabolischen Syndroms bei Frauen mit einer koronaren Herzerkrankung in Bezug auf Ernährungsverhalten und Lebensstilfaktoren. Im Mittelpunkt der Dissertation steht vor allem die zentrale Adipositas und deren Konsequenzen im Licht der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion.

Während mehr als 20.000 Einträge zum Metabolischen Syndrom in Pubmed zu finden sind, gibt es nur eine handvoll Studien in Deutschland, die sich mit der Thematik Metabolisches Syndrom in Bezug zur KHK auseinandersetzen. Darunter befindet sich allerdings kaum ein Studienkollektiv, das gleichzeitig Informationen von KHK-Patienten zu Laborparametern, anthropometrischen Werten, Ernährungsmustern und Lebensstilfaktoren liefert.

Die größten und wichtigsten prospektiven Studien in Deutschland sind die PROCAM-Studie (International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease) und das WHO-MONICA-Augsburg-Projekt (Keil 2005), die schon seit Jahrzehnten essentielle Daten zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Männern als auch Frauen liefern. Aktuellere Studien wie die DIG (Koehler et al. 2007), GEMCAS (Moebus 2006) oder DETECT-Studie (Wittchen et al. 2005) befassen sich als Querschnittsstudien hauptsächlich mit der Prävalenz des Typ-2-Diabetes, des Metabolischen Syndroms und der koronaren Risikofaktoren innerhalb Deutschlands. Informationen zum Ernährungsverhalten in Verbindung mit anthropometrischen und sozioökonomischen Daten liefert die Nationale Verzehrsstudie II (Krems et al. 2006).

Zu den wesentlichen internationalen Kohortenstudien, die schon seit Längerem den Einfluss koronarer Risikofaktoren untersuchen, gehören die amerikanische Framingham-Studie (Ingelsson et al. 2007; Kannel und McGee 1979), ARIC-Studie (Sharrett et al. 2001) sowie die Strong-Heart-Studie. Letztere besteht allerdings aus einem

Studienkollektiv von amerikanischen Indianern und kann dadurch nur mit Einschränkungen in Bezug auf die CORA-Studie interpretiert werden. Prospektive Studien, die sich mit der Thematik Diabetes und Insulinresistenz beschäftigen, sind die San-Antonio-Heart-Studie (Burke et al. 1999) sowie IRAS-Studie (Hanley et al. 2005).

Epidemiologische Studien, die nur Frauenkohorten umfassen und sich mit Lebensstilfaktoren sowie Ernährungsmustern hinsichtlich chronischer Erkrankungen auseinandersetzen, sind die in Amerika durchgeführte Nurses'-Health-Studie (Li et al. 2006; Salmeron et al. 2001), IOWA-Women's-Health-Studie (Meyer et al. 2001) und Women's-Health-Initiative-Studie (Manson et al. 2002). Letztere umfasst eine Studienpopulation von postmenopausalen Frauen und weist somit ein ähnliches Kollektiv wie die CORA-Studie auf.

In Europa untersucht die British-Womens-Heart & Health-Studie und auch das internationale WHO-MONICA-Projekt den Einfluss koronarer Risikofaktoren bei Frauen. Informationen zum Ernährungsverhalten liefert die großangelegte EPIC-Studie. Wichtige Querschnittserhebungen von anthropometrischen Daten sind das in Amerika durchgeführte NHANES-Projekt (Li et al. 2007) sowie die internationale IDEA-Studie (Balkau et al. 2007). Wesentliche Erkenntnisse zu kardialen Risikofaktoren entstammen der Interheart-Studie, einer international angelegten Fall-Kontroll-Studie (Yusuf et al. 2004).

## 5.2 Koronare Risikofaktoren und die zentrale Adipositas

### 5.2.1 Anthropometrie

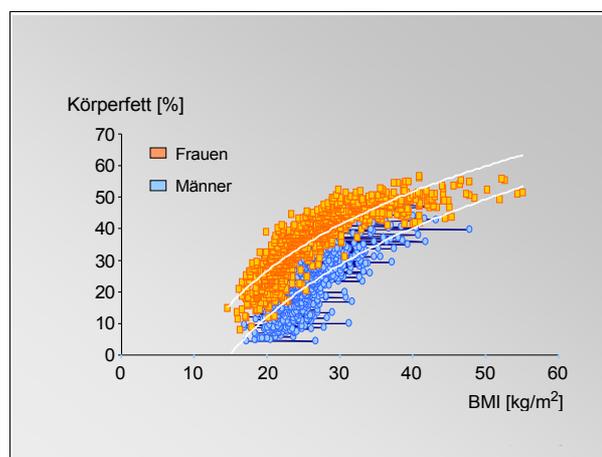
Seit den letzten Jahren ist das Übergewicht zu einem determinierenden Faktor für kardiovaskuläre Erkrankungen geworden (Ashton et al. 2001; Bays et al. 2007; Lamon-Fava et al. 1996). Wiederholt wurde nachgewiesen, dass besonders die viszerale Adipositas einen ungünstigen Verlauf auf die Entwicklung von weiteren metabolischen Risikofaktoren besitzt (Carr et al. 2004; Fox et al. 2007; Nicklas et al. 2003; Williams et al. 1997) und dass womöglich geschlechterspezifische Differenzen in der Bewertung der Adipositas existieren (Han et al. 2002a; Schienkiewitz et al. 2006).

Frauen haben zwar einen höheren Körperfettanteil und weniger viszerale Fettmasse als Männer, dafür scheint aber die abdominelle Adipositas bei Frauen stärker mit kardialen Risikofaktoren verbunden zu sein (Fox et al. 2007; Pou et al. 2007). Auch das Risiko für Folgeerkrankungen wie z. B. Diabetes ist bei Frauen unter einer abdominalen Adipositas höher als bei Männern (Hu 2003).

Während die Fettverteilung eine wichtigere Bedeutung als die Gesamtheadipositas einnimmt, existieren immer noch kontroverse Ansichten darüber, welcher der anthropometrischen Parameter wie Taille, BMI und WHR am geeignetsten erscheint, das kardiovaskuläre Risiko wiederzugeben (Balkau et al. 2007; Dobbelsteyn et al. 2001; Esmaillzadeh et al. 2006c; Ho et al. 2001; Schneider et al. 2007; See et al. 2007; Wang und Hoy 2004; Welborn et al. 2003; Yusuf et al. 2005; Zhu et al. 2002). Aus diesem Grund war es ein zentraler Bestandteil dieser Arbeit, eine Gegenüberstellung der 3 wichtigsten, in der Literatur anzutreffenden anthropometrischen Messgrößen zu ermöglichen.

### Abbildung 44.

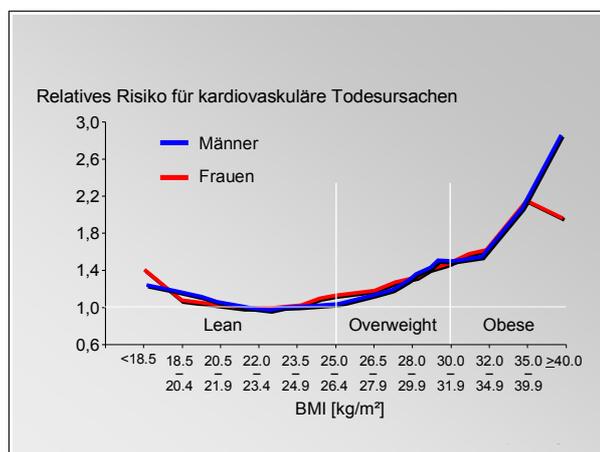
Beziehung zwischen BMI und Körperfettanteil in Abhängigkeit des Geschlechts modifiziert nach Gallagher et al. (Gallagher et al. 2000).



Ein Vergleich der anthropometrischen Daten zeigt, dass die Frauen der Fallgruppe sich nicht signifikant hinsichtlich Körpergewicht und BMI von den Kontrollen unterscheiden, was großen prospektiven Studien widerspricht, in denen ein erhöhter BMI mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht (Calle et al. 1999; McGee 2005). Ergebnissen der Framingham-Studie zufolge steigt das KHK-Risiko um durchschnittlich 8 % pro BMI Einheit (Li et al. 2006).

Da in der CORA-Studie Frauen mit chronischen Erkrankungen ausgeschlossen wurden, Fälle und Kontrollen altersadjustiert sind und auch die Berücksichtigung von Rauchern keinen signifikanten Einfluss auf die BMI-Differenzen hat, wurden potentielle Fehlerquellen ausgeschlossen, die häufig die Beziehung zwischen Übergewicht und koronarem Risiko verzerren (Lamon-Fava et al. 1996; Willett et al. 1999).

**Abbildung 45.**  
BMI als kardiovaskulärer Risikofaktor (Calle et al. 1999).



Die Unterschiede im Häufigkeitsprofil zwischen Fällen und Kontrollen sind hinsichtlich des BMI und Körpergewichts ebenfalls nicht signifikant, obwohl in der Gruppe der Adipösen (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) mehr Fälle als Kontrollen zu finden waren. Im Gegensatz dazu sind die Frauen mit einer KHK durch einen signifikant höheren Taillenumfang und eine höhere WHR charakterisiert, die einen höheren Anteil an abdominellem Fettgewebe bedeuten und das koronare Risiko erklären (Ho et al. 2001; Welborn et al. 2003).

Die Ergebnisse der Studie stützen die Erkenntnis, dass nicht die Adipositas perse, sondern viel mehr die Fettverteilung im Sinne einer abdominalen Fettleibigkeit für das kardiovaskuläre Risiko verantwortlich ist. Selbst eine etablierte Methode zur Risikoabschätzung wie der BMI muss nicht zwangsläufig für das entscheidende KHK-Risiko verantwortlich sein, was auch in der Health-ABC-Studie gezeigt werden konnte (Nicklas et al. 2004).

Während der BMI nur die Gesamtadipositas von Patienten wiedergibt (Molarius und Seidell 1998), konnten CT- und MRT-kontrollierte Studien zeigen, dass der Taillenumfang ein sehr guter Surrogatparameter des viszeralen Fettgewebes ist (Goodman-Gruen und Barrett-Connor 1996; Han et al. 1997; Hill et al. 1999; Nicklas et al. 2003;

Onat et al. 2004; Pouliot et al. 1994; Rankinen et al. 1999; Snell-Bergeon et al. 2004; Storti et al. 2006; Valsamakis et al. 2004; von Eyben et al. 2006). Dieses steht wiederum über Sekretion von Adipokinen und weiteren Substanzen in direkter Verbindung mit Risikofaktoren wie Insulinresistenz, Hypertonie oder Dyslipidämie, die ihrerseits das kardiovaskuläre Risiko erhöhen (Pou et al. 2007). Daneben wurde auch gezeigt, dass ein hoher Anteil an abdominellem Fettgewebe ein unabhängiges Risiko verkörpert, das nicht über die heute bekannten und messbaren metabolischen Störungen mediiert wird (Fox et al. 2007; Nicklas et al. 2004).

Eine mögliche Erklärung für die fehlende Beziehung des BMI mit dem KHK-Risiko in der Studie ist entweder auf einen Selektionsbias zurückzuführen oder auf das hohe Durchschnittsalter der Studienteilnehmer. Es ist bekannt, dass sich mit zunehmendem Alter die Körperzusammensetzung zu Gunsten des Fettgehaltes verschiebt bei einer eher geringen Gewichtszunahme in diesem Altersabschnitt (Borkan et al. 1983). Dieses Phänomen wurde auch in anderen Studien beobachtet, in denen die positive Korrelation zwischen BMI und kardiovaskulärem Risiko mit zunehmendem Alter abnahm (Stevens et al. 1998) oder gar nicht mehr vorhanden war (Nicklas et al. 2004). Vor allem Frauen in der Perimenopause zeigen eine Abnahme an fettfreier Körpermasse bei gleichzeitiger Zunahme des Körperfettanteils ohne wesentliche Änderung des Körpergewichts (Poehlman et al. 1995).

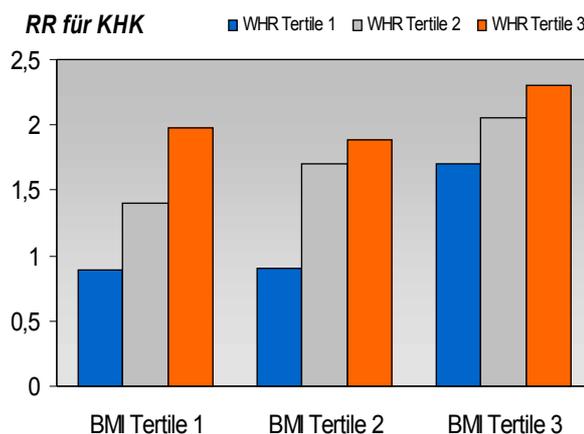
Die Tatsache, dass der Taillenumfang wie auch die WHR bessere Prädiktoren für das koronare Risiko als der BMI sind, konnte in einer Vielzahl klinischer Studien belegt werden (Folsom et al. 2000; Folsom et al. 1998; Janssen et al. 2004; Menke et al. 2007; Rexrode et al. 1998; Yusuf et al. 2005; Zhu et al. 2002). Ergebnissen der IO-WA-Women's-Health-, Nurses'-Health- sowie ARIC-Studie zufolge stieg das koronare Risiko innerhalb einer BMI-Kategorie signifikant mit steigendem Taillenumfang oder größerer WHR an, wobei Frauen mit einem hohen BMI und Taillenumfang bzw. WHR dem höchsten Risiko unterlagen (Folsom et al. 2000; Folsom et al. 1998; Rexrode et al. 1998). Andererseits hatten im NHANES-Survey normalgewichtige, übergewichtige und adipöse Personen ein annähernd gleiches KHK-Risiko, wenn sie durch den gleichen Taillenumfang charakterisiert waren (Janssen et al. 2004). Auch in der Interhe-

art- Studie waren Taillenumfang und WHR vom BMI unabhängige Risikofaktoren, deren Einfluss im Gegensatz zum BMI nicht durch andere Risikofaktoren attenuiert wurde (Yusuf et al. 2005).

Die Ergebnisse der Studien deuten darauf hin, dass Messungen der zentralen Adipositas den prognostischen Wert des BMI deutlich erhöhen, und werfen die Frage auf, ob der BMI ein obsoleter Parameter ist (Janssen et al. 2004; Yusuf et al. 2005). Aus dem NHANES-Survey ist bekannt, dass der Taillenumfang stärker mit kardialen Risikofaktoren korreliert als der BMI (Menke et al. 2007; Zhu et al. 2002). Hinzu kommt, dass die derzeit verwendeten Grenzwerte für die Taillenumfänge sich nicht am kardiovaskulären Risiko orientieren, sondern vielmehr Querschnittsstudien entstammen mit dem Ziel, übergewichtige ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) als auch adipöse ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) Personen zu identifizieren (Han et al. 1995; Lean et al. 1995). Dies unterstreicht um so mehr die Fragwürdigkeit des BMI als anthropometrischen Index.

**Abbildung 46.**

Beziehung zwischen BMI und WHR hinsichtlich des koronaren Risikos aus der IOWA-Womens-Health-Studie (Folsom et al. 2000).



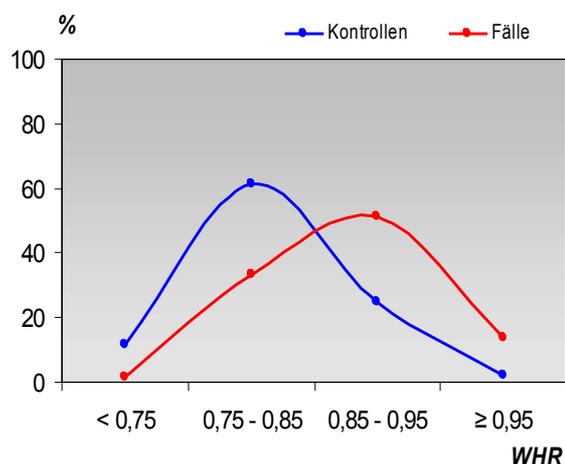
Die Frage nach dem geeignetsten Parameter, um Personen mit kardiovaskulärem Risiko zu identifizieren, ist komplex. Obwohl der Taillenumfang als auch die WHR dem BMI überlegen erscheinen, zeigen erste Ergebnisse der weltweiten IDEA-Studie, dass die Gesamtadipositas sowie viszerale Adipositas zwei voneinander unabhängige Faktoren sind (Balkau et al. 2007; Haffner et al. 2006). BMI und Taillenumfang waren in dieser Querschnittserhebung ergänzende Risikoparameter in Hinsicht auf Diabetes, als auch eine koronare Herzkrankheit (Balkau et al. 2007). Daten der Framing-

ham-Studie zeigen ebenfalls, dass neben dem viszeralen Fettgewebe auch der subkutane Anteil mit einem kardialen Risiko verbunden ist (Fox et al. 2007; Pou et al. 2007).

Im Vergleich scheint die WHR von allen anthropometrischen Parametern am stärksten mit dem KHK-Risiko verbunden zu sein (de Koning et al. 2007; Folsom et al. 2000; Rexrode et al. 1998; Yusuf et al. 2005). Dieser Zusammenhang war auch bei den Frauen in der CORA-Studie gegeben. Die Verteilung der Fälle und Kontrollen wird am stärksten durch die WHR beeinflusst, nicht durch den BMI oder den Taillenumfang. Die WHR ist folglich der anthropometrische Index, der mit der höchsten Sensitivität als auch Spezifität KHK-Patientinnen erkennt.

**Abbildung 47.**

Häufigkeitsverteilung von Fällen und Kontrollen hinsichtlich der WHR, dargestellt als Liniendiagramm.



Während Taillenumfang, als auch BMI nur die viszerale Fettmasse einschließen, berücksichtigt die WHR die Fettverteilung in Bezug auf die protektive Muskelmasse des Hüftbereichs. In vielen Studien war eine Zunahme des Hüftumfangs mit einem inversen KHK-Risiko assoziiert, das womöglich auf die insulinsensitive Wirkung einer größeren Glutealmuskulatur zurückzuführen ist und unabhängig vom Taillenumfang wirkt (Esmailzadeh et al. 2006a; Seidell et al. 2001; Snijder et al. 2004a; Snijder et al. 2004b). Eine andere Theorie geht davon aus, dass der hohe Anteil an subkutaner Fettmasse in der Hüftregion durch eine hohe Lipoprotein-Lipase-Aktivität die Leber vor dem Überfluss an freien Fettsäuren schützt (Arner et al. 1991; Snijder et al. 2003).

Ein gravierender Nachteil der WHR könnte jedoch die potentielle Fehlerquelle eines unveränderten Risikos sein, wenn Hüfte und Taille in gleichem Maß zunehmen (Lemieux et al. 1996; Molarius und Seidell 1998). In der Nationalen Verzehrsstudie II hatten 32 % der Frauen mit einer Taille >88 cm eine abdominelle Adipositas, während lediglich 23 % der Frauen mit einer WHR >0,85 eine risikoreiche Fettverteilung aufzeigten (Max Rubner-Institut (2008) Nationale Verzehrsstudie II - Ergebnisbericht Teil 1).

Der Taillenumfang gibt den viszeralen Fettanteil nach CT- und MRT-kontrollierten Studien am besten wieder (Goodman-Gruen und Barrett-Connor 1996; Han et al. 1997; Hill et al. 1999; Nicklas et al. 2003; Onat et al. 2004; Pouliot et al. 1994; Rankinen et al. 1999; Snell-Bergeon et al. 2004; Storti et al. 2006; Valsamakis et al. 2004; von Eyben et al. 2006). Darüber hinaus ist er leichter zu messen, weswegen er auch der WHR in den aktuellen Guidelines vorgezogen wird (National Institutes of Health (1998) Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults; Graham 2007).

Das mit dem Taillenumfang oder dem BMI verbundene kardiovaskuläre Risiko wird durch die Begünstigung weiterer Risikofaktoren vermittelt (Carr et al. 2004), während die WHR in den meisten Studien ein zusätzlich unabhängiges Risiko darstellt (Welborn et al. 2003). Das ist darauf zurückzuführen, dass die WHR nur minimal mit der Gesamtadipositas als auch dem viszeralen Fettgewebe korreliert und als anthropometrischer Parameter dem BMI als auch dem Taillenumfang deutlich unterlegen ist (Goodman-Gruen und Barrett-Connor 1996; Han et al. 1997; Hill et al. 1999; Nicklas et al. 2003; Onat et al. 2004; Pouliot et al. 1994; Rankinen et al. 1999; Snell-Bergeon et al. 2004; Storti et al. 2006; Valsamakis et al. 2004; von Eyben et al. 2006).

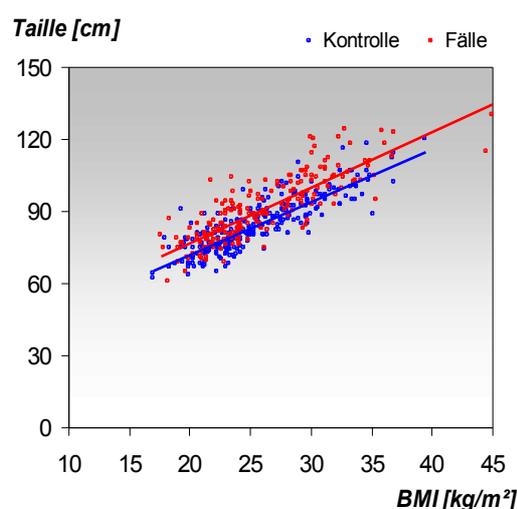
Während eine hohe Korrelation zwischen Taille und BMI besteht ( $r=0,8$ ), weil die viszerale Adipositas meistens mit der Gesamtadipositas verbunden ist, ist der Zusammenhang zwischen BMI bzw. Taille und WHR nur marginal ( $r=0,3$ ) (Folsom et al. 2000; Folsom et al. 1998; Molarius et al. 1999; Rexrode et al. 1998). Die WHR ist somit ein Parameter, der einerseits nur begrenzt die Fettverteilung und die damit verbundenen Risikofaktoren widerspiegelt, andererseits ein zusätzlich davon unabhängiges Risiko anzeigt, wie auch die Daten der CORA-Studie belegen.

Die Frage nach einer Kombination von anthropometrischen Messungen wie BMI und Taille ist in der Risikoabschätzung umstritten, da sie entweder nur einen geringen (Zhu et al. 2004) oder keinen Vorteil mit sich bringt (Dobbelsteyn et al. 2001; Folsom et al. 2000; Janssen et al. 2004; Van Pelt et al. 2001). Generell sollte der Taillenumfang dem BMI in Hinsicht auf das KHK-Risiko vorgezogen werden, denn die Ergebnisse zur Fettverteilung in der CORA-Studie zeigen, dass die Fälle bei gleichen BMI-Werten eine deutlich höhere Taille und WHR besitzen und somit bei gleichem Gewicht durch eine völlig andere Fettverteilung charakterisiert sind.

Im Durchschnitt liegt der Taillenumfang und die WHR bei gleichen BMI-Werten um ca. 5 cm bzw. 0,06 WHR-Einheiten höher, was mit aktuellen Ergebnissen einer Meta-Analyse in ein 10-30% höheres KHK-Risiko für die Fallgruppe zu übersetzen ist (de Koning et al. 2007). Bereits die Zunahme der Taille um 1 cm ist mit einer Erhöhung des Risikos um 2% verbunden analog zur WHR, deren Änderung um 0,01 Einheiten mit einem 5% Risiko assoziiert ist (de Koning et al. 2007).

Die Auswertungen zeigen auch, dass die Fälle bei gleichen Taillenumfängen wie die Kontrollen eine höhere WHR aufweisen und somit einem höheren Risiko unterliegen. Der Hüftumfang ist neben der Taille ein weiterer Risikofaktor (Esmailzadeh et al. 2006a; Seidell et al. 2001) und deutet in der Studie darauf hin, dass die WHR dem Taillenumfang in der Risikoevaluierung überlegen ist.

**Abbildung 48.**  
Korrelation BMI – Taille  
Kontrollen (n=255)  $r=0,85$   $p<0,0001$   
Fälle (n=198)  $r=0,83$   $p<0,0001$ .

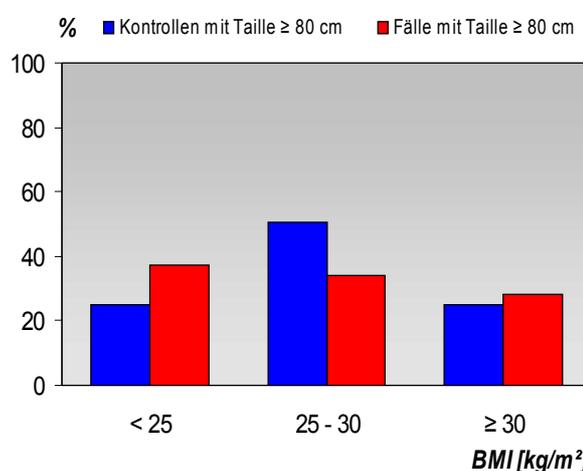


Interessant erscheinen die Ergebnisse der CORA-Studie in Bezug auf das Normalgewicht (BMI <25 kg/m<sup>2</sup>) der Frauen zu sein. In der Studie liegt der durchschnittliche Taillenumfang der normalgewichtigen Frauen mit einer KHK bei 81 cm und die durchschnittliche WHR bei 0,85, was in beiden Fällen knapp über dem konventionellen Grenzwert für ein erhöhtes Risiko und eine zentrale Adipositas liegt. Ca. 1/3 aller Fälle mit einem erhöhten Taillenumfang liegen im Bereich eines BMI <25 kg/m<sup>2</sup>, gelten also als normalgewichtig.

Die Daten belegen, dass Frauen in der klinischen Praxis trotz Normalgewicht einem höheren kardiovaskulären Risiko ausgesetzt sind, wenn sie die Merkmale der zentralen Adipositas aufweisen, und gehen konform zu den Auswertungen der internationalen IDEA-Studie (Balkau et al. 2007). Eine zusätzliche Messung des Taillenumfangs sollte deswegen schon bei normalgewichtigen Frauen durchgeführt werden und nicht erst entsprechend den Leitlinien bei Übergewichtigen (Deutsche Adipositas-Gesellschaft (2007) Evidenzbasierte Leitlinie; National Institutes of Health (1998) Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults).

**Abbildung 49.**

Anteil an Frauen mit einem Taillenumfang  $\geq 80$  cm in den klinisch relevanten BMI-Kategorien. Verteilung Fälle versus Kontrollen  $p=0,009$ .



Viele klinische Studien zeigen, dass das KHK-Risiko bei Überschreiten des Normalgewichts (BMI <25 kg/m<sup>2</sup>) signifikant ansteigt (Calle et al. 1999). In Einklang mit der CORA-Studie deuten aber die Ergebnisse der Nurses'-Health-Studie sowie Marks & Spencer-Cardiovascular-Risk-Factor-Studie (Ashton et al. 2001; Willett et al. 1995) schon auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Frauen mit einem BMI von >21 bzw. >22 kg/m<sup>2</sup> hin. Besonders problematisch erscheint es, dass bei Frauen im

Vergleich zu Männern das mit der Fettverteilung assoziierte kardiovaskuläre Risiko schon viel früher einsetzt und die Messung des Taillenumfangs bzw. der WHR deshalb einen besonderen Stellenwert einnimmt (Eckel 1997).

**Tabelle 13.**

Vergleich anthropometrischer Messungen.

	BMI	Taille	WHR
<b>Vorteile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinisch etablierte und weitverbreitete Methode</li> <li>• standardisierte Messung mit wenig Ausnahmen (Kinder, Sportler)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• höchste Korrelation mit viszeraler Adipositas</li> <li>• bessere Korrelation mit Diabetes, KHK und metabolischen Störungen als BMI</li> <li>• erfasst Risiko auch bei normalgewichtigen Personen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• erfasst die Fettverteilung besser als der Taillenumfang</li> <li>• höheres Risikopotential im Vergleich zum Taillenumfang</li> </ul>
<b>Nachteile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Erfassung der Fettverteilung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Unterscheidung subkutaner versus viszeraler Adipositas</li> <li>• Messungen variieren leicht je nach Untersucher</li> <li>• bevölkerungs- und geschlechtsabhängig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gleiche Nachteile wie Taillenumfang</li> <li>• potentielle Fehlerquelle durch gleichzeitige Zunahme von Taille und Hüfte</li> <li>• Messung aufwändiger als Taillenumfang</li> <li>• schwierige Interpretation aufgrund des Quotienten</li> </ul>

Die Beurteilung des Körperfettgehalts mittels Impedanzmessung (BIA) in dieser Studie muss kritisch betrachtet werden. Zweifelsohne steigt der Anteil an Körperfett mit Zunahme des BMI oder Taillenumfangs signifikant an (Pouliot et al. 1994). Eine signifikante Differenzierung zwischen zentraler und allgemeiner Adipositas war nicht zu erkennen, was auf die stark streuenden Einzelmessungen innerhalb der Kontroll- und Fallgruppe zurückzuführen ist, die einen plausiblen Rückschluss unmöglich machen. Die Ergebnisse bestätigen die Erkenntnis, dass dieses Verfahren nur eingeschränkt verwendbar ist (Kyle et al. 2004a; Kyle et al. 2004b).

Selbst die Aussage, dass beide Gruppen vielleicht einen gleichen Körperfettanteil besitzen, die Frauen der Fallgruppe allerdings eine stärkere abdominelle Verteilung aufweisen, kann aufgrund der streuenden Daten nicht mit Sicherheit getroffen werden.

Möglicherweise ist die lokal begrenzte „abdominelle BIA“ eine bessere Alternative zur herkömmlichen Ganzkörper BIA, da sie die Abschätzung des viszeralen Fettgewebes erlaubt (Ryo et al. 2005). Die hohe Anfälligkeit und mangelnde Standardisierung der BIA generell ist aber der eigentliche Grund, warum dieses Verfahren in der Klinik kaum Anwendung findet.

### **Zusammenfassung**

*Die CORA-Studie zeigt, dass die zentrale Adipositas einen höheren Stellenwert in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko besitzt als die Gesamtheadipositas. Taillenumfang und WHR sind besser geeignet als der BMI, um das KHK-Risiko abzuschätzen, und sollten schon bei normalgewichtigen Personen gemessen werden. Selbst normalgewichtige Personen können aufgrund einer abdominalen Adipositas ein erhöhtes KHK-Risiko aufweisen. Taillenumfang und WHR sind nicht gleichwertig in der Messung der abdominalen Adipositas. Während der Taillenumfang stark mit den klassischen Risikofaktoren korreliert, scheint die WHR ein unabhängiges Risiko zu reflektieren, das darüber hinausgeht.*

### **5.2.2 Lipidprofil**

Die Dyslipidämie nimmt einen enormen Stellenwert innerhalb des kardiovaskulären Risikos ein, weswegen sie auch im Mittelpunkt der aktuellen Therapie von Herz-Kreislaufkrankungen steht (NHLBI NCEP-ATP-III 2001; Graham 2007; Grundy et al. 2004b). Statine sind mittlerweile die meist verkauften Medikamente weltweit (Pharmaceutical Executive 2009), und immer mehr Menschen weisen ein ungünstiges Lipidprofil auf, das die unmittelbare Konsequenz eines ungesunden Lebensstils darstellt. Klinisch relevante Hauptfaktoren der Dyslipidämie sind der LDL- und HDL-Spiegel sowie die Triglyceride. Weitere Faktoren wie Apolipoprotein AI, Apolipoprotein B oder Lipoprotein(a) finden in der Klinik nur im Rahmen einer zusätzlichen Risikoevaluierung Anwendung, wobei die Apolipoproteinwerte den konventionellen Lipidparametern nicht überlegen scheinen (Ingelsson et al. 2007; Ridker et al. 2005; Sharrett et al. 2001; van der Steeg et al. 2007). Der Lipoprotein(a)-Spiegel ist größtenteils genetisch determiniert und kann therapeutisch kaum beeinflusst werden. In Anbetracht dessen soll ein kurzer Überblick gegeben werden, durch welche Lipidprofile sich Frauen mit einer KHK von denen ohne unterscheiden, vor allem auch in Hinblick auf die zentrale Adipositas.

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass der LDL-Spiegel in direkter Verbindung mit dem koronaren Risiko steht (Ridker et al. 2005; Sharrett et al. 2001; Wilson et al. 1998) und eine Senkung des LDL-Spiegels um 1mmol/l mit einer Risikoreduktion um 30-40 % verbunden ist (NHLBI NCEP-ATP-III 2001; Graham 2007; Grundy et al. 2004b; Sharrett et al. 2001). Im Gegensatz dazu ist der HDL-Spiegel invers mit dem KHK-Risiko assoziiert, wobei diese Beziehung einen unterschiedlichen Stellenwert bei Frauen und Männern hat (Sacks 2002). Als unabhängiger Risikofaktor ist eine Erhöhung des HDL-Spiegels um 1 mg/dl mit einer 2-3 % KHK-Risikoreduktion verbunden (Gordon et al. 1989).

Die Rolle der Triglyceride als unabhängiger Risikofaktor ist etwas umstritten, da eine Hypertriglyceridämie aufgrund des vermehrten Austauschs von Cholesterinestern mit HDL-Partikeln zu einer Verringerung des HDL-Cholesterins führt. Dennoch scheinen erhöhte Triglyceride ein zusätzliches unabhängiges Risiko zu bedeuten, wie Hokanson et al. in einer Meta-Analyse nachweisen konnte (Hokanson und Austin 1996). Auch die Leitlinien des NCEP-ATP-III befürworten diesen Standpunkt (NHLBI NCEP-ATP-III 2001).

In der CORA-Studie unterscheidet das Lipidprofil Fälle von Kontrollen signifikant. Höhere Triglyceridspiegel sowie niedrige HDL-Werte sind mit einem höheren koronaren Risiko assoziiert (NHLBI NCEP-ATP-III 2001; Graham 2007) und grenzen die Frauen mit einer KHK signifikant gegen die Kontrollen ab. Im Gegensatz dazu haben Fälle und Kontrollen annähernd gleiche LDL-Konzentrationen, die wie die durchschnittlichen Triglyceridspiegel annähernd im Normbereich internationaler Lipidrichtlinien liegen (NHLBI NCEP-ATP-III 2001; Graham 2007). Nur das HDL-Cholesterin liegt bei den Fällen durchschnittlich unterhalb des Grenzwerts von < 50 mg/dl, was als Risikofaktor gilt (Grundy et al. 2005), und bei den Kontrollen  $\geq 60$  mg/dl, was als optimal angesehen werden kann (NHLBI NCEP-ATP-III 2001).

Mögliche Ursachen, die die fehlende Beziehung zwischen LDL-Konzentration und KHK-Ereignissen erklären könnten, sind:

1. Der Anteil der Frauen mit einer lipidsenkenden Medikation ist in der Fallgruppe signifikant höher als bei den Kontrollen; allerdings ändert der Ausschluss dieser Probanden das Ergebnis nicht.
2. Die Lipidwerte können bei einem akuten Koronarereignis rapide abfallen und bis zu 3 Monaten danach vermindert sein (Barbagallo et al. 2002). Ein Ausschluss von Patientinnen mit einem akuten Myokardinfarkt führte allerdings ebenso wenig zu einer anderen Ergebnislage (Zyriax et al. 2005).
3. Die Berechnung des LDL-Spiegels nach der Friedewald Formel führt zur Unterschätzung des Werts, wenn die Blutprobe von nicht-nüchternen Patienten stammt. Dies war bei einigen Fällen nicht vermeidbar. Analog zur Health-Professional-Studie würden 20-30 mg/dl höhere Triglyceridwerte den LDL-Spiegel um 15 % niedriger wiedergeben (Grundy et al. 2004b).
4. Das hohe Durchschnittsalter der Frauen ist durch eine Veränderungen im Lipidprofil gekennzeichnet. Nach der PROCAM-Studie steigt das LDL-Cholesterin mit zunehmendem Alter (International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease). Gesunde Kontrollen zeichnen sich folglich durch hohe LDL-Spiegel aus und mögliche Differenzen mit den Fällen können nicht mehr nachgewiesen werden.
5. Der hohe Anteil an insulinresistenten Frauen in der Fallgruppe ist durch ein für Diabetiker typisches Lipidprofil charakterisiert, das nur Differenzen im HDL- und Triglyceridspiegel aufweist. Im Gegensatz dazu liegt der LDL-Spiegel im Normbereich, ist aber durch einen hohen Anteil an kleinen, dichten LDL-Partikeln gekennzeichnet (Despres 2006; Kathiresan et al. 2006), deren atherogenes Potential invers mit dem Durchmesser korreliert (Arsenault et al. 2007).

Das Verteilungsprofil der Lipidparameter zeigt, dass der HDL-Spiegel die Frauen im Vergleich zu den Triglyceriden und LDL-Konzentrationen am besten diskriminiert und somit den Großteil des kardiovaskulären Risikos widerspiegelt. Während 1/5 aller Fälle unter der kritischen Grenze von 40 mg/dl liegt und somit einen kardiovaskulären

Risikofaktor aufweist (NHLBI NCEP-ATP-III 2001; Sacks 2002), sind fast 60 % aller Kontrollen durch einen gefäßschützenden HDL-Spiegel von  $\geq 60$  mg/dl gekennzeichnet. Die Hälfte (51 %) aller Fälle erfüllt mit einem HDL-Wert  $\leq 50$  mg/dl die Bedingung einer Dyslipidämie im Rahmen des Metabolischen Syndroms (Grundy et al. 2005), die ebenfalls mit einem kardiovaskulären Risiko verbunden ist. Nach den Europäischen Leitlinien haben mehr als 1/3 aller Fälle einen HDL-Wert  $< 45$  mg/dl (Graham 2007).

Obwohl die amerikanischen (NHLBI NCEP-ATP-III 2001) als auch europäischen (Graham 2007) Lipid-Richtlinien einen niedrigen HDL-Spiegel als unabhängigen Risikofaktor für koronare Ereignisse ansehen, existieren aufgrund der mangelnden Studienlage und der medikamentösen Optionen keine offiziellen therapeutischen Zielwerte (Singh et al. 2007). Während sich das „Expertpanel on HDL-Cholesterol“ für einen HDL-Zielwert von  $\geq 40$  mg/dl ausspricht, der bei Risikopatienten durch Lebensstiländerung und die Gabe von Fibraten oder Nikotinsäure erreicht werden soll (Sacks 2002), legen die Daten der CORA-Studie nahe, schon ab einem HDL  $< 50$  mg/dl therapeutisch zu intervenieren.

Ein niedriger HDL-Spiegel ist die häufigste Form der Dyslipidämie unter KHK-Patienten und ein signifikanter Prädiktor für koronare Ereignisse, auch wenn LDL-Spiegel und Triglyceridspiegel im Normbereich sind (Barter et al. 2007; Miller 2003). Die Auswertungen der CORA-Studie belegen diese Erkenntnis, denn die Differenzen im LDL-Spiegel waren nicht signifikant, und die durchschnittlichen Triglyceridwerte liegen unter 150 mg/dl für Fälle und Kontrollen. Aus diesem Grund sollte dem HDL-Cholesterol mehr Bedeutung im Rahmen der Lipidtherapie zugute kommen, auch wenn derzeit nur wenig Medikamente für eine signifikante HDL-Anhebung zur Verfügung stehen (Singh et al. 2007). In Einklang mit der Definition des Metabolischen Syndroms, die bei Frauen schon einen HDL-Wert  $< 50$  mg/dl als ein Kriterium ansieht, sollte vermutlich das zukünftige Therapieziel weit über 40 mg/dl liegen und nicht mit dem Grenzwert von Männern gleichgesetzt werden (Sacks 2002).

Die Verteilungen der Triglycerid- und LDL-Werte sind zwar ebenfalls zwischen Fällen und Kontrollen signifikant unterschiedlich, spiegeln aber nur begrenzt das typische koronare Risiko, vermittelt durch hohe LDL- und Triglyceridspiegel, wider. Auffällig ist, dass doppelt so viele Fälle im Vergleich zu Kontrollen einen erhöhten Triglyceridspie-

gel von 200-500 mg/dl haben (20 % versus 10 %), aber die Fälle kaum eine Verteilungstendenz in Bezug auf den LDL-Spiegel aufweisen. Anscheinend verzerrt der hohe Anteil an Frauen mit einer Lipidtherapie die Verteilung der Fälle hinsichtlich des LDL-Spiegels. Wird davon ausgegangen, dass mit einer Standarddosis an Statinen der LDL Wert um 30-40 % abgesenkt werden kann (Grundy et al. 2004b), so fallen ca. 1/3 aller Fälle einer LDL-Kategorie in die nächst höhere. Das LDL-Profil würde dann die Fälle mit leicht höheren Werten kennzeichnen als die Kontrollen.

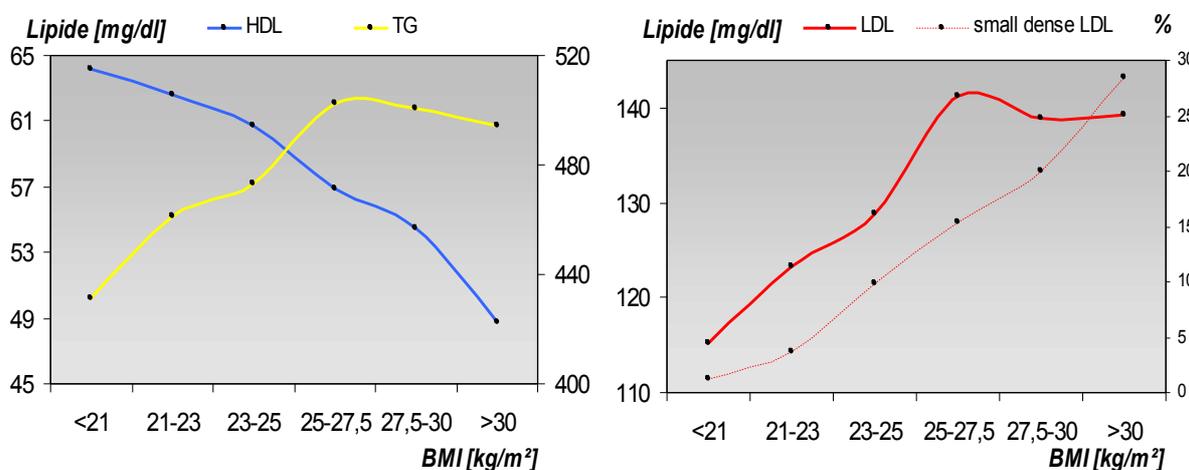
Der Lipoprotein(a)-Spiegel wird in der Literatur als unabhängiger und genetisch determinierter Risikofaktor für Arteriosklerose beschrieben. Im Gegensatz zu Männern ist er bei Frauen allerdings vom Alter abhängig und kann durch Hormonpräparate gesenkt werden (Berglund und Ramakrishnan 2004). Durch die Analogie des Glykoproteins Apolipoprotein(a) zum Plasminogen kann das Molekül einerseits hemmend auf die Fibrinolyse wirken und beeinflusst andererseits den Prozess der Arteriosklerose, indem es in Plaques akkumuliert.

Die Daten der CORA-Studie zeigen, dass Frauen der Fallgruppe im Durchschnitt einen signifikant höheren Lipoprotein(a)-Spiegel als Frauen der Kontrollgruppe besitzen und bestätigen somit die Ergebnisse anderer Studien, in denen höhere Lipoprotein(a)-Spiegel mit einem höheren koronaren Risiko einhergehen (Craig et al. 1998; Danesh et al. 2000; Nguyen et al. 1997). Die Verteilung von Fällen und Kontrollen zeigt, dass sich 3/4 aller Kontrollen unterhalb des Grenzwertwerts von 25 mg/dl befinden, während dies nur die Hälfte der Fälle betrifft. Dabei haben Frauen nach der Nurses'-Health-Studie bereits bei Lipoprotein(a)-Werten  $\geq 30$  mg/dl ein doppelt so hohes KHK-Risiko (Shai et al. 2005a). Konsequenterweise müssen andere Faktoren der Dyslipidämie um so stärker therapiert werden, wenn Patienten hohe Lipoprotein(a)-Werte aufweisen.

Eine Zunahme des Lipoprotein(a)-Spiegels mit ansteigendem Alter, wie in der Framingham- und PROCAM-Studie beschrieben (International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease; Nguyen et al. 1997; Seman et al. 1999), konnte in der CORA-Studie nicht gezeigt werden. Da der altersmodulierende Effekt auf den Lipoprotein(a)-Spiegel hauptsächlich durch die Menopause zustande kommt und in der Studie der Anteil an postmenopausalen Frauen bei 88 % lag, konnte eine signifikante Änderung des Lipoprotein(a)-Spiegels höchstwahrscheinlich nicht beobachtet wer-

den (Futterman und Lemberg 2001). Hinzu kommt, dass 1/3 aller Kontrollen und 1/5 aller Fälle Hormonpräparate einnahmen, die potentiell den Lipoprotein(a)-Spiegel absenken können. Die Auswertungen innerhalb der Studie von Windler et al. waren diesbezüglich allerdings nicht signifikant (Windler et al. 2007).

Die Auswertungen in Bezug auf die zentrale Adipositas zeigen eine Verschlechterung des Lipidprofils unter einer abdominellen Fettverteilung. In der CORA-Studie ist ein zunehmender Taillenumfang mit einem Abfall des gefäßschützenden HDL-Spiegels und einem Anstieg an Triglyceriden verbunden (NHLBI NCEP-ATP-III 2001; Carr et al. 2004; Dattilo und Kris-Etherton 1992). Der LDL-Spiegel blieb auch unter Berücksichtigung einer lipidsenkenden Therapie weitgehend unbeeinflusst vom Taillenumfang, was der Tatsache entspricht, dass sich vielmehr die LDL-Zusammensetzung als die Konzentration verändert (Lamon-Fava et al. 1996). Das typische Lipidprofil Insulinresistenter bzw. Typ-2-Diabetiker zeichnet sich nämlich durch LDL-Werte im Normbereich, aber einen erhöhten Anteil an small-dense-LDL-Partikeln aus (Reilly und Rader 2003; Rizzo und Berneis 2007).



**Abbildung 50.**

Lipide in Abhängigkeit des BMI bei Frauen der Framingham-Studie (Lamon-Fava et al. 1996).

Die zentrale Adipositas erklärt allerdings nur einen Teil des schlechteren Lipidprofils der Fälle gegenüber den Kontrollen, denn selbst bei gleichen Taillenumfängen haben die Frauen mit einer KHK immer noch ungünstigere Werte. Schlechte Lebensgewohnheiten besitzen auch einen vom Gewicht unabhängigen Einfluss auf den HDL-Spiegel (Miller 2003). So haben die Fälle einen höheren Anteil an Rauchern und Diabetikern, trinken weniger Alkohol und treiben auch weniger Sport. Der Lipoprotein(a)-

Spiegel wird nicht signifikant durch die Adipositas beeinflusst, was mit den Ergebnissen der Literatur einhergeht, in denen Lipoprotein(a) als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor beschrieben wird (Danesh et al. 2000; Lamon-Fava et al. 1996).

### **Zusammenfassung**

*Die CORA-Studie unterstreicht die Bedeutung eines niedrigen HDL-Spiegels als wichtigen koronaren Risikofaktor, auch wenn sich der LDL-Spiegel im Normbereich befindet. Nicht nur die Konzentration, sondern auch die Zusammensetzung der LDL-Partikel scheint einen wesentlichen Einfluss auf das KHK-Risiko auszuüben. Diese wird aber vom Routinelabor nicht erfasst, so dass das Risiko leicht unterschätzt werden kann. Die abdominale Adipositas steht in direktem Zusammenhang mit einem atherogenen Lipidprofil.*

### **5.2.3 Insulinresistenz**

Unter Diabetikern sind kardiovaskuläre Ereignisse die führende Todesursache (Ryden et al. 2007). Dyslipidämie, Hypertonus und Adipositas sind nur einige der weiteren Risikofaktoren, die im Rahmen der Hyperglykämie bei Diabetikern anzutreffen sind und das KHK-Risiko bei den Patienten auf das 2-4 fache gegenüber Nicht-Diabetikern ansteigen lassen (Huxley et al. 2006). Adipositas ist ohne Zweifel der treibende Motor für die hohe Prävalenz an Typ-2-Diabetikern (Bays et al. 2007) und die Tatsache, dass Frauen mit Diabetes möglicherweise einem höheren KHK-Risiko unterliegen als Männer, erscheint besonders besorgniserregend (Huxley et al. 2006). Vor diesem Hintergrund sollen die Zusammenhänge von Insulinresistenz, zentraler Adipositas und KHK-Risiko in der CORA-Studie kurz dargestellt werden.

Der Anteil an Diabetikern ist in der Fallgruppe deutlich höher als bei den Kontrollen, was den Zusammenhang zwischen Diabetes und dem koronaren Risiko bestätigt, der schon in anderen Studien nachgewiesen wurde (Almdal et al. 2004; Huxley et al. 2006; Kannel und McGee 1979; Natarajan et al. 2003). Einige Studien weisen darauf hin, dass Frauen mit Diabetes einem höheren Risiko unterliegen als Männer (Juutilainen et al. 2004; Lee et al. 2000; Yusuf et al. 2004), andere Studien hingegen konnten keinen geschlechtsspezifischen Unterschied im KHK-Risiko von Diabetikern feststellen (Butler et al. 1985; Folsom et al. 1997; Kanaya et al. 2002).

Diese Kontroverse wurde in einer Meta-Analyse an 500.000 Patienten beigelegt, deren Ergebnisse zeigten, dass Frauen mit Diabetes ein 50 % höheres Risiko für tödliche koronare Ereignisse aufweisen als das männliche Pendant (Huxley et al. 2006). Obwohl noch unklar ist, weshalb Frauen mit Diabetes einem höheren KHK-Risiko unterliegen, geben zahlreiche Studien Anlass zur Vermutung, dass dies womöglich auf ein ungünstigeres Risikoprofil mit einer größeren Anzahl und Ausprägung an Risikofaktoren zurückzuführen ist (Huxley et al. 2006; Juutilainen et al. 2004; Kanaya et al. 2002). Darüber hinaus vermutet man, dass eine weniger aggressive Behandlung bei Frauen mit Diabetes zu einem therapeutischen Bias führt (Wexler et al. 2005).

Der Homa-Index als Maß für die Insulinresistenz ist bei den Frauen mit einer KHK ebenfalls signifikant höher als bei den Kontrollen. Auch der Anteil an insulinresistenten Frauen liegt in der Fallgruppe deutlich über dem der Kontrollgruppe. Da der Index das Produkt aus Glukose und Insulinspiegel darstellt, wird deutlich, dass die Mehrzahl der Fälle eine Stoffwechsellage aufweist, die durch Hyperglykämie und Hyperinsulinämie gekennzeichnet ist. Dieser prädiabetische Zustand ist wiederum mit einem höheren KHK-Risiko verbunden. Der höhere Anteil an Diabetikern oder insulinresistenten Frauen in der Fallgruppe ist größtenteils auf den ungesunden Lebensstil zurückzuführen, den die Frauen mit einer KHK gegenüber den Kontrollen aufweisen (Zyriax 2002).

Adiponektin, ebenfalls ein Marker der Insulinstoffwechsellage, ist ein vom Fettgewebe produziertes Hormon, dem eine insulinsensitive, anti-inflammatorische und anti-atherogene Funktion zugeschrieben wird (Despres und Lemieux 2006; Fasshauer et al. 2004; Szmitko et al. 2007). In der CORA-Studie ist der durchschnittliche Wert bei den Fällen deutlich erniedrigt, und die Verteilung zeigt, dass 50 % aller Frauen mit einer KHK einen Adiponektinspiegel  $< 10 \mu\text{g/ml}$  haben, während das nur auf jede 4. Frau der Kontrollgruppe zutrifft. In-vitro-Studien konnten zeigen, dass Adiponektin die Einwanderung von Makrophagen in die Gefäßwand unterbindet, die Umwandlung von Makrophagen in Schaumzellen verhindert sowie die Vermehrung von glatten Muskelzellen stoppt (Arita et al. 2002; Ouchi et al. 1999; Ouchi et al. 2001).

Zur Zeit ist allerdings unklar, ob Adiponektin ein unabhängiger Risikofaktor für die KHK oder lediglich ein Surrogatparameter ist, der mit dem Anteil an viszeraler Fettmasse korreliert und dessen Effekte durch den HDL-Spiegel vermittelt werden (Cnop

et al. 2003). Während in einigen Studien niedrige Konzentrationen des Fetthormons ein signifikant unabhängiges Risiko für Myokardinfarkte darstellten (Frystyk et al. 2007; Kumada et al. 2003; Nakamura et al. 2004; Pischon et al. 2004), konnten andere Studien nur einen schwachen Zusammenhang zur KHK (Kanaya et al. 2006; Laughlin et al. 2007; Rothenbacher et al. 2005; Sattar et al. 2006) oder gar keinen nachweisen (Lawlor et al. 2005; Lindsay et al. 2005; Sattar et al. 2006). Hinzu kommt, dass die Vielzahl an epidemiologischen Studien zu Adiponektin nur an Männern erfolgte und die Ergebnisse nur mit Einschränkungen in Hinsicht auf die CORA-Studie interpretiert werden können. Es ist bekannt, dass Frauen einen um 40 % höheren Adiponektinspiegel im Vergleich zu Männern besitzen (Arita et al. 1999; Lindsay et al. 2005; Ryo et al. 2004) und womöglich geschlechterspezifische Unterschiede im Zusammenhang zwischen Adiponektin und koronaren Ereignissen bestehen (Laughlin et al. 2007; Salas-Salvado et al. 2007). Die Ergebnisse der CORA-Studie zeigen, dass Adiponektin bei Frauen wohl doch ein möglicher koronarer Risikofaktor ist (Zyriax et al. 2008).

Adipositas ist ein prädisponierender Faktor für die Insulinresistenz und Diabetes (Bays et al. 2007; Ryden et al. 2007). Dabei wird das Risiko größtenteils durch die Verteilung festgelegt. Ergebnisse verschiedener Studien zeigen, dass eine Zunahme des Taillenumfangs mit einem höheren Diabetes-Risiko assoziiert ist, und dass konträr dazu ein zunehmender Hüftumfang das Diabetes-Risiko senkt (Snijder et al. 2003). Ursache hierfür ist die abdominelle Adipositas, die mit dem Taillenumfang korreliert, und auf der anderen Seite die gluteale Muskelmasse und das subkutane Hüftfett, die eine insulinsensitive bzw. protektive Funktion besitzen. Dieser Zusammenhang war auch in der CORA-Studie zu beobachten. Mit zunehmendem Taillenumfang steigt der Glukosespiegel, wie auch Homa-Index als Parameter der Insulinresistenz.

Welcher anthropometrische Parameter das Diabetes-Risiko am besten wiedergibt, ist bis heute umstritten. Einige Autoren sprechen sich für den BMI aus (Tulloch-Reid et al. 2003), andere für den Taillenumfang (Snijder et al. 2003) oder die WHR. Eine aktuelle Meta-Analyse zu diesem Thema ergab allerdings, dass BMI, Taille als auch

WHR als gleichwertig angesehen werden können und somit die abdominelle sowie gesamte Adipositas unabhängig zum Diabetes-Risiko beitragen (Lorenzo et al. 2007; Meisinger et al. 2006; Vazquez et al. 2007).

Die Ergebnisse der CORA-Studie zeigen ebenfalls, dass kein anthropometrischer Parameter einen deutlichen Vorteil gegenüber dem anderen besitzt und auch die Kombination von 2 Messungen keine weiteren Vorteile hinsichtlich des Diabetes-Risikos mit sich bringt. Somit konnte der additive Effekt von BMI und Taille, wie im MONICA-Augsburg-Projekt beobachtet, nicht nachvollzogen werden (Meisinger et al. 2006). Interessant ist allerdings die Schlussfolgerung der Studie, dass die Messungen der zentralen und gesamten Adipositas gleiches Potential besitzen, insulinresistente Frauen zu erkennen, sich aber stark in der Prädiktionsfähigkeit von KHK-Ereignissen unterscheiden.

Der Adiponektinspiegel korreliert invers mit dem Anteil an viszeralem Fettgewebe bzw. dessen Surrogatparametern Taille, WHR und BMI (Arita et al. 1999; Lawlor et al. 2005; Nakamura et al. 2004; Sattar et al. 2006) bedingt durch die inhibierende Wirkung von inflammatorischen Cytokinen wie TNF- $\alpha$  oder IL-6, die von hormonell aktiven, abdominellen Fettzellen sezerniert werden (Berg und Scherer 2005; Cote et al. 2005; Fasshauer et al. 2004; Ryo et al. 2004). In der CORA-Studie fallen die Adiponektinwerte für das Gesamtkollektiv mit steigendem BMI und Taillenumfang sowie steigender WHR ( $r=-0,137$ ;  $r=-0,204$ ;  $r=-0,239$   $p \leq 0,005$ ). Für Fälle und Kontrollen separat besteht allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen Adiponektin und Adipositas, was womöglich auf die kleinere Population und starke Streuung zurückzuführen ist. Interessant ist die Beobachtung, dass bei den Kontrollen eine Tendenz zu niedrigeren Adiponektinspiegeln bei steigenden Taillenumfängen besteht, die sich bei den Fällen aber nicht abzeichnet. Womöglich bedeutet dies, dass niedrige Adiponektinwerte ein von der abdominellen Adipositas unabhängiges koronares Risiko darstellen, was in Einklang zu anderen Studienergebnissen steht (Frystyk et al. 2007; Kumada et al. 2003; Nakamura et al. 2004; Pischon et al. 2004). Selbst bei normalgewichtigen Personen sind niedrige Adiponektinspiegel mit einem ungünstigeren Risikoprofil verbunden (Im et al. 2006).

Adiponektin ist darüberhinaus auch ein signifikanter Risikofaktor für Diabetes (Hotta et al. 2000; Spranger et al. 2003), was zum Teil die niedrigeren Konzentrationen der Fälle erklärt, deren Anteil an insulinresistenten Frauen fast 60 % beträgt. In klinischen Studien waren Adiponektinspiegel positiv mit der Insulinsensitivität assoziiert und negativ mit dem Homa-Index (Tschröder et al. 2003; Yamamoto et al. 2002), was auch unabhängig vom BMI galt.

### **Zusammenfassung**

*Schon Vorstufen eines manifesten Diabetes gehen mit einem erhöhten KHK-Risiko einher. BMI, WHR wie auch Taillenumfang sind gleichermaßen als Risikoprädiktor für einen Typ-2-Diabetes geeignet, auch wenn der Taillenumfang geringfügig besser ist. Erhebliche Unterschiede bestehen aber in Bezug auf das KHK-Risiko des Studienkollektivs, wenn man die 3 anthropometrischen Maße vergleicht. Adiponektin ist nicht nur ein Marker der Insulinresistenz, sondern ebenfalls für die koronare Herzkrankheit.*

### **5.2.4 Lebensstil**

Seit längerem ist bekannt, dass der Lebensstil von Menschen die Grundlage für die zunehmende Prävalenz an kardiovaskulären Erkrankungen ist (Lichtenstein et al. 2006). Dieser Zusammenhang erscheint umso klarer, wenn man den Blick auf Entwicklungsländer wirft, die vor einem Jahrzehnt noch gar nicht von diesen Problemen betroffen waren (Greenberg et al. 2005; Misra und Khurana 2008). Bewegungsmangel, Rauchen und Alkoholkonsum sind nur einige der Faktoren, die im Rahmen des koronaren Risikos eine wichtige Rolle übernehmen und deshalb kurz angesprochen werden sollen.

Die Frauen der Fallgruppe leben deutlich ungesünder. Sie treiben weniger Sport, haben einen höheren Anteil an Rauchern und schlechtere Blutdruckparameter. Alkohol gehört zum Lebensstil dazu und ist in gewissen Maßen koronarprotektiv, weswegen der Konsum in der Fallgruppe unter dem der Kontrollen liegt. Ergebnisse der Nurses'-Health-Studie zeigen, dass körperliche Aktivität in Form von  $\geq 3,5$ h/Woche das kardiovaskuläre Risiko um das 2-3 fache senkt und dass die positiven Effekte auch unabhängig von der Gewichtsabnahme vermittelt werden (Li et al. 2006). Übergewicht und Sport wirken unabhängig voneinander und waren in der Studie für ca.

50 % des KHK-Risikos verantwortlich. Dabei scheinen die größten Effekte körperlicher Bewegung durch eine Verbesserung proinflammatorischer Parameter, wie CRP und Fibrinogen, sowie des Blutdrucks vermittelt zu werden. Änderungen im Lipidprofil waren mit 16 % Risikoreduktion in der Women's-Health-Studie nicht Hauptursache für den protektiven Einfluss körperlicher Bewegung (Mora et al. 2007). Im Gegensatz dazu war Bewegungsmangel in der Women's-Health-Initiative mit  $\leq 30$  min/d moderater Betätigung oder  $> 10$  h/Woche TV sehen für 1/3 aller neu auftretenden Fälle von Übergewicht und 1/4 aller Diabetesfälle verantwortlich (Hu et al. 2003).

Empfehlungen der AHA zufolge sollte die körperliche Aktivität bei mindestens 30 min moderater Anstrengung an 5 Tagen pro Woche oder bei 20 min intensivem Training an 3 Tagen pro Woche liegen (Haskell et al. 2007). Bei moderater Intensität entspricht dies 3,5 h/Woche, was in der CORA-Studie nur von einem kleinen Prozentsatz der Fälle und Kontrollen erreicht wurde.

Regelmäßiges Ausdauertraining hat einen günstigen Einfluss auf den Blutdruck und senkt den systolischen wie diastolischen Blutdruck bei Hyper- als auch Normotonikern um ca. 4-9 mmHg (Arroll und Beaglehole 1992; Kelley und Kelley 2000; Whelton et al. 2002). Dass Frauen der Fallgruppe einen niedrigeren diastolischen Wert und gleiche systolische Werte aufzeigen wie die Kontrollen, liegt an dem hohen Anteil an Frauen mit einer antihypertensiven Therapie. Aufgrund des Studiendesigns der CORA-Studie kann von einer kontinuierlichen Medikation der Fälle zum Zeitpunkt der Messung ausgegangen werden, während einige Kontrollen bei der Nüchternblutabnahme auf die Einnahme von Antihypertensiva verzichteten. Vermutlich haben dadurch 76 % der Fälle einen Blutdruck  $< 140/90$  mmHg, der von der NHBPEP als therapeutischer Zielwert angesetzt ist, während nur 59 % der Kontrollen diesen Wert erreichen. Die hohe Prävalenz an Hypertonikern in beiden Gruppen ist durch das Durchschnittsalter von 63 Jahren zu erklären, denn ab dem 55. Lebensjahr liegt das Risiko, einen Hypertonus zu entwickeln, bei 90 % (Chobanian et al. 2003; Vasan et al. 2002). Schon ein Blutdruck von über 115/75 mmHg geht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher, das sich mit jedem 20/10 mmHg höheren Blutdruckwerten verdoppelt (Chobanian et al. 2003).

Rauchen ist eine der Hauptursachen für koronare Herzerkrankungen unter Frauen. Raucherinnen haben nach der Interheart-Studie ein 2-3 fach höheres Risiko, eine KHK zu entwickeln, gegenüber Nichtrauchern, wobei das Risiko von der Anzahl an Zigaretten pro Tag, der Dauer und dem Anfangsalter beeinflusst wird (Teo et al. 2006). Obwohl das Risiko 1-2 Jahre nach Einstellung des Rauchens um 25-50 % sinkt, zeigen manche Studien, dass sich das KHK-Risiko erst nach 10-15 Jahren wieder auf dem Niveau von Nichtrauchern befindet (The U.S. Surgeon General's report 2001; Teo et al. 2006). Deshalb wurden Frauen in der Auswertung zu Rauchern gezählt, wenn sie das Rauchen in weniger als 2 Jahren aufgegeben hatten. Nach der CORA-Studie rauchen signifikant mehr Fälle als Kontrollen, was mit Ergebnissen anderer Studien konform geht (Teo et al. 2006).

Alkohol hat in gewissen Maßen einen koronarprotektiven Effekt. Die von der AHA empfohlene Menge für Leute, die Alkohol konsumieren, liegt bei 1 Standarddrink pro Tag für Frauen, was ungefähr 10-14 g Alkohol entspricht (Lichtenstein et al. 2006). In einer Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass, unabhängig von der Alkoholart, eine Risikoreduktion hinsichtlich der KHK bei Frauen um bis zu 15 % erreicht werden kann, wenn die tägliche Alkoholzufuhr bei 10 g liegt (Corrao et al. 2000). Eine Risikoreduktion war in der Meta-Analyse bis zu einer Aufnahme von 32 g signifikant und darüber hinaus mit einem höheren KHK-Risiko assoziiert. Der positive Einfluss von Alkohol auf das kardiovaskuläre System wird allerdings nicht nur von der Menge, sondern auch von den Trinkgewohnheiten sowie dem Geschlecht bestimmt (Corrao et al. 2000). Die empfohlene Durchschnittsmenge an Alkohol für Frauen liegt unter der von Männern, wobei ein kontinuierlicher Alkoholkonsum der gelegentlichen exzessiven Aufnahme zu bevorzugen ist (Corrao et al. 2000; Lichtenstein et al. 2006).

In der CORA-Studie trinken 40 % aller Kontrollen zwischen 1/2-2 Standarddrinks und liegen damit in einem Rahmen von 5-14 g Alkohol, der eine Risikoreduktion bewirken sollte (Lichtenstein et al. 2006). Fast 80 % der Fälle trinken weniger als 1/2 Standarddrink (<5g/d) und profitieren somit weniger von der protektiven Wirkung des Alkohols als die Kontrollen.

Die Auswertungen der CORA-Studie bekräftigen darüber hinaus auch den Zusammenhang zwischen Lebensstilfaktoren und der zentralen Adipositas. Bluthochdruck wie auch körperliche Inaktivität waren signifikant mit einer Zunahme des Taillenum-

fangs verbunden. In der Fallgruppe bestand die Assoziation zwischen Hypertonus und Taille wiederum nicht mehr, was darauf hindeutet, dass andere Faktoren das Risiko für einen Hypertonus vermitteln, lange bevor es zu einer abdominellen Adipositas kommt. So ist bekannt, dass Rauchen über eine Aktivierung des Sympathikus eine Erhöhung des Blutdrucks verursacht (Bowman et al. 2007). Ebenso sorgt eine verminderte körperliche Aktivität für eine Verschlechterung des Blutdruckprofils, unabhängig von der Gewichtszunahme. Ernährungsmuster, die sich durch einen zu hohen Salzgehalt auszeichnen, begünstigen ebenfalls die Entstehung eines Hypertonus (Alderman 2000). Alles in allem sind das Umstände, die in der Fallgruppe dazu führen, dass sich die hohe Prävalenz an Hypertonikern auch unter den Frauen ohne abdominelle Adipositas erklärt. Damit ist der Hypertonus ein starker Risikofaktor, der wie die Studie zeigt, auch unabhängig von zusätzlichen Risiken auftreten kann und zum Teil genetisch determiniert ist.

Während man erwartet hätte, dass Rauchen einen gewichtsmindernden Einfluss hat und der Alkoholkonsum sich eher fördernd auf die Zunahme des Taillenumfangs auswirkt, war dies nicht der Fall. Das ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass der Alkoholkonsum im gesamten Studienkollektiv eher moderat ausgeprägt ist und Rauchen nur einen Einfluss auf den BMI hat, nicht aber auf die abdominelle Adipositas, die sich im Taillenumfang widerspiegelt.

### **Zusammenfassung**

*Klassische Risikofaktoren, die das KHK-Risiko signifikant beeinflussen, sind auch in der CORA-Studie wiederzufinden. Frauen mit einer KHK treiben weniger Sport, rauchen mehr, haben häufiger einen erhöhten Blutdruck und profitieren weniger von der protektiven Wirkung von Alkohol aufgrund eines geringeren Konsums. Einen Großteil des Risikos vermitteln die Lebensstilfaktoren über die Adipositas, aber auch durch davon unabhängige Effekte. Hypertonus ist ein weitgehend unabhängiger Risikofaktor in der Studie, der sich durch eine hohe Prävalenz in der Fall- als auch Kontrollgruppe auszeichnet.*

### **5.2.5 Ernährung**

Neben Lebensstilfaktoren bildet das Ernährungsverhalten einen weiteren wichtigen Risikofaktor für KHK-Ereignisse, den Patienten selber beeinflussen können. Dabei ist weniger die Zusammensetzung der Nahrung von entscheidender Bedeutung, als viel mehr die Gesamtenergiebilanz. Hyperkalorische Ernährung führt in Verbindung mit einem Mangel an körperlicher Aktivität zur Adipositas und deren Komplikationen. Der Nationalen Verzehrsstudie II zufolge überschreiten ca. 1/3 aller Deutschen die empfohlene Energiezufuhr pro Tag. Demnach zeichnet sich das Ernährungsverhalten der deutschen Bevölkerung durch eine 10 % höhere Fettaufnahme und 40 % höhere Proteinzufuhr als empfohlen aus (Max Rubner-Institut (2008) Nationale Verzehrsstudie II - Ergebnisbericht Teil 2).

Das Ernährungsverhalten der Fälle unterscheidet sich signifikant von dem der Kontrollen, was auch in früheren Auswertungen des Kollektivs gezeigt wurde (Zyriax et al. 2005). Es ist durch eine höhere Aufnahme von Fetten, höhere Energiezufuhr und weniger Ballaststoffe und Vitamine in Form von Gemüse und Obst gekennzeichnet. Der vermehrte Konsum an Fleisch und Wurst unter den Fällen geht mit einer höheren Aufnahme an Cholesterin und gesättigten Fettsäuren einher, die einen Anstieg des LDL-Cholesterins bewirken und dadurch das KHK-Risiko erklären (NHLBI NCEP-ATP-III 2001; Song et al. 2004). Einen koronar-protektiven Effekt scheinen Obst und Gemüse zu besitzen, der womöglich über eine Senkung proinflammatorischer Marker wie z.B. CRP vermittelt wird (Dauchet et al. 2006; Esmailzadeh et al. 2006b; Yusuf et al. 2004). Der Women's-Health-Studie zufolge sind Obst- und Fleischverzehr mit einem 30 % niedrigeren bzw. höheren Risiko behaftet, eine KHK zu entwi-

ckeln (Liu et al. 2000; Song et al. 2004). Die Ergebnisse von Zyriax et al., die den Einfluß von Nahrungsmitteln auf das koronare Risiko in der CORA-Studie untersuchte, zeigten, dass der Effekt von Nahrungsmitteln unabhängig von klassischen Risikofaktoren zum Tragen kommt (Zyriax et al. 2005).

Die erhöhte Energieaufnahme bei den Fällen ist auf die vermehrte Zufuhr an Proteinen, Kohlenhydraten und Fetten zurückzuführen (Zyriax et al. 2005) und steht in Einklang mit einem höheren Taillenumfang der Fallgruppe. Interessanterweise sind die Fälle nicht nur durch eine erhöhte Aufnahme von gesättigten Fetten charakterisiert, von denen bekannt ist, dass sie das KHK-Risiko erhöhen (Hu et al. 1997), sondern auch durch eine signifikant höhere Aufnahme von ungesättigten Fettsäuren. Dies mag auf den ersten Blick konträr erscheinen, weil für einfach- und mehrfach-ungesättigte Fette ein koronarprotektiver Effekt vielfach belegt wurde (Hu et al. 1997; Oh et al. 2005). Allerdings lässt sich dieses Ergebnis auf die vermehrte Aufnahme an Gesamtfett der Fallgruppe zurückführen, zu der beispielsweise auch Öle der Fastfood-Zubereitung gehören.

### **Zusammenfassung**

*Vorausgehende Auswertungen des CORA-Studienkollektivs zeigten bereits den Einfluss der Ernährung auf das KHK-Risiko (Zyriax et al. 2005). Während Fleisch- und Wurstverzehr das KHK-Risiko ansteigen lässt, senkt Obst- und Gemüsekonsum das Risiko. Hyperkalorische Ernährungsmuster und auch eine vermehrte Zufuhr an Fetten zeichnet Frauen mit einer KHK aus.*

## **5.3 Metabolisches Syndrom**

### **5.3.1 Prävalenz des Metabolischen Syndroms**

Nachdem 1998 der erste Vorschlag für eine Definition des Metabolischen Syndroms durch die WHO gemacht wurde, existieren bis heute 5 verschiedene Definitionen von unterschiedlichen Fachkommissionen. Interessanterweise erfassen die Definitionen der WHO, AACE, EGIR, AHA/NHLBI und IDF trotz gleicher Risikofaktoren etwas unterschiedlichere Patientenkollektive, bedingt durch verschieden gesetzte Schwerpunkte der einzelnen Expertenkommissionen (Zimmet et al. 2005). So variiert die Konkordanz der verschiedenen Definitionen in der Hoorn-Studie, wie auch in der

PROCAM-Studie und dem NHANES-Survey zwischen 70-90 % (Assmann et al. 2007; Dekker et al. 2005), während es in der DECODE-Studie nur 35-40 % sind (Qiao 2006).

Während die WHO, AACE und EGIR die Insulinresistenz als obligaten Parameter für das Metabolische Syndrom ansehen, beruht die aktuellste Definition der IDF auf der zentralen Adipositas. Der Vorschlag der AHA/NHLBI für das Metabolische Syndrom sieht wiederum alle Risikofaktoren als gleichwertig an, vermutlich unter dem Einwand, dass es keinen definitiven Hauptfaktor für das Metabolische Syndrom gibt und es sich um einen multifaktoriellen Prozess handelt (Zimmet et al. 2005).

Die am häufigsten in der Literatur anzutreffenden Definitionen des Metabolischen Syndroms sind die der WHO-, AHA/NHLBI- und IDF-Kommission, weshalb sie auch im Rahmen dieser Arbeit diskutiert werden sollen (Graham 2007; Hanefeld 2006; Hanefeld und Schaper 2008). Alle 3 Definitionen konzentrieren sich auf die gleichen 4 Hauptkriterien, nämlich Adipositas, Dyslipidämie, Hypertonus und Insulinresistenz, wobei die AHA/NHLBI- und IDF-Versionen des Metabolischen Syndroms eine hohe Konkordanz (90 %) aufweisen. Diese beruht auf der Tatsache, dass letztere auf der ersten aufbaut (Assmann et al. 2007; Ford 2005a). Gemeinsam ist allen, dass mindestens 3 von 5 möglichen metabolischen Dysfunktionen vorhanden sein müssen, um die Diagnose Metabolisches Syndrom zu sichern.

Die Ergebnisse der CORA-Studie bestätigen die Tatsache, dass mit jeder neueren Definition die Prävalenz des Metabolischen Syndroms unter den Kontrollen wie auch Fällen zunimmt. Gleiches wurde auch in anderen Studien nachgewiesen, die mehrere Definitionen des Metabolischen Syndroms verglichen (Lawlor et al. 2006; Qiao 2006; Sandhofer et al. 2007). Dies ist verständlich, denn die WHO-Definition zeichnet sich durch höhere Grenzwerte der Risikofaktoren aus als die Definitionen der AHA/NHLBI und IDF, wobei letztere aufgrund des niedrigeren Taillengrenzwerts die höchste Prävalenz mit sich bringt (Ford 2005a). Unabhängig von der Definition weisen jedoch mindestens 50 % der Frauen mit einer KHK die Diagnose Metabolisches Syndrom auf, was auch in größeren Studien wie dem NHANES-III-Survey gezeigt werden konnte (Ford 2005a) und die Bedeutung des Metabolischen Syndroms sowie dessen klinischen Stellenwert unterstreicht.

Die Auswertungen der CORA-Studie weisen ebenfalls darauf hin, dass die abdominale Adipositas in der Pathogenese des Metabolischen Syndroms die entscheidende Rolle spielt, denn selbst unter Frauen mit einem Metabolischen Syndrom war der BMI nicht geeignet, Fälle von Kontrollen zu unterscheiden. Eine wesentliche Erkenntnis der Studie ist jedoch, dass selbst normalgewichtige Frauen ein Metabolisches Syndrom entwickeln können. Innerhalb des gesamten Studienkollektivs waren 1/4 aller Frauen mit einem Metabolischen Syndrom durch einen BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$  charakterisiert und somit normalgewichtig. Jede 3. Frau mit einer KHK und der Diagnose des Metabolischen Syndroms hatte in der Studie einen BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$ .

Aus diesem Grund stützen die Ergebnisse den Schritt der IDF, die zentrale Adipositas in den Mittelpunkt der Definition des Metabolischen Syndroms zu rücken. Unklar bleibt jedoch, ob die von der IDF vorgenommene Herabsetzung des Taillenumfangs gerechtfertigt ist oder nicht. Studien zufolge erhöht dies die Prävalenz des Metabolischen Syndroms um 5% in der deutschen wie auch amerikanischen Bevölkerung (Assmann et al. 2007; Ford 2005a). Es bleibt daher zu prüfen, ob die unterschiedlichen Definitionen einen Vorteil für die Erkennung von Risiken wie z. B. der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes, einer KHK oder eines Schlaganfalls bieten.

In der CORA-Studie trennt ein Taillenumfang von 80 cm das Studienkollektiv hinsichtlich einer KHK und Insulinresistenz nicht besser als ein Umfang von 88 cm. Die höhere Sensitivität geht eindeutig zu Lasten der Spezifität und führt dazu, dass 2/3 im Vergleich zu 1/3 der Kontrollen durch den Risikofaktor einer abdominellen Adipositas gekennzeichnet sind. Aussagen hierzu können allerdings nur begrenzt getroffen werden, da das Studiendesign der CORA-Studie einem Fall-Kontroll-Schema entspricht und nicht auszuschließen ist, dass einige der Kontrollen später ebenfalls eine KHK entwickeln können.

Auch wenn die IDF-Definition des Metabolischen Syndroms als ein zeitgemäßer Vorschlag gewertet werden kann, bleibt die zentrale Frage, ob die zusätzlich durch die Definition erkannten Menschen einem tatsächlich erhöhten KHK Risiko unterliegen. Die Auswertungen der SAPHIR-Studie durch Sandhofer et al. ließen nicht notwendigerweise einen Vorteil erkennen, denn die zusätzlich identifizierten Patienten hatten weder eine signifikante Zunahme der Carotisatherosklerose, noch waren sie in gleichem Maße insulinresistent, wie die durch die AHA/NHLBI-Definition erfassten Pati-

enten (Sandhofer et al. 2007). Die Arbeitsgruppe kam zu dem Schluss, dass die neue von der IDF erlassene Definition von geringem klinischen Nutzen sei, da sie sehr stark die Trennung von gesund und krank verzerrt.

In anderen Studien zeigte sich ebenfalls, dass die durch die IDF-Definition zusätzlich identifizierten Patienten zumindest während der Beobachtungszeit keine signifikant höhere KHK- und Diabetes-Prävalenz gegenüber der Normalbevölkerung aufwiesen (Assmann et al. 2007; Athyros et al. 2007). Das Argument, die IDF-Definition des Metabolischen Syndroms sei ein besserer Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Diabetes im Vergleich zur WHO- und AHA/NHLBI-Version konnte daher in einer Reihe von Studien nicht belegt werden (Hanley et al. 2005; Lawlor et al. 2006; Qiao 2006; Sandhofer et al. 2007), auch wenn eine Studie einen Vorteil in der Atheroskleroseprädiktion bei Frauen fand (Skilton et al. 2007).

Eine andere Frage, die sich in diesem Zusammenhang stellt, ist, was mit Menschen geschieht, die trotz metabolischer Risikofaktoren nicht die Bedingung einer abdominalen Adipositas erfüllen und somit nach der neuen IDF-Definition nicht in die Diagnose des Metabolischen Syndroms fallen. Zugegebenermaßen betrifft das nur einen kleinen Teil, weil die abdominale Adipositas maßgeblich an der Pathogenese beteiligt ist. Dennoch würde hier die Definition der AHA/NHLBI einen flexibleren Ansatz bieten, weil sie alle Risikofaktoren als gleichwertig ansieht.

Dieses Problem betrifft vor allem die asiatische Bevölkerung, in der trotz Adaption der Taillengrenzwerte ein beträchtlicher Anteil an Menschen mit metabolischen Risikofaktoren unerkannt bleibt (Chen und Pan 2007; Cheng 2007; Lee et al. 2007; Sone et al. 2006; Wang et al. 2007b; Yoon et al. 2007). So lag die Prävalenz in der Singapore-Cardiovascular-Studie nach IDF-Kriterien deutlich niedriger als nach AHA/NHLBI-Kriterien (17% versus 26%) (Lee et al. 2007). Gleiches wurde auch im Rahmen eines National-Nutrition-and-Health-Survey in Japan gezeigt, bei dem die IDF-Version des Metabolischen Syndroms ca. 4% aller Patienten mit Metabolischem Syndrom nicht erkannte (Chen und Pan 2007). Aber auch in einer amerikanischen Studie der weißen Bevölkerung hatten 1/3 (3.640) aller Probanden, die unter dem kritischen Taillenumfang lagen, 2 oder mehr Risikofaktoren (Katzmarzyk et al. 2006).

### **Zusammenfassung**

*Die Prävalenz des Metabolischen Syndroms hängt entscheidend von der verwendeten Definition ab. Während die Prävalenz nach der WHO-Definition am niedrigsten ist, ist sie nach der IDF-Definition am höchsten. Einen Vorteil der Herabsetzung des Taillenumfangs von 88 auf 80 cm lässt sich in der CORA-Studie nicht erkennen, da dies in einem älteren Kollektiv zu Lasten der Spezifität geht. Demnach stützen die Ergebnisse die Definition der AHA/NHLBI des Metabolischen Syndroms als die medizinisch sinnvollere, auch wenn die Arbeit den besonderen Stellenwert der abdominalen Adipositas als Voraussetzung für die Diagnose, wie in den IDF-Richtlinien gefordert, bestätigt.*

### **5.3.2 Häufigkeit der Faktoren des Metabolischen Syndroms**

In der CORA-Studie werden die Kriterien für ein Metabolisches Syndrom häufiger von den Frauen der Fallgruppe als den Kontrollen erfüllt. Die Studie unterstützt somit die Grenzwerte der AHA/NHLBI, die für die Definition des Metabolischen Syndroms herangezogen werden, hinsichtlich ihres prädiktiven Werts bezüglich einer KHK. Weiterhin zeigen die Ergebnisse, dass das KHK-Risiko selbst innerhalb der Diagnose des Metabolischen Syndroms variiert, denn die Frauen der Fallgruppe weisen häufiger ein Metabolisches Syndrom mit 4-5 Risikofaktoren auf, als bei den Kontrollen zu erkennen ist. Diese haben oft nur 3 positive Risikofaktoren, die dennoch für die Diagnose ausreichen, aber offenbar mit einem geringeren KHK-Risiko einhergehen.

Die Prävalenzen der Risikofaktoren, bezogen auf eine abdominelle Adipositas bei einem Taillenumfang von 80 oder 88 cm, gehen mit den Aussagen des vorangegangenen Kapitels konform. Die Ergebnisse der CORA-Studie sprechen dafür, dass ein Taillenumfang von 88 cm als Kriterium für eine zentrale Adipositas besser geeignet ist als 80 cm. Erstens steigen die Prävalenzen der Risikofaktoren innerhalb der Kontrollgruppe jenseits von 80 cm, auch wenn dies nicht in allen Subgruppen signifikant war, und zweitens haben die Fälle einen so hohen mittleren Taillenumfang, dass sich die Prävalenzen der Risikofaktoren nicht ändern, wenn statt 80 cm 88 cm als Grenzwert angenommen wird. Demnach wäre es besser, 88 cm als Richtwert für den Taillenumfang in der Primärprävention heranzuziehen, weil die Wahrscheinlichkeit höher ist, dass die Patienten bereits Adipositas-bedingte Risikofaktoren ausgebildet haben. Zu

bedenken ist allerdings, dass die CORA-Studie vergleichsweise ältere Frauen einschließt, so dass in jüngeren Jahren ein niedrigerer Grenzwert aussagekräftiger sein könnte, wie erste Auswertungen der DELIGHT-Studie zeigen.

Darüber hinaus machen die Ergebnisse deutlich, warum das Konzept des Metabolischen Syndroms einen Sinn ergibt, denn innerhalb des Studienkollektivs tendieren die koronaren Risikofaktoren sich zu kombinieren. Besonders eindrucksvoll ist, dass nur 20 % aller Studienteilnehmerinnen einen Risikofaktor des Metabolischen Syndroms aufweisen, ohne dessen weitere Kriterien für die Diagnose zu erfüllen. Unter den Fällen haben mehr als 90 % zwei oder mehr Risikofaktoren. Der Hypertonus bildet dabei eine Ausnahme, weil das Studienkollektiv durch das hohe Durchschnittsalter eine sehr hohe Prävalenz an Hypertonikern aufweist. Das bedeutet, dass 80 % aller Studienteilnehmerinnen, die entweder einen erhöhten Taillenumfang, erhöhte Triglyceridwerte, grenzwertigen Nüchternblutzuckerspiegel oder niedrigen HDL-Spiegel aufweisen, auch gleichzeitig von weiteren Risikofaktoren betroffen sind und somit in die Diagnose des Metabolischen Syndroms fallen.

### **Zusammenfassung**

*Die CORA-Studie unterstützt in der untersuchten Altersgruppe einen Grenzwert von 88 cm für den Taillenumfang, um die Diagnose einer abdominellen Adipositas festzulegen. Innerhalb der Diagnose des Metabolischen Syndroms variiert das KHK-Risiko, je nachdem wie viele Risikofaktoren die Patienten aufzeigen, wobei die Studie zeigt, dass koronare Risikofaktoren in der Regel zusammen auftreten.*

### **5.3.3 Metabolisches Syndrom und das KHK-Risiko**

In der Literatur wird das Metabolische Syndrom als kardiovaskulärer Risikofaktor beschrieben, der mit einem 2-fach erhöhten koronaren Risiko und 5-fach erhöhten Diabetes-Risiko einhergeht (Galassi et al. 2006; Gami et al. 2007; Stern et al. 2004), wobei das individuelle Risiko einer Person von der Anzahl der Komponenten und weiteren Risikofaktoren bestimmt wird (Grundy et al. 2005). Diese Erkenntnis ist nicht verwunderlich, da das Metabolische Syndrom ein Cluster von kardiovaskulären Risikofaktoren darstellt und aufgrund des Kriteriums eines gestörten Nüchternblutzuckers (IFG) Menschen mit einem Prädiabetes identifiziert. Viele Studien belegen darüber hinaus ein von der Definition des Metabolischen Syndroms abhängiges kardiovasku-

läres Risiko, wobei das Risiko mit zunehmender Prävalenz des Metabolischen Syndroms sinkt (Lawlor et al. 2006; Sandhofer et al. 2007). Die höchste Odds Ratio für eine KHK ist deshalb mit der WHO-Definition verbunden und die Niedrigste mit der IDF-Definition.

In der CORA-Studie ist dieser Trend zu erkennen, auch wenn sich die einzelnen Odds Ratios der Definitionen nicht signifikant voneinander unterscheiden, vermutlich bedingt durch die geringe Studiengröße. Das mit dem Metabolischen Syndrom assoziierte KHK-Risiko von Frauen liegt bei 4,2<sup>4</sup> in der CORA-Studie und befindet sich in der Streubreite, die auch in Meta-Analysen gezeigt wurde (Ford 2005b; Galassi et al. 2006; Gami et al. 2007). Das Risiko, durch das Metabolische Syndrom Diabetes zu entwickeln, lag in der CORA-Studie bei 13,5<sup>4</sup> und ist im Vergleich zu anderen Studien (Ford 2005b; Lorenzo et al. 2003) mehr als doppelt so hoch. Allerdings zeigten Männer der British-Regional-Heart-Studie bei 4-5 Risikofaktoren für das Metabolische Syndrom ebenfalls ein Risiko von 10,8 (95 %-KI: 5,7-20,5), einen Diabetes zu entwickeln, was darauf hinweist, dass das Risiko auch starken Schwankungen unterliegen kann (Wannamethee et al. 2005).

Darüber hinaus hängt auch das mit dem Metabolischen Syndrom assoziierte Diabetes-Risiko von der verwendeten Definition ab (Stern et al. 2004). So hatten Frauen, die nach der WHO-Definition die Diagnose Metabolisches Syndrom aufwiesen, das höchste Risiko, Diabetes zu entwickeln (27,7), während das Risiko der IDF (12,8) und AHA/NHLBI (8,1) Definitionen niedriger lag. Allerdings war dieser Trend statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse stehen verständlicherweise in Einklang mit der Literatur, weil die WHO-Definition für die Diagnose eine Insulinresistenz voraussetzt (Stern et al. 2004).

Vielfach wurde das Diabetes- und kardiovaskuläre Risiko des Metabolischen Syndroms mit dem von Risiko-Scores wie dem Framingham-, PROCAM- oder Diabetes-Score verglichen (Assmann et al. 2008; McNeill et al. 2005; Stern et al. 2004; Wannamethee et al. 2005). Während einige Autoren ein zusätzliches Risiko des Metabolischen Syndroms zu dem kalkulierten Risiko nachweisen konnten (McNeill et al. 2005), kamen andere zu dem Schluss, dass das Risiko des Metabolischen Syndroms dem aktueller Risiko-Scores deutlich unterlegen ist und nur wenig zusätzliche

---

4 Durchschnittswert aller 3 Definitionen

Aussagekraft hat (Stern et al. 2004; Wannamethee et al. 2005). Dabei wird häufig außer Acht gelassen, dass etablierte Risiko-Scores das kardiovaskuläre Risiko für einen durchschnittlichen Zeitraum von 10 Jahren errechnen (Grundy et al. 2005), während die Definition des Metabolischen Syndroms das Langzeitrisiko darstellt.

Aufgrund der Tatsache, dass die Definition keine konventionellen Risikofaktoren wie LDL-Spiegel, Alter, Geschlecht, familiäre Vorbelastung und Rauchen beinhaltet, ist die Risikoabschätzung ohnehin eine völlig andere im Vergleich zu den Risiko-Scores. Aus diesem Grund können Personen selbst innerhalb einer Risikogruppe von Risiko-Scores in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko variieren, je nachdem, ob sie die Diagnose eines Metabolischen Syndroms haben oder nicht (Girman et al. 2004; McNeill et al. 2005; Meigs et al. 2003).

In der CORA-Studie ist das kardiovaskuläre Risiko des Metabolischen Syndroms keine statische Größe, sondern variiert vielmehr mit der Anzahl seiner Komponenten. Obwohl der Trend in dieser Studie nicht signifikant war, ist davon auszugehen, dass Patienten mit der Diagnose Metabolisches Syndrom nicht zwangsläufig alle das gleiche KHK-Risiko haben (Hoang et al. 2008). Dieser Punkt ist zwar bekannt (Grundy et al. 2005), findet aber kaum Beachtung in den Empfehlungen zur Therapie. In verschiedenen Studien wurde dieser Zusammenhang in gleicher Weise belegt (Ford 2004; Girman et al. 2004; Malik et al. 2004; Sattar et al. 2003; Wannamethee et al. 2005), was aber die Frage offen lässt, ob das Risiko additiv oder multiplikativ zunimmt. Eine endgültige Aussage können auch die Ergebnisse dieser Studie nicht treffen, da ein exponentieller Risikozuwachs mit steigender Anzahl an Risikofaktoren innerhalb der Diagnose Metabolisches Syndrom die Daten nur marginal besser erklärt als ein lineares Modell.

Eine weitere Frage ist, ob es sich beim Metabolischen Syndrom um einen eigenständigen Risikofaktor handelt, dessen kardiovaskuläres Risiko unabhängig von dem seiner Komponenten vermittelt wird und ob das Risiko das seiner Komponenten übersteigt. Entgegen verbreiteter Meinungen, das kardiale Risiko des Metabolischen Syndroms würde hauptsächlich über den Einschluss von Diabetikern in die Diagnose vermittelt werden, zeigen die CORA-Auswertungen, dass unter Ausschluss von Diabetikern bzw. Insulinresistenten die Odds Ratio nur minimal attenuiert wird, was auch Iribarren et al. zeigte (Iribarren et al. 2006).

Es konnte in Einklang mit anderen Studien nicht bestätigt werden, dass es sich bei dem Metabolischen Syndrom um einen von seinen Bestandteilen unabhängigen Risikofaktor handelt (Alexander et al. 2003; McNeill et al. 2005; Sattar et al. 2003; Sundstrom et al. 2006). Es muss allerdings gesagt werden, dass eine genaue Risikoevaluierung des Metabolischen Syndroms im Vergleich zu seinen Faktoren auch kaum möglich ist, denn die Mehrzahl an Patienten weist nicht nur 1 Risikofaktor auf, sondern ein Cluster aus verschiedenen. Folglich werden die Odds Ratios einzelner Faktoren im Vergleich zur Odds Ratio des Metabolischen Syndroms überbewertet. In Multivariaten Analysen stellt das Metabolische Syndrom somit keinen unabhängigen Risikofaktor dar. Auch die Größe der Odds Ratio des Metabolischen Syndroms übersteigt keineswegs die seiner Faktoren.

Theoretisch gibt es allerdings viele Argumente, die dafür sprechen, dass das Risiko des Metabolischen Syndroms die Summe seiner einzelnen Faktoren übersteigt (Grundy 2006b).

- Risikofaktoren clustern wahrscheinlich multiplikativ (Golden et al. 2002; Yusuf et al. 2004).
- Die Diagnose umfasst auch Faktoren, die nicht in der Definition enthalten sind wie proinflammatorischer und prothrombotischer Status.
- Das Metabolische Syndrom beinhaltet unabhängige Risikofaktoren wie den HDL-Spiegel und Hypertonus.
- Der Einschluss von Diabetikern in die Diagnose führt zu einem erhöhten Langzeitrisiko.

Dafür sprechen Studien, die zeigen, dass das Metabolische Syndrom parallel zu seinen Faktoren einen unabhängigen Risikofaktor repräsentiert und damit ein kardiovaskuläres Risiko darstellt, das die Summe seiner Faktoren übersteigt (Athiros et al. 2004; Isomaa et al. 2001; Scuteri et al. 2005; Scuteri et al. 2004). So hatten Patienten in der Botnia- als auch Metsgreece-Studie durch das Metabolische Syndrom ein 2-3 fach erhöhtes Risiko, das zusätzlich zu den koronaren Risikofaktoren bestand, die für die Diagnose erfüllt sein müssen. Darüber hinaus zeigten sonographische

Auswertungen in Bezug auf die Atherosklerose, dass nicht allein die Summe, sondern auch der synergistische Effekt von Faktoren für eine signifikante Zunahme der Gefäßverkalkung verantwortlich war (Golden et al. 2002; Scuteri et al. 2004). Zwar behauptet eine aktuelle Meta-Analyse, diese Zusammenhänge ebenfalls aufweisen zu können, allerdings wurde in der Subgruppenauswertung auf Studien zurückgegriffen, die das Metabolische Syndrom zwar als unabhängigen Risikofaktor neben konventionellen Faktoren anerkannten, nicht jedoch im Vergleich zu seinen eigenen Kriterien (Gami et al. 2007; Inchiostro et al. 2007).

Auch in der CORA-Studie zeigte sich das Metabolische Syndrom als signifikanter Risikoprädiktor gegenüber Ernährungs- und Lebensstilfaktoren, was mit Studien in Einklang steht, die das Metabolische Syndrom im Vergleich zu Faktoren wie LDL, Rauchen, familiäre Vorbelastung und Alkohol als signifikant unabhängigen KHK-Prädiktor anerkannten (Lakka et al. 2002; McNeill et al. 2005; Scuteri et al. 2005).

Andererseits existiert eine Vielzahl von Studien, die das Metabolische Syndrom als unabhängigen Risikofaktoren neben seinen Faktoren in Frage stellen (Alexander et al. 2003; Lawlor et al. 2006; McNeill et al. 2005; Sattar et al. 2003; Sundstrom et al. 2006). In vielen Studien ist das Relative Risiko des Metabolischen Syndroms nicht signifikant höher als das seiner einzelnen Faktoren (Ford 2004; Hunt et al. 2004; Lawlor et al. 2006; Qiao 2006; Wang et al. 2007a). D.h. die Odds Ratio des Metabolischen Syndroms übersteigt nicht die Streubreite der Risiken seiner Faktoren.

Diese Diskrepanz in den Auswertungen um das Metabolische Syndrom und dessen Stellenwert ist möglicherweise auf einen Auswertungsbias zurückzuführen. Es ist nicht möglich, das Risiko für einzelne kardiovaskuläre Faktoren abzuschätzen, wenn die Mehrheit der Patienten ein Cluster von Risikofaktoren aufweist. Aus diesem Grund wurde in der CORA-Studie das KHK-Risiko der einzelnen Faktoren des Metabolischen Syndroms nur bei Frauen ausgewertet, die nicht die Diagnose aufwiesen. Die daraus stark reduzierte Anzahl an auswertbaren Teilnehmern führte zu einer großen Spannweite des Konfidenzintervalls der Odds Ratios, was die Interpretation erschwert. Die Ergebnisse zeigen dennoch, dass wie in vorangegangenen Studien das mit dem Syndrom assoziierte KHK-Risiko in dem Bereich liegt, welches auch die

einzelnen Kriterien mit sich bringen. Vielleicht spielen andere, nicht berücksichtigte Risikofaktoren eine weitere Rolle, die dazu führen, dass das Risiko der einzelnen Faktoren des Metabolischen Syndroms überschätzt wird.

Auch wenn das KHK-Risiko des Metabolischen Syndroms nicht signifikant höher liegt als das seiner Faktoren, erscheint es nicht sinnvoll, anhand dessen seinen klinischen Nutzen zu bewerten. Klinisch wertvoll ist allein schon die Tatsache, dass der Begriff des Metabolischen Syndroms die Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit der Manifestation weiterer Risikofaktoren lenkt, wenn ein Risiko diagnostiziert wird.

Abgesehen davon scheinen Frauen einem höheren KHK-Risiko zu unterliegen als Männer bei Ausprägung eines Metabolischen Syndroms (Weickert und Pfeiffer 2008). In 2 Meta-Analysen zeigten Galassi et al. sowie Gami et al., dass für Frauen ein 50 % höheres KHK-Risiko bei der Diagnose Metabolisches Syndrom im Vergleich zu Männern besteht (Galassi et al. 2006; Gami et al. 2007). Diskutiert wird die Auswirkung verschiedener Risikofaktoren, denen Frauen im Laufe ihres Lebens ausgesetzt sind, wie z. B. Gestationsdiabetes, Hormonersatztherapie oder Menopause sowie die weniger strikte Behandlung der Risikofaktoren bei weiblichen Risikopatienten (Wexler et al. 2005).

### **Zusammenfassung**

*Die CORA-Studie belegt, dass das Metabolische Syndrom kein von seinen Faktoren unabhängiges KHK-Risiko darstellt, neben Lebensstil- und Ernährungsfaktoren aber ein eigenständiger koronarer Risikofaktor ist. Das vermittelte KHK-Risiko beruht auf seinen Einzelfaktoren und wird nicht allein durch eine diabetische Stoffwechsellage vermittelt. Es muss davon ausgegangen werden, dass koronare Risikofaktoren eher exponentiell das Risiko für kardiale Ereignisse erhöhen und die Studie somit das Konzept des Metabolischen Syndroms stützt.*

### **5.3.4 Lipidprofil und Insulinresistenz beim Metabolischen Syndrom**

Das Metabolische Syndrom ist durch ein atherogenes Lipidprofil gekennzeichnet, das sich aus einem niedrigen HDL-Spiegel, erhöhten Triglyceriden und small-dense-LDL-Partikeln zusammensetzt (Grundy et al. 2005). Während der LDL-Spiegel bei vielen Personen mit Metabolischem Syndrom kaum erhöht ist (Holvoet et al. 2004; Kathi-

resan et al. 2006; Sattar et al. 2003), sind die LDL-Partikel kleiner, von höherer Dichte und gelten als äußerst atherogen (Kathiresan et al. 2006). Zwar scheint die LDL-Partikelgröße kein signifikant unabhängiger Risikofaktor zu sein, aber dennoch ist sie stark mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert (Rizzo und Berneis 2007). Untersuchungen weisen darauf hin, dass small-dense-LDL-Partikel eine toxischere Wirkung auf das Endothel haben als LDL-Teilchen mit größeren Durchmessern und bei Patienten mit Metabolischem Syndrom auch häufig in oxidiertem Form vorliegen (Carr und Brunzell 2004; Holvoet et al. 2004).

In der CORA-Studie haben Frauen mit einem Metabolischen Syndrom ein ungünstigeres Lipidprofil als Frauen ohne ein Metabolisches Syndrom. Dies ist einerseits auf die Dyslipidämie als Kriterium in der Definition zurückzuführen, andererseits auf die abdominelle Adipositas, die alle Frauen mit einem Metabolischen Syndrom auszeichnet. Innerhalb der Diagnose weisen wiederum die Fälle gegenüber den Kontrollen ein noch schlechteres Lipidprofil in Form von höheren Triglycerid- und niedrigeren HDL-Spiegeln auf. Das liegt zum einen daran, dass die Fälle selbst unter den Frauen mit einem Metabolischen Syndrom einen höheren Taillenumfang besitzen als die Kontrollen und somit durch höhere Triglyceridspiegel charakterisiert sind. Zum anderen ist der Anteil an Rauchern in der Fallgruppe höher, der durchschnittliche Alkoholkonsum niedriger und auch die sportliche Betätigung geringer als bei den Kontrollen, wodurch sich ein niedriger HDL-Spiegel erklärt.

In der CORA-Studie war weiterhin zu erkennen, dass der LDL-Spiegel unter Patienten mit einem Metabolischen Syndrom dem der Frauen ohne Metabolisches Syndrom gleich und sogar innerhalb der Kontroll- und Fallgruppe nicht signifikant unterschiedlich war (Kathiresan et al. 2006; Sattar et al. 2003). Dies hat insofern klinische Relevanz, weil der LDL-Spiegel als ein wesentlicher Risikomarker gewertet wird, was bei diesen Patienten zur Unterschätzung des kardiovaskulären Risikos führen würde.

Viele Studien weisen auf eine starke Korrelation zwischen Triglyceriden, HDL-Partikeln und small-dense-LDL-Partikeln hin und konnten zeigen, dass ein Quotient  $\geq 3,8$  von Triglyceriden/HDL mit einer Sensitivität und Spezifität von 80 % einen LDL-Phänotyp-B vorhersagt, also ein durch small-dense-LDL-Partikel charakterisiertes Lipidprofil (Hanak et al. 2004; Kathiresan et al. 2006; McLaughlin et al. 2005). Dieser Quotient ergibt sich aus den Grenzwerten des NCEP für die Diagnose des Metaboli-

schen Syndroms und erklärt, warum das Lipidprofil beim Metabolischen Syndrom durch small-dense-LDL-Partikel gekennzeichnet ist (NHLBI NCEP-ATP-III 2001; Grundy et al. 2005).

Ein Vergleich zwischen Fällen und Kontrollen zeigt, dass jede 3. Frau mit einer KHK diesen Quotienten aufweist, während es nur jede 10. bei den Kontrollen ist. Das lässt vermuten, dass sich Fälle und Kontrollen nicht signifikant im LDL-Cholesterin unterscheiden, aber Frauen der Fallgruppe nicht nur häufiger vom Metabolischen Syndrom betroffen sind, sondern auch atherogenere LDL-Partikel in Form von small-dense-LDL-Partikeln aufweisen. Das steht in Einklang mit Auswertungen der Framingham-Studie, bei der die Frauen mit Metabolischem Syndrom trotz annähernd gleicher LDL-Spiegel einen höheren Anteil an small-dense-LDL-Partikeln aufwiesen (Kathiresan et al. 2006). Allerdings war der Anteil an small-dense-LDL-Partikeln kein signifikanter Risikofaktor, um innerhalb der Gruppe von Patienten mit Metabolischem Syndrom KHK-Ereignisse vorherzusagen. In der CORA-Studie war es nicht möglich, den Anteil an small-dense-LDL-Partikeln zwischen Frauen mit versus ohne Metabolisches Syndrom zu evaluieren, denn eine Partikelmessung wurde nicht durchgeführt. Aus diesem Grund lassen sich nur begrenzt Analogien zu anderen Studien ziehen.

In der CORA-Studie ist zu erkennen, dass sich Frauen mit einem Metabolischen Syndrom durch eine Insulinresistenz auszeichnen. Der Homa-Index ist höher und der Adiponektinspiegel niedriger als bei Frauen, die nicht die Diagnose aufzeigen. Vor allem die Frauen der Fallgruppe mit einem Metabolischen Syndrom unterliegen einer ausgeprägten Insulinresistenz. Abdominelles Fettgewebe führt über die Sekretion von freien Fettsäuren zu einem Anstieg an freier Glukose durch die Leber, die wiederum eine reaktive Hyperinsulinämie hervorruft. Deshalb liegt der Homa-Index bei den Frauen mit einem Metabolischen Syndrom höher. Die Adiponektinspiegel werden durch einen negativen Regelkreis von proinflammatorischen Faktoren wie TNF- $\alpha$ , IL-1 oder IL-6 erniedrigt, die von Adipozyten selbst sezerniert werden und deren Konzentration mit der Menge an viszeralem Fettgewebe steigt (Cote et al. 2005; Fasshauer et al. 2004; Matsubara et al. 2003; Ouchi et al. 2003; Ryo et al. 2004). Dieser Zusammenhang ist auch in der Studie zu sehen, weil sich die Frauen mit einem Metabolischen Syndrom durch niedrigere Adiponektinspiegel als auch leicht erhöhte TNF- $\alpha$ -Werte auszeichnen.

Adiponektin übernimmt eine wesentliche Schlüsselrolle als Bindeglied zwischen dem viszeralen Fettgewebe und den damit in Zusammenhang stehenden metabolischen Störungen. Verminderte Adiponektinwerte sind mit niedrigen HDL-Werten, erhöhten Triglyceriden, Hypertonus und gestörter Nüchtern glukose assoziiert (Cote et al. 2005; Lindsay et al. 2005; Nakamura et al. 2004; Ryo et al. 2004; Sattar et al. 2006). In einigen Studien war Adiponektin sogar ein von der zentralen Adipositas unabhängiger Risikofaktor für niedrige HDL-Spiegel, gestörte Glukosetoleranz und Hypertonus (Cnop et al. 2003; Cote et al. 2005; Iwashima et al. 2004; Zietz et al. 2003).

Aufgrund seiner guten Korrelation mit der zentralen Adipositas und den Faktoren des Metabolischen Syndroms wurde auch vorgeschlagen, Adiponektin als Biomarker für das Metabolische Syndrom zu verwenden (Ryo et al. 2004). Demnach waren Adiponektinwerte von  $<4\ \mu\text{g/ml}$  mit einer Sensitivität von 52 % bei Männern und 38 % bei Frauen für ein Metabolisches Syndrom verbunden (Ryo et al. 2004).

In der CORA-Studie sind die Adiponektinspiegel stärker mit dem KHK-Risiko assoziiert als mit dem Metabolischen Syndrom. Während ein deutlicher Abfall der Werte in der Kontrollgruppe zwischen Frauen ohne versus mit Metabolischem Syndrom besteht, fallen die Unterschiede innerhalb der Fallgruppe nur minimal aus. Demnach wären niedrige Adiponektinspiegel ein deutlich stärkerer Prädiktor von zukünftigen koronaren Ereignissen als ein Marker der Insulinresistenz (Zyriax et al. 2008).

### **Zusammenfassung**

*Personen mit einem Metabolischen Syndrom zeichnen sich durch ein atherogenes Lipidprofil aus, was durch hohe Triglyceridkonzentrationen, niedrige HDL-Spiegel und small-dense-LDL-Partikel gekennzeichnet ist. Die Patienten unterliegen daher einem erhöhten KHK-Risiko trotz anscheinend normaler LDL-Konzentrationen. Adiponektin ist nicht nur ein Marker für die Insulinresistenz, sondern scheint ein viel stärkerer Prädiktor für das KHK-Risiko zu sein.*

### **5.3.5 Metabolisches Syndrom und proinflammatorischer Status**

Viszerales Fettgewebe besteht aus Adipozyten, die hormonell aktiv sind und proinflammatorische Substanzen wie TNF- $\alpha$ , IL-6 oder IL-1 sezernieren, die anscheinend eine insulinresistente Stoffwechsellage fördern (Lau et al. 2005). Diese Cytokine

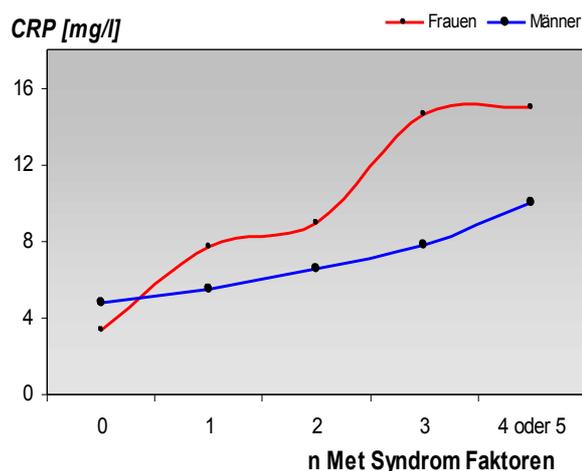
scheinen das Bindeglied zwischen lokalen und systemischen Inflammationsprozessen zu sein, da sie in der Leber unter anderem auch die CRP-Produktion stimulieren (Berg und Scherer 2005).

In der CORA-Studie sind Frauen mit einem Metabolischen Syndrom deutlich durch eine inflammatorische Stoffwechsellage gekennzeichnet. Der CRP-Spiegel ist höher, was auch für den TNF- $\alpha$ -Spiegel nachgewiesen werden konnte, wobei aufgrund der stark streuenden Werte die Signifikanzgrenze verfehlt wurde.

CRP ist bei Männern wie auch Frauen ein signifikanter Prädiktor für Myokardinfarkte, dessen Einfluss unabhängig vom Metabolischen Syndrom mediiert wird (Ridker et al. 2003; Rutter et al. 2004; Sattar et al. 2003) und einen zusätzlichen prognostischen Wert bei Patienten mit Metabolischem Syndrom besitzt (Ridker et al. 2003; Sattar et al. 2003). Daten der WOSCOP-, Women's-Health- und Framingham-Studie zeigen, dass bei Patienten mit Metabolischem Syndrom höhere CRP-Level mit einem signifikant höheren KHK-Risiko verbunden sind als bei Patienten mit Metabolischem Syndrom und niedrigen CRP-Spiegeln (Ridker et al. 2003; Rutter et al. 2004; Sattar et al. 2003). Darüber hinaus besteht womöglich auch ein geschlechtsspezifischer Unterschied, denn CRP-Spiegel sind bei Frauen mit Metabolischem Syndrom höher als bei Männern und korrelieren beim weiblichen Geschlecht stärker mit den metabolischen Risikofaktoren (Han et al. 2002b; Rutter et al. 2004; Thorand et al. 2006). Diese Beobachtungen gaben vielfach Anlass für den Vorschlag, den CRP-Spiegel in die Definition des Metabolischen Syndroms aufzunehmen, was aber bisher mit der Begründung abgelehnt wurde, die Definition klinisch so einfach wie möglich zu halten.

**Abbildung 51.**

CRP-Spiegel und Faktoren des Metabolischen Syndroms bei Männer und Frauen der Framingham-Studie (Rutter et al. 2004).



Die Ergebnisse der CORA-Studie würden dafür sprechen, den CRP-Spiegel bei der Risikoevaluierung von Patienten mit Metabolischem Syndrom zu beachten. Immerhin hatten in der Gruppe der Frauen mit Metabolischem Syndrom die Fälle gegenüber den Kontrollen einen im Durchschnitt 4-fach höheren CRP-Spiegel. Zwar berücksichtigt die aktuelle Definition der IDF den Stellenwert des CRP als Teil der Platinum Kriterien, allerdings legen die Daten in Verbindung mit Ergebnissen anderer Studien nahe, diesen Parameter auch in die klinische Definition einfließen zu lassen. Problematisch ist allerdings, dass dieser Parameter relativ unspezifisch ist und großen Schwankungen unterliegt, wodurch die Interpretation erschwert ist.

TNF- $\alpha$  spielt eine wesentliche Rolle in der Immunabwehr bei inflammatorischen Prozessen und wird außer in Makrophagen und Endothelzellen auch in Muskelzellen und Fettgewebe produziert. Erhöhte Konzentrationen waren bei Diabetikerinnen der Nurses'-Health-Studie direkt mit dem koronaren Risiko verbunden, unabhängig von klassischen Risikofaktoren sowie weiteren inflammatorischen Markern, darunter auch CRP (Shai et al. 2005b). Frauen mit Diabetes und hohen TNF- $\alpha$ -Werten hatten ein 2,5-fach höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse als Diabetikerinnen mit TNF- $\alpha$ -Spiegel der untersten Quartile. In anderen Studien konnte ebenfalls die positive Korrelation von TNF- $\alpha$  zum koronaren Risiko belegt werden, die in der Health-ABC-Studie unabhängig von weiteren Risikofaktoren war (Cesari et al. 2003), in einer Fall-Kontroll-Studie allerdings nicht (Pai et al. 2004).

In der CORA-Studie unterliegen die TNF- $\alpha$ -Werte einer erheblichen Streuung, aber dennoch zeigen die Ergebnisse, dass Frauen mit einer KHK im Durchschnitt höhere Spiegel besitzen und die TNF- $\alpha$ -Werte bei Frauen mit Metabolischem Syndrom höher

ausfallen aufgrund der zentralen Adipositas. In den Subgruppenanalysen lassen sich diese Zusammenhänge teilweise nicht mehr nachweisen, erwartungsgemäß müsste sich ein Bild wie bei den CRP-Werten ergeben.

### **Zusammenfassung**

*Die Ergebnisse der CORA-Studie zeigen, dass inflammatorische Prozesse beim Metabolischen Syndrom möglicherweise eine wichtige Rolle spielen und der CRP-Spiegel das Risiko innerhalb der Diagnose Metabolisches Syndrom zusätzlich beeinflusst. Eine Aufnahme des CRP-Wertes in die Definition des Metabolischen Syndroms könnte zusätzliche Informationen liefern, da er mit dem KHK-Risiko korreliert.*

### **5.3.6 Metabolisches Syndrom und Ernährung**

Der Stellenwert der Ernährung in Hinsicht auf das KHK-Risiko wurde in den letzten Jahren immer wieder neu erörtert. Erkenntnisse über den positiven Effekt von Olivenöl und mehrfach-ungesättigten Fettsäuren in Fisch haben dazu geführt, dass mediterrane Ernährungsweisen vielfach in Leitlinien Eingang gefunden haben. Derzeitige Empfehlungen befürworten eine fettarme an Obst und Gemüse reiche Ernährung in Verbindung mit komplexen Kohlehydraten, die durch einen niedrigen glykämischen Index charakterisiert sind (Lichtenstein et al. 2006). Vor allem bei den Fetten ist besonders die Zusammensetzung von Bedeutung. Eine Reduktion in der Aufnahme von gesättigten Fettsäuren und trans-ungesättigten Fettsäuren, wie sie in der Nahrungsmittelindustrie z.B. beim Härten entstehen können, in Kombination mit einer vermehrten Zufuhr an einfach- und mehrfach-ungesättigten Fetten wird als optimal angesehen (Mensink et al. 2003). Während in vielen Leitlinien der Fokus auf die Nahrungszusammensetzung gelegt wird, folgt das offenkundige Problem einer immer dicker werdenden Bevölkerung einem viel simpleren Prinzip. Gewichtszunahme ist die unmittelbare Folge einer positiven Energiebilanz, deren Ursache im hyperkalorischen Ernährungsverhalten der Bevölkerung begründet liegt.

Dass spezifische Ernährungsmuster Kontrollen von Fällen unterscheiden, konnte schon im ersten Teil der Arbeit gezeigt werden und stützt sich auch auf frühere Auswertungen von Zyriax et al. (Zyriax 2002; Zyriax et al. 2005). Erwartungsgemäß müsste sich dieser Zusammenhang auch auf die Frauen mit einem Metabolischen Syndrom übertragen lassen, da es sich um einen koronaren Risikofaktor handelt, der

die unmittelbare Konsequenz eines ungesunden Lebensstils widerspiegelt. Auswertungen der ARIC- wie auch Framingham-Studie zeigen, dass die Entstehung eines Metabolischen Syndroms in direktem Zusammenhang mit einem westlichen Ernährungsstil steht, charakterisiert durch eine erhöhte Bilanz in der Energiezufuhr, viel Fleisch, wenig Obst und eine generell höhere Aufnahme an Fetten (Lutsey et al. 2008; Millen et al. 2006). Daten der Interheart-Studie belegen, dass Ernährungsmuster mit koronaren Risikofaktoren korrelieren und für bis zu 30 % des koronaren Risikos verantwortlich sind (Iqbal et al. 2008).

Während Nahrungsfaktoren vielfältig kardiale Risikofaktoren beeinflussen, besteht die Hauptwirkung bezüglich des kardiovaskulären Risikos in der Gewichtszunahme, wie Millen et al. zeigen konnte (Millen et al. 2006). Sekundäre Effekte ergeben sich aus einer Verschlechterung der inflammatorischen Stoffwechsellage durch einen Mangel an Antioxidantien, wie sie in Obst und Gemüse zu finden sind (Esmailzadeh et al. 2006b), sowie eines schlechten Lipidprofils infolge eines ungünstigen Verhältnisses von gesättigten zu ungesättigten Fettsäuren (Yu-Poth et al. 1999). Darüber hinaus besteht vielfach auch eine enge Korrelation zwischen Ernährungsmustern und anderen Lebensstilfaktoren. So ist bekannt, dass Personen mit einer risikoreichen Ernährung ebenfalls wenig körperlich aktiv sind und zudem häufig rauchen (Millen et al. 2006).

In der CORA-Studie lässt sich das typische Ernährungsverhalten, das mit einem Metabolischen Syndrom einhergeht, nur begrenzt wiederfinden. Eine höhere Zufuhr an Fleisch- und Wurstwaren sowie ein verminderter Verzehr von Obst und Gemüse charakterisiert zwar Frauen mit einem Metabolischen Syndrom, aber eine höhere Fettaufnahme sowie Energiezufuhr konnte nicht nachgewiesen werden. Die Annahme, dass Frauen ohne KHK und ohne Metabolisches Syndrom durch die gesündeste und Frauen mit KHK und Metabolischem Syndrom durch die risikoreichste Ernährung charakterisiert sind, bestand nicht.

Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass die Frauen mit einem Metabolischen Syndrom schon lange vor Studienbeginn eine abdominelle Adipositas entwickelt haben müssen, denn die fehlenden Differenzen in der Energiezufuhr lassen sich weder über

das Ernährungsverhalten noch die körperliche Bewegung erklären. Darüber hinaus wird die Energiezufuhr von Übergewichtigen tendenziell häufig unterschätzt, während normgewichtige und schlanke Personen ihre Energieaufnahme leicht überschätzen.

### **Zusammenfassung**

*Die Auswertungen der CORA-Studie zeigen, dass sich Frauen mit Metabolischem Syndrom nur teilweise im Ernährungsverhalten gegenüber denen ohne Metabolisches Syndrom unterscheiden. Ein höherer Fleisch- und Wurstverzehr ist maßgeblich mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert, während von einer höheren Obst- und Gemüseaufnahme eine protektive Wirkung gegenüber der Entstehung eines Metabolischen Syndroms ausgeht. Eine höhere Energieaufnahme unter Frauen mit einem Metabolischen Syndrom ist zu erwarten, kann aber durch die subjektiven Angaben der Studienteilnehmer verzerrt sein.*

### **5.3.7 Metabolisches Syndrom und Lebensstil**

Überernährung und ein Mangel an körperlicher Bewegung sind die Hauptursache für das Phänomen Metabolisches Syndrom. Besonders eindrucksvoll lässt sich dies an Entwicklungsländern zeigen, die seit einigen Jahren durch die Übernahme einer westlich industriellen Lebensart mit einer zunehmenden Prävalenz an Übergewicht und dessen Komplikationen konfrontiert sind (Misra und Khurana 2008). Viele Studien zeigen, dass Frauen eher dazu tendieren einen bequemeren Lebensstil zu pflegen als Männer, und weniger körperlich aktiv sind (Haskell et al. 2007; Pilote et al. 2007). Als Hauptgrund sind besondere Verpflichtungen der Frauen gegenüber der Familie zu nennen, die oftmals zu einem Zeitmangel führen (Pilote et al. 2007), oder sozio-kulturelle Unterschiede in den Lebensweisen anzuführen. Dabei profitieren Frauen von sportlicher Betätigung mehr als Männer (Yusuf et al. 2004) und zeigen bei Inaktivität ein größeres Risiko für das Metabolische Syndrom (Bertrais et al. 2005; Ford et al. 2005).

Frauen mit einem Metabolischen Syndrom zeichnen sich in der CORA-Studie durch weniger sportliche Betätigung aus, nicht aber durch Unterschiede im Alkoholkonsum oder im Anteil an Rauchern. Obwohl die Ergebnisse in den Subgruppen nicht signifikant waren, hatten die Fälle mit Metabolischem Syndrom die geringste körperliche Bewegung und Frauen ohne KHK und ohne Metabolisches Syndrom die höchste. Er-

gebnissen der Nurses'-Health-Studie zufolge sind Übergewicht und körperliche Inaktivität allein für 50 % aller kardialen Ereignisse verantwortlich (Li et al. 2006). Besonders gefährlich ist aber die Kombination aus Übergewicht, wenig Sport und Rauchen, die das Risiko bei Frauen um den Faktor 10 für koronare Vorfälle ansteigen lässt (Li et al. 2006). Dabei reichen nach aktuellen Leitlinien schon 30 min körperlicher Aktivität an 5 Tagen pro Woche in moderater Intensität aus, um das kardiovaskuläre Risiko deutlich zu senken (Haskell et al. 2007; Lichtenstein et al. 2006; Mosca et al. 2007).

Zweifelsohne sorgt körperliche Bewegung über eine Reduktion des Gewichts für eine Minderung des Risikos, ein Metabolisches Syndrom bzw. eine KHK zu entwickeln. Mehrere Studienergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass es sich bei Sport, Übergewicht und Inaktivität um 3 voneinander unabhängige Risikofaktoren handelt, deren Beziehung zum Metabolischen Syndrom und dem KHK-Risiko stärker bei Frauen als bei Männern ausgeprägt ist (Bertrais et al. 2005; Ford et al. 2005; Gao et al. 2007; Li et al. 2006). Vor allem übermäßiger TV-Konsum als Beispiel eines inaktiven Lebensstils hat eine hohe Korrelation zum Risiko für Typ-2-Diabetes. Verminderter Energieumsatz und Erhöhung der Nahrungszufuhr aufgrund von Werbung war in der Nurses'-Health-Studie mit einem 14 % Risiko bezogen auf je 2 h TV pro Tag verbunden.

Die Kombination aus wenig körperlicher Bewegung und Zigarettenrauchen erweist sich auch in der CORA-Studie für die Frauen in Hinsicht auf das kardiovaskuläre Risiko als äußerst ungünstig. Besonders Frauen, die zusätzlich das Metabolische Syndrom durch ihr Übergewicht aufzeigen, haben ein fast 7 fach höheres KHK-Risiko gegenüber Frauen, die nicht rauchen, Sport treiben und keine zentrale Adipositas aufweisen. Damit liegt das KHK-Risiko in dem Bereich, der sich auch bei übergewichtigen inaktiven Raucherinnen der Nurses'-Health-Studie wiederfindet (RR: 9,37 95 %-KI: 6,45-13,6).

Interessant ist allerdings die Frage, ob Raucherinnen ohne zentrale Adipositas ein geringeres KHK-Risiko haben als Nichtraucherinnen mit zentraler Adipositas, da vielfach eine inverse Beziehung zwischen Rauchen und Gewicht gefunden wurde und Raucher nach Einstellen ihres Rauchverhaltens meistens an Gewicht zunehmen. In den Auswertungen der Nurses'-Health-Studie hatten die Nichtraucherinnen mit Über-

gewicht ein definitiv höheres Risiko als Raucherinnen mit Normalgewicht. Die Daten in der CORA-Studie zeigen aber, dass Raucher ohne Metabolisches Syndrom etwa das gleiche koronare Risiko haben wie Nichtraucher mit Metabolischem Syndrom.

Obwohl Alkohol eine koronarprotektive Wirkung besitzt, ist der übermäßige Konsum ein Charakteristikum einer hyperkalorischen Ernährungsweise und somit als Risikofaktor für das Metabolische Syndrom anzusehen. Während der moderate Alkoholkonsum signifikant den HDL-Spiegel anhebt, die Insulinsensitivität verbessert und hämobiologische Faktoren wie Fibrinogen und PAI-1 senkt (Mukamal et al. 2001), fördert exzessiver Genuss die Entwicklung einer Adipositas, gestörten Nüchternblutglukose und eines Hypertonus (Yoon et al. 2004). Frauen, die die empfohlene Menge von 1 Standarddrink pro Tag überschreiten, haben nach dem NHANES-Survey ein 60 % höheres Risiko ein Metabolisches Syndrom zu entwickeln (Fan et al. 2008). Dieser Zusammenhang konnte in der CORA-Studie nicht beobachtet werden, weil der mittlere Alkoholkonsum innerhalb des Studienkollektivs relativ niedrig ausfiel, wahrscheinlich bedingt durch das hohe Durchschnittsalter der Frauen.

### **Zusammenfassung**

*Körperliche Inaktivität ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung eines Metabolischen Syndroms und die koronare Herzkrankheit. Frauen, die wenig Sport treiben, ein Metabolisches Syndrom aufzeigen und zusätzlich rauchen, haben ein sehr hohes KHK-Risiko. Das koronare Risiko, das mit dem Metabolischen Syndrom einhergeht, entspricht ungefähr dem Risiko, das mit dem Rauchen assoziiert ist.*

### **5.3.8 Metabolisches Syndrom und Alter**

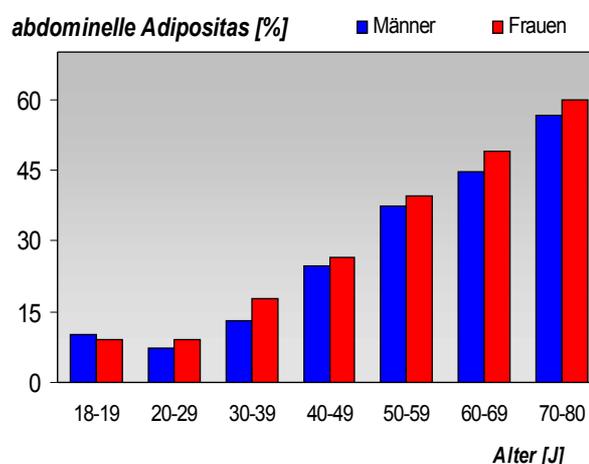
Durch die steigende Lebenserwartung nimmt das Übergewicht im Alter einen besonderen Stellenwert als gesundheitlicher Risikofaktor ein. Dem Statistischen Bundesamt zufolge sind in Deutschland ca. 70 % der über 60-jährigen Männer und 57 % der über 60-jährigen Frauen übergewichtig bzw. adipös (Statistisches Bundesamt (2006) Gesundheit im Alter). Die kontinuierliche Gewichtszunahme mit zunehmendem Alter steht dabei in direkter Verbindung zur Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren (Wilson et al. 1999) und erklärt auch, warum die chronisch ischämische Herzerkrankung mit ca. 11 % unter Männern als auch Frauen die häufigste Todesursache der über 65-

Jährigen ist (Statistisches Bundesamt (2006) Gesundheit im Alter). Von besonderer Bedeutung ist vor allem, dass es innerhalb gleicher Altersklassen mehr adipöse Frauen als Männer gibt (Hu et al. 2004; Wang und Beydoun 2007).

Viele Studien belegen die steigende Prävalenz des Metabolischen Syndroms mit zunehmendem Alter und weisen auf einen leichten Rückgang ab dem 60. Lebensjahr hin, was aber wohl Folge von chronischen Erkrankungen ist (Assmann et al. 2007; Ford 2005a; Hu et al. 2004; Isomaa et al. 2001). Allerdings kann die Prävalenz des Metabolischen Syndroms auch bis zum 80. Lebensjahr ansteigen, wie eine aktuelle Querschnittsstudie der deutschen Bevölkerung zeigt. Demnach erfolgte der größte Anstieg in der Prävalenz bei Frauen zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr 10 Jahre später als bei Männern (Moebus et al. 2007). Die Zunahme des Metabolischen Syndroms und seiner Risikofaktoren lässt sich durch den Anstieg der abdominellen Adipositas erklären, die nach verschiedenen Querschnittsstudien anscheinend mehr Frauen als Männer betrifft (Max Rubner-Institut (2008) Nationale Verzehrsstudie II - Ergebnisbericht Teil 1; Balkau et al. 2007; Li et al. 2007).

**Abbildung 52.**

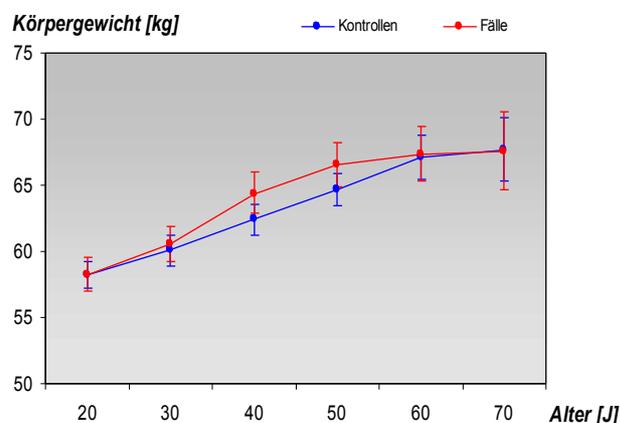
Abdominelle Adipositas (Taille  $\geq 88$  cm) bei Männern und Frauen in Abhängigkeit vom Alter (Max Rubner-Institut (2008) Nationale Verzehrsstudie II - Ergebnisbericht Teil 1).



In der CORA-Studie waren die Risikofaktoren und das Metabolische Syndrom ebenfalls vom Alter abhängig, mit zunehmendem Alter war eine steigende Prävalenz zu beobachten. Die Differenzen zwischen Fällen und Kontrollen lassen sich auf die unterschiedliche Gewichtsentwicklung zurückführen. In einer früheren Arbeit wurde die Gewichtsentwicklung innerhalb der CORA-Studie retrospektiv analysiert, und es konnte gezeigt werden, dass Frauen mit einer KHK früher im Leben an Gewicht zu-

nahmen als die Kontrollen. Besonders prägnant war dies in der Periode zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Die Fälle erreichten ca. 10 Jahre früher ihr höchstes Körpergewicht als die Kontrollen (Zyriax 2002).

**Abbildung 53.**  
Retrospektiv erhobene Gewichtsentwicklung von Fällen und Kontrollen (Zyriax 2002).



Das erklärt, warum die Prävalenz des Metabolischen Syndroms und seiner Risikofaktoren in der Fallgruppe kaum altersabhängig zunimmt. Ein Großteil der <50-Jährigen ist nämlich schon von verschiedenen Risikofaktoren und dem Metabolischen Syndrom betroffen, so dass ein signifikanter Trend im Vergleich mit den anderen Altersgruppen ausbleibt. In der Kontrollgruppe zeichnet sich die altersabhängige Gewichtszunahme kontinuierlicher und längerfristiger ab und zeigt deshalb eine altersabhängige Prävalenz des Metabolischen Syndroms und seiner Risikofaktoren. Die Dyslipidämie als Risikofaktor war in Korrelationsanalysen selbst für das Gesamtkollektiv nicht signifikant vom Alter abhängig, auch wenn man einen direkten Einfluss durch die Zunahme der zentralen Adipositas erwartet hätte. Möglicherweise attenuieren altersabhängige Lebensstil- oder Ernährungsmuster die Zusammenhänge zwischen dem Lipidprofil und dem Alter.

Die Auswertungen zeigen weiterhin, dass der Grundstein für das Metabolische Syndrom schon in frühen Jahren gelegt wird. Ein kontinuierlich höheres Körpergewicht über Jahre sowie eine starke Gewichtszunahme prädestinieren Frauen der Fall- und Kontrollgruppe zur Ausprägung eines Metabolischen Syndroms. Die Ergebnisse belegen, dass eine Gewichtszunahme in der Vergangenheit von Patienten das kardiovaskuläre Risiko erhöht, und gehen konform mit Ergebnissen der Literatur. So war in der Nurses'-Health-Studie eine Gewichtszunahme von 8-11 kg ab einem Lebensalter von 18 Jahren mit einem 50 % höheren KHK-Risiko und 3 fach höherem Diabetes-Ri-

siko verbunden gegenüber Frauen, deren Gewicht unverändert blieb (Colditz et al. 1995; Willett et al. 1995). Neuere Auswertungen bestätigen diesen Zusammenhang bei Frauen und zeigen ein 30 % höheres KHK-Risiko für eine moderate Gewichtszunahme von 4-10 kg während des mittleren Alters (Li et al. 2006).

### **Zusammenfassung**

*Die CORA-Studie zeigt, dass eine frühzeitige Gewichtszunahme entscheidend an der Entstehung koronarer Risikofaktoren und des Metabolischen Syndroms beteiligt ist. Darüber hinaus steigt die Wahrscheinlichkeit, ein Metabolisches Syndrom zu entwickeln, je älter man wird, bedingt durch eine kontinuierliche Gewichtszunahme im Leben.*

### **5.4 Limitationen der Studie**

Die CORA-Studie ist eine populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie, die sich mit der Thematik der KHK bei Frauen auseinandersetzt. Das Studienkollektiv ist aufgrund des Studiendesigns nur bevölkerungsrepräsentativ für die akute koronare Herzkrankheit, weniger für das Metabolische Syndrom, da es sich aus vorwiegend älteren, postmenopausalen Frauen zusammensetzt. Es können keine Aussagen zu Männern, Jugendlichen oder auch prämenopausalen Frauen getroffen werden. Darüber hinaus kann die Studie auch nur begrenzt Informationen zu kausalen Zusammenhängen liefern, weil es sich um eine Fall-Kontroll-Studie handelt und nicht um eine Interventionsstudie. Im Gegensatz zu den anthropometrischen und labormedizinischen Daten unterliegen die retrospektiv erhobenen Informationen zum Ernährungsverhalten und Lebensstil trotz etablierter Methoden einer größeren Ungenauigkeit. Hinzu kommt, dass nicht von jedem Studienteilnehmer alle benötigten Daten vorlagen, was zu Einschränkungen in der Auswertung führte. In der Studie wurden auch nur die Ernährungs- und Lebensstilfaktoren des letzten Jahres abgefragt; da die Atherosklerose aber eine chronische Erkrankung ist, die sich über Jahre erstreckt, müssten auch weit zurückliegende Lebens- und Ernährungsgewohnheiten mit in Betracht gezogen werden. Auch eine Fall-Kontroll-Studie kann keine scharfe Trennung zwischen Betroffenen und Nicht-Betroffenen liefern, da nicht auszuschließen ist, dass selbst unter den Kontrollen schon einige Frauen Ansätze einer Koronaratherosklerose entwickelt haben und somit eigentlich die Eigenschaften der Fallgruppe widerspiegeln.

### 6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Das Metabolische Syndrom ist ein Krankheitsbild, das in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung erlangt hat. Mit einem 2-fach höheren KHK-Risiko und einem 5-fach erhöhten Diabetes-Risiko kommt dem Metabolischen Syndrom eine besondere Bedeutung in der Primärprävention zu. Aus diesem Grund war das Ziel der Arbeit, das Metabolische Syndrom und die zentrale Adipositas zu betrachten. Die CORA-Studie liefert hierfür ein Studienkollektiv, das die Möglichkeit bietet, anthropometrische als auch labormedizinische Daten in Verbindung mit Lebensstil- und Ernährungsmustern hinsichtlich des koronaren Risikos zu analysieren.

Die Auswertungen zeigen, dass nicht die Adipositas per se, sondern speziell die abdominelle Adipositas für das koronare Risiko verantwortlich ist (BMI  $p=0,363$ ; Taille  $p<0,0001$ ; WHR  $p<0,0001$ ). Während die anthropometrischen Parameter BMI, Taillenumfang und WHR annähernd gleichwertig das Diabetes-Risiko vorhersagen (Abbildung 26: AUC 0,735; 0,782; 0,737), diskriminieren sie unterschiedlich stark das KHK-Risiko (Abbildung 13: AUC 0,526; 0,645; 0,732). Der BMI ist nicht aussagekräftig ( $p=0,363$ ) und kann sogar irreführend sein, denn normalgewichtige Frauen sind bei Vorliegen einer zentralen Adipositas dennoch KHK gefährdet (Abbildung 49:  $p=0,009$ ; Abbildung 30:  $p=0,003$ ). Taillenumfang und WHR unterscheiden sich wiederum in ihrer Aussagekraft. Während der Taillenumfang die klassischen Risikofaktoren des Metabolischen Syndroms widerspiegelt und nicht unabhängig davon wirkt ( $p=0,748$ ), reflektiert eine erhöhte WHR koronares Risiko auch unabhängig und über die kardiovaskulären Risikofaktoren hinaus. Die Studienergebnisse hinterfragen ebenfalls den Stellenwert des LDL-Spiegels als primären Risikomarker bei koronargefährdeten Personen. Frauen mit Metabolischem Syndrom kennzeichnet eine Dyslipidämie, die vorrangig den HDL-Spiegel und die Triglyceride betrifft und sich im Routinelabor durch nicht darstellbare small-dense-LDL-Partikel auszeichnet. In der Studie ist daher der LDL-Cholesterinspiegel nicht signifikant höher für Frauen mit einer KHK oder einem Metabolischen Syndrom gegenüber gleichaltrigen gesunden Frauen ( $p=0,720$ ;  $p=0,541$ ).

## 6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

---

Die Ergebnisse der CORA-Studie sind mit der Annahme vereinbar, dass die Entstehung des Metabolischen Syndroms vorwiegend auf einen Mangel an körperlicher Bewegung ( $p=0,004$ ) und auf ungesunde Ernährungsmuster ( $p<0,0001^5$ ;  $p=0,007^6$ ) zurückzuführen ist. Dieser Zusammenhang wird nur zum Teil durch die Ergebnisse erkennbar, weil sich die Entwicklung des Metabolischen Syndroms schon zu einem frühen Zeitpunkt im Leben der Studienteilnehmer vollzieht. Ein höheres Körpergewicht ab dem 30. Lebensjahr ist ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms (Abbildung 43:  $p<0,0001$ ).

Nach den Ergebnissen der CORA-Studie ist die Herabsetzung des Taillenumfangs als Marker für die abdominelle Adipositas von 88 cm auf 80 cm für ein älteres Patientenkollektiv weniger geeignet. Das bessere Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität zur Diagnostik von KHK-Ereignissen und einer Insulinresistenz bietet ein Grenzwert von 88 cm (Abbildung 29). Ebenso ändert sich die Prävalenz der Risikofaktoren, die durch eine zentrale Adipositas von 80 cm als diagnostisches Kriterium erfasst werden, innerhalb der Fallgruppe nicht (Abbildung 32:  $p>0,05$ ). Im Gegensatz dazu sinkt die Prävalenz an Risikofaktoren, die innerhalb der Kontrollgruppe durch einen Taillenumfang von 80 cm als diagnostisches Kriterium erfasst werden (Abbildung 32). Aus diesem Grund scheint für ein älteres Kollektiv die Definition eines Metabolischen Syndroms mit einem Grenzwert von 88 cm nach der AHA/NHLBI für die abdominelle Adipositas geeigneter zu sein, als ein niedrigerer Grenzwert von 80 cm, wie von der IDF gefordert. Die Ergebnisse der CORA-Studie stützen jedoch den Vorschlag der IDF, die abdominelle Adipositas als zentrales Kriterium in der Definition anzusehen, weil 25 % aller normalgewichtigen ( $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ) Frauen ein Metabolisches Syndrom hatten und davon wiederum 75 % bereits eine KHK aufzeigten (Abbildung 30). Darüber hinaus hatten im gesamten Kollektiv nur weniger als 20 % der Frauen eine zentrale Adipositas (Taille  $\geq 80 \text{ cm}$ ), ohne die Diagnose des Metabolischen Syndroms zu erfüllen (Abbildung 34).

Ein wesentlicher Punkt ist, dass das Metabolische Syndrom kein von seinen Kriterien unabhängiger Risikofaktor zu sein scheint ( $p=0,665$ ), aber neben anderen Faktoren wie Ernährungs- und Lebensstilmustern ( $p<0,0001$ ). Dabei entspricht das mit dem Metabolischen Syndrom assoziierte KHK-Risiko in der Studie in etwa dem koronaren

---

5 Frauen mit Metabolischem Syndrom konsumieren mehr Fleisch und Wurst

6 Frauen mit Metabolischem Syndrom konsumieren weniger Obst und Gemüse

## **6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung**

---

Risiko von Rauchern (Abbildung 40: OR 4,1). Dies ist insofern von Bedeutung, da nach Einstellen der Rauchgewohnheiten gewöhnlich eine Gewichtszunahme zu verzeichnen ist und das KHK-Risiko durch Rauchen erst über einen längeren Zeitraum rückläufig ist. Die Studienergebnisse unterstreichen den Sinn der Diagnose des Metabolischen Syndroms, weil kardiovaskuläre Risikofaktoren häufig im Cluster auftreten (Abbildung 33) und in ihrer Akkumulation wahrscheinlich exponentiell das Risiko erhöhen (Abbildung 35). Ca. 80% aller Studienteilnehmerinnen, die einen positiven Risikofaktor für das Metabolische Syndrom aufzeigten, waren auch von der Diagnose betroffen (Abbildung 34).

Aufgrund der Limitationen der Studie ist nicht auszuschließen, dass das Metabolische Syndrom ein größeres Risiko verkörpert als die Summe seiner Einzelfaktoren. Schon allein der höhere CRP-Spiegel bei den Frauen mit einem Metabolischen Syndrom innerhalb der Studie befürwortet diesen Standpunkt (Abbildung 37). Die Annahme, dass das kardiovaskuläre Risiko des Metabolischen Syndroms nur durch den Einschluss von Diabetikern in die Definition vermittelt wird, konnte durch die Ergebnisse der CORA-Studie widerlegt werden.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ADA	American Diabetes Association
AHA	American Heart Association
ANOVA	Analysis of Variance
ARIC	Atherosclerosis Risk In Communities
AUC	Area under the Curve
BIA	Bioelektrische Impedanz Analyse
BMI	Body Mass Index
KI	Konfidenzintervall
CORA	Coronary Risk Factors for Atherosclerosis in Women Study
CRP	C-reaktives Protein
DELIGHT	Delay of impaired Glucose Tolerance by a healthy Lifestyle Trial
DETECT	Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment
DIfE	Deutsches Institut für Ernährungsforschung
DIG	Diabetes in Germany
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
EU	Europäische Union
GEMCAS	German Metabolic and CArdiovascular Risk Project
HDL	High Density Lipoprotein
IASO	International Association for the Study of Obesity
IDEA	International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity
IDF	International Diabetes Federation
IFG	Impaired Fasting Glucose
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
IRAS	Insulin Resistance Atherosclerosis
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
MONICA	Multinational Monitoring of trends and determinants in Cardiovas- cular disease
n.s.	nicht signifikant
NASH	Nicht Alkoholische Steatohepatitis

NCEP	National Cholesterol Education Program
NCEP-ATP-III	National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel-III
NEFA	non esterified fatty acids
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHBPEP	National High Blood Pressure Education Program
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OR	Odds Ratio
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor 1
PROCAM	Prospektive Cardiovasculäre Studie Münster
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Relatives Risiko
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor $\alpha$
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WHO	World Health Organisation
WHR	Waist to Hip Ratio

## 8. Literaturverzeichnis

- 1 Alderman MH (2000) Salt, blood pressure, and human health. *Hypertension*. 36(5):890-3.
- 2 Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM (2003) NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 52(5):1210-4.
- 3 Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H (2004) The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 164(13):1422-6.
- 4 Arita Y, Kihara S, Ouchi N (1999) Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 257(1):79-83.
- 5 Arita Y, Kihara S, Ouchi N (2002) Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 105(24):2893-8.
- 6 Arner P, Lithell H, Wahrenberg H, Bronnegard M (1991) Expression of lipoprotein lipase in different human subcutaneous adipose tissue regions. *J Lipid Res*. 32(3):423-9.
- 7 Arroll B, Beaglehole R (1992) Does physical activity lower blood pressure: a critical review of the clinical trials. *J Clin Epidemiol*. 45(5):439-47.
- 8 Arsenault BJ, Lemieux I, Despres JP, Wareham NJ, Luben R, Kastelein JJ, Khaw KT, Boekholdt SM (2007) Cholesterol levels in small LDL particles predict the risk of coronary heart disease in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur Heart J*. 28(22):2770-7.
- 9 Ashton WD, Nanchahal K, Wood DA (2001) Body mass index and metabolic risk factors for coronary heart disease in women. *Eur Heart J*. 22(1):46-55.
- 10 Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willett D, Grundy SM (2007) Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *Am J Cardiol*. 99(4):541-8.
- 11 Assmann G, Schulte H, Seedorf U (2008) Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome: results from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Int J Obes (Lond)*. 32(Suppl 2):11-6.
- 12 Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Didangelos TP, Ganotakis ES, Symeonidis AN, Daskalopoulou SS, Kakafika AI, Elisaf M (2004) Prevalence of atherosclerotic vascular disease among subjects with the metabolic syndrome with or without diabetes mellitus: the METS-GREECE Multicentre Study. *Curr Med Res Opin*. 20(11):1691-1701.

- 13 Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf MS, Liberopoulos EN, Goudevenos IA, Karagiannis A (2007) Prevalence of vascular disease in metabolic syndrome using three proposed definitions. *Int J Cardiol.* 117(2):204-10.
- 14 Balkau B, Deanfield JE, Despres JP (2007) International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation.* 116(17):1942-51.
- 15 Barbagallo CM, Rizzo M, Cefalu AB, Noto D, Scimeca A, Castello A, Sarullo F, Notarbartolo A, Averna MR (2002) Changes in plasma lipids and low-density lipoprotein peak particle size during and after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 89(4):460-2.
- 16 Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC (2007) HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 357(13):1301-10.
- 17 Bays HE, Chapman RH, Grandy S (2007) The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. *Int J Clin Pract.* 61(5):737-47.
- 18 Bender R, Lange S, Lange S (2001) Logistische Regression. *Dtsch Med Wochenschr.* 127(14):T11-T13.
- 19 Bender R, Lange S, Ziegler A (2007a) Varianzanalyse. *Dtsch Med Wochenschr.* 132(22):e57-e60.
- 20 Bender R, Lange S, Ziegler A (2007b) Multiples Testen. *Dtsch Med Wochenschr.* 132(12):e26-e29.
- 21 Berg AH, Scherer PE (2005) Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 96(9):939-49.
- 22 Berglund L, Ramakrishnan R (2004) Lipoprotein(a): an elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 24(12):2219-26.
- 23 Bertrais S, Beyeme-Ondoua JP, Czernichow S, Galan P, Hercberg S, Oppert JM (2005) Sedentary behaviors, physical activity, and metabolic syndrome in middle-aged French subjects. *Obes Res.* 13(5):936-44.
- 24 Blüher M, Stumvoll M (2006) Das metabolische Syndrom - Mythen, Mechanismen, Management. *Dtsch Med Wochenschr.* 131:1167-1172.
- 25 Boeing H, Wahrendorf J, Becker N (1999) EPIC-Germany - A source for studies into diet and risk of chronic diseases. European Investigation into Cancer and Nutrition. *Ann Nutr Metab.* 43(4):195-204.
- 26 Borkan GA, Hulth DE, Gerzof SG, Robbins AH, Silbert CK (1983) Age changes in body composition revealed by computed tomography. *J Gerontol.* 38(6):673-7.
- 27 Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PW, Jenner JL, Ordovas JM, Schaefer EJ, Castelli WP (1994) A prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 90(4):1688-95.

- 28 Bowman TS, Gaziano JM, Buring JE, Sesso HD (2007) A prospective study of cigarette smoking and risk of incident hypertension in women. *J Am Coll Cardiol.* 50(21):2085-92.
- 29 Burke JP, Williams K, Gaskill SP, Hazuda HP, Haffner SM, Stern MP (1999) Rapid rise in the incidence of type 2 diabetes from 1987 to 1996: results from the San Antonio Heart Study. *Arch Intern Med.* 159(13):1450-6.
- 30 Butler WJ, Ostrander LD, Carman WJ, Lamphiear DE (1985) Mortality from coronary heart disease in the Tecumseh study. Long-term effect of diabetes mellitus, glucose tolerance and other risk factors. *Am J Epidemiol.* 121(4):541-7.
- 31 Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW (1999) Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 341(15):1097-105.
- 32 Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL (2004) Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes.* 53(8):2087-94.
- 33 Carr MC, Brunzell JD (2004) Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(6):2601-7.
- 34 Cesari M, Penninx BW, Newman AB (2003) Inflammatory markers and cardiovascular disease (The Health, Aging and Body Composition [Health ABC] Study). *Am J Cardiol.* 92(5):522-8.
- 35 Chen HJ, Pan WH (2007) Probable blind spot in the International Diabetes Federation definition of metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring).* 15(5):1096-100.
- 36 Cheng TO (2007) Prevalence of metabolic syndrome is still underestimated in the Chinese population. *Int J Cardiol.* 116(2):257-8.
- 37 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR (2003) The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 289(19):2560-72.
- 38 Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM (2003) Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia.* 46(4):459-69.
- 39 Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE (1995) Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med.* 122(7):481-6.
- 40 Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K (2000) Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction.* 95(10):1505-23.
- 41 Cote M, Mauriege P, Bergeron J, Almeras N, Tremblay A, Lemieux I, Despres JP (2005) Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 90(3):1434-9.

- 42 Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE (1998) Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clin Chem.* 44(11):2301-6.
- 43 Danesh J, Collins R, Peto R (2000) Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation.* 102(10):1082-5.
- 44 Dattilo AM, Kris-Etherton PM (1992) Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 56(2):320-8.
- 45 Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J (2006) Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr.* 136(10):2588-93.
- 46 de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS (2007) Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 28(7):850-6.
- 47 DeFronzo RA, Ferrannini E (1991) Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 14(3):173-94.
- 48 Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ (2005) Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation.* 112(5):666-73.
- 49 Despres JP, Lemieux I, Prud'homme D (2001) Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ.* 322(7288):716-20.
- 50 Despres JP (2006) Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med.* 38(1):52-63.
- 51 Despres JP, Lemieux I (2006) Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 444(7121):881-7.
- 52 Deutsche Adipositas-Gesellschaft (2007) Evidenzbasierte Leitlinie: Prävention und Therapie der Adipositas [Online im Internet.] URL: <http://www.adipositas-gesellschaft.de/daten/Adipositas-Leitlinie-2007.pdf> [Stand: 10.11.08, 15:00].
- 53 Diez Roux AV, Merkin SS, Arnett D (2001) Neighborhood of residence and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 345(2):99-106.
- 54 Dobbelsteyn CJ, Joffres MR, MacLean DR, Flowerdew G (2001) A comparative evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as indicators of cardiovascular risk factors. The Canadian Heart Health Surveys. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 25(5):652-61.
- 55 Eckel RH (1997) Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation.* 96(9):3248-50.
- 56 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ (2005) The metabolic syndrome. *Lancet.* 365(9468):1415-28.

- 57 Esmailzadeh A, Mirmiran P, Moeini SH, Azizi F (2006a) Larger hip circumference independently contributed to reduced metabolic risks in Tehranian adult women. *Int J Cardiol.* 108(3):338-45.
- 58 Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC (2006b) Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 84(6):1489-97.
- 59 Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azizi F (2006c) Comparative evaluation of anthropometric measures to predict cardiovascular risk factors in Tehranian adult women. *Public Health Nutr.* 9(1):61-9.
- 60 Fan AZ, Russell M, Naimi T, Li Y, Liao Y, Jiles R, Mokdad AH (2008) Patterns of Alcohol Consumption and the Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 93(10):3833-8.
- 61 Fasshauer M, Klein J, Blüher M, Paschke R (2004) Adipokine: Mögliches Bindeglied zwischen Insulinresistenz und Adipositas. *Dtsch Arztebl.* 51-52:A3491-A3495.
- 62 Fischer S, Julius U, Bergmann S, Hohensee H, Bornstein SR, Strasser RH (2007) Severe progression of coronary heart disease in a patient with elevated lipoprotein (a) level in spite of optimal LDL-C decrease. *Herz.* 32(7):578-82.
- 63 Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smith R, Eckfeldt JH (1997) A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care.* 20(6):935-42.
- 64 Folsom AR, Stevens J, Schreiner PJ, McGovern PG (1998) Body mass index, waist/hip ratio, and coronary heart disease incidence in African Americans and whites. *Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Am J Epidemiol.* 148(12):1187-94.
- 65 Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, Sellers TA, Lazovich D, Prineas RJ (2000) Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med.* 160(14):2117-28.
- 66 Ford ES (2004) The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis.* 173(2):309-14.
- 67 Ford ES (2005a) Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care.* 28(11):2745-9.
- 68 Ford ES (2005b) Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care.* 28(7):1769-78.
- 69 Ford ES, Kohl HW, Mokdad AH, Ajani UA (2005) Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Obes Res.* 13(3):608-14.

- 70 Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U (2007) Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 116(1):39-48.
- 71 Frystyk J, Berne C, Berglund L, Jensevik K, Flyvbjerg A, Zethelius B (2007) Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 92(2):571-6.
- 72 Futterman LG, Lemberg L (2001) Lp(a) lipoprotein - an independent risk factor for coronary heart disease after menopause. *Am J Crit Care*. 10(1):63-7.
- 73 Galassi A, Reynolds K, He J (2006) Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 119(10):812-9.
- 74 Gale EA (2005) The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia*. 48(9):1679-83.
- 75 Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y (2000) Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 72(3):694-701.
- 76 Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM (2007) Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 49(4):403-14.
- 77 Gao X, Nelson ME, Tucker KL (2007) Television viewing is associated with prevalence of metabolic syndrome in Hispanic elders. *Diabetes Care*. 30(3):694-700.
- 78 Genuth S, Alberti KG, Bennett P (2003) Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 26(11):3160-7.
- 79 Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Bee-re PA, Gotto AM, Clearfield M (2004) The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol*. 93(2):136-41.
- 80 Golden SH, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Szklo M, Brancati F (2002) Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 51(10):3069-76.
- 81 Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E (1996) Sex differences in measures of body fat and body distribution in the elderly. *Am J Epidemiol*. 143(9):898-906.
- 82 Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR, Bangdiwala S, Tyroler HA (1989) High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 79(1):8-15.
- 83 Graham I (2007) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. *Atherosclerosis*. 194(1):1-45.

- 84 Greenberg H, Raymond SU, Leeder SR (2005) Cardiovascular disease and global health: threat and opportunity. *Health Aff (Millwood)*. Suppl Web Exclusives(5):31-41.
- 85 Greenland P (2005) Critical questions about the metabolic syndrome. *Circulation*. 112(24):3675-6.
- 86 Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C (2004a) Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 24(2):e13-8.
- 87 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Stone NJ (2004b) Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 110(2):227-39.
- 88 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR (2005) Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 112(17):2735-52.
- 89 Grundy SM (2006a) Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care*. 29(7):1689-96.
- 90 Grundy SM (2006b) Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol*. 47(6):1093-100.
- 91 Grundy SM (2006c) Does a diagnosis of metabolic syndrome have value in clinical practice? *Am J Clin Nutr*. 83(6):1248-51.
- 92 Haffner SM, Despres J-P, Balkau B (2006) Waist circumference and body mass index are both independently associated with cardiovascular disease: The International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA) survey. *J Am Coll Cardiol*. 47(4 suppl 358A):842-6.
- 93 Hamann A (2007) Die Bedeutung des metabolischen Syndroms im klinischen Alltag. Muss die Diagnose "metabolisches Syndrom" im Arztbrief stehen? *kliniker*. 36:383-388.
- 94 Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME (1995) Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ*. 311(7017):1401-5.
- 95 Han TS, McNeill G, Seidell JC, Lean ME (1997) Predicting intra-abdominal fatness from anthropometric measures: the influence of stature. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 21(7):587-93.
- 96 Han TS, Williams K, Sattar N, Hunt KJ, Lean ME, Haffner SM (2002a) Analysis of obesity and hyperinsulinemia in the development of metabolic syndrome: San Antonio Heart Study. *Obes Res*. 10(9):923-31.
- 97 Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM (2002b) Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*. 25(11):2016-21.

- 98 Hanak V, Munoz J, Teague J, Stanley A, Bittner V (2004) Accuracy of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio for prediction of the low-density lipoprotein phenotype. *B. Am J Cardiol.* 94(2):219-22.
- 99 Hanefeld M, Leonhardt W (1981) Das Metabolische Syndrom. *Dt. Gesundh.-Wesen.* 36:545-51.
- 100 Hanefeld M (2006) Metabolisches Syndrom - Quo vadis et cui bono? The metabolic syndrome: future perspectives and resulting benefits. *Dtsch Med Wochenschr.* 131:236-239.
- 101 Hanefeld M, Schaper F (2008) Definition(en) des metabolischen Syndroms. *Der Diabetologe.* 3:173-181.
- 102 Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, Festa A, D'Agostino RB, Wagenknecht LE, Haffner SM (2005) Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation.* 112(24):3713-21.
- 103 Haskell WL, Lee IM, Pate RR (2007) Physical Activity and Public Health. Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 116(9):1081-93.
- 104 Hauner H (2006) Kosten und Anzahl der Typ-2-Diabetes-Fälle in Deutschland. *Der Diabetologe. Suppl* 1:38-43.
- 105 Hill JO, Sidney S, Lewis CE, Tolan K, Scherzinger AL, Stamm ER (1999) Racial differences in amounts of visceral adipose tissue in young adults: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am J Clin Nutr.* 69(3):381-7.
- 106 Ho SC, Chen YM, Woo JL, Leung SS, Lam TH, Janus ED (2001) Association between simple anthropometric indices and cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 25(11):1689-97.
- 107 Hoang KC, Ghandehari H, Lopez VA, Barboza MG, Wong ND (2008) Global coronary heart disease risk assessment of individuals with the metabolic syndrome in the U.S. *Diabetes Care.* 31(7):1405-9.
- 108 Hochberg Y, Tamhane AC (1987) Multiple comparison procedures, 1. Aufl, John Wiley & Sons Inc.
- 109 Hokanson JE, Austin MA (1996) Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 3(2):213-9.
- 110 Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, Mertens A, Rubin SM, Butler J, Goodpaster B, Harris TB (2004) The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well-functioning elderly people in the health, aging, and body composition cohort. *Diabetes.* 53(4):1068-73.
- 111 Hotta K, Funahashi T, Arita Y (2000) Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20(6):1595-9.

- 112 Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Willett WC (1997) Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 337(21):1491-9.
- 113 Hu FB (2003) Overweight and obesity in women: health risks and consequences. *J Womens Health (Larchmt).* 12(2):163-72.
- 114 Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE (2003) Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA.* 289(14):1785-91.
- 115 Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K (2004) Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 164(10):1066-76.
- 116 Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP (2004) National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation.* 110(10):1251-7.
- 117 Huxley R, Barzi F, Woodward M (2006) Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 332(7533):73-8.
- 118 Im JA, Kim SH, Lee JW, Shim JY, Lee HR, Lee DC (2006) Association between hypoadiponectinemia and cardiovascular risk factors in nonobese healthy adults. *Metabolism.* 55(11):1546-50.
- 119 Inchiostro S, Fadini GP, Vigili de Kreutzenberg S (2007) Letters to the Editor: Is the Metabolic Syndrome a Cardiovascular Risk Factor beyond its specific Components? *J Am Coll Cardiol.* 49.
- 120 Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH (2007) Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA.* 298(7):776-85.
- 121 International Diabetes Federation (2005) The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Part 1. Worldwide definition for use in clinical practice. [Online im Internet.] URL: [http://www.idf.org/webdata/docs/MetS\\_def\\_update2006.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf) [Stand: 10.10.08, 16:00].
- 122 International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease: Cardiovascular Risk Factors in Women. [Online im Internet.] URL: <http://www.assmann-stiftung.de/en/procam/scientific-background/> [Stand: 10.11.08, 11:00].
- 123 International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease: Design and principal results. [Online im Internet.] URL: <http://www.assmann-stiftung.de/en/procam/scientific-background/> [Stand: 10.11.08, 11:00].
- 124 International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease: Lipoprotein(a) and risk of cardiovascular disease. [Online im Internet.] URL: <http://www.assmann-stiftung.de/en/procam/scientific-background/> [Stand: 10.11.08, 11:00].

- 125 Iqbal R, Anand S, Ounpuu S (2008) Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: results of the INTERHEART study. *Circulation*. 118(19):1929-37.
- 126 Iribarren C, Go AS, Husson G, Sidney S, Fair JM, Quertermous T, Hlatky MA, Fortmann SP (2006) Metabolic syndrome and early-onset coronary artery disease: is the whole greater than its parts? *J Am Coll Cardiol*. 48(9):1800-7.
- 127 Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L (2001) Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 24(4):683-9.
- 128 Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K (2004) Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 43(6):1318-23.
- 129 Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R (2004) Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr*. 79(3):379-84.
- 130 Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M (2004) Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care*. 27(12):2898-904.
- 131 Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M (2005) The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 48(9):1684-99.
- 132 Kahn R (2006) The Metabolic Syndrome (Emperor) Wears No Clothes. *Diabetes Care*. 29(7):1693-96.
- 133 Kahn R (2007) Metabolic syndrome: is it a syndrome? Does it matter? *Circulation*. 115(13):1806-10; discussion 1811.
- 134 Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E (2002) Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 162(15):1737-45.
- 135 Kanaya AM, Wassel Fyr C, Vittinghoff E (2006) Serum adiponectin and coronary heart disease risk in older Black and White Americans. *J Clin Endocrinol Metab*. 91(12):5044-50.
- 136 Kannel WB, McGee DL (1979) Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 59(1):8-13.
- 137 Kaplan NM (1989) The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 149(7):1514-20.
- 138 Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, Keyes MJ, Schaefer EJ, Wilson PW, D'Agostino RB, Vasan RS, Robins SJ (2006) Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 113(1):20-9.
- 139 Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R, Church TS, Blair SN (2006) The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome: prospective analyses of mortality in men. *Diabetes Care*. 29(2):404-9.

- 140 Keil U (2005) Das weltweite WHO-MONICA-Projekt: Ergebnisse und Ausblick. *Gesundheitswesen*. 67:38-45.
- 141 Kelley GA, Kelley KS (2000) Progressive resistance exercise and resting blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 35(3):838-43.
- 142 Koehler C, Ott P, Benke I, Hanefeld M (2007) Comparison of the prevalence of the metabolic syndrome by WHO, AHA/NHLBI, and IDF definitions in a German population with type 2 diabetes: the Diabetes in Germany (DIG) Study. *Horm Metab Res*. 39(9):632-5.
- 143 Krems C, Bauch A, Götz A (2006) Methoden der Nationalen Verzehrsstudie II. *Ernährungs-Umschau*. 53(2):44-50.
- 144 Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S (2003) Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 23(1):85-9.
- 145 Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD (2004a) Bioelectrical impedance analysis - part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 23(5):1226-43.
- 146 Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD (2004b) Bioelectrical impedance analysis - part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 23(6):1430-53.
- 147 Kylin E (1923) Studien über das Hypertonie - Hyperglykämie - Hyperurikämie-syndrom. *Zentralbl Inn Med*. 44:105-27.
- 148 Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomi-lehto J, Salonen JT (2002) The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 288(21):2709-16.
- 149 Lamon-Fava S, Wilson PW, Schaefer EJ (1996) Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women. The Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 16(12):1509-15.
- 150 Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S (2005) Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 288(5):H2031-41.
- 151 Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, Langenberg C (2007) Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol*. 165(2):164-74.
- 152 Lawlor DA, Davey Smith G, Ebrahim S, Thompson C, Sattar N (2005) Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 90(10):5677-83.
- 153 Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S (2006) Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia*. 49(1):41-8.
- 154 Lean ME, Han TS, Morrison CE (1995) Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*. 311(6998):158-61.

- 155 Lee J, Ma S, Heng D, Tan CE, Chew SK, Hughes K, Tai ES (2007) Should central obesity be an optional or essential component of the metabolic syndrome? Ischemic heart disease risk in the Singapore Cardiovascular Cohort Study. *Diabetes Care*. 30(2):343-7.
- 156 Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B (2000) Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 23(7):962-8.
- 157 Lemieux I, Pascot A, Couillard C (2000) Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*. 102(2):179-84.
- 158 Lemieux S, Prud'homme D, Tremblay A, Bouchard C, Despres JP (1996) Anthropometric correlates to changes in visceral adipose tissue over 7 years in women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 20(7):618-24.
- 159 Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH (2007) Increasing trends in waist circumference and abdominal obesity among US adults. *Obesity (Silver Spring)*. 15(1):216-24.
- 160 Li TY, Rana JS, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rexrode KM, Hu FB (2006) Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation*. 113(4):499-506.
- 161 Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M (2006) Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations revision 2006. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 26(10):2186-91.
- 162 Lindsay RS, Resnick HE, Zhu J, Tun ML, Howard BV, Zhang Y, Yeh J, Best LG (2005) Adiponectin and coronary heart disease: the Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 25(3):e15-6.
- 163 Liu S, Manson JE, Lee IM, Cole SR, Hennekens CH, Willett WC, Buring JE (2000) Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study. *Am J Clin Nutr*. 72(4):922-8.
- 164 Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM (2003) The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care*. 26(11):3153-9.
- 165 Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, Gonzalez-Villalpando C, Williams K, Gabriel R, Stern MP, Haffner SM (2007) Which obesity index best explains prevalence differences in type 2 diabetes mellitus? *Obesity (Silver Spring)*. 15(5):1294-301.
- 166 Lüpsen DH (2005) Hinweise zu Varianzanalysen - Regionales Rechenzentrum Köln (RRZK). [Online im Internet.] URL: <http://www.uni-koeln.de/rrzk/kurse/unterlagen/spsskurs/HinweiseVarianzanalysen-a5.pdf> [Stand: 6.06.08; 14:00]. .
- 167 Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J (2008) Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation*. 117(6):754-61.

- 168 Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR (2004) Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 110(10):1245-50.
- 169 Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ (2002) Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 347(10):716-25.
- 170 Marques-Vidal P, Mazoyer E, Bongard V, Gourdy P, Ruidavets JB, Drouet L, Ferrieres J (2002) Prevalence of insulin resistance syndrome in southwestern France and its relationship with inflammatory and hemostatic markers. *Diabetes Care*. 25(8):1371-7.
- 171 Matsubara M, Namioka K, Katayose S (2003) Decreased plasma adiponectin concentrations in women with low-grade C-reactive protein elevation. *Eur J Endocrinol*. 148(6):657-62.
- 172 Max Rubner-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel (2008) Nationale Verzehrsstudie II - Ergebnisbericht Teil 1. [Online im Internet.] URL: [http://www.was-esse-ich.de/uploads/media/NVS\\_II\\_Abschlussbericht\\_Teil\\_1.pdf](http://www.was-esse-ich.de/uploads/media/NVS_II_Abschlussbericht_Teil_1.pdf) [Stand: 10.11.09, 23:02].
- 173 Max Rubner-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel (2008) Nationale Verzehrsstudie II - Ergebnisbericht Teil 2. [Online im Internet.] URL: [http://www.was-esse-ich.de/uploads/media/NVSII\\_Abschlussbericht\\_Teil\\_2.pdf](http://www.was-esse-ich.de/uploads/media/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf) [Stand: 10.11.09, 23:02].
- 174 McGee DL (2005) Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Ann Epidemiol*. 15(2):87-97.
- 175 McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, Simon J, Krauss RM (2005) Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol*. 96(3):399-404.
- 176 McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G (2005) The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*. 28(2):385-90.
- 177 Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB, Sr., Williams K, Haffner SM (2003) Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*. 52(8):2160-7.
- 178 Meisinger C, Doring A, Thorand B, Heier M, Lowel H (2006) Body fat distribution and risk of type 2 diabetes in the general population: are there differences between men and women? The MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Am J Clin Nutr*. 84(3):483-9.

- 179 Menke A, Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, He J (2007) Measures of adiposity and cardiovascular disease risk factors. *Obesity (Silver Spring)*. 15(3):785-95.
- 180 Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB (2003) Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 77(5):1146-55.
- 181 Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Folsom AR (2001) Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women. *Diabetes Care*. 24(9):1528-35.
- 182 Millen BE, Pencina MJ, Kimokoti RW, Zhu L, Meigs JB, Ordovas JM, D'Agostino RB (2006) Nutritional risk and the metabolic syndrome in women: opportunities for preventive intervention from the Framingham Nutrition Study. *Am J Clin Nutr*. 84(2):434-41.
- 183 Miller M (2003) Raising an isolated low HDL-C level: why, how, and when? *Cleve Clin J Med*. 70(6):553-60.
- 184 Misra A, Khurana L (2008) Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab*. 93(11 Suppl 1):S9-30.
- 185 Moebus S (2006) Assessing the prevalence of the Metabolic Syndrome according to NCEP ATP III in Germany: feasibility and quality aspects of a two step approach in 1550 randomly selected primary health care practices. *German Medical Science*. 4:Doc07.
- 186 Moebus S, Stang A (2007) Das metabolisches Syndrom - ein umstrittenes diagnostisches Konzept. *Herz*. 32(7):529-40.
- 187 Moebus S, Hanisch JU, Aidelsburger P, Bramlage P, Wasem J, Jockel KH (2007) Impact of 4 different definitions used for the assessment of the prevalence of the Metabolic Syndrome in primary healthcare: The German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardiovasc Diabetol*. 6:22.
- 188 Molarius A, Seidell J (1998) Selection of anthropometric indicators for classification of abdominal fatness - a critical review. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 22(8):719-27.
- 189 Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K (1999) Waist and hip circumferences, and waist-hip ratio in 19 populations of the WHO MONICA Project. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 23(2):116-25.
- 190 Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM (2007) Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation*. 116(19):2110-8.
- 191 Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ (2007) Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation*. 115(11):1481-501.

- 192 Mukamal KJ, Jadhav PP, D'Agostino RB (2001) Alcohol consumption and hemostatic factors: analysis of the Framingham Offspring cohort. *Circulation*. 104(12):1367-73.
- 193 Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D (2004) Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart*. 90(5):528-33.
- 194 Natarajan S, Liao Y, Cao G, Lipsitz SR, McGee DL (2003) Sex differences in risk for coronary heart disease mortality associated with diabetes and established coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 163(14):1735-40.
- 195 National Cancer Institute (2004) Factsheet - Obesity and Cancer: Questions and Answers. [Online im Internet.] URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/risk/obesity> [Stand: 10.11.09, 23:05].
- 196 National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2001) 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*. 258(19):2486-97.
- 197 National Institutes of Health (1998) Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults - The Evidence Report. *Obes Res*. 6(Suppl 2):51-209.
- 198 Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO, Bailey KR, Kottke TE, Abu-Lebdeh HS (1997) Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women. *Circulation*. 96(5):1390-7.
- 199 Nicklas BJ, Penninx BW, Ryan AS, Berman DM, Lynch NA, Dennis KE (2003) Visceral adipose tissue cutoffs associated with metabolic risk factors for coronary heart disease in women. *Diabetes Care*. 26(5):1413-20.
- 200 Nicklas BJ, Penninx BW, Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Kanaya AM, Pahor M, Jingzhong D, Harris TB (2004) Association of visceral adipose tissue with incident myocardial infarction in older men and women: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Epidemiol*. 160(8):741-9.
- 201 OECD (2007) OECD Factbook: Quality of Life - Health, Paris, 218-19.
- 202 Oh K, Hu FB, Manson JE (2005) Dietary Fat Intake and Risk of Coronary Heart Disease in Women: 20 Years of Follow-up of the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 161:672-679.
- 203 Onat A, Avci GS, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V (2004) Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 28(8):1018-25.
- 204 Ott P, Köhler C, Hanefeld M (2006) Grunddaten der „Diabetes in Deutschland“-Studie (DIG). *Der Diabetologe*. 2:44-48.

- 205 Ouchi N, Kihara S, Arita Y (1999) Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 100(25):2473-6.
- 206 Ouchi N, Kihara S, Arita Y (2001) Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 103(8):1057-63.
- 207 Ouchi N, Kihara S, Funahashi T (2003) Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 107(5):671-4.
- 208 Pai JK, Pischon T, Ma J (2004) Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*. 351(25):2599-610.
- 209 Pharmaceutical Executive (2009) The Pharm Exec 50: Holding Pattern. [Online im Internet.] URL: <http://pharmexec.findpharma.com/pharmexec/data/articlestandard/pharmexec/202009/597526/article.pdf> [Stand: 10.11.09, 23:38].
- 210 Pilote L, Dasgupta K, Guru V (2007) A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ*. 176(6):1-44.
- 211 Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB (2004) Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 291(14):1730-7.
- 212 Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW (1995) Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med*. 123(9):673-5.
- 213 Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U (2007) Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 116(11):1234-41.
- 214 Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ (1994) Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*. 73(7):460-8.
- 215 Prentice AM (2006) The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol*. 35(1):93-9.
- 216 Prospeschill M (2005) SPSS für Fortgeschrittene: Durchführung fortgeschrittener statistischer Analysen, 5. Aufl, RRZN-Handbuch, Universität Hannover.
- 217 Qiao Q (2006) Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia*. 49(12):2837-46.
- 218 Rankinen T, Kim SY, Perusse L, Despres JP, Bouchard C (1999) The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 23(8):801-9.

- 219 Reaven GM (1988) Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 37(12):1595-607.
- 220 Reaven GM (2005) The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem*. 51(6):931-8.
- 221 Reilly MP, Rader DJ (2003) The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation*. 108(13):1546-51.
- 222 Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE (1998) Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 280(21):1843-8.
- 223 Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N (2003) C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 107(3):391-7.
- 224 Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE (2005) Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA*. 294(3):326-33.
- 225 Rizzo M, Berneis K (2007) Small, dense low-density-lipoproteins and the metabolic syndrome *Diabetes Metab Res Rev*. 23:14-20.
- 226 Rothenbacher D, Brenner H, Marz W, Koenig W (2005) Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *Eur Heart J*. 26(16):1640-6.
- 227 Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW (2004) C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 110(4):380-5.
- 228 Ryden L, Standl E, Bartnik M (2007) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 28(1):88-136.
- 229 Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, Nagai M, Matsuzawa Y, Funahashi T (2004) Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*. 68(11):975-81.
- 230 Ryo M, Maeda K, Onda T (2005) A new simple method for the measurement of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance. *Diabetes Care*. 28(2):451-3.
- 231 Sachs L (2003) *Angewandte Statistik. Anwendung statistischer Methoden*, 11. Aufl, Springer Verlag.
- 232 Sacks FM (2002) The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert group recommendations. *Am J Cardiol*. 90(2):139-43.

- 233 Salas-Salvado J, Granada M, Bullo M, Corominas A, Casas P, Foz M (2007) Plasma adiponectin distribution in a Mediterranean population and its association with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *Metabolism*. 56(11):1486-92.
- 234 Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC (2001) Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr*. 73(6):1019-26.
- 235 Sandhofer A, Iglseider B, Paulweber B, Ebenbichler CF, Patsch JR (2007) Comparison of different definitions of the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*. 37(2):109-16.
- 236 Sattar N, Gaw A, Scherbakova O (2003) Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 108(4):414-9.
- 237 Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, Danesh J, Whincup PH (2006) Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation*. 114(7):623-9.
- 238 Schienkiewitz A, Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H (2006) Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr*. 84(2):427-33.
- 239 Schneider HJ, Glaesmer H, Klotsche J (2007) Accuracy of anthropometric indicators of obesity to predict cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 92(2):589-94.
- 240 Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, Lakatta EG (2004) Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 43(8):1388-95.
- 241 Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, Lakatta EG (2005) The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care*. 28(4):882-7.
- 242 See R, Abdullah M, McGuire K (2007) The Association of Differing Measures of Overweight and Obesity With Prevalent Atherosclerosis: The Dallas Heart Study *J Am Coll Cardiol*. 50:752-59.
- 243 Seidell JC, Perusse L, Despres JP, Bouchard C (2001) Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr*. 74(3):315-21.
- 244 Seman LJ, DeLuca C, Jenner JL, Cupples LA, McNamara JR, Wilson PW, Castelli WP, Ordovas JM, Schaefer EJ (1999) Lipoprotein(a)-cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem*. 45(7):1039-46.
- 245 Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, Cannuscio C, Curhan G, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, Ma J (2005a) Lipoprotein (a) and coronary heart disease among women: beyond a cholesterol carrier? *Eur Heart J*. 26(16):1633-9.

- 246 Shai I, Schulze MB, Manson JE, Rexrode KM, Stampfer MJ, Mantzoros C, Hu FB (2005b) A prospective study of soluble tumor necrosis factor-alpha receptor II (sTNF-RII) and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 28(6):1376-82.
- 247 Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, Patsch W (2001) Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 104(10):1108-13.
- 248 Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ (2007) High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA*. 298(7):786-98.
- 249 Skilton MR, Moulin P, Serusclat A, Nony P, Bonnet F (2007) A comparison of the NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia or at risk of CVD: evidence for sex-specific differences. *Atherosclerosis*. 190(2):416-22.
- 250 Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Kinney GL, Dabelea D, Ehrlich J, Eckel RH, Ogden L, Rewers M (2004) Measurement of abdominal fat by CT compared to waist circumference and BMI in explaining the presence of coronary calcium. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 28(12):1594-9.
- 251 Snijder MB, Dekker JM, Visser M (2003) Associations of hip and thigh circumferences independent of waist circumference with the incidence of type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr*. 77(5):1192-7.
- 252 Snijder MB, Zimmet PZ, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Shaw JE (2004a) Independent and opposite associations of waist and hip circumferences with diabetes, hypertension and dyslipidemia: the AusDiab Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 28(3):402-9.
- 253 Snijder MB, Zimmet PZ, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Shaw JE (2004b) Independent association of hip circumference with metabolic profile in different ethnic groups. *Obes Res*. 12(9):1370-4.
- 254 Sone H, Tanaka S, Ishibashi S (2006) The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions: additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 29(1):145-7.
- 255 Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S (2004) A prospective study of red meat consumption and type 2 diabetes in middle-aged and elderly women: the women's health study. *Diabetes Care*. 27(9):2108-15.
- 256 Spiegel Online (2007) Fettleibigkeit in Europa. Deutsche haben in der Moppel-Liga den Bauch vorn. [Online im Internet.] URL: <http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/0,1518,478167,00.html> [Stand: 8.08.07, 14:00].

- 257 Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF (2003) Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 361(9353):226-8.
- 258 Statistisches Bundesamt (2005) Todesursachenstatistik. [Online im Internet.] URL: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/> [Stand: 7.07.08, 13:00].
- 259 Statistisches Bundesamt (2006) Gesundheit im Alter [Online im Internet.] URL: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Gesundheit/GesundheitAlter,property=file.pdf> [Stand: 10.11.09, 23:30].
- 260 Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM (2004) Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 27(11):2676-81.
- 261 Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL (1998) The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med*. 338(1):1-7.
- 262 Storti KL, Brach JS, FitzGerald SJ, Bunker CH, Kriska AM (2006) Relationships among body composition measures in community-dwelling older women. *Obesity (Silver Spring)*. 14(2):244-51.
- 263 Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenck-Gustafsson K, Tendera M (2006) Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 27(8):994-1005.
- 264 Sun G, French CR, Martin GR (2005) Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of percentage body fat in a large, healthy population. *Am J Clin Nutr*. 81(1):74-8.
- 265 Sundquist K, Winkleby M, Ahlen H, Johansson SE (2004) Neighborhood socioeconomic environment and incidence of coronary heart disease: a follow-up study of 25,319 women and men in Sweden. *Am J Epidemiol*. 159(7):655-62.
- 266 Sundstrom J, Vallhagen E, Riserus U, Byberg L, Zethelius B, Berne C, Lind L, Ingelsson E (2006) Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components. *Diabetes Care*. 29(7):1673-4.
- 267 Szmítko PE, Teoh H, Stewart DJ, Verma S (2007) Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 292(4):1655-63.
- 268 Teo KK, Ounpuu S, Hawken S (2006) Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. 368(9536):647-58.
- 269 The U.S. Surgeon General's report (2001) Women and smoking. Mayo Clin Womens Healthsource.

- 270 Thorand B, Baumert J, Doring A, Herder C, Kolb H, Rathmann W, Giani G, Koenig W (2006) Sex differences in the relation of body composition to markers of inflammation. *Atherosclerosis*. 184(1):216-24.
- 271 Tschritter O, Fritsche A, Thamer C (2003) Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes*. 52(2):239-43.
- 272 Tulloch-Reid MK, Williams DE, Looker HC, Hanson RL, Knowler WC (2003) Do measures of body fat distribution provide information on the risk of type 2 diabetes in addition to measures of general obesity? Comparison of anthropometric predictors of type 2 diabetes in Pima Indians. *Diabetes Care*. 26(9):2556-61.
- 273 Vague P (1956) The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*. 4(1):20-34.
- 274 Valsamakis G, Chetty R, Anwar A, Banerjee AK, Barnett A, Kumar S (2004) Association of simple anthropometric measures of obesity with visceral fat and the metabolic syndrome in male Caucasian and Indo-Asian subjects. *Diabet Med*. 21(12):1339-45.
- 275 van der Steeg WA, Boekholdt SM, Stein EA (2007) Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med*. 146(9):640-8.
- 276 Van Pelt RE, Evans EM, Schechtman KB, Ehsani AA, Kohrt WM (2001) Waist circumference vs body mass index for prediction of disease risk in postmenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 25(8):1183-8.
- 277 Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D (2002) Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 287(8):1003-10.
- 278 Vazquez G, Duval S, Jacobs DR, Silventoinen K (2007) Comparison of Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist/Hip Ratio in Predicting Incident Diabetes: A Meta-Analysis. *Epidemiol Rev*. 29:115-28.
- 279 von Eyben FE, Mouritsen E, Holm J, Dimcevski G, Montvilas P, Suci G (2006) Computed tomography scans of intra-abdominal fat, anthropometric measurements, and 3 nonobese metabolic risk factors. *Metabolism*. 55(10):1337-43.
- 280 Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepisto P, Laakso M, Kuusisto J (2007a) The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J*. 28(7):857-64.
- 281 Wang JJ, Li HB, Kinnunen L, Hu G, Jarvinen TM, Miettinen ME, Yuan S, Tuomilehto J (2007b) How well does the metabolic syndrome defined by five definitions predict incident diabetes and incident coronary heart disease in a Chinese population? *Atherosclerosis*. 192(1):161-8.

- 282 Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM (2007c) Statistics in medicine - reporting of subgroup analyses in clinical trials. *N Engl J Med.* 357(21):2189-94.
- 283 Wang Y, Beydoun MA (2007) The obesity epidemic in the United States--gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev.* 29:6-28.
- 284 Wang Z, Hoy WE (2004) Waist circumference, body mass index, hip circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular disease in Aboriginal people. *Eur J Clin Nutr.* 58(6):888-93.
- 285 Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW (2005) Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 165(22):2644-50.
- 286 Weickert MO, Pfeiffer AFH (2008) Geschlechterspezifische Aspekte beim metabolischen Syndrom. *Der Diabetologe.* 4:182-188.
- 287 Welborn TA, Dhaliwal SS, Bennett SA (2003) Waist-hip ratio is the dominant risk factor predicting cardiovascular death in Australia. *Med J Aust.* 179(11-12):580-5.
- 288 Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, Nathan DM, Cagliero E (2005) Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 28(3):514-20.
- 289 Whelton SP, Chin A, Xin X, He J (2002) Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 136(7):493-503.
- 290 Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH (1995) Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA.* 273(6):461-5.
- 291 Willett WC, Dietz WH, Colditz GA (1999) Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med.* 341(6):427-34.
- 292 Williams MJ, Hunter GR, Kekes-Szabo T, Snyder S, Treuth MS (1997) Regional fat distribution in women and risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 65(3):855-60.
- 293 Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB (1998) Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 97(18):1837-47.
- 294 Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB (1999) Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 159(10):1104-9.
- 295 Windler E, Zyriax BC, Eidenmuller B, Boeing H (2007) Hormone replacement therapy and risk for coronary heart disease Data from the CORA-study. A case-control study on women with incident coronary heart disease. *Maturitas.* 57(3):239-46.

- 296 Wittchen HU, Glaesmer H, Marz W (2005) Cardiovascular risk factors in primary care: methods and baseline prevalence rates - the DETECT program. *Curr Med Res Opin.* 21(4):619-30.
- 297 Yamamoto Y, Hirose H, Saito I (2002) Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci.* 103(2):137-42.
- 298 Yoon YS, Oh SW, Baik HW, Park HS, Kim WY (2004) Alcohol consumption and the metabolic syndrome in Korean adults: the 1998 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr.* 80(1):217-24.
- 299 Yoon YS, Lee ES, Park C, Lee S, Oh SW (2007) The new definition of metabolic syndrome by the international diabetes federation is less likely to identify metabolically abnormal but non-obese individuals than the definition by the revised national cholesterol education program: the Korea NHANES study. *Int J Obes (Lond).* 31(3):528-34.
- 300 Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM (1999) Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 69(4):632-46.
- 301 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 364(9438):937-52.
- 302 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S (2005) Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet.* 366(9497):1640-9.
- 303 Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB (2002) Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr.* 76(4):743-9.
- 304 Zhu S, Heshka S, Wang Z, Shen W, Allison DB, Ross R, Heymsfield SB (2004) Combination of BMI and Waist Circumference for Identifying Cardiovascular Risk Factors in Whites. *Obes Res.* 12(4):633-45.
- 305 Zietz B, Herfarth H, Paul G, Ehling A, Muller-Ladner U, Scholmerich J, Schaffler A (2003) Adiponectin represents an independent cardiovascular risk factor predicting serum HDL-cholesterol levels in type 2 diabetes. *FEBS Lett.* 545(2-3):103-4.
- 306 Zimmet P, Alberti G (2005) Expert Commentary, The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth - Where Does the International Diabetes Federation Stand? *Medscape Diabetes & Endocrinology.* 7(2).
- 307 Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J (2005) The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb.* 12(6):295-300.

- 308 Zyriax BC (2002) Die CORA Studie: Ernährungs- und Lebensstil-bedingte Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit bei Frauen. Med. Dissertation. Universität Hamburg.
- 309 Zyriax BC, Boeing H, Windler E (2005) Nutrition is a powerful independent risk factor for coronary heart disease in women - The CORA study: a population-based case-control study. *Eur J Clin Nutr.* 59(10):1201-7.
- 310 Zyriax BC, Algenstaedt P, Hess UF, Schoffauer M, Bamberger C, Boeing H, Windler E (2008) Factors contributing to the risk of cardiovascular disease reflected by plasma adiponectin Data from the coronary risk factors for atherosclerosis in women (CORA) study. *Atherosclerosis.* 200(2):403-9.

## 9. Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei allen bedanken, die mich im Laufe meiner Doktorarbeit begleitet und unterstützt haben. Insbesondere danke ich:

Prof. Dr. med. E. Windler für die Bereitstellung des interessanten Themas sowie für die Unterstützung bei Unklarheiten und der Hilfe für weitere Anregungen.

Dr. oec. troph. B.-Chr. Zyriax für die Anregungen zur retrospektiven Auswertung der Gewichtsentwicklung und der Entstehung klassischer Risikofaktoren einer KHK.

dem Team des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung in Potsdam-Rehbrücke, insbesondere Dipl. math. W. Bernigau für die kompetente Hilfe bei der statistischen Auswertung und Frau E. Kohlsdorf für die Bereitstellung zusätzlicher Datensätze, sowie der Klärung von Unklarheiten bei der Interpretation von Datensätzen.

all meinen Freunden und den endlosen Diskussionen zum Thema Dissertation und deren Umsetzung.

Prof. A. Chaniotis für die humorvolle Motivation, und den eigenen Erfahrungen mit Promotionsstudenten im Fachbereich griechische Geschichte.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich mit dem Sammeln von unzähligen wissenschaftlichen Artikel zu dem Thema unterstützt haben, sowie meinen Großeltern für die Hilfe beim Korrekturlesen.

## 10. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Schöffauer
Vorname	Mark
Geburtsdatum	29.01.1984
Geburtsort	Leipzig, Deutschland
Nationalität	Deutsch
Familienstand	ledig
Vater	Dr. med. Thomas Schöffauer
Mutter	Dr. med. Irina Schöffauer, geb. Zühlke
Anschrift	Alte Eppelheimer Str. 30 69115 Heidelberg
Email	mark.schoeffauer@gmail.com

### Ausbildung

#### Schule

1990 - 1996	Grundschule, Beckmannstraße, Frankfurt (Oder)
1996 - 2003	Gymnasium (Carl-Friedrich-Gauß), Frankfurt (Oder) -Abitur 27.06.2003; Note: 1,5

#### Studium

2003 - 2010	Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg -Studium der Humanmedizin -1. Staatsexamen 13.9.2005; Note: 2,0 (Physikum) -2. Staatsexamen 11.6.2010; Note: 2,0
2007 – 2008	Universidad Complutense de Madrid -Auslandsstudium in Spanien; Madrid (10 Monate)
29.06.2010	Approbation als Arzt, Regierungspräsidium Stuttgart

### Promotion

seit 2005	AG Prof. Dr. med. Eberhard Windler Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Studienzentrum Innere Medizin Endokrinologie und Stoffwechsel des Alterns „Das Metabolische Syndrom bei Frauen mit koronarer Herzerkrankung“
17.01.2011	mündliche Verteidigung, Note: magna cum laude

### Publikationen

Windler E, **Schoffauer M**, Zyriax BC (2007) The significance of low HDL-cholesterol levels in an ageing society at increased risk for cardiovascular disease. Diab Vasc Dis Res. 4(2):136-42.

Zyriax BC, Algenstaedt P, Hess UF, **Schoffauer M**, Bamberger C, Boeing H, Windler E (2008) Factors contributing to the risk of cardiovascular disease reflected by plasma adiponectin Data from the coronary risk factors for atherosclerosis in women (CORA) study. Atherosclerosis. 200(2):403-9.

### Sprachkenntnisse

Muttersprache: Deutsch

1. Fremdsprache: Englisch

2. Fremdsprache: Spanisch

## 11. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: 