

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Hebammenwissenschaft – Versorgungsforschung & Prävention

Frau Prof. Dr. oec. troph. Birgit-Christiane Zyriax

Zusammenhang zwischen der mediterranen und der DASH-Diät und dem Auftreten und Gray-Scale Median von Carotis-Plaques

Dissertation

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

vorgelegt von:

Martje Dorothea Sältz
aus Husum

Hamburg 2024

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 15.11.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. Mahir Karakas

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Jörg Heeren

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. Björn Schönengel

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Originalarbeit.....	VI
2 Darstellung der Publikation.....	1
2.1 Einleitung.....	1
2.2 Methodik	3
2.2.1 Studiendesign und Kohorte	3
2.2.2 Sonographische Untersuchung und Bestimmung des Gray-Scale Median	4
2.2.3 Erhebung der Adhärenz zur mediterranen und DASH-Diät	5
2.2.4 Statistische Analysen	5
2.3 Ergebnisse.....	6
2.3.1 Baseline-Charakteristika der Plaque-Kohorte	6
2.3.2 Verteilung der Ernährungsmuster	7
2.3.3 Lineare Regressionsanalysen zu Ernährungsmustern und GSM-Wert.....	7
2.3.4 Logistische Regressionen zum Auftreten mindestens einer Plaque	7
2.4 Diskussion	8
2.5 Tabellen	13
2.6 Zusammenfassung	17
2.7 Summary.....	17
3 Literaturverzeichnis	18
4 Erklärung des Eigenanteils	VII
5 Danksagung	VIII
6 Lebenslauf	IX
7 Eidesstattliche Erklärung.....	X

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. MEDAS Screening-Tool.....	13
Tabelle 2. Screening-Tool für die Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-Diät.	15

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Adhärenz zum MEDAS bei Männern und Frauen in der GSM-Subkohorte (n = 2.163).....	7
Abbildung 2. Boxplot der logistischen Regressionsmodelle zum Vorhandensein mindestens einer Plaque in der vollständigen ersten Sub-Kohorte der HCHS (n = 10.000).....	8









Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
cIMT	carotid Intima Media Thickness, Intima-Media-Dicke der Carotiden
CVD	Cardiovascular Disease, Kardiovaskuläre Erkrankung
DASH	Dietary Approach to Stop Hypertension
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine
FFQ2	Food Frequency Questionnaire Version 2
GSM	Gray-Scale Median
HCHS	Hamburg City Health Study
IMT	Intima Media Thickness, Intima-Media-Dicke
kcal	Kilokalorie
KI	Konfidenzintervall
MEDAS	Mediterranean Diet Adherence Score
OR	Odds Ratio
PNG	Portable Network Graphics
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

1 Originalarbeit

Article

Cross-Sectional Association of Dietary Patterns and Supplement Intake with Presence and Gray-Scale Median of Carotid Plaques—A Comparison between Women and Men in the Population-Based Hamburg City Health Study

Julia Maria Assies ^{1,†}, Martje Dorothea Sältz ^{1,†}, Frederik Peters ², Christian-Alexander Behrendt ³, Annika Jagodzinski ⁴, Elina Larissa Petersen ^{3,5}, Ines Schäfer ^{3,5}, Raphael Twerenbold ^{3,5,6}, Stefan Blankenberg ^{3,5,6}, David Leander Rimmelé ⁷, Götz Thomalla ⁷, Nataliya Makarova ^{1,6,*} and Birgit-Christiane Zyriax ^{1,6,‡}

- ¹ Midwifery Science—Health Care Research and Prevention, Research Group Preventive Medicine and Nutrition, Institute for Health Service Research in Dermatology and Nursing (IVDP), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, W26, 20246 Hamburg, Germany; julia.assies@googlemail.com (J.M.A.); martje@saeltz.de (M.D.S.); b.zyriax@uke.de (B.-C.Z.)
- ² Hamburg Cancer Registry, 20097 Hamburg, Germany
- ³ Population Health Research Department, University Heart and Vascular Center, 20246 Hamburg, Germany
- ⁴ Lohfert & Lohfert Working Group, 20148 Hamburg, Germany
- ⁵ Department of Cardiology, University Heart and Vascular Center, 20246 Hamburg, Germany
- ⁶ German Center for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Hamburg/Kiel/Luebeck, 20246 Hamburg, Germany
- ⁷ Department of Neurology, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany
- * Correspondence: n.makarova@uke.de
- † These authors contributed equally to this work.
- ‡ These authors contributed equally to this work.



Citation: Assies, J.M.; Sältz, M.D.; Peters, F.; Behrendt, C.-A.; Jagodzinski, A.; Petersen, E.L.; Schäfer, I.; Twerenbold, R.; Blankenberg, S.; Rimmelé, D.L.; et al. Cross-Sectional Association of Dietary Patterns and Supplement Intake with Presence and Gray-Scale Median of Carotid Plaques—A Comparison between Women and Men in the Population-Based Hamburg City Health Study. *Nutrients* **2023**, *15*, 1468. <https://doi.org/10.3390/nu15061468>

Academic Editor: Hayato Tada

Received: 16 February 2023

Revised: 15 March 2023

Accepted: 16 March 2023

Published: 18 March 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: This population-based cross-sectional cohort study investigated the association of the Mediterranean and DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) diet as well as supplement intake with gray-scale median (GSM) and the presence of carotid plaques comparing women and men. Low GSM is associated with plaque vulnerability. Ten thousand participants of the Hamburg City Health Study aged 45–74 underwent carotid ultrasound examination. We analyzed plaque presence in all participants plus GSM in those having plaques ($n = 2163$). Dietary patterns and supplement intake were assessed via a food frequency questionnaire. Multiple linear and logistic regression models were used to assess associations between dietary patterns, supplement intake and GSM plus plaque presence. Linear regressions showed an association between higher GSM and folate intake only in men (+9.12, 95% CI (1.37, 16.86), $p = 0.021$). High compared to intermediate adherence to the DASH diet was associated with higher odds for carotid plaques (OR = 1.18, 95% CI (1.02, 1.36), $p = 0.027$, adjusted). Odds for plaque presence were higher for men, older age, low education, hypertension, hyperlipidemia and smoking. In this study, the intake of most supplements, as well as DASH or Mediterranean diet, was not significantly associated with GSM for women or men. Future research is needed to clarify the influence, especially of the folate intake and DASH diet, on the presence and vulnerability of plaques.

Keywords: dietary patterns; supplements; carotid artery disease; cardiovascular disease; peripheral artery disease; carotid plaques; GSM; prevention

1. Introduction

Atherosclerotic cardiovascular disease (CVD) is widespread and is a leading cause of morbidity and mortality worldwide [1,2]. Atherosclerosis refers to a slowly progressive

process of plaque formation in the vessel wall. Plaque rupture, platelet activation and, consequently, secondary thrombosis may occur during the progression of the disease [3–6]. Thereby, the risk of cardio- and cerebrovascular events is increased. Ischemic strokes are caused by the rupture of plaques in the carotids in about 15% of cases [7,8]. The stability and vulnerability of plaques have a major impact on the risk of plaque rupture [9]. Stable plaques consist of a high amount of fibrous tissue and calcification. Unstable plaques, in contrast, are rupture-prone due to high lipid content, an oftentimes necrotic core and intra-plaque hemorrhage [10,11].

Measurement of carotid intima-media thickness (cIMT) and its progression is an established and widely used prognostic biomarker for future CVD events [12,13]. However, it does not provide any information about plaque composition and, thus, the vulnerability of plaques. Therefore, the measurement of plaque gray-scale median (GSM) may improve the detection of vulnerable plaques. GSM provides additional information on plaque morphology due to the measurement of densitometry of the plaque [14,15].

The previous literature has demonstrated that GSM is a suitable measurement to quantify and assess the vulnerability of carotid plaques based on their echogenicity on B-mode ultrasonography [14,16,17]. GSM correlates with histopathological findings in patients after carotid endarterectomy and thus reflects the composition of plaques [10,18–22]. More precisely, high GSM values correlate with predominantly echogenic, stable plaques with a higher grade of calcification and fibrosis, whereas low GSM values are associated with echolucent, vulnerable plaques [11,14]. Low GSM values in carotid plaques are associated with an increased risk for CVD events, especially ischemic strokes [23–25].

GSM and cIMT are associated with different risk factors. While cIMT correlates with traditional risk factors such as hypertension and smoking status, GSM correlates with other traditional risk factors like dyslipidemia as well as with markers of inflammation and oxidative stress [26,27]. This suggests that cIMT and GSM may depict different aspects of atherosclerosis, with GSM relating more to metabolic aspects [28]. In addition to GSM, the presence of carotid plaque is associated with the incidence of CVD events [29,30] and is further an established ultrasound surrogate of CVD [31,32]. Nutritional aspects are known to play a relevant role in the development of atherosclerosis and in the formation of plaques [33]. Hence, it is of great interest how both can be influenced through diet.

CVD may be prevented in up to 90% of cases by a healthy lifestyle [34]. Numerous studies investigating the association between dietary patterns and CVD have included Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet and the Mediterranean diet. Both adherence to the DASH diet and the Mediterranean diet are usually higher in women than in men [35–37]. Mediterranean diet has shown a primary prevention effect on CVD events as well as a tendency to slow down carotid plaque progression [38–44]. However, data on the association with GSM has been missing until now, and even the association between the Mediterranean diet and cIMT remains to be confirmed [45]. DASH diet is associated with fewer CVD events and lower cIMT values, while data regarding the association with GSM or plaque presence is not available [35,46,47].

Furthermore, dietary supplement intake is widespread in the general population [48]; for example, more than half of US adults take at least one supplement daily [49,50]. For Germany, the EPIC-Heidelberg cohort has shown an increasing prevalence of up to about 45% for vitamin/mineral supplement intake in a follow-up reassessment (2004–2006) [51]. The EPIC-Heidelberg cohort and many other studies have also revealed that women, in particular, are more likely to take supplements compared to men [49,51–54]. The main reasons for intake are general health and well-being and filling nutrient gaps [55].

According to previous studies, the associations between dietary supplements and CVD or cIMT remain unclear. Some data on B vitamins exist, especially for folic acid supplementation, which appears to be associated with benefits for CVD and, in particular, stroke risk [56–59]. Studies investigating associations between dietary supplement intake with GSM or plaque presence are lacking.

This study, therefore, aimed to examine associations between the dietary patterns Mediterranean diet and the DASH diet as well as dietary supplements (specifically multivitamins, multiminerals, calcium, magnesium, vitamin B and folate) and (a) the presence or (b) GSM of carotid plaques as predictors of CVD in women and men.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population and Study Design

This study is part of the Hamburg City Health Study (HCHS). HCHS is a prospective, single-center, population-based cohort study. It aims to identify risk and prognostic factors of main chronic diseases. Participants must be inhabitants of Hamburg, Germany, at the time of enrollment, aged 45–74 years and must provide sufficient language skills for participating in the study. Participants are chosen randomly via the registration office. They sign an informed consent and undergo an extensive baseline evaluation. Detailed information on the HCHS has been published separately [60]. For this study, data from the first sub-cohort ($n = 10,000$) was used. Data acquisition took place between 8 February 2016–30 November 2018.

2.2. Ultrasound Images

B-mode duplex sonography was performed by trained study assistants using a Siemens SC2000[®] Ultrasound System and a 7.5 Mhz broadband linear transducer. Measurement of the cIMT was performed three times. The carotid bulb, common carotid artery and internal and external carotid artery were then scanned for plaques using the longitudinal view of carotid artery. A plaque was defined as a local cIMT ≥ 1.5 mm.

2.3. Gray-Scale Median

Carotid ultrasound scans were saved in DICOM (digital imaging and communications in medicine) format after performing the sonography. In the next step, echogenicity of carotid plaques was analyzed using software that was specifically written for this project's purpose, based on the open-source project JS Paint [61,62]. Plaques were segmented manually by outlining the plaques using the computer mouse. One additional marker was drawn in the vessel lumen, and a second in the adventitia. Each plaque was segmented twice by different operators to minimize interobserver reliability. Interobserver reliability was determined based on a random sub-sample of 135 (5%) participants that were evaluated by all observers. Remeasurements of outliers were performed. Images were saved as portable network graphics (PNG) files after segmentation. Next, image brightness was normalized using the vessel lumen as the reference structure for darkness (GSM = 0) and the adventitia as the reference structure for brightness (GSM = 190). Both grayscale values were chosen based on the existing literature [63]. In general, GSM values range from 0, indicating total black, to 255, indicating total white. Noise reduction and cropping of the images were performed automatically. Finally, minimum, maximum, mean and median grayscale values were calculated and output in a comma-separated values (CSV) file. Primary outcome of the present study was the mean value over all individual echogenicity measurements as numerical variable.

2.4. Questionnaires and Dietary Scores

Dietary habits and intake of nutrition supplements were assessed in questionnaires. For dietary intake, the food frequency questionnaire (version 2, FFQ2) developed for the European Perspective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study was used [64]. It samples information on frequency and portion size of 102 food items consumed during the previous year. Information was collected and analyzed in terms of energy intake, food groups and nutrients.

The validated German translation of the Mediterranean Diet Adherence Score (MEDAS) was used for evaluating adherence to a Mediterranean diet [65]. It contains twelve questions on food items and two questions on food habits (Supplementary Material Table S1). For

each item, a score of 0 indicates a non-adherence, whereas a score of 1 indicates adherence. Finally, the score was grouped by quantiles into the categories 0–3, 4, 5 and 6+.

Adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet was assessed using a scoring system adapted from Folsom et al. [66]. The score includes ten items on consumption of grains, vegetables, fruits, dairy, meat/poultry/fish, nuts/seeds/legumes and sweets (obtained from raw data) and average daily intake of nutrients (saturated fat, fat, sodium) (Supplementary Material Table S2). Each item was scored from 0 to 1. Finally, the score was grouped by quantiles into the categories 0–3.5, 3.6–4.5, 4.6–5.0 and 5.1+.

The FFQ2 continued to ask about the use of dietary supplements for at least one month in the last twelve months, specifically multipreparations (multivitamin or multimineral preparations or both) or 14 single and simple combination preparations, as well as nine natural health products. For this study, data on multivitamin and multimineral preparations as well as calcium, magnesium, vitamin B complex and folic acid, were included.

2.5. Statistical Analysis

In the descriptive analysis, continuous data are presented as the median and interquartile range (IQR), and categorical data as absolute numbers and percentages.

Multiple linear regressions were used to assess the association between echogenicity and dietary and supplement intake, i.e., nutritional supplements, DASH diet, MEDAS within GSM-sub-cohort ($n = 2163$). All models were estimated separately for males and females and adjusted for not performing any sports (examined as ‘never performing sports except for cycling or walking’), age, socioeconomic status index (including education, profession, salary), body mass index (BMI), smoking status, energy intake (kcal), dyslipidemia, hypertension, diabetes mellitus, myocardial infarction, heart failure, atrial fibrillation, history of stroke or transient ischemic attack (TIA), peripheral arterial disease, estimated glomerular filtration rate (eGFR), lipid-lowering drugs, antihypertensive medication, antidiabetic medication, use of antiplatelets. Central results were presented as betas with 95% confidence intervals. We did not adjust for multiple comparisons. We imputed missing values by multivariate imputation by chained equations separately for twenty copies of the data with ten iterations. Subsequently, estimates were averaged, and standard errors were adjusted using Rubin’s rules [67].

We performed additional analysis regarding the presence of at least one carotid plaque using multiple logistic regressions within a full cohort of 10,000 participants. For the full-adjusted model, age, sex, education, body-mass index, diabetes mellitus, arterial hypertension, hyperlipidemia, smoking status, heart failure, atrial fibrillation, myocardial infarction, stroke and sports were used for adjustment. Education was divided into three categories (low, medium and high) based on the International Standard Classification of Education (ISCED 1011).

Statistical significance was defined as an $\alpha = 0.05$. We adhered to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement [68]. All analyses were performed in R version 4.0.3.

3. Results

3.1. Baseline Characteristics of GSM-Sub-Cohort

From the HCHS cohort of 10,000 participants, GSM was assessed for 2163 participants having at least one carotid plaque (Figure 1). The baseline characteristics of these participants, consisting of 921 (42.6%) women and 1242 (57.4%) men, are shown in Table 1. Here, the median age of women and men at recruitment was 68 (IQR (62, 73)) years. Obesity was found in 272 (21.9%) men and 187 (20.3%) women. Overall, 486 (22.5%) were current smokers. Of men, 397 (32.0%) were not performing any sports, whereas 249 (27.0%) women were not exercising.

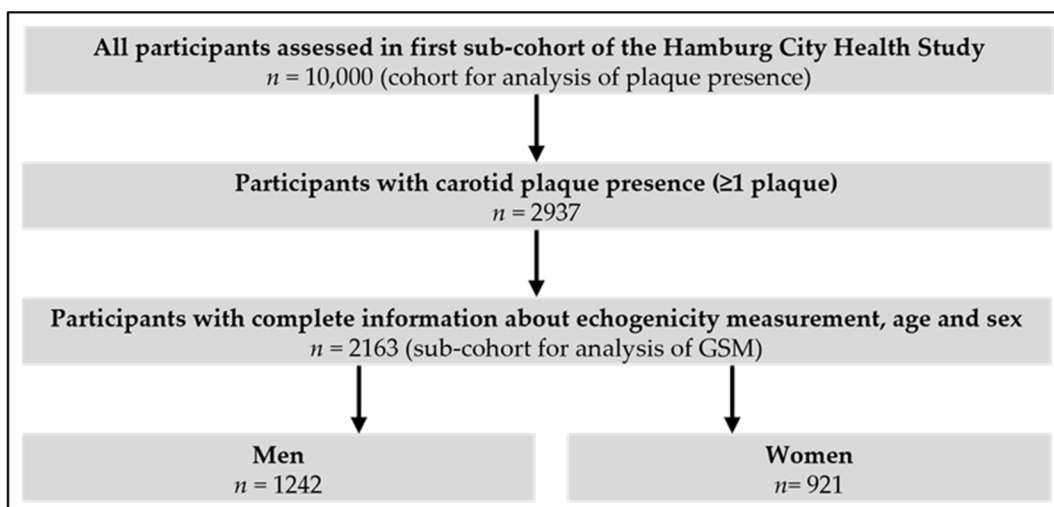


Figure 1. Flow Chart for assessment of echogenicity measurement in participants of HCCHS.

Table 1. Baseline characteristics of the study population of GSM-sub-cohort.

	Overall	Men	Women	p-Value
n (%)	2163 (100)	1242 (57, 4)	921 (42, 6)	
Age in years (median [IQR])	68 (62, 73)	68 (62, 73)	68 (62, 72)	0.44
SES index (median [IQR])	12.30 (9.97, 16.00)	13.30 (10.30, 16.70)	11.40 (9.40, 14.20)	<0.001
NA	1307 (60.4)	653 (52.6)	654 (71)	
BMI (kg/m ²) (%)				<0.001
NA	130 (6.0)	67 (5.4)	63 (6.8)	
Normal weight (BMI 18.5–24.9 kg/m ²)	677 (31.3)	322 (25.9)	355 (38.5)	
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)	459 (21.2)	272 (21.9)	187 (20.3)	
Overweight (BMI 25–29.9 kg/m ²)	883 (40.8)	576 (46.4)	307 (33.3)	
Underweight (BMI < 18.5 kg/m ²)	14 (0.6)	5 (0.4)	9 (1.0)	
Smoking status (%)	486 (22.5)	282 (22.7)	204 (22.1)	0.697
NA	11 (0.5)	5 (0.4)	6 (0.7)	
Not performing any sports (%)	646 (29.9)	397 (32.0)	249 (27.0)	0.047
NA	180 (8.3)	100 (8.1)	80 (8.7)	
Total energy intake, kcal (median [IQR])	2009.48 (1613.75, 2564.23)	2311.52 (1853.48, 2837.52)	1729.92 (1419.01, 2101.23)	<0.001
NA	242 (11.2)	141 (11.4)	101 (11)	
MEDAS score (%)				<0.001
NA	244 (11.3)	142 (11.4)	102 (11.1)	
0–3 points	576 (26.6)	453 (36.5)	123 (13.4)	
4 points	439 (20.3)	272 (21.9)	167 (18.1)	
5 points	356 (16.5)	175 (14.1)	181 (19.7)	
6+ points	548 (25.3)	200 (16.1)	348 (37.8)	
DASH score (%)				<0.001
NA	244 (11.3)	142 (11.4)	102 (11.1)	
0–3.5 points	489 (22.6)	395 (31.8)	94 (10.2)	
3.6–4.5 points	643 (29.7)	377 (30.4)	266 (28.9)	
4.6–5.0 points	325 (15.0)	152 (12.2)	173 (18.8)	
5.1+ points	462 (21.4)	176 (14.2)	286 (31.1)	
Any supplement intake (%)	755 (34.9)	352 (28.3)	403 (43.8)	<0.001
NA	177 (8.2)	100 (8.1)	77 (8.4)	
Multivitamins (%)	167 (7.7)	96 (7.7)	71 (7.7)	1
Multiminerals (%)	180 (8.3)	78 (6.3)	102 (11.1)	<0.001
Calcium (%)	127 (5.9)	68 (5.5)	59 (6.4)	0.413
Magnesium (%)	382 (17.7)	179 (14.4)	203 (22.0)	<0.001
Vitamin B (%)	110 (5.1)	45 (3.6)	65 (7.1)	<0.001

Table 1. Cont.

	Overall	Men	Women	p-Value
Folate (%)	76 (3.5)	30 (2.4)	46 (5.0)	0.002
Hyperlipidemia (%)	744 (34.4)	498 (40.1)	246 (26.7)	<0.001
NA	100 (4.6)	53 (4.3)	47 (5.1)	
Arterial hypertension (%)	1644 (76.0)	974 (78.4)	670 (72.7)	<0.001
NA	62 (2.9)	44 (3.5)	18 (2.0)	
Diabetes mellitus (%)	256 (11.8)	171 (13.8)	85 (9.2)	0.002
NA	118 (5.5)	59 (4.8)	59 (6.4)	
Prior MI (%)	119 (5.5)	103 (8.3)	16 (1.7)	<0.001
NA	17 (0.8)	10 (0.8)	7 (0.8)	
Heart failure (%)	174 (8.0)	115 (9.3)	59 (6.4)	0.014
NA	20 (0.9)	15 (1.2)	5 (0.5)	
Atrial fibrillation (%)	183 (8.5)	120 (9.7)	63 (6.8)	0.014
NA	199 (9.2)	101 (8.1)	98 (10.6)	
Prior stroke (%)	100 (4.6)	65 (5.2)	35 (3.8)	0.121
NA	17 (0.8)	7 (0.6)	10 (1.1)	
PAD (ABI < 0.9) (%)	255 (11.8)	140 (11.3)	115 (12.5)	0.308
NA	1140 (52.7)	645 (51.9)	495 (53.7)	
GFR (median [IQR])	87.20 (78.40, 93.20)	88.90 (81.20, 94.60)	84.80 (76.30, 90.30)	<0.001
NA	211 (9.8)	105 (8.5)	106 (11.5)	
Lipid-lowering drugs (%)	617 (28.5)	413 (33.3)	204 (22.1)	<0.001
NA	60 (2.8)	39 (3.1)	21 (2.3)	
Antihypertensives (%)	1000 (46.2)	598 (48.1)	402 (43.6)	0.035
NA	60 (2.8)	39 (3.1)	21 (2.3)	
Antidiabetics (%)	171 (7.9)	119 (9.6)	52 (5.6)	0.001
NA	60 (2.8)	39 (3.1)	21 (2.3)	
Antiplatelets (%)	600 (27.7)	409 (32.9)	191 (20.7)	<0.001
NA	60 (2.8)	39 (3.1)	21 (2.3)	

This table shows baseline characteristics related to participants with assessed GSM ($n = 2163$). Abbreviations: IQR, interquartile range; SES, socioeconomic status; NA, not available (missings with respect to line above); BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared); MEDAS, Mediterranean Diet Adherence Score; DASH, Dietary Approach to Stop Hypertension; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral artery disease; ABI, ankle-brachial-pressure-Index; GFR, glomerular filtration rate.

Women reached higher MEDAS scores more often than men; women reached a score of 6+ points in 37.8% of the cases, whereas men reached a score of 6+ points in 16.1%. A similar trend holds true for the DASH score: 31.1% of women and 14.2% of men achieved a score of 5.1+ points. Men reached the largest distribution range at 0–3.5 points (31.8%) and 3.6–4.5 points (30.4%). In comparison, fewer women had low score values.

A total of 755 (34.9%) participants had an intake of any supplement. Intake was higher among women (43.8%) than men (23.8%). As Table 1 shows, for each of the examined supplements, intake was higher in women than in men, with the exception of multivitamins. Here, an equal supplementation distribution of 7.7% each for women and men was assessed.

Figure 2 shows the distribution of GSM levels separately for men (shown in blue) and women (shown in red). The median GSM was 56.50 with IQR between 46.00 and 68.50 for men and 55.80 with IQR between 44.25 and 70.33 for women.

3.2. Linear Regression of Nutrition Parameters and Examined Supplements with GSM in Women and Men

Table 2 shows the results of multivariate linear regression models of nutrition parameters, examined supplements and GSM in men and women of the GSM-sub-cohort ($n = 2163$). A significant correlation could only be found for folic acid intake in men (GSM 9.12 (95% CI (1.37, 16.86), $p = 0.021$).

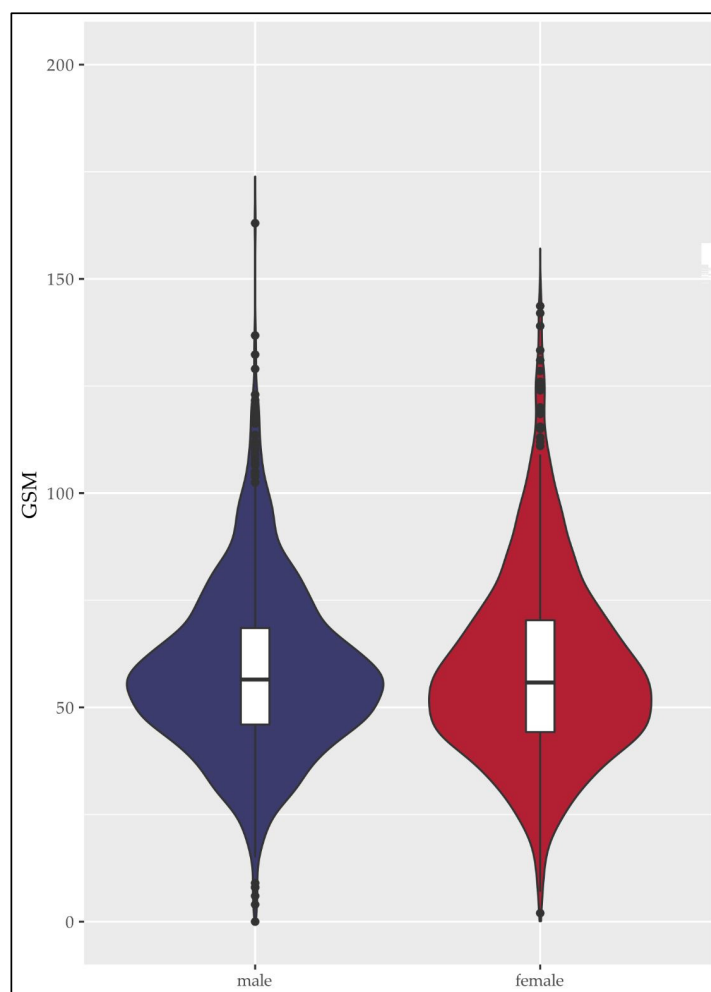


Figure 2. Distribution of gray-scale median (GSM) in women (red) and men (blue). $n = 2163$. Abbreviations: GSM, gray-scale median.

Table 2. Linear regression models for Outcome GSM (0 to 255) in men and women.

Model Parameters	Men		Women	
	GSM [95% CI] ¹	<i>p</i> -Value	GSM [95% CI] ¹	<i>p</i> -Value
MEDAS 4 points ²	−0.14 (−3.06, 2.79)	0.927	−2.82 (−7.78, 2.15)	0.267
MEDAS 5 points ²	−1.10 (−4.45, 2.25)	0.521	−2.02 (−6.78, 2.74)	0.406
MEDAS 6+ points ²	−1.53 (−4.71, 1.66)	0.347	−1.88 (−6.19, 2.43)	0.393
DASH 3.6–4.5 points ³	−1.27 (−4.09, 1.55)	0.378	−1.69 (−6.57, 3.19)	0.497
DASH 4.6–5.0 points ³	−0.95 (−4.66, 2.75)	0.614	−3.76 (−9.06, 1.53)	0.164
DASH 5.1+ points ³	−1.45 (−4.86, 1.96)	0.406	−0.33 (−5.22, 4.57)	0.896
Any supplement intake ⁴	−0.69 (−4.12, 2.74)	0.693	−1.06 (−4.78, 2.67)	0.578
Multivitamins ⁴	−2.67 (−7.94, 2.61)	0.322	−2.03 (−8.53, 4.47)	0.540
Multiminerals ⁴	1.52 (−4.11, 7.15)	0.597	−0.87 (−6.53, 4.79)	0.763
Calcium ⁴	−0.14 (−5.57, 5.29)	0.960	2.57 (−3.61, 8.76)	0.415
Magnesium ⁴	−0.01 (−4.20, 4.18)	0.995	−0.19 (−4.43, 4.05)	0.930
Vitamin B ⁴	−2.19 (−8.59, 4.21)	0.502	3.93 (−1.93, 9.79)	0.189
Folate ⁴	9.12 (1.37, 16.86)	0.021	−2.50 (−9.31, 4.31)	0.472

This table shows results of linear regression models regarding GSM related to participants with assessed GSM presented as betas ($n = 2163$). ¹ Model adjusted for: age, socioeconomic status, not doing sport, BMI, smoking status, energy intake (kcal), dyslipidemia, hypertension, diabetes mellitus, myocardial infarction, heart failure, atrial fibrillation, history of stroke or TIA, peripheral arterial disease, eGFR, lipid-lowering drugs, antihypertensive medication, antidiabetic medication, antiplatelets. ² Reference category: <4 points. ³ Reference category: <3.6 points. ⁴ Reference category: No supplement intake. Abbreviations: GSM, gray-scale median; CI, confidence interval; MEDAS, Mediterranean Diet Adherence Score; DASH, Dietary Approach to Stop Hypertension; BMI, body-mass-index; TIA, transient ischemic attack; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

A non-significant opposing trend was found in women with GSM of -2.50 (95% CI $-9.31, 4.31$), $p = 0.472$. No significant associations could be found between dietary patterns or intake of the other examined supplements and GSM.

3.3. Results of Logistic Regression Regarding the Presence of Carotid Plaques

The results of logistic regressions with multivariable adjustments as OR related to the reference category for the presence of at least one carotid plaque in full HCHS-sub-cohort, including 10,000 participants, are shown in Table 3. In all three adjusted logistic regression models, the odds for the presence of at least one carotid plaque were significantly higher among the categories men, older age, low education, arterial hypertension, hyperlipidemia and smoking status (Supplementary Material Table S3).

Table 3. Logistic regression models regarding the presence of carotid plaques.

Characteristics	OR (95% CI)	p-Value
High MEDAS vs. medium MEDAS	1.07 (0.92, 1.24)	0.367
Low MEDAS vs. medium MEDAS	0.86 (0.75, 1.00)	0.052
High DASH vs. medium DASH	1.18 (1.02, 1.36)	0.027
Low DASH vs. medium DASH	0.95 (0.82, 1.10)	0.469
Supplement intake yes vs. no	0.96 (0.85, 1.08)	0.490

This table shows results of additional analyses of logistic regression models regarding the presence of carotid plaques in full HCHS-sub-cohort, including 10,000 participants. All models are adjusted for age, sex, education, body-mass index, diabetes mellitus, arterial hypertension, hyperlipidemia, smoking status, heart failure, atrial fibrillation, myocardial infarction, stroke and sports. Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; MEDAS, Mediterranean Diet Adherence Score; DASH, Dietary Approach to Stop Hypertension.

A high DASH score showed significantly increased odds for the presence of at least one plaque compared to intermediate score values in adjusted models (OR = 1.18, 95% CI (1.02, 1.36), $p = 0.027$).

In adjusted models, no significant association between MEDAS or any supplement intake and the presence of carotid plaque was found.

4. Discussion

GSM was not associated with Mediterranean or DASH nutritional patterns and most supplements in an elderly German population. Folic acid intake was significantly associated with higher GSM only in men. A high DASH score was significantly associated with increased odds for the presence of carotid plaques compared to intermediate score values. However, in all other fully adjusted analyses, no significant associations were found between DASH/Mediterranean diet and plaque presence.

This study is the first to investigate associations between GSM and the Mediterranean Diet or DASH diet as well as the supplements examined in this study, plus the relation between the presence of carotid plaques with the DASH diet or supplement intake. There are only a few studies that have investigated plaque prevalence and MEDAS.

The study's baseline data fit with the demographics of previous studies, which have also shown that both following healthy dietary patterns—measured by high adherence scores—and taking supplements are more prevalent among women [35–37,49,53,69,70].

The significantly increased GSM in men taking folic acid should be considered with caution because only 30 men (2.4%) supplemented folic acid. Future studies should investigate the effect of folic acid on plaque vulnerability. In addition to that, the clinical implication should be mentioned. If the observed evidence of a 9.12 increased GSM by folic acid intake (95% CI (1.37, 16.86), $p = 0.021$) is not coincidental, this positive effect, however, is not necessarily clinically relevant. However, three reviews revealed a reduced stroke risk for folic acid supplementation and, thus, beneficial effects for stroke prevention [57–59]. Again, further studies are necessary to determine which GSM changes are clinically relevant to outcomes related to CVD, e.g., ischemic stroke. Thus, the findings probably exist due to

confounders like traditional cardiovascular risk factors considering that supplement users tend to have more healthy habits than non-users [55].

Several studies have shown that the presence of carotid plaques is particularly associated with older age, male sex [71] and smoking [72], but also linked to diseases such as hypercholesterolemia [31], hypertension, diabetes mellitus [73,74] and cardiac disease [75]. Our findings are in line with previous studies that revealed the following associations: In adjusted regression models, the odds of having at least one plaque significantly increased in men, older age, low education, arterial hypertension, hyperlipidemia and smoking status. Evidence for correlations between supplement intake or DASH diet with plaque presence is missing in the existing literature. For any supplement intake, the odds of carotid plaque presence were lower, although no significant trend was observed after adjustment.

Contrary to our expectations, we have found a significant association between high DASH scores and a more frequent occurrence of carotid plaques in adjusted models. In contrast, Fung et al. showed that adherence to the DASH diet is associated with a reduced risk of CVD events such as stroke [46]. The reason for our findings could be that people having cardiovascular diseases are more willing to follow healthy nutrition recommendations. Likewise, individuals who have received nutritional counseling cause of their CVD are more likely to report healthy nutrition in questionnaires (recall/reporting bias).

We found an absence of proof regarding the association between MEDAS or supplement intake and the presence of carotid plaque. Previous studies confirm that there may be no association between MEDAS and the presence of carotid plaques. For example, neither Gardener et al. in the Northern Manhattan Study (NOMAS) [38] nor Mateo-Gallego et al. in the Aragon Workers' Health Study (AWHS) [41] observed an association between the Mediterranean diet and plaque presence. Jimenez-Torres et al. also did not find any effect of the Mediterranean diet on the number of carotid plaques [39]. In contrast, a Croatian study in a population of HIV-infected patients found that lower adherence to the Mediterranean diet was associated with increased odds of subclinical atherosclerosis defined as $\text{cIMT} \geq 0.9$ mm or ≥ 1 carotid plaque [76].

Although no clinically relevant association between the Mediterranean/DASH diet or supplement intake and GSM has been found, some studies have shown associations between these lifestyle adjustments and the CVD predictor cIMT. For example, Maddock et al. describe significantly lower cIMT for greater adherence to the DASH diet [35].

Because GSM and cIMT may be associated with different risk factors [26,27] and represent different aspects of atherosclerosis [28], it is worth doubting whether GSM is an appropriate parameter for detecting associations with dietary adjustments. Perhaps other methods are more useful for investigating associations and, finally, causal influences on clinical outcomes related to diet or supplements. For example, using a juxtaluminal black area (JBA) instead of GSM could provide even more information [22]. While the GSM value is based on the echolucency measurement of the whole plaque, JBA focuses on a low GSM plaque area near the vessel lumen. Salem et al. found a stronger association between histological findings and JBA than with GSM [21].

In summary, further research regarding the relationship between GSM and the presence of carotid artery plaques with nutrition patterns or supplement intake is needed.

Strengths and Limitations

The present study consists of an exceptionally large sample size of 2163 participants within the GSM-sub-cohort and 10,000 participants in an additional analysis with the presence of at least one plaque. Almost no exclusion criteria (only insufficient German language skills and incapability to travel to the study center and to cooperate in the investigations) and random invitations via the registration office are used for the selection of study participants for HCHS. Still, selection bias cannot be excluded for certain. HCHS participants tend to be more health-conscious and educated, showing fewer cardiovascular risk factors than the general German population [77]. Furthermore, the HCHS study population consists of middle-aged individuals living in Hamburg, so generalizations to

other age groups and individuals living in rural areas should not be made without careful consideration.

Being a cross-sectional analysis, no causal conclusions can be made. Data on dietary parameters were collected by self-reporting in questionnaires, so there is a risk of reporting and recall bias. In addition, no data were collected on the dose of the supplements nor on the continuity or duration of intake.

Furthermore, adjustments for multiple comparisons were not performed. This could lead to dismissing the null hypothesis hastily, especially in consideration of the wide variety of supplements.

Another limitation could be our grouping of the dietary scores in the GSM regression models (MEDAS 4/5/6+ points, DASH 3.6–4.5, 4.6–5, 5.1+) since differences in adherence between the groups are small. Comparison of, for instance, the highest tertial of adherence vs. the lowest tertial of adherence might have been more informative. In addition, adherence to the Mediterranean diet was low in our northern German participants. Another dietary pattern, e.g., an anti-inflammatory or Nordic diet, could have shown higher prevalence rates and thus more information.

Additionally, in the present study, GSM measurement was performed based on 2D ultrasound scans and thus cannot present information on the whole plaque as 3D files may have done.

Lastly, multiple trained operators drew in the plaques for the GSM determination. This leaves room for intra-observer and inter-observer variability. Plus, the reference values for normalization of the image brightness also had to be drawn in. This can lead to a bias in true GSM values if, for instance, an expert draws in an area that is too dark for the adventitia, the normalization thus becoming incorrect [78].

5. Conclusions

The current study found no clinically relevant significant associations between adherence to the DASH/Mediterranean diet or supplement intake and the GSM of carotid plaques. There may be an association between higher GSM and folate intake in men, but further studies are needed to confirm this association and clinical relevance.

High compared to intermediate adherence to the DASH diet was associated with higher odds for carotid plaque presence.

Further research is needed to examine whether nutrition patterns or supplement intake—particularly DASH diet and folate intake—are associated with plaque presence or GSM.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu15061468/s1>, regarding the criteria for Mediterranean Dietary Score (Table S1) and scoring system for Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet (Table S2) and additional results from logistic regression models regarding the presence of carotid plaques (Table S3).

Author Contributions: J.M.A. collected data, worked on methodology, conceptualized the paper, wrote the original draft, developed the discussion part, reviewed and edited the paper; M.D.S. collected data, worked on methodology, conceptualized the paper, wrote the original draft, developed the discussion part, reviewed and edited the paper; F.P. analyzed data statistically, worked on visualization, reviewed and edited the paper, C.-A.B. administrated and supervised this study, reviewed and edited the paper; S.B. acted as the expert from the cardiological field, contributed to the discussion part and supervised the paper as PI of the HCHS; D.L.R. controlled the quality of assessed data, contributed to the discussion, reviewed and edited the paper; G.T. controlled the quality of assessed data, contributed to the discussion, reviewed and edited the paper; A.J. was responsible for the data management and administration, quality control, reviewed and edited the paper; E.L.P. analyzed data statistically, worked on visualization, reviewed and edited the paper; I.S. was responsible for the data management and administration, reviewed and edited the paper; R.T. acted as the expert from the cardiological field, contributed to the discussion part, reviewed and edited the paper; N.M. curated data: developed statistical analysis plan for this manuscript,

administrated and supervised this study, worked on discussion, reviewed and edited the paper; B.-C.Z. developed methods concerning the nutritional part of this study, administrated and supervised this study and reviewed and edited the paper. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The local ethics committee of the Landesärztekammer Hamburg (State of Hamburg Chamber of Medical Practitioners, PV5131) was consulted, and its approval for the study protocol as well as the approval by the Data Protection Commissioner of the University Medical Center of the University Hamburg-Eppendorf and the Data Protection Commissioner of the Free and Hanseatic City of Hamburg were obtained. The study has been registered at <https://clinicaltrials.gov/> (NCT03934957). The procedures set out in this study, pertaining to the conduct, evaluation, and documentation, are designed to ensure that all persons involved in the study abide by Good Clinical Practice (GCP), Good Epidemiological Practice (GEP), and the ethical principles described in the current revision of the Declaration of Helsinki. The study will be carried out in keeping with local legal and regulatory requirements. The requirements of the GCP and GEP regulation will be adhered to. In order to be admitted to HCHS, all participants are to consent to participate only after the nature and scope of the study have been explained to and understood by them. Written informed consent is obtained from all participants. The examinations were chosen because of the non-invasive nature of acquisition and standardized testing to assess intermediate phenotypes of the different diseases.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the Hamburg City Health Study.

Data Availability Statement: Data for this study as well as statistical analyses and R code are available for purposes of review, transparency and comprehensibility.

Acknowledgments: The authors acknowledge the participants of the Hamburg City Health Study, the staff at the Epidemiological Study Center, the Hamburg City Health Study research consortium and steering board committee, as well as its cooperation partners and patrons.

Conflicts of Interest: S.B. reports institution funding from Bayer, Siemens, Novartis, and the City of Hamburg.

References

1. Kim, M.J.; Jung, S.K. Nutraceuticals for prevention of atherosclerosis: Targeting monocyte infiltration to the vascular endothelium. *J. Food Biochem.* **2020**, *44*, e13200. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Torres, N.; Guevara-Cruz, M.; Velázquez-Villegas, L.A.; Tovar, A.R. Nutrition and Atherosclerosis. *Arch. Med. Res.* **2015**, *46*, 408–426. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Badimon, L.; Vilahur, G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J. Intern. Med.* **2014**, *276*, 618–632. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Penson, P.E.; Banach, M. The Role of Nutraceuticals in the Optimization of Lipid-Lowering Therapy in High-Risk Patients with Dyslipidaemia. *Curr. Atheroscler. Rep.* **2020**, *22*, 67. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Scheen, A.J. From atherosclerosis to atherothrombosis: From a silent chronic pathology to an acute critical event. *Rev. Med. Liege* **2018**, *73*, 224–228.
6. Saba, L.; Sanagala, S.S.; Gupta, S.K.; Koppula, V.K.; Johri, A.M.; Sharma, A.M.; Kolluri, R.; Bhatt, D.L.; Nicolaidis, A.; Suri, J.S. Ultrasound-based internal carotid artery plaque characterization using deep learning paradigm on a supercomputer: A cardiovascular disease/stroke risk assessment system. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* **2021**, *37*, 1511–1528. [[CrossRef](#)]
7. Baud, J.M.; Stanciu, D.; Yeung, J.; Maurizot, A.; Chabay, S.; de Malherbe, M.; Chadenat, M.L.; Bachelet, D.; Pico, F. Contrast enhanced ultrasound of carotid plaque in acute ischemic stroke (CUSCAS study). *Rev. Neurol.* **2021**, *177*, 115–123. [[CrossRef](#)]
8. Flaherty, M.L.; Kissela, B.; Khoury, J.C.; Alwell, K.; Moomaw, C.J.; Woo, D.; Khatri, P.; Ferioli, S.; Adeoye, O.; Broderick, J.P.; et al. Carotid artery stenosis as a cause of stroke. *Neuroepidemiology* **2013**, *40*, 36–41. [[CrossRef](#)]
9. Gong, H.Y.; Shi, X.K.; Zhu, H.Q.; Chen, X.Z.; Zhu, J.; Zhao, B.W. Evaluation of carotid atherosclerosis and related risk factors using ultrasonic B-Flow technology in elderly patients. *J. Int. Med. Res.* **2020**, *48*, 300060520961224. [[CrossRef](#)]
10. Spanos, K.; Tzorbatzoglou, I.; Lazari, P.; Maras, D.; Giannoukas, A.D. Carotid artery plaque echomorphology and its association with histopathologic characteristics. *J. Vasc. Surg.* **2018**, *68*, 1772–1780. [[CrossRef](#)]
11. Karim, R.; Xu, W.; Kono, N.; Li, Y.; Yan, M.; Stanczyk, F.Z.; Hodis, H.N.; Mack, W.J. Comparison of Cardiovascular Disease Risk Factors Between 2 Subclinical Atherosclerosis Measures in Healthy Postmenopausal Women: Carotid Artery Wall Thickness and Echogenicity: Carotid Artery Wall Thickness and Echogenicity. *J. Ultrasound Med.* **2022**, *42*, 35–44. [[CrossRef](#)]

12. Lorenz, M.W.; Markus, H.S.; Bots, M.L.; Rosvall, M.; Sitzer, M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* **2007**, *115*, 459–467. [[CrossRef](#)]
13. Willeit, P.; Tschiderer, L.; Allara, E.; Reuber, K.; Seekircher, L.; Gao, L.; Liao, X.; Lonn, E.; Gerstein, H.C.; Yusuf, S.; et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100,667 Patients. *Circulation* **2020**, *142*, 621–642. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Della-Morte, D.; Dong, C.; Crisby, M.; Gardener, H.; Cabral, D.; Elkind, M.S.V.; Gutierrez, J.; Sacco, R.L.; Rundek, T. Association of Carotid Plaque Morphology and Glycemic and Lipid Parameters in the Northern Manhattan Study. *Front. Cardiovasc. Med.* **2022**, *9*, 793755. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Naylor, R.; Rantner, B.; Ancetti, S.; de Borst, G.J.; De Carlo, M.; Halliday, A.; Kakkos, S.K.; Markus, H.S.; McCabe, D.J.H.; Sillesen, H.; et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2022**, *65*, 7–111. [[CrossRef](#)]
16. Kadoglou, N.P.E.; Moulakakis, K.G.; Mantas, G.; Kakisis, J.D.; Mylonas, S.N.; Valsami, G.; Liapis, C.D. The Association of Arterial Stiffness With Significant Carotid Atherosclerosis and Carotid Plaque Vulnerability. *Angiology* **2022**, *73*, 668–674. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Li, Y.; Kwong, D.L.; Wu, V.W.; Yip, S.P.; Law, H.K.; Lee, S.W.; Ying, M.T. Computer-assisted ultrasound assessment of plaque characteristics in radiation-induced and non-radiation-induced carotid atherosclerosis. *Quant. Imaging Med. Surg.* **2021**, *11*, 2292–2306. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Doonan, R.J.; Gorgui, J.; Veinot, J.P.; Lai, C.; Kyriacou, E.; Corriveau, M.M.; Steinmetz, O.K.; Daskalopoulou, S.S. Plaque echodensity and textural features are associated with histologic carotid plaque instability. *J. Vasc. Surg.* **2016**, *64*, 671–677. [[CrossRef](#)]
19. Grogan, J.K.; Shaalan, W.E.; Cheng, H.; Gewertz, B.; Desai, T.; Schwarze, G.; Glagov, S.; Lozanski, L.; Griffin, A.; Castilla, M.; et al. B-mode ultrasonographic characterization of carotid atherosclerotic plaques in symptomatic and asymptomatic patients. *J. Vasc. Surg.* **2005**, *42*, 435–441. [[CrossRef](#)]
20. Mitchell, C.C.; Stein, J.H.; Cook, T.D.; Salamat, S.; Wang, X.; Varghese, T.; Jackson, D.C.; Sandoval Garcia, C.; Wilbrand, S.M.; Dempsey, R.J. Histopathologic Validation of Grayscale Carotid Plaque Characteristics Related to Plaque Vulnerability. *Ultrasound Med. Biol.* **2017**, *43*, 129–137. [[CrossRef](#)]
21. Salem, M.K.; Bown, M.J.; Sayers, R.D.; West, K.; Moore, D.; Nicolaidis, A.; Robinson, T.G.; Naylor, A.R. Identification of patients with a histologically unstable carotid plaque using ultrasonic plaque image analysis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2014**, *48*, 118–125. [[CrossRef](#)]
22. Sztajzel, R.; Momjian, S.; Momjian-Mayor, I.; Murith, N.; Djebaili, K.; Boissard, G.; Comelli, M.; Pizolatto, G. Stratified gray-scale median analysis and color mapping of the carotid plaque: Correlation with endarterectomy specimen histology of 28 patients. *Stroke* **2005**, *36*, 741–745. [[CrossRef](#)]
23. Ariyoshi, K.; Okuya, S.; Kunitsugu, I.; Matsunaga, K.; Nagao, Y.; Nomiyama, R.; Takeda, K.; Tanizawa, Y. Ultrasound analysis of gray-scale median value of carotid plaques is a useful reference index for cerebro-cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Investig.* **2015**, *6*, 91–97. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. el-Barghouty, N.; Nicolaidis, A.; Bahal, V.; Geroulakos, G.; Androulakis, A. The identification of the high risk carotid plaque. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **1996**, *11*, 470–478. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Nicolaidis, A.N.; Kakkos, S.K.; Kyriacou, E.; Griffin, M.; Sabetai, M.; Thomas, D.J.; Tegos, T.; Geroulakos, G.; Labropoulos, N.; Doré, C.J.; et al. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J. Vasc. Surg.* **2010**, *52*, 1481–1485.e5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Andersson, J.; Sundstrom, J.; Gustavsson, T.; Hulthe, J.; Elmgren, A.; Zilmer, K.; Zilmer, M.; Lind, L. Echogenicity of the carotid intima-media complex is related to cardiovascular risk factors, dyslipidemia, oxidative stress and inflammation: The Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Atherosclerosis* **2009**, *204*, 612–618. [[CrossRef](#)]
27. Jung, M.; Parrinello, C.M.; Xue, X.; Mack, W.J.; Anastos, K.; Lazar, J.M.; Selzer, R.H.; Shircore, A.M.; Plankey, M.; Tien, P.; et al. Echolucency of the carotid artery intima-media complex and intima-media thickness have different cardiovascular risk factor relationships: The Women’s Interagency HIV Study. *J. Am. Heart Assoc.* **2015**, *4*, e001405. [[CrossRef](#)]
28. Spence, J.D. Technology Insight: Ultrasound measurement of carotid plaque—patient management, genetic research, and therapy evaluation. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* **2006**, *2*, 611–619. [[CrossRef](#)]
29. Gepner, A.D.; Young, R.; Delaney, J.A.; Budoff, M.J.; Polak, J.F.; Blaha, M.J.; Post, W.S.; Michos, E.D.; Kaufman, J.; Stein, J.H. Comparison of Carotid Plaque Score and Coronary Artery Calcium Score for Predicting Cardiovascular Disease Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Am. Heart Assoc.* **2017**, *6*, e005179. [[CrossRef](#)]
30. Hollander, M.; Bots, M.L.; Del Sol, A.L.; Koudstaal, P.J.; Wittman, J.C.; Grobbee, D.E.; Hofman, A.; Breteler, M.M. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: The Rotterdam study. *Circulation* **2002**, *105*, 2872–2877. [[CrossRef](#)]
31. Vilanova, M.B.; Franch-Nadal, J.; Falguera, M.; Marsal, J.R.; Canivell, S.; Rubinat, E.; Miró, N.; Molló, À.; Mata-Cases, M.; Gratacòs, M.; et al. Prediabetes Is Independently Associated with Subclinical Carotid Atherosclerosis: An Observational Study in a Non-Urban Mediterranean Population. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 2139. [[CrossRef](#)]

32. Wang, C.; Fang, X.; Wu, X.; Hua, Y.; Zhang, Z.; Gu, X.; Tang, Z.; Guan, S.; Liu, H.; Liu, B.; et al. Metabolic syndrome and risks of carotid atherosclerosis and cardiovascular events in community-based older adults in China. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* **2019**, *28*, 870–878. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Munjral, S.; Ahluwalia, P.; Jamthikar, A.D.; Puvvula, A.; Saba, L.; Faa, G.; Singh, I.M.; Chadha, P.S.; Turk, M.; Johri, A.M.; et al. Nutrition, atherosclerosis, arterial imaging, cardiovascular risk stratification, and manifestations in COVID-19 framework: A narrative review. *Front. Biosci.* **2021**, *26*, 1312–1339. [[CrossRef](#)]
34. McClintock, T.R.; Parvez, F.; Wu, F.; Islam, T.; Ahmed, A.; Rani Paul, R.; Shaheen, I.; Sarwar, G.; Rundek, T.; Demmer, R.T.; et al. Major dietary patterns and carotid intima-media thickness in Bangladesh. *Public. Health Nutr.* **2016**, *19*, 218–229. [[CrossRef](#)]
35. Maddock, J.; Ziauddeen, N.; Ambrosini, G.L.; Wong, A.; Hardy, R.; Ray, S. Adherence to a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-type diet over the life course and associated vascular function: A study based on the MRC 1946 British birth cohort. *Br. J. Nutr.* **2018**, *119*, 581–589. [[CrossRef](#)]
36. Gómez-Sánchez, M.; Gómez Sánchez, L.; Patino-Alonso, M.C.; Alonso-Domínguez, R.; Sánchez-Aguadero, N.; Lugones-Sánchez, C.; Rodríguez Sánchez, E.; García Ortiz, L.; Gómez-Marcos, M.A. Adherence to the Mediterranean Diet in Spanish Population and Its Relationship with Early Vascular Aging according to Sex and Age: EVA Study. *Nutrients* **2020**, *12*, 1025. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Koutsonida, M.; Kanellopoulou, A.; Markozannes, G.; Gousia, S.; Doulmas, M.T.; Sigounas, D.E.; Tzouvaras, V.T.; Vakalis, K.; Tzoulaki, I.; Evangelou, E.; et al. Adherence to Mediterranean Diet and Cognitive Abilities in the Greek Cohort of Epirus Health Study. *Nutrients* **2021**, *13*, 3363. [[CrossRef](#)]
38. Gardener, H.; Wright, C.B.; Cabral, D.; Scarmeas, N.; Gu, Y.; Cheung, K.; Elkind, M.S.; Sacco, R.L.; Rundek, T. Mediterranean diet and carotid atherosclerosis in the Northern Manhattan Study. *Atherosclerosis* **2014**, *234*, 303–310. [[CrossRef](#)]
39. Jimenez-Torres, J.; Alcalá-Díaz, J.F.; Torres-Pena, J.D.; Gutierrez-Mariscal, F.M.; Leon-Acuna, A.; Gomez-Luna, P.; Fernandez-Gandara, C.; Quintana-Navarro, G.M.; Fernandez-Garcia, J.C.; Perez-Martinez, P.; et al. Mediterranean Diet Reduces Atherosclerosis Progression in Coronary Heart Disease: An Analysis of the CORDIOPREV Randomized Controlled Trial. *Stroke* **2021**, *52*, 3440–3449. [[CrossRef](#)]
40. Martínez-González, M.A.; Salas-Salvado, J.; Estruch, R.; Corella, D.; Fito, M.; Ros, E.; Predimed, I. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2015**, *58*, 50–60. [[CrossRef](#)]
41. Mateo-Gallego, R.; Uzhova, I.; Moreno-Franco, B.; Leon-Latre, M.; Casasnovas, J.A.; Laclaustra, M.; Penalvo, J.L.; Civeira, F. Adherence to a Mediterranean diet is associated with the presence and extension of atherosclerotic plaques in middle-aged asymptomatic adults: The Aragon Workers' Health Study. *J. Clin. Lipidol.* **2017**, *11*, 1372–1382. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Penalvo, J.L.; Fernandez-Friera, L.; Lopez-Melgar, B.; Uzhova, I.; Oliva, B.; Fernandez-Alvira, J.M.; Laclaustra, M.; Pocock, S.; Mocorroa, A.; Mendiguren, J.M.; et al. Association Between a Social-Business Eating Pattern and Early Asymptomatic Atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2016**, *68*, 805–814. [[CrossRef](#)]
43. Petersen, K.S.; Clifton, P.M.; Keogh, J.B. The association between carotid intima media thickness and individual dietary components and patterns. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2014**, *24*, 495–502. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Sala-Vila, A.; Romero-Mamani, E.S.; Gilabert, R.; Nunez, I.; de la Torre, R.; Corella, D.; Ruiz-Gutierrez, V.; Lopez-Sabater, M.C.; Pinto, X.; Rekondo, J.; et al. Changes in ultrasound-assessed carotid intima-media thickness and plaque with a Mediterranean diet: A substudy of the PREDIMED trial. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* **2014**, *34*, 439–445. [[CrossRef](#)]
45. Bhat, S.; Mocciaro, G.; Ray, S. The association of dietary patterns and carotid intima-media thickness: A synthesis of current evidence. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2019**, *29*, 1273–1287. [[CrossRef](#)]
46. Fung, T.T.; Chiuve, S.E.; McCullough, M.L.; Rexrode, K.M.; Logroscino, G.; Hu, F.B. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch. Intern. Med.* **2008**, *168*, 713–720. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Levitan, E.B.; Wolk, A.; Mittleman, M.A. Consistency with the DASH diet and incidence of heart failure. *Arch. Intern. Med.* **2009**, *169*, 851–857. [[CrossRef](#)]
48. Rautiainen, S.; Manson, J.E.; Lichtenstein, A.H.; Sesso, H.D. Dietary supplements and disease prevention—A global overview. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2016**, *12*, 407–420. [[CrossRef](#)]
49. Rontogianni, M.O.; Kanellopoulou, A.; Markozannes, G.; Bouras, E.; Derdemezis, C.; Doulmas, M.T.; Sigounas, D.E.; Tzouvaras, V.T.; Vakalis, K.; Panagiotakos, D.B.; et al. Prevalence and Determinants of Sex-Specific Dietary Supplement Use in a Greek Cohort. *Nutrients* **2021**, *13*, 2857. [[CrossRef](#)]
50. Chen, F.; Du, M.; Blumberg, J.B.; Ho Chui, K.K.; Ruan, M.; Rogers, G.; Shan, Z.; Zeng, L.; Zhang, F.F. Association Among Dietary Supplement Use, Nutrient Intake, and Mortality Among U.S. Adults: A Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* **2019**, *170*, 604–613. [[CrossRef](#)]
51. Li, K.; Kaaks, R.; Linseisen, J.; Rohrmann, S. Vitamin/mineral supplementation and cancer, cardiovascular, and all-cause mortality in a German prospective cohort (EPIC-Heidelberg). *Eur. J. Nutr.* **2012**, *51*, 407–413. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Marques-Vidal, P.; Pécoud, A.; Hayoz, D.; Paccaud, F.; Mooser, V.; Waeber, G.; Vollenweider, P. Prevalence and characteristics of vitamin or dietary supplement users in Lausanne, Switzerland: The CoLaus study. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2009**, *63*, 273–281. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Rock, C.L. Multivitamin-multimineral supplements: Who uses them? *Am. J. Clin. Nutr.* **2007**, *85*, 277s–279s. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Schwarzpaul, S.; Strassburg, A.; Luhrmann, P.M.; Neuhauser-Berthold, M. Intake of vitamin and mineral supplements in an elderly German population. *Ann. Nutr. Metab.* **2006**, *50*, 155–162. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

55. Dickinson, A.; Blatman, J.; El-Dash, N.; Franco, J.C. Consumer usage and reasons for using dietary supplements: Report of a series of surveys. *J. Am. Coll. Nutr.* **2014**, *33*, 176–182. [[CrossRef](#)]
56. Jenkins, D.J.A.; Spence, J.D.; Giovannucci, E.L.; Kim, Y.I.; Josse, R.G.; Vieth, R.; Sahye-Pudaruth, S.; Paquette, M.; Patel, D.; Blanco Mejia, S.; et al. Supplemental Vitamins and Minerals for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment: JACC Focus Seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2021**, *77*, 423–436. [[CrossRef](#)]
57. Li, Y.; Huang, T.; Zheng, Y.; Muka, T.; Troup, J.; Hu, F.B. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Am. Heart Assoc.* **2016**, *5*, e003768. [[CrossRef](#)]
58. Khan, S.U.; Khan, M.U.; Riaz, H.; Valavoor, S.; Zhao, D.; Vaughan, L.; Okunrintemi, V.; Riaz, I.B.; Khan, M.S.; Kaluski, E.; et al. Effects of Nutritional Supplements and Dietary Interventions on Cardiovascular Outcomes: An Umbrella Review and Evidence Map. *Ann. Intern. Med.* **2019**, *171*, 190–198. [[CrossRef](#)]
59. Tian, T.; Yang, K.Q.; Cui, J.G.; Zhou, L.L.; Zhou, X.L. Folic Acid Supplementation for Stroke Prevention in Patients with Cardiovascular Disease. *Am. J. Med. Sci.* **2017**, *354*, 379–387. [[CrossRef](#)]
60. Jagodzinski, A.; Johansen, C.; Koch-Gromus, U.; Aarabi, G.; Adam, G.; Anders, S.; Augustin, M.; der Kellen, R.B.; Beikler, T.; Behrendt, C.A.; et al. Rationale and Design of the Hamburg City Health Study. *Eur. J. Epidemiol.* **2020**, *35*, 169–181. [[CrossRef](#)]
61. Mathiesen, E.B.; Bonaa, K.H.; Joakimsen, O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: The tromso study. *Circulation* **2001**, *103*, 2171–2175. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Odhner, I. JS Paint [software]. Available online: <https://github.com/1j01/jspaint> (accessed on 15 March 2023).
63. Petroudi, S. Segmentation of the common carotid intima-media complex in ultrasound images using active contours. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **2012**, *59*, 3060–3069. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Nothlings, U.; Hoffmann, K.; Bergmann, M.M.; Boeing, H. Fitting portion sizes in a self-administered food frequency questionnaire. *J. Nutr.* **2007**, *137*, 2781–2786. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Hebestreit, K.; Yahiaoui-Doktor, M.; Engel, C.; Vetter, W.; Siniatchkin, M.; Erickson, N.; Halle, M.; Kiechle, M.; Bischoff, S.C. Validation of the German version of the Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) questionnaire. *BMC Cancer* **2017**, *17*, 341. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Folsom, A.R.; Parker, E.D.; Harnack, L.J. Degree of concordance with DASH diet guidelines and incidence of hypertension and fatal cardiovascular disease. *Am. J. Hypertens.* **2007**, *20*, 225–232. [[CrossRef](#)]
67. van Buuren, S.; Groothuis-Oudshoorn, C. MICE: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J. Stat. Softw.* **2011**, *45*, 1–67. [[CrossRef](#)]
68. von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P.; Initiative, S. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int. J. Surg.* **2014**, *12*, 1495–1499. [[CrossRef](#)]
69. Li, K.; Kaaks, R.; Linseisen, J.; Rohrmann, S. Consistency of vitamin and/or mineral supplement use and demographic, lifestyle and health-status predictors: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heidelberg cohort. *Br. J. Nutr.* **2010**, *104*, 1058–1064. [[CrossRef](#)]
70. Oliván-Blázquez, B.; Aguilar-Latorre, A.; Motrico, E.; Gómez-Gómez, I.; Zabaleta-Del-Olmo, E.; Couso-Viana, S.; Clavería, A.; Maderuelo-Fernandez, J.A.; Recio-Rodríguez, J.I.; Moreno-Peral, P.; et al. The Relationship between Adherence to the Mediterranean Diet, Intake of Specific Foods and Depression in an Adult Population (45–75 Years) in Primary Health Care. A Cross-Sectional Descriptive Study. *Nutrients* **2021**, *13*, 2724. [[CrossRef](#)]
71. Catalan, M.; Herreras, Z.; Pinyol, M.; Sala-Vila, A.; Amor, A.J.; de Groot, E.; Gilabert, R.; Ros, E.; Ortega, E. Prevalence by sex of preclinical carotid atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2015**, *25*, 742–748. [[CrossRef](#)]
72. de Kreutzenberg, S.V.; Coracina, A.; Volpi, A.; Fadini, G.P.; Frigo, A.C.; Guarneri, G.; Tiengo, A.; Avogaro, A. Microangiopathy is independently associated with presence, severity and composition of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2011**, *21*, 286–293. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Harari, F.; Barregard, L.; Östling, G.; Sallsten, G.; Hedblad, B.; Forsgard, N.; Borné, Y.; Fagerberg, B.; Engström, G. Blood Lead Levels and Risk of Atherosclerosis in the Carotid Artery: Results from a Swedish Cohort. *Environ. Health Perspect.* **2019**, *127*, 127002. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Li, C.; Engström, G.; Berglund, G.; Janzon, L.; Hedblad, B. Incidence of ischemic stroke in relation to asymptomatic carotid artery atherosclerosis in subjects with normal blood pressure. A prospective cohort study. *Cereb. Dis.* **2008**, *26*, 297–303. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Rundek, T.; Arif, H.; Boden-Albala, B.; Elkind, M.S.; Paik, M.C.; Sacco, R.L. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: The Northern Manhattan Study. *Neurology* **2008**, *70*, 1200–1207. [[CrossRef](#)]
76. Višković, K.; Rutherford, G.W.; Sudario, G.; Stemberger, L.; Brnić, Z.; Begovac, J. Ultrasound measurements of carotid intima-media thickness and plaque in HIV-infected patients on the Mediterranean diet. *Croat. Med. J.* **2013**, *54*, 330–338. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

77. Terschuren, C.; Damerau, L.; Petersen, E.L.; Harth, V.; Augustin, M.; Zyriax, B.C. Association of Dietary Pattern, Lifestyle and Chronotype with Metabolic Syndrome in Elderly-Lessons from the Population-Based Hamburg City Health Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *19*, 377. [[CrossRef](#)]
78. Spahl, L. Automatische Dichtebestimmung von Plaques in der Arteria carotis. In *Projektpraktikumsbericht im Rahmen des Studienganges Medizinische Informatik der Universität zu Lübeck durchgeführt*; Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf: Hamburg, Germany, 2019.

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

2 Darstellung der Publikation

2.1 Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herz- und Hirninfarkte stehen seit Jahren konstant an erster Stelle der Todesursachen in Deutschland und weltweit (Collaborators 2018, RKI 2015). 2022 waren Erkrankungen des Kreislaufsystems in Deutschland gar für ein Drittel der Todesfälle verantwortlich (358.210 Todesfälle insgesamt, davon 167.483 Männer und 190.736 Frauen) (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2023). Sie stellen damit einen wesentlichen Anteil der sogenannten nicht übertragbaren Erkrankungen. Infarkte könnten in schätzungsweise 80% der Fälle durch eine gesunde Lebensweise vermieden bzw. ihr Auftreten zeitlich hinausgezögert werden (Spence et al. 2020). Die genaue Definition einer solchen „gesunden Lebensweise“ ist seit Jahren Gegenstand der Forschung. Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass die Ernährung eine wesentliche Säule einer gesunden Lebensweise bildet (Dinu et al. 2017, Shan et al. 2023).

Die Untersuchung der Pathogenese einer Erkrankung ist hilfreich, um sinnvolle Ansatzpunkte für die Prävention zu entwickeln. Bei Infarkten liegt meist ein atherosklerotischer Prozess im Gefäßsystem zu Grunde, der zu einer Verdickung der Gefäßwände, der Bildung von Plaques und schließlich durch Plaque-Ruptur zur Thrombenbildung führt (Badimon and Vilahur 2014, Flaherty et al. 2013). Für die Stratifizierung solcher Gefäßwandveränderungen stellt die Messung der Intima-Media-Dicke (Intima media thickness, IMT) der Carotis-Gefäße den Goldstandard in der Diagnostik. Eine erhöhte IMT der Carotiden (carotid intima media thickness, cIMT) wird als prognostischer Marker für zukünftige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse verwendet (Lorenz et al. 2007). Sie ist außerdem Grundlage für die Bestimmung von Plaques: Eine Plaque ist häufig definiert als eine lokale Gefäßwandverdickung mit einer IMT von $>1,5\text{mm}$ oder einer IMT von $>50\%$ im Vergleich zum umliegenden Gefäßwandabschnitt (Kablak-Ziembicka and Przewlocki 2021). Die IMT ist demnach ein sinnvolles und wichtiges Tool im Rahmen der Gefäßdiagnostik – sie liefert jedoch keinerlei Information über die innere Komposition von Plaques.

Diese innere Beschaffenheit von Plaques ist jedoch entscheidend, um zusätzlich Auskunft über ihre Vulnerabilität zu geben: Plaques mit hohem Anteil an Bindegewebe und Kalzifikationen sind eher stabil und neigen daher weniger zur Plaque-Ruptur. Plaques mit hohem Fettanteil, der häufig mit einem nekrotischen Kern und inneren Einblutungen einhergeht, werden hingegen als eher instabil und damit vulnerabel angesehen (Grogan et al. 2005, Karim et al. 2022). Die Unterscheidung zwischen eher instabilen oder eher stabilen Plaques hat eine direkte klinische Konsequenz: Die

Ruptur einer Plaque der Carotiden ist für etwa 15% aller ischämischen Hirninfarkte verantwortlich (Baud et al. 2021, Flaherty 2013).

Daher wurde die Messung des mittleren Grauwertes einer Plaque, der Gray-Scale Median (GSM), als weitere Messmethode entwickelt. Das Verfahren basiert ähnlich wie die IMT auf einer B-Modus-Ultraschall-Untersuchung der Carotiden und kann das Ausmaß der Plaque-Vulnerabilität quantifizieren (Della-Morte et al. 2022). Dabei spiegeln niedrige GSM-Werte vorwiegend echoarme Plaques wider, was auf einen hohen Fettgehalt und Instabilität hindeuten kann. Niedrige GSM-Werte korrelieren mit dem Risiko für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse wie ischämische Schlaganfälle (Della-Morte 2022, Doonan et al. 2016, Spanos et al. 2018). Hohe GSM-Werte im Gegenzug korrelieren mit vorwiegend echogenen, kalzifizierten und damit stabilen Plaques (Grogan 2005, Sztajzel et al. 2005).

Die Ergebnisse der nicht-invasiven GSM-Diagnostik korrelieren mit Befunden aus histopathologischen Untersuchungen nach Endarteriektomie der Carotiden (Doonan 2016, Mitchell et al. 2017, Salem et al. 2014, Spanos 2018). Interessanterweise scheinen IMT und GSM unterschiedliche Aspekte der atherosklerotischen Gefäßerkrankung widerzuspiegeln. Während die IMT mit herkömmlichen Risikofaktoren wie Bluthochdruck einhergeht, korreliert der GSM eher mit metabolischen Risikofaktoren wie einer Dyslipidämie sowie Entzündungsaktivität (Andersson et al. 2009, Jung et al. 2015, Karim 2022).

Ein weiterer einfach zu erfassender Ultraschall-Marker ist die Plaque-Präsenz. Das Vorhandensein von Carotis-Plaques, zunächst unabhängig von IMT und GSM, gilt als Surrogatmarker der kardiovaskulären Gefäßerkrankung (CVD) (Hollander et al. 2002, Inaba et al. 2012).

CVD und damit auch die Entstehung von Plaques stehen wahrscheinlich mit Ernährungsgewohnheiten in Verbindung (Jimenez-Torres et al. 2021, Sala-Vila et al. 2014). Ernährungsgewohnheiten und ihr Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen lassen sich in Beobachtungsstudien sinnvoll über die Nutzung von Ernährungs-Scores explorieren. Ernährungs-Scores stellen eine einfache und zugleich zuverlässige Methode dar, um die Adhärenz zu verschiedenen Ernährungsmustern abzuleiten. Die Untersuchung von Ernährungsmustern im Vergleich zu einzelnen Lebensmitteln oder gar Mikronährstoffen bildet lebensnah und unter Berücksichtigung synergistischer sowie antagonistischer Nahrungsmittel-Interaktionen die Ernährungsweise von Proband:innen ab. Aus den Untersuchungsergebnissen lassen sich zudem klare Handlungsempfehlungen für den Alltag ableiten (Cespedes and Hu 2015, Hu 2002, Ocke 2013).

Zwei häufig untersuchte und als gesundheitlich vorteilhaft geltende Ernährungsmuster im Kontext der Atherosklerose sind die Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-Diät sowie die mediterrane Diät. Beide basieren auf einer überwiegend pflanzlichen Ernährungsform mit viel

Gemüse, Obst und Vollkornprodukten. Auf die Zufuhr gesättigter Fettsäuren und Zucker wird hingegen weitestgehend verzichtet (Conlin 1999, Ros et al. 2014).

Bezüglich der Adhärenz zu Ernährungsmustern zeigen sich bereits vom Jugendalter an häufig Unterschiede in Abhängigkeit des sozioökonomischen Status. Ein höherer sozioökonomischer Status geht häufiger mit einem gesünderen Essverhalten wie etwa einer erhöhten Zufuhr an antioxidativen Lebensmitteln einher (Brettschneider et al. 2021, Mejia-Lancheros et al. 2013, Zujko et al. 2020).

Ähnliche Unterschiede zeigen sich auch zwischen den biologischen Geschlechtern (Andrade et al. 2020, Gumus et al. 2023). Epidemiologischen Studien zufolge ernähren sich Frauen im Durchschnitt gesünder als Männer. Im Ernährungsreport des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft von 2022 geben 81% der Frauen an, täglich Gemüse und Obst zu konsumieren. Bei den Männern sind es im Vergleich 63%. Beim Fleischkonsum ist der Trend umgekehrt: Während nur rund jede fünfte Frau angibt, täglich Fleisch oder Wurst zu essen, ist es bei den Männern etwa jeder Dritte (Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) 2022). In internationalen Studien zeigt sich passend dazu häufig eine höhere Adhärenz zur mediterranen Diät bei Frauen im Vergleich zu Männern (Andrade 2020, Gumus 2023).

Wissenschaftliche Forschung zum Zusammenhang zwischen DASH- bzw. mediterraner Diät und dem Vorhandensein sowie dem GSM-Wert von Carotis-Plaques im Geschlechtervergleich konnte bislang nicht gefunden werden. Die vorliegende Arbeit will diese Forschungslücke schließen und untersucht den Zusammenhang zwischen der mediterranen und der DASH-Diät und dem Auftreten und Gray-Scale Median von Carotis-Plaques (Assies et al. 2023).

2.2 Methodik

2.2.1 Studiendesign und Kohorte

Diese Arbeit ist im Rahmen der Hamburg City Health Study (HCHS) entstanden. Die HCHS soll die weltweit größte lokale Gesundheitsstudie werden und wird im Endziel 45.000 Proband:innen einschließen. Sie ist als prospektive, monozentrische, bevölkerungsbasierte Kohortenstudie konzipiert. Einschlusskriterien sind ein Wohnsitz in Hamburg, ein Alter zwischen 45-74 Jahren sowie ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache. Die Proband:innen werden als zufällige Stichprobe über das Hamburger Einwohnermeldeamt rekrutiert. Das Einverständnis der Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer (PV5131) ist gegeben. Die mehrstündige Baseline-Untersuchung umfasst die Beantwortung ausführlicher Fragebögen sowie diverse diagnostische Untersuchungsmethoden. Zielsetzung der HCHS ist die Untersuchung von Risikofaktoren häufiger

chronischer Bevölkerungskrankheiten (Jagodzinski et al. 2020). Die aktuelle Substudie basiert auf den Daten der ersten Sub-Kohorte ($n = 10.000$). Der Zeitraum der Datenerhebung für diese erste Sub-Kohorte liegt zwischen dem 8. Februar 2016 und dem 30. November 2018. Die Auswertungen zum GSM-Wert schließen von den 10.000 Proband:innen der Sub-Kohorte diejenigen mit mindestens einer vorhandenen Carotis-Plaques ein ($n = 2.163$).

2.2.2 Sonographische Untersuchung und Bestimmung des Gray-Scale Median

Im Rahmen der HCHS wurden mithilfe eines Siemens SC2000® Sonographiegerätes unter Verwendung eines linearen 7,5 Mhz Breitband-Schallkopfes B-Modus-Duplex-Ultraschallbilder der Carotiden erstellt. Die Messung der cIMT wurde von geschultem medizinischem Personal beidseitig dreimalig ausgeführt. Lokale Gefäßwandverdickungen mit cIMT-Werten $\geq 1,5\text{mm}$ wurden als Plaques definiert. Basierend auf dieser Definition wurden im Längsschnitt die Bulbusregion, die A. carotis communis, A. carotis interna sowie die A. carotis externa nach Plaques durchsucht. Die Speicherung der Ultraschallbilder erfolgte zunächst im Digital-Imaging-and-Communications-in-Medicine (DICOM)-Format.

Zur Bestimmung des GSM der einzelnen Plaques erfolgte eine Umwandlung ins Portable-Network-Graphics (PNG)-Dateiformat. Für die anschließende GSM-Analyse wurde eine neu entwickelte Software genutzt. Die Software basiert auf dem Open-Source-Projekt JS Paint und ermöglicht eine Segmentierung und anschließende Grauwertanalyse von Plaques (Odhner, Spahl 2019). Für die anschließende Normalisierung der Helligkeitswerte wurden zusätzlich Markierungen im Gefäßlumen als Referenzstruktur für einen GSM = 0 und in der Adventitia als Referenzstruktur für einen GSM = 190 gesetzt. Beide Referenzwerte wurden basierend auf bestehender Literatur zum Thema GSM gewählt (Petroudi 2012).

Nach der Segmentierung erfolgten automatisiert die Normalisierung der Bildhelligkeit mit Hilfe der Referenzmarkierungen, eine Rauschunterdrückung und ein Bildzuschnitt. Abschließend wurden durch die Software GSM-Werte (Minimum, Maximum, Mittelwert und Median) berechnet und in einer Tabelle als Comma-Separated Values ausgegeben. Die Spannbreite der ausgegebenen GSM-Werte reicht von einem GSM = 0 bis hin zu einem GSM = 255.

Die Erhebung der GSM-Werte erfolgte durch geschulte Doktorand:innen der Medizin. Jede Plaques wurde zwei Mal von zufällig ausgewählten Untersucher:innen segmentiert und ausgewertet. Die Inter-Observer-Validität wurde anhand einer zufällig ausgewählten Stichprobe von 135 (5%) der Proband:innen bestimmt. Ausreißer wurden ein weiteres Mal befundet. Für die anschließenden Analysen wurde ein numerischer Durchschnittswert aller Einzelmessungen eines Probanden bzw. einer Probandin gebildet.

2.2.3 Erhebung der Adhärenz zur mediterranen und DASH-Diät

Für die Erhebung der Ernährungsgewohnheiten wurde der Food Frequency Questionnaire in der Version 2 genutzt (FFQ2). Entwickelt wurde der FFQ2 ursprünglich für die European-Perspective-Investigation-into-Cancer-and-Nutrition (EPIC)-Studie. Er umfasst Fragen zu Verzehrhäufigkeit und Portionsgrößen von insgesamt 102 Lebensmitteln. Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum der vergangenen 12 Monate (Nothlings et al. 2007). Basierend auf den Antworten im FFQ2 wurden Adhärenz-Scores für die mediterrane bzw. die DASH-Diät gebildet.

Mediterrane Diät

Für die Adhärenz zur mediterranen Diät wurde der Mediterranean Diet Adherence Score (MEDAS) in der deutschsprachigen Ausgabe verwendet. Der MEDAS enthält insgesamt 14 Fragen: 12 Fragen beziehen sich auf spezifische Lebensmittel, zwei ergänzende Fragen auf Ernährungsgewohnheiten. Für jede der 12 Fragen gibt es 0 Punkte bei Nicht-Zutreffen und 1 Punkt bei Zutreffen, sodass sich ein Scoring-Wert zwischen 0-14 Punkten ergibt (Hebestreit et al. 2017). Für die späteren Auswertungen wurden die Proband:innen in die Gruppen *0–3 Punkte*, *4 Punkte*, *5 Punkte* und ≥ 6 Punkte eingeteilt.

DASH-Diät

Die Adhärenz zur DASH-Diät wurde über ein Punktesystem angelehnt an Folsom et al. erhoben (Folsom et al. 2007). Beurteilt werden insgesamt zehn Kriterien zum Verzehr von Getreideprodukten, Gemüse, Obst, Milchprodukten, Fleisch/Geflügel/Fisch, Nüssen/Samen/Hülsenfrüchten, Süßigkeiten sowie der durchschnittlichen täglichen Aufnahme von gesättigten Fettsäuren, Fett und Salz. Auch hier wird für jedes abgefragte Item eine Punktzahl zwischen 0 und 1 vergeben, sodass sich eine Gesamtpunktzahl zwischen 0-10 Punkten ergibt. Die statistischen Analysen wurden für die Punktegruppen *0–3,5 Punkte*, *3,6–4,5 Punkte*, *4,6–5,0 Punkte* sowie $\geq 5,1$ Punkte durchgeführt (Tabellen 1 und 2).

2.2.4 Statistische Analysen

Zur Untersuchung von Assoziationen zwischen den beiden Ernährungsmustern und dem GSM-Wert in allen Proband:innen mit mindestens einer Plaque ($n = 2.163$) wurden multiple lineare Regressionen verwendet. Alle Analysen wurden getrennt für das weibliche bzw. männliche biologische Geschlecht durchgeführt. Es wurde für die Variablen kein Sport (definiert als keine sportliche Betätigung außer Radfahren oder Gehen), Alter, sozioökonomischer Status (Bildungsweg, Beruf, Einkommen), Body Mass Index (BMI), Raucherstatus, Energieaufnahme (Kilokalorien (kcal)), Dyslipidämie, Hypertonus, Diabetes mellitus, stattgehabter Myokardinfarkt,

Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, stattgehabter Hirninfarkt oder transitorische ischämische Attacke, periphere arterielle Verschlusskrankheit, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, cholesterinsenkende Medikation, antihypertensive Medikation, Antidiabetika, Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern adjustiert. Für Fehler durch multiple Vergleiche wurde nicht adjustiert.

Die wesentlichen Ergebnisse der Analysen werden als Beta-Koeffizienten inklusive der 95%-Konfidenzintervalle dargestellt. Fehlende Daten wurden über eine multivariate Imputation ersetzt. Ein Chained-Equation-Ansatz in zehn Durchgängen für zwanzig Kopien des Original-Datensatzes wurde für die Imputation verwendet. Die Schätzungen wurden anschließend gemittelt und Standardfehler mit Hilfe der Rubin'schen Regeln angepasst (Buuren and Groothuis-Oudshoorn 2011).

Zusätzlich wurden multiple Regressionsanalysen zur Präsenz mindestens einer Plaque durchgeführt. Verwendet wurden hierfür die Daten der vollen ersten HCHS-Subkohorte ($n = 10.000$). Es wurde für die Variablen Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus, Hypertonus, Hyperlipidämie, Raucherstatus, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Sport sowie Bildung (unterteilt in die Kategorien niedrig, mittel, hoch basierend auf der International Standard Classification of Education (2011)) adjustiert.

Kontinuierliche Daten werden im Ergebnisteil als Median und mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Kategoriale Daten werden als absolute Zahlenwerte sowie als Prozentangaben dargestellt. Statistische Signifikanz wurde als $\alpha = 0,05$ festgelegt. Zur Erstellung der Analysen wurde R in Version 4.0.3. genutzt (R Core Team 2020). Die Kriterien des Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statements wurden eingehalten (von Elm et al. 2014).

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Baseline-Charakteristika der Plaque-Kohorte

Von den 10.000 Proband:innen der HCHS-Sub-Kohorte wurden 2.163 Proband:innen mit mindestens einer Carotis-Plaque und vollständigem Datensatz in die GSM-Analysen inkludiert, davon 1.242 (57,4%) Männer und 921 (42,6%) Frauen (Tabelle 1). Das mediane Alter lag bei 68 Jahren (Interquartilsrange (IQR) 62;73 Jahre). 21,2% der Teilnehmer:innen waren adipös ($BMI \geq 25$), ein knappes Viertel (22,5%) rauchte. Die aufgenommene Energiemenge unterschied sich signifikant zwischen den Geschlechtern mit 2.312 kcal bei den Männern und 1.730 kcal bei den Frauen. Der mediane GSM lag bei den Männern bei 56,50 (IQR 46,00;68,50) und bei den Frauen bei 55,80 (IQR 44,25;70,33). Der Unterschied war damit nicht signifikant ($p = 0,877$).

2.3.2 Verteilung der Ernährungsmuster

Es zeigte sich ein signifikanter Geschlechtsunterschied ($p < 0,001$) in der Adhärenz zu den Ernährungsmustern. 37,8% der Frauen im Vergleich zu 16,1% der Männer erzielten einen MEDAS von 6+ Punkten. Invers dazu lagen 36,5% der Männer im Vergleich zu 13,4% der Frauen im untersten Score-Bereich zwischen 0-3 Punkten. Für den DASH-Score ergab sich ebenso ein signifikanter Geschlechtsunterschied ($p < 0,001$).

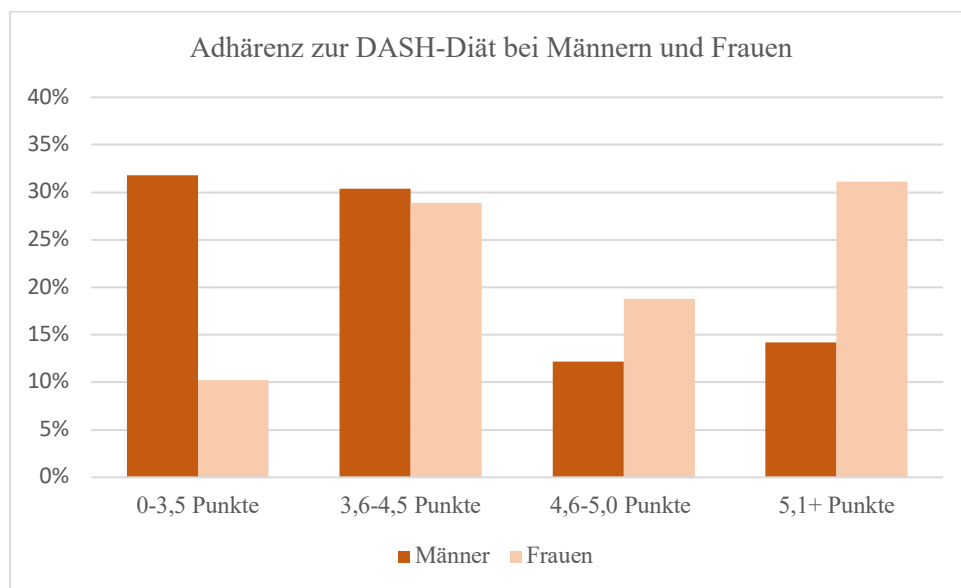


Abbildung 1. Adhärenz zum MEDAS bei Männern und Frauen in der GSM-Subkohorte ($n = 2.163$).

Abkürzungen: MEDAS, Mediterranean Adherence Score.

2.3.3 Lineare Regressionsanalysen zu Ernährungsmustern und GSM-Wert

Multivariate lineare Regressionsanalysen ergaben keine signifikanten Assoziationen zwischen MEDAS- bzw. DASH-Score und dem GSM-Wert.

2.3.4 Logistische Regressionen zum Auftreten mindestens einer Plaque

Die vollständige erste Sub-Kohorte der HCHS umfasst 10.000 Proband:innen. Drei logistische Regressionsmodelle zum Vorhandensein mindestens einer Plaque wurden erstellt.

Die Variablen männliches Geschlecht, Alter >65 Jahre, niedriger Bildungsstand, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Rauchen zeigten ein signifikant erhöhtes Chancenverhältnis (Odds Ratio, OR) für das Vorhandensein mindestens einer Plaque. Ein hoher im Vergleich zu einem mittleren DASH-Score hatte ebenfalls ein signifikant erhöhtes Chancenverhältnis (OR = 1,18, 95% KI (1,02;1,36), $p = 0,027$). Weitere Ergebnisse der logistischen Regressionen zeigt Abbildung 2.

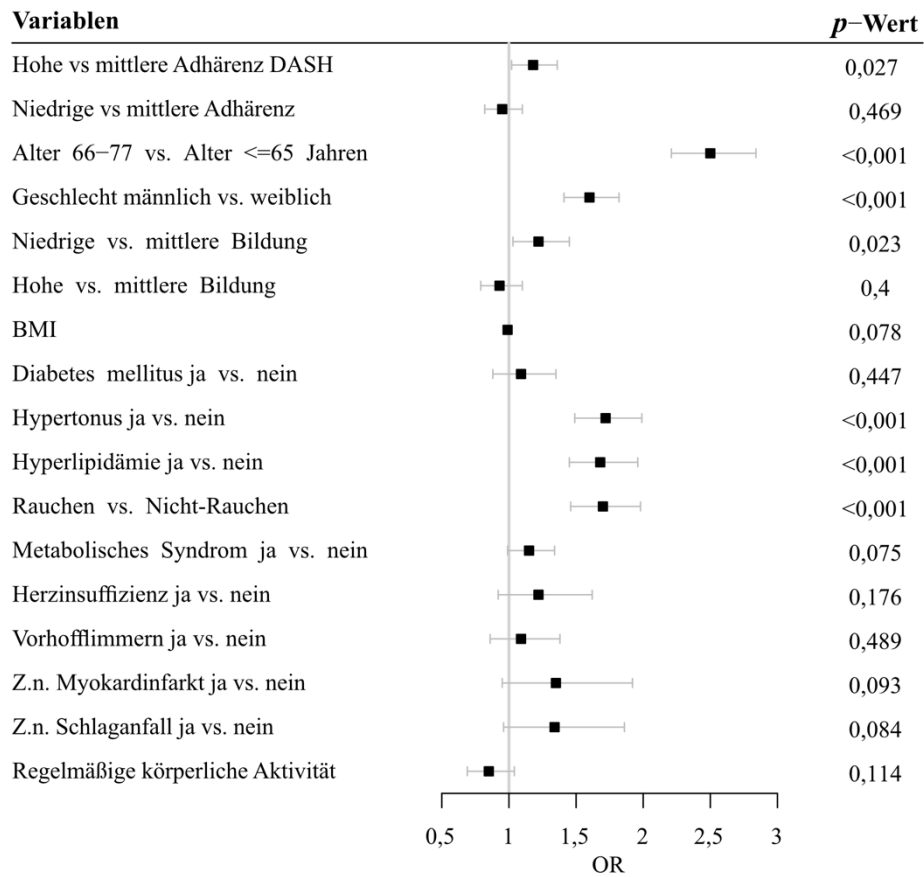


Abbildung 2. Boxplot der logistischen Regressionsmodelle zum Vorhandensein mindestens einer Plaque in der vollständigen ersten Sub-Kohorte der HCHS ($n = 10.000$).

Das Modell ist adjustiert für die Variablen Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus, Hypertonus, Hyperlipidämie, Raucherstatus, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Sport sowie Bildung. Abkürzungen: OR, Odds Ratio; DASH, Dietary Approach to Stop Hypertension, vs., versus; BMI, Body-Mass-Index.

2.4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen der mediterranen und der DASH-Diät und dem Auftreten und Gray-Scale Median von Carotis-Plaques. Frauen erzielten höhere Scoring-Werte für die mediterrane und die DASH-Diät als Männer. Ein Zusammenhang zwischen den untersuchten Ernährungsmustern und dem GSM-Wert wurde nicht gefunden. Ein hoher im Vergleich zu einem mittleren DASH-Score war signifikant mit einem höheren Chancenverhältnis für das Vorhandensein von Carotis-Plaques assoziiert.

Adhärenz zu Ernährungsmustern

Frauen erzielten in dieser Querschnittstudie höhere Werte im MEDAS- als auch im DASH-Score. Dies reiht sich in bestehende Ergebnisse aus anderen Ernährungsstudien ein: Bei Maddock et al. 2018 erzielten Frauen in einer britischen Kohorte ebenfalls höhere DASH-Scoring-Werte als Männer. Oliván-Blázquez et al. beobachteten 2021 in einer mehr als 3.000 spanische Proband:innen in einer vergleichbaren Altersspanne wie bei der HCHS umfassenden Kohorte ähnliche Ergebnisse für den MEDAS (Andrade 2020, GómezSánchez et al. 2020, Gumus 2023, Koutsonida et al. 2021, Maddock et al. 2018, Oliván-Blázquez et al. 2021).

Der MEDAS wurde ursprünglich für die in Spanien lokalisierte und vielzitierte PREDIMED-Studie entwickelt (Schroder et al. 2011). Insgesamt war die Adhärenz zur mediterranen Diät in unserer Studienkohorte deutlich niedriger als in vergleichbaren Kohorten aus Mittelmeerländern wie Griechenland oder Spanien, wo die mediterrane Diät die traditionelle Kostform darstellt (Koutsonida 2021, Martinez-Gonzalez et al. 2015). Dies passt zu Ergebnissen aus früheren Untersuchungen, in denen Ernährungsdaten aus Deutschland im Vergleich zu Mittelmeerländern eine niedrigere Adhärenz zu mediterraner Diät, einen höheren Anteil an tierischen Produkten sowie einen niedrigeren Verbrauch an Gemüse und Nüssen aufwiesen (Grams et al. 2022, Leonhauser et al. 2004). Die Übertragbarkeit von Studienergebnissen zur mediterranen Diät auf Populationen in Nicht-Mittelmeerstaaten ist Gegenstand der Forschung, da andere Ernährungsgewohnheiten und Verfügbarkeiten von qualitativ gleichwertigen Lebensmitteln zugrunde liegen (Galbete et al. 2018, Hoffman and Gerber 2013). Die Auswahl eines anderen als gesund geltenden Ernährungsmusters, etwa der Nordic Diet, liefert daher womöglich eine höhere Adhärenz und mehr Aussagekraft und sollte bei der Konzeption einer vergleichbaren Studie beachtet werden.

DASH-Score bzw. MEDAS und GSM-Wert

Lineare Regressionsanalysen fanden keinen Zusammenhang zwischen den Ernährungs-Scores und dem GSM-Wert der Carotis-Plaques. Eine methodische Restriktion, die bei der Bewertung der Ergebnisse bedacht werden muss, stellt auch hier wieder das Querschnittsdesign der HCHS dar. Eine weitere methodische Ursache kann in der Gruppierung der Scoring-Werte in den Regressionsanalysen liegen. Für den MEDAS wurden die Proband:innen in die Gruppen 4 Punkte/5 Punkte/6+ Punkte eingeteilt; für den DASH-Score in die Gruppen 3,6–4,5 Punkte/4,6–5 Punkte/5,1+ Punkte. Die Diskriminierung zwischen der Gruppenzuweisung lag demnach häufig in nur einem Scoringpunkt Unterschied. Eine Unterteilung z.B. in Terzilen mit der anschließenden Analyse höchste Adhärenz vs. niedrigste Adhärenz hätte womöglich zu aussagekräftigeren Ergebnissen geführt. Der Entscheidung für die Einteilung in die gewählten Gruppen lag jedoch die oben genannte niedrige Gesamt-Adhärenz zu den gewählten Ernährungs-Scores zugrunde.

Grundsätzlich gelten sowohl die mediterrane Diät als auch die DASH-Diät inzwischen weitestgehend einhellig als gesunde Ernährungsweisen. Autor:innen einer 2018 erschienenen Umbrella-Studie werteten insgesamt 29 Meta-Analysen zur mediterranen Diät mit einer Gesamtzahl von mehr als 12.800.000 Proband:innen aus und kamen zu dem Schluss, dass eine höhere Adhärenz zu einer mediterranen Diät mit einem niedrigeren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkte und die Gesamtsterblichkeit einhergeht (Dinu et al. 2018). Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen mediterraner Diät und IMT hingegen zeigen uneindeutige Ergebnisse. Literatur-Reviews zeigen zwar insgesamt einen Trend zu einem positiven Einfluss mediterraner Diät auf die Abnahme der IMT, jedoch auf Grundlage der bislang verfügbaren Daten keinen eindeutigen und signifikanten Zusammenhang (Bhat et al. 2019, Petersen et al. 2014). In einer Analyse der PREDIMED-Interventionsstudie etwa wurde nach einem Jahr mediterraner Diät, je nach Gruppenzuteilung ergänzt durch Olivenöl oder Nüsse, im Vergleich zu einer fettarmen Kontrolldiät ein Rückgang in der IMT lediglich bei Personen mit bereits in der Baseline-Untersuchung erhöhter IMT beobachtet (Murie-Fernandez et al. 2011).

Ähnlich sieht es mit der DASH-Diät aus: Feng et al. beobachten in ihrer Meta-Analyse eine Assoziation zwischen höherer Adhärenz zur DASH-Diät und niedrigerem Risiko für Schlaganfälle (Feng et al. 2018). Eine hohe im Vergleich zu niedriger Adhärenz scheint überdies mit einer verminderten IMT assoziiert zu sein, allerdings ist hier die verfügbare Studienlage kleiner (Bhat 2019, Maddock 2018).

Es bleibt insgesamt offen, inwieweit Marker für subklinische Atherosklerose wie die IMT oder der GSM-Wert geeignete Diagnostikverfahren darstellen, um den Zusammenhang zwischen Ernährungsmustern und kardiovaskulären Erkrankungen zu untersuchen.

Hoher DASH-Score mit höheren Odds für das Vorhandensein von Plaques assoziiert

Hohe im Vergleich zu mittlerer Adhärenz zur DASH-Diät erhöhte das Chancenverhältnis für das Vorhandensein von Plaques. Dieser Zusammenhang erscheint zunächst kontraintuitiv – schließlich bedeutet eine höhere Adhärenz ein vermeintlich *gesünderes* Essverhalten, was wiederum in der Hypothese zu *weniger* anstatt zu *mehr* Plaques führen sollte. Zum einen wird bei dieser Betrachtung jedoch das Thema Plaque-Stabilität außer Acht gelassen. Zum anderen ist ein möglicher Erklärungsansatz, dass Menschen sich möglicherweise gesünder ernähren, *weil* sie bereits ein kardiovaskuläres Ereignis hatten. In der bestehenden Literatur jedoch ist die Adhärenz zur DASH-Diät mit einem reduzierten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden, was dieser Theorie entgegensteht (Fung et al. 2008). Literatur zur Assoziation zwischen DASH-Diät und dem Auftreten von Plaques fehlt bislang.

Ein Zusammenhang zwischen MEDAS und dem Auftreten von Plaques hingegen wurde nicht gefunden. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit einem großen Teil der vorhandenen Literatur. In der Northern Manhattan Study (NOMAS) mit 1.374 Teilnehmer:innen fand sich ebenso wenig ein Zusammenhang zwischen mediterraner Diät und Plaque-Präsenz in der Carotis-Gefäßen wie in anderen Studien der vergangenen Jahre (Gardener et al. 2014, Jimenez-Torres 2021, Mateo-Gallego et al. 2017). Bei Višković et al. hingegen war 2013 in einer kleineren Kohorte mit 241 Patient:innen, davon etwa die Hälfte mit HIV-Infektion, eine niedrige Adhärenz zu mediterraner Diät mit einem erhöhten Chancenverhältnis für eine subklinische Atherosklerose (cIMT $\geq 0,9$ mm oder ≥ 1 Carotis-Plaques) assoziiert (Višković et al. 2013).

Daneben waren die Variablen männliches Geschlecht, höheres Lebensalter, niedrige Bildung, arterieller Hypertonus sowie Hyperlipidämie und Rauchen signifikant mit höheren Odds für das Vorhandensein von Carotis-Plaques assoziiert. Darin stimmen unsere Ergebnisse mit denen anderer Autorengruppen überein, die ebenfalls für diese Risikofaktoren sowie erniedrigte HDL-Level und Diabetes Mellitus eine erhöhte Prävalenz von Plaques fanden (Catalan et al. 2015, de Kreutzenberg et al. 2011, Harari et al. 2019, Li et al. 2008, Nash et al. 2011).

Limitationen und Stärken

Die eingeschlossenen Proband:innen waren im Vergleich zur deutschen Durchschnittsbevölkerung gebildeter und hatten ein gesünderes kardiovaskuläres Risikoprofil (Terschuren et al. 2021). Zudem ist die HCHS als Querschnitts-Kohortenstudie konzipiert. Sämtliche Ergebnisse lassen daher keinen Rückschluss auf kausale Zusammenhänge zu; gezeigt werden lediglich Assoziationen zwischen den erhobenen Parametern. Die monozentrische Konzeption der HCHS bedingt, dass sich Ergebnisse zunächst nur auf in Hamburg lebende Personen beziehen. Dies könnte, wie oben bereits erwähnt, zum Beispiel die niedrigen Adhärenz-Werte zum MEDAS bzw. DASH-Score miterklären.

Die Erhebung der Ernährungsgewohnheiten erfolgte über Fragebögen (FFQ2), in denen retrospektiv Aussagen über die vergangenen 12 Monate gemacht wurden. Dies lässt Raum für einen Recall-Bias. Hinzu kommt, dass Proband:innen in Ernährungsstudien häufig zu einem Report-Bias neigen und das eigene Essverhalten in Richtung der sozial gewünschten Verhaltensweise verzerren. Das Ausmaß dieses Report-Bias hängt von mehreren Faktoren wie Alter, Geschlecht und sozialem Status ab. (Dhurandhar et al. 2015, Hebert et al. 1995, Kipnis et al. 2002).

Die Auswertungen zum GSM wurden unter Zuhilfenahme einer eigens für die HCHS-Projektgruppe konzipierten Software erstellt. Das Einzeichnen der Plaques sowie der Referenzstrukturen (Adventitia bzw. Gefäßlumen) für die Helligkeits-Normalisierung basierten auf

manuellen Einzeichnungen verschiedener Untersucher:innen, sodass sowohl eine Inter- und Intra-Rater-Variabilität als auch eine fehlerhafte Normalisierung nicht ausgeschlossen werden können (Spahl 2019).

Trotz der aufgeführten Limitationen: Die Arbeit basiert auf Daten der ersten Sub-Kohorte der Hamburg City Health Study (HCHS), bestehend aus 10.000 Proband:innen, davon 2.163 mit vollständigem GSM-Datensatz. Damit ist die Kohorte insbesondere für eine Ernährungsstudie bereits außergewöhnlich groß.

Durch die Entscheidung, komplette Ernährungsmuster anstelle einzelner Nahrungsmittel bzw. ihre Bestandteile zu untersuchen, werden synergistische Effekte einzelner Diät-Bausteine berücksichtigt und Beobachtungen entsprechen insgesamt mehr der Lebensrealität (Cespedes and Hu 2015, Hu 2002, Ocke 2013).

Die Datenlage zum Zusammenhang zwischen Ernährung und GSM-Wert ist bislang sehr begrenzt, sodass mit dieser Studie erstmals Ergebnisse zur Assoziation des GSM-Wertes mit der mediterranen und der DASH-Diät geschaffen wurden. Dem Problem der Inter- und Intra-Rater-Variabilität innerhalb der GSM-Befundung wurde dabei zum Teil durch eine Doppelbefundung und Durchschnittsbildung sämtlicher Plaque-Bilder eines Probanden/einer Probandin begegnet.

Fazit

Zusammenfassend ist weitere Forschung nötig, um einen möglichen Zusammenhang zwischen mediterraner und DASH-Diät und dem GSM und dem Auftreten von Carotis-Plaques zu untersuchen. Wünschenswert wären vor allem Beobachtungsstudien im Längsschnittdesign oder randomisiert kontrollierte Studien, die die regionalen Ernährungsgewohnheiten der Studienteilnehmer:innen im Rahmen der Studienkonzeption berücksichtigen. Insbesondere die in dieser Arbeit gefundene Assoziation zwischen hoher Adhärenz zur DASH-Diät und dem vermehrten Auftreten von Carotis-Plaques sollte dabei kritisch überprüft werden.

2.5 Tabellen

Tabelle 1. MEDAS Screening-Tool.

	MEDAS Question	Data recorded by FFQ 1 point given, if ...
1	Do you use olive oil as the principal source of fat for cooking?	use of olive oil for the preparation of at least 2 of the following groceries: salad, vegetable, meat/fish
2	How much olive oil do you consume per day (including that used in frying, salads, meals eaten away from home, etc.)?	based on FFQ2 calculation, if >48 g vegetable oil per day
3	How many servings of vegetables do you consume per day?	based on FFQ2 calculation, if _2 portions of vegetables per day (including raw and cooked vegetables, salad, olives, mushrooms except potatoes and legumes)
4	How many pieces of fruit (including fresh-squeezed juice) do you consume per day?	based on FFQ2 calculation, if _3 portions of fruit (including fruit, mixed fruit, fruit salad, mixed stewed fruit and fruit juices excluding sweetened beverages)
5	How many servings of red meat, hamburger, or sausages do you consume per day?	based on FFQ2 calculation, if <100 g red meat (eg beef, veal, pork, lamb) and processed meat products
6	How many servings (12 g) of butter, margarine, or cream do you consume per day?	based on FFQ2 calculation, if <1 portion butter, margarine and cream and other animal fat
7	How many carbonated and/or sugar-sweetened beverages do you consume per day?	based on FFQ2 calculation, sugar-sweetened beverages <1 portion per day (including lemonade and colas)

-
- 8 Do you drink wine? How much do you consume per week? based on FFQ2 calculation, if 7 portions wine (red and white wine; 1 portion = 0.251)
- 9 How many servings of pulses do you consume per week? 3 portions pulses (e.g., beans, lentils, peas, chickpeas)
- 10 How many servings of fish/seafood do you consume per week? based on FFQ2 calculation, if 3 portions fish, fish products and seafood per week
- 11 How many times do you consume commercial (not homemade) pastry such as cookies or cake per week? based on FFQ2 calculation, if <3 portions cakes, chocolate, cookies, sweets with and without chocolate per week
- 12 How many times do you consume nuts per week? based on FFQ2 calculation, if 3 portions nuts per week
- 13 Do you prefer to eat chicken, turkey or rabbit instead of beef, pork, hamburgers, or sausages? Based on FFQ2 calculation, if g white meat (e.g., chicken, hen and other poultry) > g red meat (e.g., beef, veal, pork, lamb and processed meat products)

Tabelle 2. Screening-Tool für die Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-Diät.

	DASH component	Scoring
	Total Grain	
1	≥7 servings/day	1
	5–6 servings/day	0.5
	<5 servings/day	0
2	Vegetables	
	≥4 servings/day	1
	2–3 servings/day	0.5
	<2 servings/day	0
3	Fruits	
	≥4 servings/day	1
	2–3 servings/day	0.5
	<2 servings/day	0
4	Total dairy	
	≥2 servings/day	1
	1 servings/day	0.5
	<1 serving/day	0
5	Meat, poultry, and fish	
	≥2 servings/day	1
	3 servings/day	0.5
	≥4 serving/day	0

6	Nuts, seeds, and legumes	
	≥4 servings/day	1
	2–3 servings/day	0.5
	<2 servings/day	0
7	% kcal from fat	
	≤27%	1
	≥28 ≤29%	0.5
	≥30%	0
8	% kcal from saturated fat	
	≤6%	1
	≤7 ≥8%	0.5
	≥9%	0
9	Sweets	
	≤5 servings/week	1
	6–7 servings/week	0.5
	≥8 serving/week	0
10	Sodium	
	≤2400 mg/day	1
	2400–3000 mg/day	0.5
	>3000 mg/day	0

2.6 Zusammenfassung

Diese Querschnittsanalyse untersucht als Teil der lokalen Gesundheitsstudie Hamburg City Health Study (HCHS) Assoziationen zwischen den beiden Ernährungsmustern mediterrane Diät und Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH)-Diät sowie dem Vorhandensein und Gray-Scale Median (GSM) von Carotis-Plaques. Carotis-Sonographien von 10.000 Proband:innen zwischen 45-74 Jahren wurden auf das Vorhandensein von Plaques analysiert. In allen Proband:innen mit mindestens einer Plaque (n=2.163) wurde zusätzlich der GSM-Wert bestimmt. Ernährungsscores wurden über Angaben in Food Frequency Questionnaires gebildet. Logistische Regressionsanalysen ergeben ein höheres Chancenverhältnis für das Vorhandensein mindestens einer Plaque bei hoher im Vergleich zu mittlerer Adhärenz zur DASH-Diät (OR = 1.18, 95% KI (1.02, 1.36), p = 0.027, adjustiert) sowie für Rauchen, höheres Alter, männliches Geschlecht, arteriellen Hypertonus, Hyperlipidämie und niedrigen Bildungsstand. Multiple lineare Regressionsanalysen zeigen keine signifikanten Assoziationen zwischen den beiden Ernährungsscores und GSM-Werten von Carotis-Plaques.

2.7 Summary

This cross-sectional analysis is part of the population-based Hamburg City Health Study and examines associations between the Mediterranean diet respectively the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet and the presence as well as the gray-scale median (GSM) of carotid artery plaques. Carotid sonography scans of 10.000 participants aged 45-74 years were scanned for carotid plaques. GSM was examined for all participants with at least one carotid plaque (n=2.163). Dietary scores were calculated based on food frequency questionnaires. Logistic regression models show higher odds for having at least one carotid plaque in people with high compared to intermediate adherence to DASH diet (OR = 1.18, 95% CI (1.02, 1.36), p = 0.027, adjusted) as well as for smoking, higher age, male sex, hypertension, hyperlipidemia and low education. Multiple linear regression models show no significant associations between the two dietary scores and GSM of carotid plaques.

3 Literaturverzeichnis

1. Andersson J, Sundstrom J, Gustavsson T, Hulthe J, Elmgren A, Zilmer K, et al. Echogenicity of the carotid intima-media complex is related to cardiovascular risk factors, dyslipidemia, oxidative stress and inflammation: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):612-8.
2. Andrade V, Jorge R, Garcia-Conesa MT, Philippou E, Massaro M, Chervenkov M, et al. Mediterranean Diet Adherence and Subjective Well-Being in a Sample of Portuguese Adults. *Nutrients*. 2020;12(12).
3. Assies JM, Saltz MD, Peters F, Behrendt CA, Jagodzinski A, Petersen EL, et al. Cross-Sectional Association of Dietary Patterns and Supplement Intake with Presence and Gray-Scale Median of Carotid Plaques-A Comparison between Women and Men in the Population-Based Hamburg City Health Study. *Nutrients*. 2023;15(6).
4. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014;276(6):618-32.
5. Baud JM, Stanciu D, Yeung J, Maurizot A, Chabay S, de Malherbe M, et al. Contrast enhanced ultrasound of carotid plaque in acute ischemic stroke (CUSCAS study). *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177(1-2):115-23.
6. Bhat S, Mocciaro G, Ray S. The association of dietary patterns and carotid intima-media thickness: A synthesis of current evidence. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(12):1273-87.
7. Brettschneider AK, Lage Barbosa C, Haftenberger M, Lehmann F, Mensink GB. Adherence to food-based dietary guidelines among adolescents in Germany according to socio-economic status and region: results from Eating Study as a KiGGS Module (EsKiMo) II. *Public Health Nutr*. 2021;24(6):1216-28.
8. Buuren S, Groothuis-Oudshoorn C. MICE: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software*. 2011;45.
9. Catalan M, Herreras Z, Pinyol M, Sala-Vila A, Amor AJ, de Groot E, et al. Prevalence by sex of preclinical carotid atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(8):742-8.
10. Cespedes EM, Hu FB. Dietary patterns: from nutritional epidemiologic analysis to national guidelines. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(5):899-900.
11. Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88.
12. Conlin PR. The dietary approaches to stop hypertension (DASH) clinical trial: implications for lifestyle modifications in the treatment of hypertensive patients. *Cardiol Rev*. 1999;7(5):284-8.
13. de Kreutzenberg SV, Coracina A, Volpi A, Fadini GP, Frigo AC, Guarneri G, et al. Microangiopathy is independently associated with presence, severity and composition of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(4):286-93.
14. Della-Morte D, Dong C, Crisby M, Gardener H, Cabral D, Elkind MSV, et al. Association of Carotid Plaque Morphology and Glycemic and Lipid Parameters in the Northern Manhattan Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:793755.
15. Dhurandhar NV, Schoeller D, Brown AW, Heymsfield SB, Thomas D, Sorensen TI, et al. Energy balance measurement: when something is not better than nothing. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(7):1109-13.
16. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(17):3640-9.

17. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(1):30-43.
18. Doonan RJ, Gorgui J, Veinot JP, Lai C, Kyriacou E, Corriveau MM, et al. Plaque echodensity and textural features are associated with histologic carotid plaque instability. *J Vasc Surg.* 2016;64(3):671-7 e8.
19. Deutschland, wie es isst
Der BMEL-Ernährungsreport 2022 [Internet]. Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL), BMEL. 2022.
20. Feng Q, Fan S, Wu Y, Zhou D, Zhao R, Liu M, Song Y. Adherence to the dietary approaches to stop hypertension diet and risk of stroke: A meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(38):e12450.
21. Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, et al. Carotid artery stenosis as a cause of stroke. *Neuroepidemiology.* 2013;40(1):36-41.
22. Folsom AR, Parker ED, Harnack LJ. Degree of concordance with DASH diet guidelines and incidence of hypertension and fatal cardiovascular disease. *Am J Hypertens.* 2007;20(3):225-32.
23. Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med.* 2008;168(7):713-20.
24. Galbete C, Kroger J, Jannasch F, Iqbal K, Schwingshackl L, Schwedhelm C, et al. Nordic diet, Mediterranean diet, and the risk of chronic diseases: the EPIC-Potsdam study. *BMC Med.* 2018;16(1):99.
25. Gardener H, Wright CB, Cabral D, Scarmeas N, Gu Y, Cheung K, et al. Mediterranean diet and carotid atherosclerosis in the Northern Manhattan Study. *Atherosclerosis.* 2014;234(2):303-10.
26. Gómez-Sánchez M, Gómez Sánchez L, Patino-Alonso MC, Alonso-Domínguez R, Sánchez-Aguadero N, Lugones-Sánchez C, et al. Adherence to the Mediterranean Diet in Spanish Population and Its Relationship with Early Vascular Aging according to Sex and Age: EVA Study. *Nutrients.* 2020;12(4).
27. Grams L, Nelius AK, Pastor GG, Sillero-Quintana M, Veiga OL, Homeyer D, Kuck M. Comparison of Adherence to Mediterranean Diet between Spanish and German School-Children and Influence of Gender, Overweight, and Physical Activity. *Nutrients.* 2022;14(21).
28. Grogan JK, Shaalan WE, Cheng H, Gewertz B, Desai T, Schwarze G, et al. B-mode ultrasonographic characterization of carotid atherosclerotic plaques in symptomatic and asymptomatic patients. *J Vasc Surg.* 2005;42(3):435-41.
29. Gumus D, Topal GG, Sevim S, Kizil M. Adherence to Mediterranean diet and dietary changes according to the fear of COVID-19 during the pandemic: a cross-sectional study. *J Nutr Sci.* 2023;12:e56.
30. Harari F, Barregard L, Östling G, Sallsten G, Hedblad B, Forsgard N, et al. Blood Lead Levels and Risk of Atherosclerosis in the Carotid Artery: Results from a Swedish Cohort. *Environ Health Perspect.* 2019;127(12):127002.
31. Hebert JR, Clemow L, Pbert L, Ockene IS, Ockene JK. Social desirability bias in dietary self-report may compromise the validity of dietary intake measures. *Int J Epidemiol.* 1995;24(2):389-98.
32. Hebestreit K, Yahiaoui-Doktor M, Engel C, Vetter W, Siniatchkin M, Erickson N, et al. Validation of the German version of the Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) questionnaire. *BMC Cancer.* 2017;17(1):341.
33. Hoffman R, Gerber M. Evaluating and adapting the Mediterranean diet for non-Mediterranean populations: a critical appraisal. *Nutr Rev.* 2013;71(9):573-84.
34. Hollander M, Bots ML, Del Sol AI, Koudstaal PJ, Witteman JC, Grobbee DE, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: the Rotterdam study. *Circulation.* 2002;105(24):2872-7.

35. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13(1):3-9.
36. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2012;220(1):128-33.
37. Jagodzinski A, Johansen C, Koch-Gromus U, Aarabi G, Adam G, Anders S, et al. Rationale and Design of the Hamburg City Health Study. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(2):169-81.
38. Jimenez-Torres J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Pena JD, Gutierrez-Mariscal FM, Leon-Acuna A, Gomez-Luna P, et al. Mediterranean Diet Reduces Atherosclerosis Progression in Coronary Heart Disease: An Analysis of the CORDIOPREV Randomized Controlled Trial. *Stroke.* 2021;52(11):3440-9.
39. Jung M, Parrinello CM, Xue X, Mack WJ, Anastos K, Lazar JM, et al. Echolucency of the carotid artery intima-media complex and intima-media thickness have different cardiovascular risk factor relationships: the Women's Interagency HIV Study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(2).
40. Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T. Clinical Significance of Carotid Intima-Media Complex and Carotid Plaque Assessment by Ultrasound for the Prediction of Adverse Cardiovascular Events in Primary and Secondary Care Patients. *J Clin Med.* 2021;10(20).
41. Karim R, Xu W, Kono N, Li Y, Yan M, Stanczyk FZ, et al. Comparison of Cardiovascular Disease Risk Factors Between 2 Subclinical Atherosclerosis Measures in Healthy Postmenopausal Women: Carotid Artery Wall Thickness and Echogenicity: Carotid Artery Wall Thickness and Echogenicity. *J Ultrasound Med.* 2022.
42. Kipnis V, Midthune D, Freedman L, Bingham S, Day NE, Riboli E, et al. Bias in dietary-report instruments and its implications for nutritional epidemiology. *Public Health Nutr.* 2002;5(6A):915-23.
43. Koutsonida M, Kanellopoulou A, Markozannes G, Gousia S, Doulas MT, Sigounas DE, et al. Adherence to Mediterranean Diet and Cognitive Abilities in the Greek Cohort of Epirus Health Study. *Nutrients.* 2021;13(10).
44. Leonhauser IU, Dorandt S, Willmund E, Honsel J. The benefit of the Mediterranean diet--considerations to modify German food patterns. *Eur J Nutr.* 2004;43 Suppl 1:I/31-8.
45. Li C, Engström G, Berglund G, Janzon L, Hedblad B. Incidence of ischemic stroke in relation to asymptomatic carotid artery atherosclerosis in subjects with normal blood pressure. A prospective cohort study. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26(3):297-303.
46. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115(4):459-67.
47. Maddock J, Ziauddeen N, Ambrosini GL, Wong A, Hardy R, Ray S. Adherence to a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-type diet over the life course and associated vascular function: a study based on the MRC 1946 British birth cohort. *Br J Nutr.* 2018;119(5):581-9.
48. Martínez-González MA, Salas-Salvado J, Estruch R, Corella D, Fito M, Ros E, Predimed I. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58(1):50-60.
49. Mateo-Gallego R, Uzhova I, Moreno-Franco B, Leon-Latre M, Casasnovas JA, Laclaustra M, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with the presence and extension of atherosclerotic plaques in middle-aged asymptomatic adults: The Aragon Workers' Health Study. *J Clin Lipidol.* 2017;11(6):1372-82 e4.
50. Mejia-Lancheros C, Estruch R, Martínez-González MA, Salas-Salvado J, Corella D, Gomez-Gracia E, et al. Socioeconomic status and health inequalities for cardiovascular prevention among elderly Spaniards. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013;66(10):803-11.
51. Mitchell CC, Stein JH, Cook TD, Salamat S, Wang X, Varghese T, et al. Histopathologic Validation of Grayscale Carotid Plaque Characteristics Related to Plaque Vulnerability. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(1):129-37.

52. Murie-Fernandez M, Irimia P, Toledo E, Martinez-Vila E, Buil-Cosiales P, Serrano-Martinez M, et al. Carotid intima-media thickness changes with Mediterranean diet: a randomized trial (PREDIMED-Navarra). *Atherosclerosis*. 2011;219(1):158-62.
53. Nash SD, Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Nieto FJ, Ryff CD, et al. Socioeconomic status and subclinical atherosclerosis in older adults. *Prev Med*. 2011;52(3-4):208-12.
54. Nothlings U, Hoffmann K, Bergmann MM, Boeing H. Fitting portion sizes in a self-administered food frequency questionnaire. *J Nutr*. 2007;137(12):2781-6.
55. Ocke MC. Evaluation of methodologies for assessing the overall diet: dietary quality scores and dietary pattern analysis. *Proc Nutr Soc*. 2013;72(2):191-9.
56. Odhner I. JS Paint [Available from: <https://github.com/1j01/jspaint>].
57. Oliván-Blázquez B, Aguilar-Latorre A, Motrico E, Gómez-Gómez I, Zabaleta-Del-Olmo E, Couso-Viana S, et al. The Relationship between Adherence to the Mediterranean Diet, Intake of Specific Foods and Depression in an Adult Population (45-75 Years) in Primary Health Care. A Cross-Sectional Descriptive Study. *Nutrients*. 2021;13(8).
58. Petersen KS, Clifton PM, Keogh JB. The association between carotid intima media thickness and individual dietary components and patterns. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(5):495-502.
59. Petroudi S. Segmentation of the common carotid intima-media complex in ultrasound images using active contours. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2012;59(11):3060-9.
60. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. 4.0.3 ed: R Foundation for Statistical Computing; 2020.
61. Health in Germany. Federal Health Reporting. Joint Service by RKI and Destatis. [press release]. 2015.
62. Ros E, Martinez-Gonzalez MA, Estruch R, Salas-Salvado J, Fito M, Martinez JA, Corella D. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr*. 2014;5(3):330S-6S.
63. Sala-Vila A, Romero-Mamani ES, Gilabert R, Nunez I, de la Torre R, Corella D, et al. Changes in ultrasound-assessed carotid intima-media thickness and plaque with a Mediterranean diet: a substudy of the PREDIMED trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(2):439-45.
64. Salem MK, Bown MJ, Sayers RD, West K, Moore D, Nicolaidis A, et al. Identification of patients with a histologically unstable carotid plaque using ultrasonic plaque image analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48(2):118-25.
65. Schroder H, Fito M, Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr*. 2011;141(6):1140-5.
66. Shan Z, Wang F, Li Y, Baden MY, Bhupathiraju SN, Wang DD, et al. Healthy Eating Patterns and Risk of Total and Cause-Specific Mortality. *JAMA Intern Med*. 2023;183(2):142-53.
67. Spahl L. Automatische Dichtebestimmung von Plaques in der Arteria carotis. Projektpraktikumsbericht im Rahmen des Studienganges Medizinische Informatik der Universität zu Lübeck durchgeführt am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg. 2019.
68. Spanos K, Tzorbatozoglou I, Lazari P, Maras D, Giannoukas AD. Carotid artery plaque echomorphology and its association with histopathologic characteristics. *J Vasc Surg*. 2018;68(6):1772-80.
69. Spence JD, Azarpazhooh MR, Larsson SC, Bogiatzi C, Hankey GJ. Stroke Prevention in Older Adults: Recent Advances. *Stroke*. 2020;51(12):3770-7.
70. Anzahl der Gestorbenen nach Kapiteln der ICD-10 und nach Geschlecht 2022 [Internet]. Statistisches Bundesamt (Destatis),. 2023. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/gestorbene_anzahl.html.

71. Sztajzel R, Momjian S, Momjian-Mayor I, Murith N, Djebaili K, Boissard G, et al. Stratified gray-scale median analysis and color mapping of the carotid plaque: correlation with endarterectomy specimen histology of 28 patients. *Stroke*. 2005;36(4):741-5.
72. Terschuren C, Damerau L, Petersen EL, Harth V, Augustin M, Zyriax BC. Association of Dietary Pattern, Lifestyle and Chronotype with Metabolic Syndrome in Elderly-Lessons from the Population-Based Hamburg City Health Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;19(1).
73. Višković K, Rutherford GW, Sudario G, Stemberger L, Brnić Z, Begovac J. Ultrasound measurements of carotid intima-media thickness and plaque in HIV-infected patients on the Mediterranean diet. *Croat Med J*. 2013;54(4):330-8.
74. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, Initiative S. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014;12(12):1495-9.
75. Zujko ME, Waskiewicz A, Drygas W, Cicha-Mikolajczyk A, Zujko K, Szczesniewska D, et al. Dietary Habits and Dietary Antioxidant Intake Are Related to Socioeconomic Status in Polish Adults: A Nationwide Study. *Nutrients*. 2020;12(2).

4 Erklärung des Eigenanteils

Die vorliegende Arbeit basiert auf dem bei Nutrients publizierten Paper (Assies 2023). Dieses entstand in geteilter Erstautorinnenschaft mit Julia Assies, wobei ihr Forschungsanteil auf dem Zusammenhang zwischen GSM, Plaque-Präsenz und Nahrungsergänzungsmitteln bestand, meiner entsprechend auf dem Anteil zu GSM, Plaque-Präsenz und Ernährungsmustern.

Mein Promotionsprozess begann als Doktorandin von Prof. Dr. oec. troph. Birgit-Christiane Zyriax im Rahmen der HCHS. Die Leitung des HCHS-Studienzentrums und damit die Supervision der Studienkonzeption unterlag zunächst Annika Jagodzinski, später Ines Schäfer und Prof. Dr. Raphael Twerenbold.

Zum damaligen Zeitpunkt waren die verwendeten Carotis-Sonographien bereits durch Studienassistent:innen angefertigt worden. Die darauf basierenden GSM-Auswertungen entstanden über mehrere Monate hinweg durch Zusammenarbeit einer Doktorand:innengruppe, zu der ich proportional meinen Anteil beigetragen habe.

Statistische Analysen wurden daraufhin in erster Linie von Frederik Peters und Elina Larissa Petersen angefertigt und zur Verfügung gestellt.

Das publizierte Paper wurde zu gleichen Teilen von beiden Erstautorinnen konzipiert und geschrieben. Auch die Erstellung und Anpassung von Abstract, Graphical Abstract und ergänzender Tabellen sowie Grafiken erfolgten durch Julia Assies und mich. Während des nachfolgenden Publikationsprozesses wurden Anmerkungen und Verbesserungsvorschläge sämtlicher Co-Autor:innen gemeinsam diskutiert und von uns eingearbeitet. PD Dr. med. Christian-Alexander Behrendt, Prof. Dr. med. Raphael Twerenbold, Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg, Prof. Dr. med. Götz Thomalla und Dr. med. David Leander Rimmelé haben mit ihrer Expertise aus den jeweiligen Fachbereichen hilfreiche Anmerkungen zur Datenqualität sowie zum Manuskript beigetragen.

Betreut und in sämtlichen Arbeitsschritten von der Konzeption bis zur Publikation fachlich unterstützt wurde der gesamte Promotionsprozess insbesondere durch Prof. Dr. oec. troph. Birgit-Christiane Zyriax als auch Dr. Nataliya Makarova.

5 Danksagung

In erster Linie danke ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. oec. troph. Birgit-Christiane Zyriax und zusätzlich Frau Dr. Nataliya Makarova für ihre stete Betreuung des Publikationsprozesses sowie der gesamten Promotion und ihre dabei stets ehrliche und offene Kommunikation.

Ein großer Dank gilt außerdem dem Statistik-Team der HCHS, insbesondere Elina Larissa Petersen und Frederik Peters.

Weiterhin möchte ich besonders meiner guten Studienfreundin Julia Assies danken, mit der zusammen ich das Paper in geteilter Erstautorinnenschaft erstellen durfte. Danke für die unkomplizierte, produktive, gleichwohl immer auch humorvolle und wohlwollende Zusammenarbeit – ohne dich hätte die Fertigstellung des Papers bedeutend weniger Spaß gemacht!

Auch allen anderen Mitdoktorand:innen der GSM-Arbeitsgruppe danke ich für den guten Austausch und die Zusammenarbeit.

Zuletzt gilt der Dank meinen Freund:innen und meiner Familie, hier insbesondere meinem Bruder, für das offene Ohr und die inhaltliche und moralische Unterstützung in den vergangenen Jahren.

6 Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

7 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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: