

Medizinische Klinik
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Institut für Ernährungswissenschaft
der Justus-Liebig-Universität Gießen

in Zusammenarbeit mit der

Abteilung Epidemiologie
des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke

**Die CORA-Studie:
Ernährungs- und Lebensstil-bedingte Risikofaktoren
für koronare Herzkrankheit bei Frauen**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades im Fachbereich
Agrarwissenschaften, Ökotoxologie und Umweltmanagement
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von
Dipl. oec. troph. Birgit-Christiane Zyriax
aus Hamburg
April 2002

Dekan: Prof. Dr. P.M. Schmitz, Gießen

Vorsitzender: Prof. Dr. S. Schubert

1. Gutachter: Prof. Dr. E. Windler, Hamburg

2. Gutachter: Prof. Dr. M. Neuhäuser-Berthold, Gießen

Prüfer: Prof. Dr. M. Krawinkel

Prüferin: Prof. Dr. I.-U. Leonhäuser

Tag der Disputation: 23.09.2002

Man sollte ein Leben nicht
danach bewerten, wie lange, sondern wie
erfüllt man es gelebt hat.

Maria Hausden

Für meine Eltern, meine Schwester,
Torge und Yasmin

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung in die Problematik	1
2.	Fragestellung und Ziele	7
3.	Methodik	8
3.1.	Studiendesign	8
3.1.1	Rekrutierung der Fälle	8
3.1.2	Ziehung der Kontrollen	9
3.1.3	Beschreibung der Studienpopulation	11
3.2.	Durchführung	12
3.2.1	Erhebung von Ernährung und Lebensstil	13
3.2.2	Blutdruckmessungen	15
3.2.3	Anthropometrische Messungen	15
3.2.4	Blutparameter	16
3.3	Datenerfassung	17
3.3.1	Datenerfassung und Datenprüfung	17
3.3.2	Auswertung für Studienteilnehmer	17
3.3.3	Statistische Methoden	17
4.	Ergebnisse	19
4.1	Soziodemographische Daten	19
4.1.1	Familienstand	19
4.1.2	Ausbildung	20
4.1.3	Berufstätigkeit	22
4.2	Lebensstilfaktoren	23
4.2.1	Rauchen	23
4.2.2	Körperliche Aktivität	25
4.2.3	Selbsteinschätzung zur Krankheitsursache	27
4.3	Klinische Parameter	29
4.3.1	Übergewicht und Fettverteilungsmuster	29
4.3.2	Fettstoffwechselstörungen	32
4.3.3	Diabetes und Insulinresistenz	34
4.3.4	Hypertonus	35

4.4	Ernährung	36
4.4.1	Informationsquellen zu Ernährungs- und Gesundheitsthemen	36
4.4.2	<u>Makronährstoffe</u>	37
4.4.2.1	Protein	37
4.4.2.2	Kohlenhydrate, Ballaststoffe	37
4.4.2.3	Fett und Cholesterin	38
4.4.2.4	Alkohol	40
4.4.2.5	Energiezufuhr	40
4.4.3	<u>Mikronährstoffe</u>	41
4.4.3.1	Calcium und Eisen	41
4.4.3.2	Vitamine A, C, E und Folsäure	42
4.4.4	<u>Lebensmittelgruppen und Erkrankungsrisiko</u>	43
4.4.4.1	Obst- und Gemüse	43
4.4.4.2	Fleisch, Wurstwaren und Saucen	45
4.4.4.3	Fisch	47
4.4.4.4	Milch, Milchprodukte, Käse	47
4.4.4.5	Eier	49
4.4.4.6	Streichfette, Öle	49
4.4.4.7	Süßwaren, Desserts	50
4.4.4.8	Nüsse	51
4.4.4.9	Kaffee	51
4.4.4.10	Alkoholische Getränke	51
4.5.	Bi- und multivariate Betrachtung des Risikos	53
4.5.1	Kombination von Risikofaktoren	53
4.5.1.1	<u>Klinische Parameter</u>	53
4.5.1.2	Risikoprofil bei Diabetes, Hypertonus und Dyslipidämie	54
4.5.1.3	Risikoprofil von Rauchern	56
4.5.1.4	Risikoprofil bei erhöhter Waist-to-hip Ratio	57

4.5.2	<u>Ernährungsfaktoren in der Subgruppenanalyse</u>	59
4.5.2.1	Hypertonus	59
4.5.2.2	Diabetes	61
4.5.2.3	Dyslipidämien	62
4.5.2.4	Geringeres Bildungsniveau	63
4.5.2.5	Rauchen	64
4.5.2.6	Körperliche Inaktivität	66
4.5.2.7	Waist-to-hip Ratio $\geq 0,85$	67
4.5.3	<u>Nahrungsfaktoren und Waist-to-hip Ratio</u>	69
4.5.4	<u>Multivarianzanalyse</u>	70
5.	Diskussion	73
5.1	Vorbemerkungen	73
5.2	Soziodemographie und Risiko für koronare Herzkrankheit	75
5.3	Stress und Risiko für koronare Herzkrankheit	77
5.4	Rauchen und Risiko für koronare Herzkrankheit	79
5.5	Körperliche Inaktivität und koronare Herzkrankheit	82
5.6	Klinische Parameter und Risiko für koronare Herzkrankheit	86
5.6.1	Fettstoffwechselstörungen	86
5.6.2	Diabetes mellitus und Insulinresistenz	89
5.6.3	Hypertonus	92
5.6.4	Übergewicht und Fettverteilungsmuster	93
5.7	Ernährungsfaktoren	102
5.8	Zentrale Adipositas	124
5.9	Methodische Probleme	130
6.	Schlussfolgerungen und Zusammenfassung	135
7.	Literaturverzeichnis	138

Danksagung

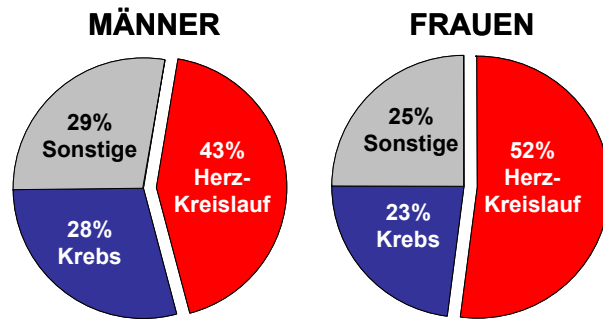
Publikationsverzeichnis

Lebenslauf

1. Einführung in die Problematik

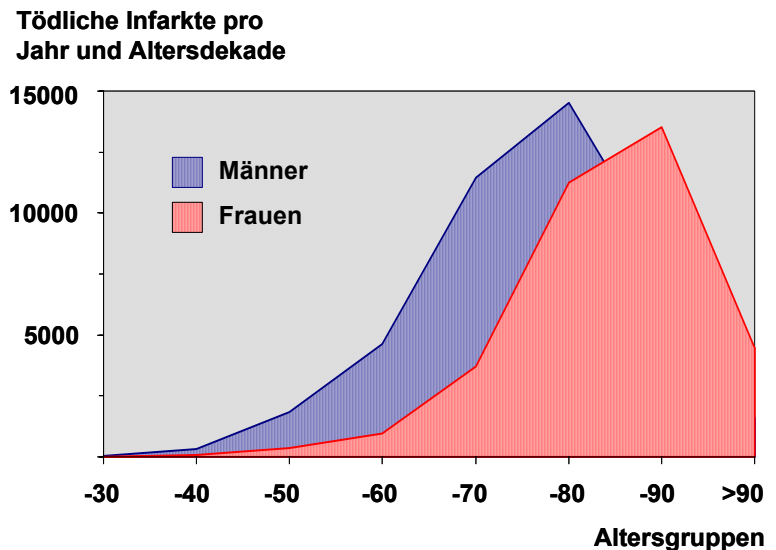
Arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen – insbesondere koronare Herzkrankheit (KHK) und Schlaganfall - zählen in Deutschland und anderen Industrieländern zu den führenden Todesursachen (Mosca L et al., 1997; Statistisches Bundesamt, 2001). Etwa 50% der Bevölkerung sind davon betroffen, die Morbidität liegt noch höher (Abb.1). An koronarer Herzkrankheit versterben in Deutschland seit 1994 mehr Frauen als Männer. Die Sterbefälle infolge Krankheiten des Kreislaufsystems betrafen 1999 pro 100.000 Einwohner 569 Frauen und 417 Männer (Statistisches Bundesamt, 2001).

Abb.1
Todesursachen in Deutschland 1999.
Sterbefälle insgesamt nach ausgewählten
Todesursachen und Geschlecht
(Statistisches Bundesamt, 2001)



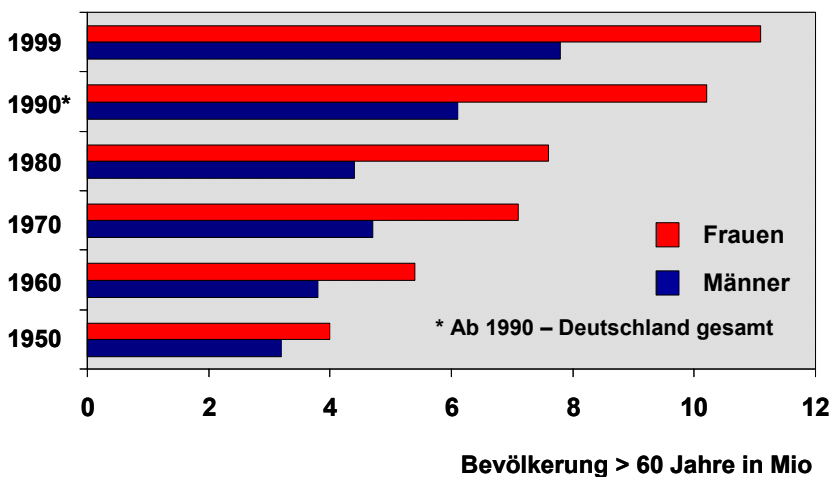
Jüngere Frauen sind vermutlich aufgrund der Östrogene seltener von kardiovaskulären Ereignissen wie dem Herzinfarkt betroffen, die Geschlechterdifferenzen verringern sich aber mit zunehmendem Lebensalter. Mit Eintritt in die Menopause steigt das Herzinfarktisiko für Frauen deutlich an und erreicht mit einer zeitlichen Verzögerung von zehn bis fünfzehn Lebensjahren das Niveau der Männer (Wiesner G et al., 1999) (Abb.2). Mehr als die Hälfte der Herzinfarkte betrifft Frauen vor Erreichen der mittleren Lebenserwartung.

Abb.2
Altersverteilung der Infarkte.
Tödliche Myokardinfarkte
(ICD-10 121+122) in 1999 nach
Altersgruppen und Geschlecht
(Statistisches Bundesamt, 2001)



Ursache für die Zunahme der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei der Frau ist zum Teil die insgesamt gestiegene und im Vergleich zu Männern deutlich höhere Lebenserwartung der weiblichen Bevölkerung: Immer mehr Frauen erleben für eine immer längere Zeit die Phase der Postmenopause und sind damit einem erhöhten koronaren Risiko ausgesetzt. Im Alter von über 65 Jahren ist jede dritte Frau von klinisch manifester koronarer Herzkrankheit betroffen (Wenger NK, 1996). Aufgrund der zunehmenden Alterung der deutschen Bevölkerung wird es zwangsläufig zu erheblichen Auswirkungen auf die Systeme der sozialen Sicherheit kommen (Abb.3).

Abb.3
Anteil der über 60-jährigen Frauen und Männer.
 Bevölkerungsentwicklung in Millionen von 1950 bis 1999. Bis 1980 für Westdeutschland, ab 1990 für die neuen und alten Bundesländer insgesamt (Statistisches Bundesamt, Bevölkerungsfortschreibung 2001)

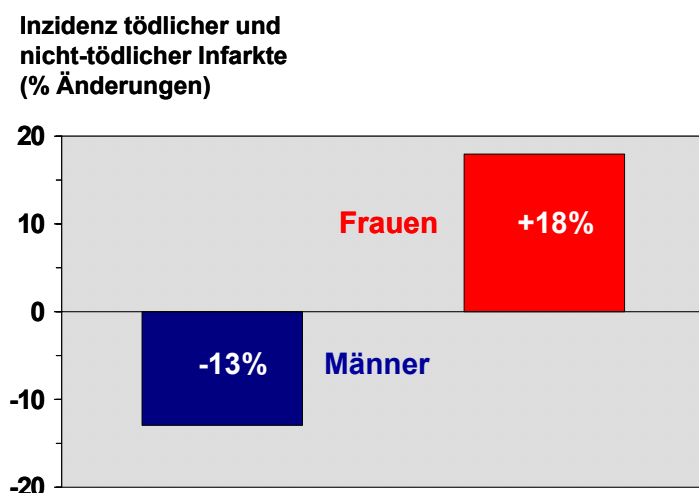


Die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit steigt zwar mit dem Alter an, trotzdem ist eine längere Lebenserwartung nicht zwangsläufig mit einer hohen Rate an koronarer Herzkrankheit verknüpft, wie Ländervergleiche - beispielsweise mit Japan - eindrucksvoll zeigen (Haenszel W et al., 1968). Mit Sicherheit ist die koronare Herzkrankheit keine Erkrankung allein der älteren Frau. In den USA versterben vor der Menopause etwa gleich viele Frauen an KHK wie an Brustkrebs (Statistical Abstract of the United States 1998; Mosca L et al., 1997).

Infolge einer effektiveren medikamentösen und invasiven Therapie ist es bei der männlichen Bevölkerung in den alten Bundesländern in den letzten Jahren zu einem Rückgang der Infarktinzidenz gekommen (Löwel H et al., 1995). Obwohl die koronare Mortalität einschließlich der Sterblichkeit am akuten Herzinfarkt in der Bundesrepublik insgesamt rückläufig ist, ist der Trend für die weibliche Bevölkerung nicht eindeutig. Daten des WHO-Monica-Projektes zufolge, war im Zeitraum von 1985 bis 1992 im Gegensatz zu Männern für Frauen aller Altersgruppen eine Zunahme der Inzidenz tödlicher und nichttödlicher Ereignisse zu verzeichnen (Keil U, 1992; Löwel H et al., 1995) (Abb.4). Als mögliche Ursache dafür wird eine Zunahme der Prävalenz von Hypertonus, starkem Übergewicht, Rauchen und ein Absinken des gefäßschützenden HDL-

Cholesterins im zeitlichen Vergleich diskutiert (Daten des Gesundheitswesens, 1999). Auch die vermehrte Berufstätigkeit der Frauen wird immer wieder in Verbindung mit einem Anstieg der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit gebracht.

Abb.4
Entwicklung der Infarkthäufigkeit.
Trends tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkte bei 25-74-jährigen Männern und Frauen zwischen 1985 und 1992 in Prozent (Löwel H et al., 1995)

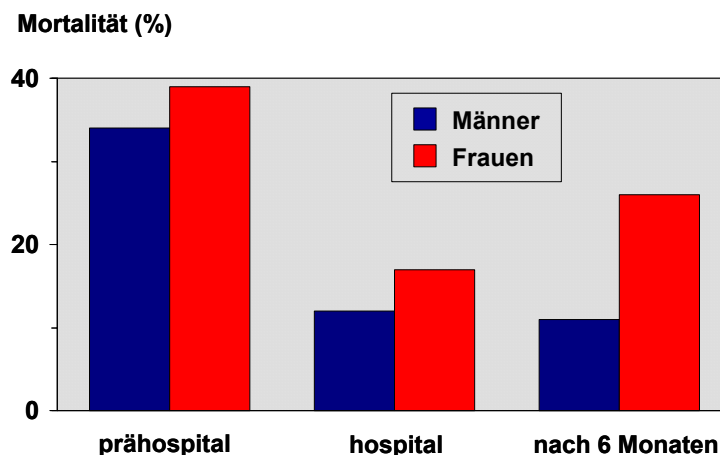


Die höhere prähospitaler Fatalität bei Frauen könnte auf ein Nichtbeachten bzw. eine Fehleinschätzung der Symptome hindeuten und die bestehenden Unterschiede zum Teil erklären. Hinzu kommt, dass Frauen im Vergleich zu Männern im höheren Lebensalter häufiger allein leben und beim akuten Einsetzen der Symptome auf fremde Hilfe beim Ruf des Notarztes angewiesen sind (Löwel H et al., 1995; Willich SN et al., 1993). Allerdings wurde in den USA zwischen 1989 und 1998 ein Anstieg der prähospitalen Mortalität gerade bei jüngeren Frauen beobachtet (Zheng ZJ et al., 2001). Manche Autoren kommen auch zu dem Schluss, dass die schlechtere medizinische Versorgung von Frauen beim Auftreten eines Herzinfarktes und in der Sekundärprävention einen wesentlichen Beitrag zur ungünstigeren Prognose leistet (Barakat K et al., 2000).

Prähospitaler, hospitaler und Langzeit-Mortalität sind für Frauen im Vergleich zu Männern beim Auftreten eines Herzinfarktes höher (Abb.5). Diese Beobachtung wurde durch eine Vielzahl von Studien bestätigt (Löwel H et al., 1995; Orenca A et al., 1993; Marrugat J et al., 1994 und 1998; Löwel H et al., 1993; Vaccarino V et al., 1999; Vaccarino V et al., 2001; Benderly M et al., 1997; Hochman J et al., 1999). Den Ergebnissen des Augsburger Herzinfarktregisters und der Hamburger Krankenhausdiagnosestatistik zufolge ist die herzfarktbedingte Krankenhausverweildauer für Frauen höher als für Männer (Löwel H et al., 1995; Erdmann T, 1999). Die Unterschiede lassen sich nur zum Teil durch das durchschnittlich höhere Lebensalter

der Frauen und die vermehrte Komorbidität beim Auftreten des Ereignisses erklären und deuten auf eine Unterschätzung der Problematik bei Frauen hin.

Abb.5
Letalität nach Herzinfarkt.
Sterblichkeit bei Männern und Frauen infolge eines Infarktes - prähospital, hospital und nach 6 Monaten (Löwel M et al., 1995; Vaccarino V et al., 1999; Marrugat J et al., 1998)



Trotz zahlreicher neuer diagnostischer Methoden und Behandlungsmöglichkeiten zählt der Herzinfarkt immer noch zu den Krankheitsereignissen mit hoher Letalitätsrate. Etwa 2/3 der Todesfälle ereignen sich vor Erreichen der Klinik; jeder zweite Betroffene überlebt die ersten 24 Stunden nicht (Löwel H et al., 1995; Chambless L et al., 1997). Selbst wenn das Ereignis überlebt wird, stellt es für die Mehrheit der Betroffenen einen gravierenden Einschnitt in die Lebensqualität dar: Fast alle Herzinfarktpatienten werden lebenslang arzneimittelpflichtig. Etwa 40% klagen bereits im ersten Halbjahr nach dem Ereignis über erneute Beschwerden, jeder dritte muss innerhalb der nächsten fünf Jahre mit einem weiteren schweren Ereignis rechnen, 1/5 leidet unter einer Postinfarktdepression und bei jedem zehnten entwickelt sich eine Herzinsuffizienz (Gesundheitsbericht für Deutschland 1998; Löwel H et al., 1994; Löwel H, 1997; Ladwig KH et al., 1994; Scandinavien Simvastatin Survival Study Group, 1994). Vor dem Hintergrund der hohen Morbidität und Mortalität arteriosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie der Kostenexplosion im Gesundheitswesen kommt primärpräventiven Maßnahmen zur Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren ein hoher Stellenwert zu (Nabel EG, 2000). Verschiedene Studien belegen eindrucksvoll, dass ein niedriges Risikoprofil mit einer drastischen Reduktion des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos für koronare Herzkrankheit einhergeht (Stamler J et al., 1999; Stampfer MJ et al., 2000). Das erhöht auch die Chance, bei hoher Lebensqualität alt zu werden; Befindlichkeitsstörungen aller Art lassen sich um mehrere Jahre hinausschieben (Vita et al., 1998).

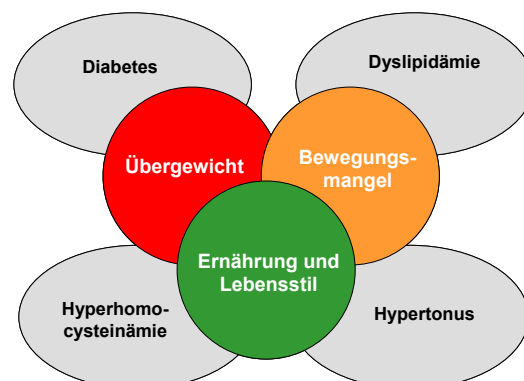
Die Entwicklung der Arteriosklerose ist ein multifaktorielles Geschehen. Die unterschiedliche Varianz der koronaren Herzkrankheit weltweit lässt sich in erster Linie durch Umweltfaktoren - weniger dagegen durch die genetische Prädisposition - erklären. Ernährung und Lebensstil

spielen hinsichtlich der Beeinflussung klassischer Risikofaktoren eine zentrale Rolle. So konnten Migrationstudien an japanischen Auswandern bereits in den 60-er Jahren zeigen, dass die Übernahme westlicher Verzehrsmuster – gekennzeichnet durch eine höhere Zufuhr an Fett, gesättigten Fettsäuren und einen niedrigeren Anteil komplexer Kohlenhydrate - mittelfristig mit einem Anstieg der KHK-Mortalität verknüpft ist (Haenszel W et al., 1968).

Umgekehrt lassen sich durch Änderungen der Ernährungsgewohnheiten und des Lebensstil deutliche Effekte auf die Progression der Arteriosklerose bzw. auf tödliche und nichttödliche koronare Ereignisse erzielen (Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Grodstein F et al., 2000; Watts GF et al., 1992; de Logeril M et al., 1994; Ornish D et al., 1990; Arntzenius AC et al., 1985; Key TJA et al., 1996). Daten der Nurses Health Study belegen, dass bereits der Austausch von 5% der Energie in Form von gesättigten Fettsäuren gegen mehrfach ungesättigte Fettsäuren zu einer Reduktion koronarer Ereignisse um 30% führt (Hu FB et al., 1997). Durch populationsbezogene Maßnahmen mit dem Ziel einer 1-3%igen Reduktion der Aufnahme gesättigter Fettsäuren könnten sich, US-Schätzungen zufolge, im Verlauf von 10 Jahren nahezu 100.000 Ereignisse verhindern lassen (Oster G et al., 1996).

Beobachtungs- und Interventionsstudien zufolge, werden im Zusammenhang mit der KHK vor allem folgende Ernährungsfaktoren diskutiert: Die Höhe der Fettzufuhr, die Fettqualität, der Ballaststoffgehalt der Nahrung, der Verzehr von Obst und Gemüse sowie eine moderate Alkoholzufuhr (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2000). Die Wirksamkeit von Ernährungs- und Lebensstiländerungen hinsichtlich der KHK-Prävention erklärt sich vor allem durch die gleichzeitigen Auswirkungen auf mehrere Risikofaktoren wie Übergewicht, Fettstoffwechselstörungen, Hypertonus, Diabetes mellitus und Hyperhomocysteinämie (Abb.6). Hinzu kommen weitere, zum Teil noch ungeklärte direkte Effekte, beispielsweise der Fettsäuren auf die Gefäßwand oder das Gerinnungssystem (Watts GF et al., 1992; de Logeril M et al., 1994).

Abb.6
Beeinflussung von Risikofaktoren
für koronare Herzkrankheit
durch Ernährung und Lebensstil.



Die komplexe Pathogenese der Arteriosklerose beeinflusst auch Ergebnisse von Ernährungsstudien und erschwert Aussagen zur Beziehung zwischen Nährstoffzufuhr bzw. Ernährungsmustern einerseits und Erkrankungsrate andererseits. Die Effekte diätetischer Interventionen sind damit möglicherweise größer als bisher angenommen (Kris-Etherton PM, 1999). US-Schätzungen zufolge ist die Reduktion der durchschnittlichen Cholesterinwerte um 15-20 mg/dl seit 1970 im Wesentlichen durch Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten zu erklären und geht mit einem drastischen Rückgang der kardiovaskulären Mortalität einher (Hanefeld M et al., 1981; Pearson TA et al., 1999).

Die Bedeutung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen wurde lange Zeit unterschätzt. Große Interventionsstudien schlossen überwiegend nur Männer ein, während der Stellenwert von Ernährung und Lebensstil auch im Hinblick auf geschlechtsspezifische Besonderheiten - beispielsweise den Menopausenstatus - im Risikoprofil von Frauen wenig untersucht wurde. So haben der Verzehr bestimmter Nahrungsmittel oder Nikotinabusus möglicherweise Einfluss auf das Menopausenalter und damit das koronare Risiko (Nagata C et al., 2000; Kao I et al., 1998).

Die bisherigen Forschungsergebnisse über klassische Risikofaktoren bei Männern lassen sich nicht ohne weiteres auf Frauen übertragen. Ergebnisse internationaler Studien deuten darauf hin, dass bestimmte Risikofaktoren bei Frauen nicht den gleichen Stellenwert einnehmen, wie bei Männern (Roeters van Lennepp JE et al., 2002). So scheinen ein niedriges HDL-Cholesterin oder Diabetes mellitus für Frauen mit einem höheren Risiko für koronare Herzkrankheit einherzugehen (Bonithon-Koop C et al., 1990; Meilahn EN et al., 1995; Schenck-Gustavsson K, 1996; Miller VT, 1994; V d Schouw YT et al., 1996; Wenger NK et al., 1993; Windler E, 1996; Windler E, 1998; Hu FB, Stampfer MJ et al., 2001). Hinzu kommt, dass im höheren Lebensalter mehr Frauen als Männer übergewichtig sind und Übergewicht - insbesondere die zentrale Adipositas - per se als wesentlicher Risikofaktor für koronare Herzkrankheit betrachtet wird (Bergmann KE et al., 1999; Eckel RH et al., 1998).

Für eine gesicherte Abschätzung der Präventionspotentiale ist es daher notwendig, die für Frauen spezifischen ernährungs- und lebensstilbeeinflussenden Risiken zu ermitteln. Berücksichtigt werden müssen auch soziodemographische Aspekte und ihre möglichen Auswirkungen auf verhaltensbedingte Parameter. Daraus würde sich die Möglichkeit ergeben, Empfehlungen für die Prävention von koronarer Herzkrankheit bei Frauen abzuleiten, um der geschilderten Situation wirkungsvoll zu begegnen.

2. Fragestellung und Ziele

Ziel der vorliegenden Dissertation ist die Bestimmung des Einflusses von Ernährungs- und Lebensstilfaktoren auf das koronare Risiko bei Frauen. Folgende Fragestellungen sollen beantwortet werden:

- ***Welche Beziehungen bestehen zwischen dem koronaren Risiko und Ernährungsmustern sowie Nährstoffen?***
- ***Beeinflussen soziodemographische Faktoren wie Familienstand, Bildung und Berufstätigkeit das Risiko für koronare Herzkrankheit?***
- ***Welcher Stellenwert kommt der körperlichen Aktivität bezüglich des Risikos für koronare Herzkrankheit zu?***
- ***Welche Rolle spielen ernährungs- und lebensstilabhängige klassische Risikofaktoren wie Lipidstatus, Diabetes mellitus, Hypertonus und Übergewicht hinsichtlich der Erkrankung?***
- ***Welcher Stellenwert kommt dem Rauchen – insbesondere in jüngeren Jahren – in Abhängigkeit von begleitenden Risikofaktoren bezüglich des Erkrankungsrisikos zu?***
- ***Welche Zusammenhänge bestehen zwischen der Ernährung und den ernährungsabhängigen Blutparametern sowie den anthropometrischen Messungen?***
- ***Unterscheiden sich die Erkenntnisse für Frauen von den Ergebnissen der Untersuchungen bei Männern?***
- ***Lassen sich Ernährungs- und Lebensstilmuster definieren, die mit einem niedrigen Risiko für koronare Herzkrankheit verknüpft sind und die Basis für Empfehlungen zur Prävention der KHK für Frauen bieten?***

3. Methodik

3.1 Studiendesign

Das vorliegende Dissertationsvorhaben untersucht mittels einer populationsbezogenen Fall-Kontroll-Studie - der **CORA-Studie (Coronare Risikofaktoren für Arteriosklerose bei Frauen)** - die Auswirkungen der Ernährung und weiterer Lebensstilfaktoren hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos von Frauen. Da sich die koronare Herzkrankheit als chronische Erkrankung über Jahrzehnte unbemerkt entwickelt, interessieren bei der Bewertung von Umweltfaktoren insbesondere zurückliegende Gewohnheiten, so dass die eingesetzten Erhebungsinstrumentarien darauf ausgerichtet worden sind. Das Design der CORA-Studie entspricht dem aktuell wissenschaftlich erarbeiteten Standard von retrospektiven, beobachtenden Assoziationsstudien (Boeing H et al., 1993).

3.1.1 Rekrutierung der Fälle

Aufgenommen wurden ohne Ausnahme konsekutiv 200 prä- und postmenopausale Frauen im Alter von 30 bis 80 Jahren, die zwischen Oktober 1997 und April 2000 wegen inzidenter koronarer Herzkrankheit, Angina pectoris oder Myokardinfarkt (ICD-10 121, 122, 124, 125) ins Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf eingeliefert wurden. Die Rekrutierung der Fälle erfolgte bei einem der täglich mindestens einmal auf allen Stationen durchgeführten Besuche. Geeignete Patienten wurden über die Ziele des Forschungsprojektes und die damit verknüpften Befragungen und Untersuchungen ausführlich informiert. Anschließend wurde um das schriftliche Einverständnis zur Aufnahme in die Studie gebeten.

Zum Einschluss in die Studie musste die koronare Herzkrankheit eindeutig – das heißt mittels Koronarangiographie - diagnostiziert sein. Die Erkrankung durfte nicht länger als ein Jahr symptomatisch sein. Eine vorherige Diagnosestellung mit Unterweisung hinsichtlich Ernährung und Lebensstil führte jedoch zum Ausschluß. Weitere Ausschlußkriterien waren andere akute oder schwere chronisch konsumierende Erkrankungen. Frühere Krebserkrankungen mussten als geheilt gelten. Die Teilnahmerate der konsekutiv rekrutierten Fälle lag bei 100%.

3.1.2 Ziehung der Kontrollen

Die Rekrutierung der Kontrollen erfolgte aus demselben Stadtteil und damit derselben Population wie die der Fälle, da der Wohnort eine unabhängige Einflussgröße auf das Risiko für koronare Herzkrankheit darstellt (Diez Roux AV et al., 2001) (Abb.7):



Abb.7
Einzugsgebiet der
Fälle und Kontrollen.
(Finanzbehörde, Hamburg
Handbuch 2000/2001)

Insgesamt wurden 12.000 Adressen von Frauen deutscher Nationalität der Altersgruppen 30 bis 80 Jahre über das Amt für zentrale Meldeangelegenheiten nach dem Zufallsprinzip gezogen. Entsprechend dem Einzugsgebiet und Versorgungsbereich der Klinik wurden bei der Ziehung der Stichprobe fünf Hamburger Bezirke (Eimsbüttel, Hamburg Nord, Wandsbek, Altona und Hamburg Mitte) mit mehr als 40 zugehörigen Ortsteilen berücksichtigt. Für jeden Fall wurden randomisiert zwei gleichaltrige Kontrollen aus demselben Ortsteil zur Teilnahme aufgefordert. Mindestens eine Kontrolle wurde jeweils eingeschlossen.

Eine Antwortkarte und eine Kopie der Studienvorstellung in der Hamburger Presse lagen jedem Anschreiben bei. Zusätzlich wurde auf die Möglichkeit einer Vorabinformation über das Servicetelefon des Studienzentrums hingewiesen. Verweigerten beide Kontrollen die Teilnahme wurden die Adressen gelöscht und neue gezogen. Kontrollpersonen mit schweren chronischen Erkrankungen oder Probanden, bei denen bereits ein Infarkt oder eine KHK diagnostiziert worden war bzw. ein dringender Verdacht bestand, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Kontrollen, die wegen Gehbehinderung oder häuslicher Pflege von Angehörigen keinen Gesprächstermin im Studienzentrum wahrnehmen konnten, wurde die Möglichkeit eines Hausbesuches angeboten.

Die Ziehung der Kontrollen erfolgte im Zeitraum Januar 1998 bis Februar 2001. Zur Rekrutierung der Kontrollgruppe wurden insgesamt 759 Frauen – passend nach Alter und Stadtteil – angeschrieben. Die Beteiligungsrate lag bei 67%. Aufgrund der vereinbarten Kriterien konnten 255 Probandinnen eingeschlossen werden, 21 davon nutzten die Möglichkeit eines Hausbesuches. Etwa je ein Viertel der kontaktierten Personen musste wegen Umzug, Tod, Aufnahme ins Pflegeheim oder akuten bzw. chronischen Krankheiten ausgeschlossen werden. 124 Personen lehnten die Teilnahme an der Studie ab (Tab.1):

Eingeschlossene Kontrollen	255	(34%)
Verzogen, Pflegeheim, verstorben	194	(26%)
Vorausgegangener Infarkt, KHK oder Verdacht	62	(8%)
Aktuelle Krebserkrankung	13	(2%)
Sonstige akute oder chronische Erkrankungen (Hepatitis C, Alzheimer, Parkinson, schwerer Apoplex)	111	(15%)
Teilnahme abgelehnt	124	(16%)
Kontrollen insgesamt	759	(100%)

Tab.1
Rekrutierung
der Kontrollen.

3.1.3 Beschreibung der Studienpopulation

20% der Patienten (n=40) wurden mit der Erstdiagnose akuter Herzinfarkt innerhalb von 24 Stunden in die Studie eingeschlossen. Bei weiteren 37% der Fälle (n=73) mit vorausgegangenem Infarkt erfolgte die Einweisung ins Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zur interventionellen Diagnostik und Therapie. Die übrigen 43% Patienten (n=87) wurden wegen Angina pectoris oder bestehendem Verdacht auf koronare Herzkrankheit aufgenommen (Abb.8):

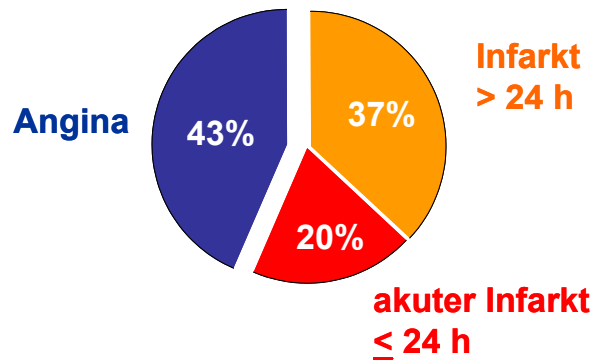


Abb.8
Einteilung der Fälle nach Diagnosehäufigkeit.

Die Altersverteilung der rekrutierten Probanden könnte es ermöglichen, sowohl Risikofaktoren, die in der Prämenopause wirksam sind, als auch solche mit hoher Prävalenz in der Postmenopause zu evaluieren (Abb.9). Etwa ein Drittel der Fälle war jünger als 60 Jahre, dem Alter des Beginns des postmenopausalen Anstiegs der Infarkthäufigkeit (Abb.2). Das mittlere Alter der Fälle lag bei 64 ($\pm 9,8$) Jahren, das der Kontrollen bei 64,5 ($\pm 10,1$) Jahren. Die Differenz war erwartungsgemäß nicht signifikant (siehe Kapitel 3.3.3 Statistische Methoden).

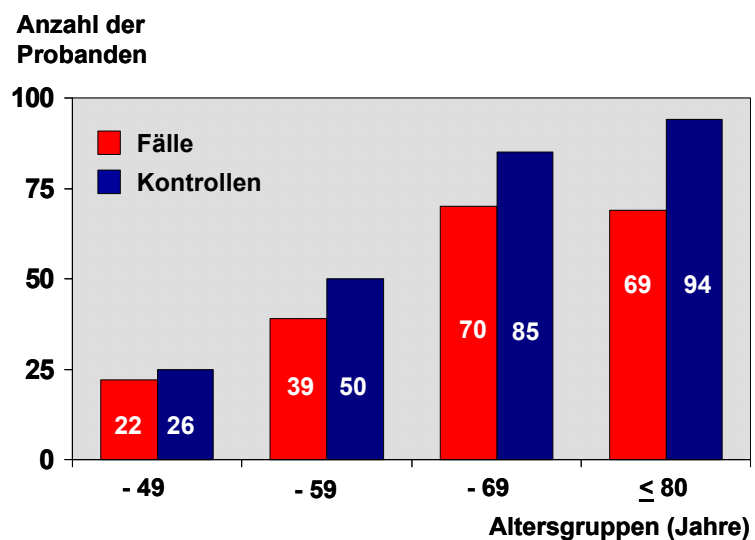


Abb.9
Altersverteilung der Studienpopulation.
(Fälle und Kontrollen)

3.2 Durchführung

In der Vorbereitungsphase der Studie wurden Räumlichkeiten für Gesprächstermine und die Untersuchung der Kontrollen im Pavillon 63 des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf eingerichtet. Die Befragung und Untersuchung der Patienten fand direkt auf den Stationen - falls notwendig oder gewünscht - im jeweiligen Arztzimmer statt. Alle Stationen, auf die Patienten mit koronarer Herzkrankheit zur Behandlung aufgenommen wurden, erhielten Informationen über das Forschungsvorhaben und den Studienablauf. Insgesamt wurden acht Stationen - davon zwei Intensivstationen – in die Rekrutierung der Patienten einbezogen.

Alle epidemiologischen Erhebungsinstrumente wurden Testläufen unterzogen und die Ziehung der Adressen – nach dem Votum der Ethikkommission und in Abstimmung mit dem Hamburger Datenschutzbeauftragten - über die zuständige Meldebehörde organisiert. In Abstimmung mit dem Datenschutzbeauftragten erfolgte die Entwicklung der Anschreiben und des Studienlogos (Abb.10). Zur Information der Bevölkerung wurde die Öffentlichkeitsarbeit vorbereitet. Arbeitsplätze zur Blutabnahme und zur Durchführung der vor Ort etablierten Methoden für die Bestimmung von Blutparametern wurden in vorhandenen Räumen eingerichtet.



Abb.10
Logo der CORA-Studie.

Wegen der separat vereinbarten Gesprächstermine konnte bei den Kontrollen in der Regel folgende Abfolge eingehalten werden: Befragung, Untersuchungen mit Blutdruckmessung und anschließende Blutabnahme. Bei den Fällen erfolgte die Blutabnahme morgens nüchtern auf den Stationen, in der Regel vor den Befragungen bzw. Untersuchungen. Wegen möglicher Verfälschung der Werte aufgrund des Ereignisses wurde bei Patienten mit akutem Infarkt angestrebt, das Blut möglichst unmittelbar nach Einlieferung auf den Intensivstationen abzunehmen (Windler E, 1998).

3.2.1 Erhebung von Ernährung und Lebensstil

Das Erhebungsinstrumentarium bestand aus zwei selbstausfüllbaren, maschinenlesbaren Fragebögen und einem PC-gestützten Zusatzinterview. Diese Instrumentarien sind im Rahmen einer großangelegten internationalen Kohortenstudie - der EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) im Rahmen der Ersterhebung validiert und eignen sich auch für Untersuchungen zu anderen chronischen Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit (Bohlscheid TS et al., 1997; Boeing H et al., 1999). Das Erhebungsinstrumentarium wurde um spezifische Fragestellungen der CORA-Studie zum kardiovaskulären Risiko erweitert.

Der **Fragebogen zur Ernährung** erfasst die Nahrungsaufnahme des letzten Jahres. Er beinhaltet Angaben zu Verzehrshäufigkeit (Food-Frequency) und Portionsgrößen von 146 Nahrungsmitteln überwiegend anhand von Abbildungen (Abb.11).

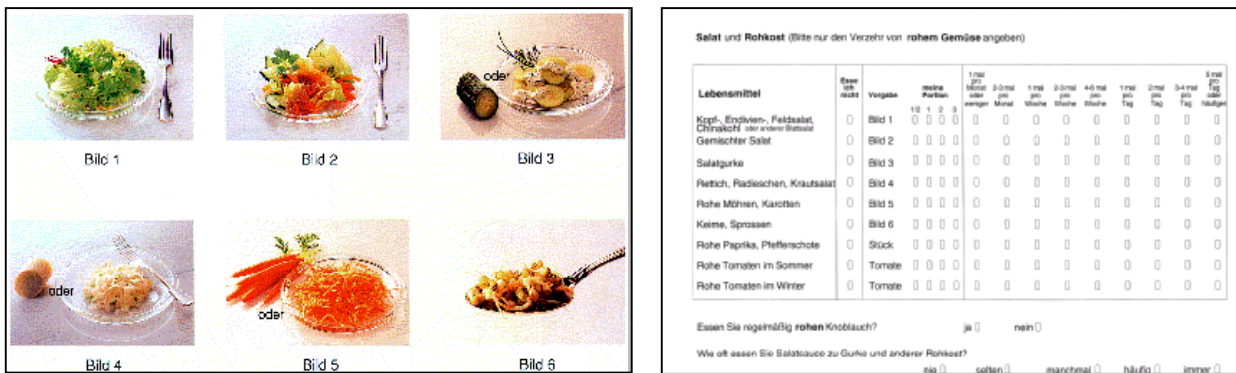


Abb.11
Fragebogen zur Ernährung.

Ergänzt wird das Erhebungsinstrument um Fragen zur Nahrungszusammensetzung sowie dem Gebrauch spezieller diätetischer Nahrungsmittel. Aussagen zum Obstverzehr wurden für Sommer- und Wintermonate getrennt erfasst.

Angaben zu dem soziodemographischen Status (Familienstand, Ausbildung, Beruf), zum zurückliegenden Alkoholkonsum und zum reproduktivem Verhalten (Menarchealter, Menstruationszyklus, Kontrazeption, Anzahl der Kinder, Hormonersatztherapie) wurden im **Fragebogen zum Lebensstil** erhoben (Abb.12):

Abb.12
Fragebogen zum Lebensstil.

Im Rahmen eines **PC-gestützten Interviews** erfolgten Aussagen zur Berufstätigkeit, zum Rauchverhalten, zur Entwicklung des Körpergewichts, zur körperlichen Aktivität im Sommer und Winter sowie zur Medikation, Eigen- und Familienanamnese. Die Befragungen umfassten darüber hinaus Angaben der Patienten zur Selbsteinschätzung der Krankheitsursache sowie Aussagen der Studienteilnehmer zu den wesentlichen Quellen für Ernährungs- und Gesundheitsinformationen.

Alle Studienteilnehmer wurden vor Aufnahme in die Studie darauf hingewiesen, die Fragebögen selbst ausfüllen zu können. Diese Möglichkeit nutzte allerdings nur ein kleiner Teil der Probanden. Mehr als 90% der Fälle, aber auch der Kontrollen baten um Unterstützung beim Ausfüllen. Auf Wunsch wurden die Fragebögen gemeinsam durchgegangen. Die Hilfe wurde ausschließlich von der Autorin persönlich in gleicher Weise gewährt.

Als Hauptargumente gegen das Selbstauffüllen nannten die Studienteilnehmer:

- gesundheitliche Einschränkungen (Herzinfarktpatienten, Ältere),
- Zeitmangel (Kontrollen mit Berufstätigkeit oder Pflege Angehöriger) sowie
- Leseschwierigkeiten (Augenprobleme).

3.2.2 Blutdruckmessungen

Die Blutdruckmessung erfolgte am sitzenden Probanden, falls nicht anders möglich bei einigen Patienten auch in liegender Position nach der Riva Rocci Methode. Der Messung ging in der Regel ein mehr als einstündiges vertrauensförderndes Interview voraus. Bei jedem Studienteilnehmer wurden drei Messungen im zeitlichen Abstand von 2-3 Minuten durchgeführt und protokolliert. Zur Bewertung wurde der Durchschnitt aus dem zweiten und dritten Messwert herangezogen. Als Hypertoniker wurden diejenigen Studienteilnehmer definiert, bei denen gemäß der Klassifikation der WHO Blutdruckwerte systolisch ≥ 140 und diastolisch ≥ 90 mmHg gemessen wurden und/oder wenn eine entsprechende Medikation erfolgte (Chalmers J et al., 1999).

3.2.3 Anthropometrische Messungen

Zur Abschätzung von Übergewicht und Adipositas sowie dem Fettverteilungsmuster (abdominales Fett) wurden folgende Messungen durchgeführt:

- Körperlänge (in cm)
- Körpergewicht, leichtbekleidet ohne Schuhe (in kg)
- Body-Mass-Index
- Taillenumfang (in cm), Hüftumfang (in cm)
- Taillen-Hüft-Quotient (Waist-to-hip-Ratio bzw. WHR)

Die Bewertung des Body-Mass-Index (BMI) erfolgte in Übereinstimmung mit den Kriterien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft und der World Health Organisation (Richtlinien zur Therapie der Adipositas der Deutschen Adipositas-Gesellschaft, 1995; World Health Organisation, 1995). Der Taillenumfang (waist) wurde in der Mitte zwischen Rippenbogen und Beckenknochen, der Hüftumfangs (hip) in der Höhe des Trochanter major gemessen (Abb.13). Als besonders gefährlich gilt für Frauen ein Taillenumfang > 88 cm bzw. ein Taillen-Hüft-Quotient $\geq 0,85$ (Bergmann KE et al., 1999; Molarius A et al., 1999).

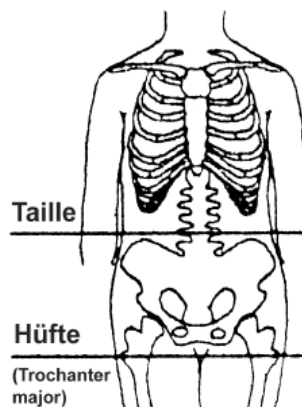


Abb.13
Bestimmung von Taillenumfang
und Waist-to-hip-Ratio.

3.2.4 Blutparameter

Zur Unterstützung der Selbstangaben in den Interviews wurden eine Reihe von Laborparametern in die Analyse einbezogen. Alle Studienteilnehmer wurden um eine Nüchtern-Blutabnahme (30 ml) gebeten. Die letzte Alkoholaufnahme sollte mehr als 24 Stunden zurückliegen. Wegen möglicher Effekte des akuten Ereignisses auf die Blutwerte erfolgte die Abnahme bei Herzinfarktpatienten in der Regel unmittelbar nach Einlieferung auf den Intensivstationen (Windler E, 1998).

Von denen im Zentrallabor des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf bestimmten Laborwerten wurden folgende Parameter in die vorliegende Arbeit einbezogen und ausgewertet:

Lipide	Diabetesmarker
<ul style="list-style-type: none">- Gesamtcholesterin- HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin (nach der Friedewaldformel)- Triglyzeride- Lipoprotein(a)	<ul style="list-style-type: none">- Nüchtern-Glucose- HbA_{1c}- Insulin- C-Peptid

In Anlehnung an die Empfehlungen internationaler Gremien wurden in der CORA-Studie folgende Grenzwerte zur Klassifikation von Fettstoffwechselstörung herangezogen (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 1993; The International Taskforce for Prevention of Coronary Heart Disease, 1998):

Gesamtcholesterin	< 200 mg/dl (5,0 mmol/l)
LDL-Cholesterin	< 130 mg/dl (3,5 mmol/l)
HDL-Cholesterin	> 50 mg/dl (1,5 mmol/l)
Triglyzeride	< 150 mg/dl (2,5 mmol/l)

Aus den Normwerten der Labordiagnostik ergibt sich 25 mg/dl als Grenzwert für das Lipoprotein(a).

3.3 Datenerfassung

3.3.1 Datenerfassung und Datenprüfung

Die computerlesbaren Fragebögen zur Ernährung und zum Lebensstil wurden zur Auswertung ins Deutsche Institut für Ernährungsforschung (DIfE) nach Potsdam-Rehbrücke geschickt. Im Hamburger Studienzentrum erfolgte anschließend, EDV-gestützt, die Überprüfung aller Einlesedaten auf Vollständigkeit und Stimmigkeit. Fehlende Angaben oder falsche Eingaben wurden, soweit möglich, in Rücksprache mit den jeweiligen Probanden korrigiert.

Alle Befragungen und klinischen Messungen wurden von der Autorin selbst durchgeführt. Die Angaben im PC-Interview sowie die Ergebnisse der Blutparameter, der anthropometrischen Messungen und des Blutdrucks konnten mittels Bildschirmmaske (FOXPRO) erfasst und in der Datenbank gespeichert werden. Auf das Überschreiten bestimmter Grenzwerte bei der Dateneingabe wurde mittels Signalton aufmerksam gemacht.

Nach Abschluss der Rekrutierung wurden in Zusammenarbeit mit den Statistikern des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung die Daten hinsichtlich der Plausibilität kontrolliert und Ausreißer-Werte gesondert überprüft.

3.3.2 Auswertung für Studienteilnehmer

Alle Studienteilnehmer erhielten auf Wunsch eine Analyse und Bewertung ihrer Ernährungsgewohnheiten. Mitgeteilt wurden auch die Ergebnisse zentraler Blutparameter wie Lipide, Diabetesmarker und auf Wunsch weitere Routinewerte. Darüber hinaus umfasste die Analyse Angaben zum BMI und zur Blutdruckmessung. Über die Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen wurden die Probanden gemäß der Absprache mit dem Hamburger Datenschutzbeauftragten und der Ethikkommission nicht informiert. Für anschließende Beratungsgespräche standen ein Arzt und eine Ernährungswissenschaftlerin (Autorin) in Einzelgesprächen zur Verfügung. Falls notwendig, wurde eine entsprechende Behandlung angeboten.

3.3.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit der Abteilung Epidemiologie des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung durchgeführt. Wesentlich für den Nachweis existierender relativer Risiken sind Abschätzungen der Prävalenzen der Risikofaktoren.

Folgende Vorgaben wurden zur Berechnung der Mächtigkeit der Studie gemacht:

Signifikanz	$\alpha = 0.05$
Power	$1-\beta = 0.95$
Fälle : Kontrollen	1 : 2 (gematcht)
Anzahl Fälle	200

Die vorhandene Stichprobengröße reicht damit aus, folgende relative Risiken nachweisen zu können (Breslow NE, 1987):

Prävalenz des Risikofaktors in der Kontrollgruppe (p_2)	nachweisbares minimales relatives Risiko (RR min)
0.1	2.35
0.2	1.98
0.3	1.92

Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe eines Programms, das in FOXPRO, Version 2.6 für DOS geschrieben wurde. Für die statistischen Berechnungen wurde die SAS-Software, Version 8.0 verwendet. Den Auswertungen des Ernährungsfragebogens liegt der Bundeslebensmittelschlüssel (BLS) Version 2.3 zugrunde.

Für kontinuierliche Merkmale erfolgt die Angabe der arithmetischen Mittelwerte (\bar{x}) in Verbindung mit der einfachen Standardabweichung (\pm SD). Da diese Merkmale in der Regel nicht normalverteilt sind, erfolgte die Prüfung auf signifikante Unterschiede in der mittleren Lage dieser Merkmale mit Hilfe des Wilcoxon Tests (Altman DG, 1991). Assoziationen zwischen den kontinuierlichen Merkmalen wurden mittels Korrelationsanalyse ermittelt und anhand des Spearman Korrelationskoeffizienten bewertet.

Zur Prüfung der Signifikanz von Unterschieden relativer Häufigkeiten in der Fall- und Kontrollgruppe wurde ein χ^2 -Test eingesetzt. Als signifikant gilt ein Überschreitungswahrscheinlichkeit von $p < 0.01$, als hoch signifikant ein $p < 0.0001$.

Die Berechnung der relativen Risiken (Odds ratio) erfolgte mit Hilfe der bedingten logistischen Regression unter Angabe der p-Werte und der 95%-igen Konfidenzintervalle.

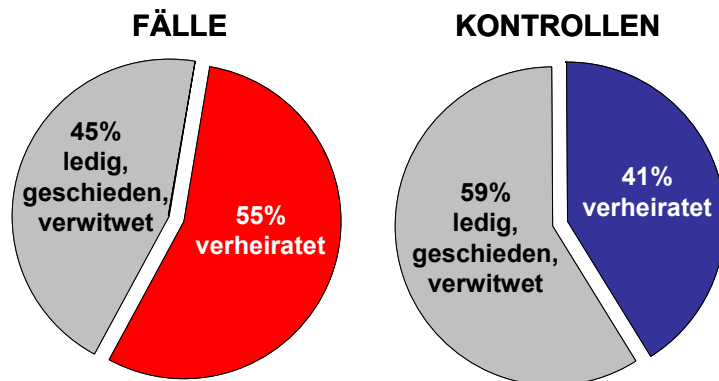
4. Ergebnisse

4.1 Soziodemographische Daten

4.1.1 Familienstand

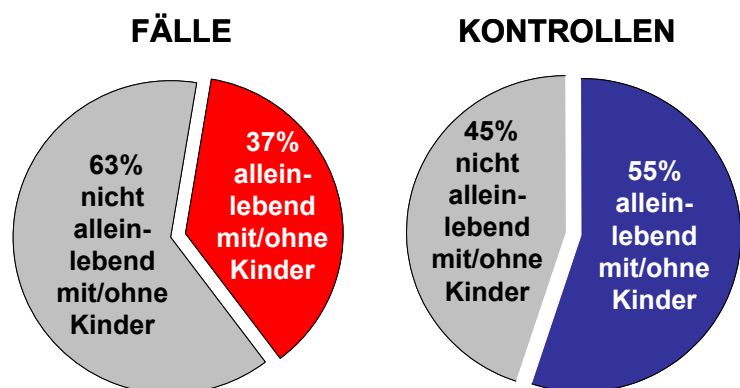
55% der Fälle und 41% der Kontrollen sind verheiratet (Abb.14). Dementsprechend liegt der Anteil lediger, geschiedener oder verwitweter Frauen in der Patientengruppe niedriger als bei den Kontrollpersonen (45% versus 59%). Die Unterschiede sind signifikant ($p = 0,0034$).

Abb.14
Klassifizierung anhand des Familienstandes.
Anteil der verheirateten bzw. der ledigen/geschiedenen/verwitweten Frauen in der Fall- und in der Kontrollgruppe.



Hinsichtlich der Haushaltsstruktur unterscheiden sich Fall- und Kontrollgruppe ebenfalls signifikant ($p = 0,0001$). Nur etwa 1/3 der Fälle (37%), aber mehr als die Hälfte der Kontrollen (55%) lebt mit oder ohne Kinder unter 18 Jahren allein im Haushalt (Abb.15). Umgekehrt liegt die Anzahl der Probanden, die mit mindestens einem weiteren Erwachsenen mit oder ohne Kindern unter 18 Jahren im Haushalt wohnen, in der Fallgruppe höher (63% versus 45%). Bei den erwachsenen Haushaltsmitgliedern handelt es sich in der Regel um den Ehe- bzw. Lebenspartner bzw. um pflegebedürftige Angehörige.

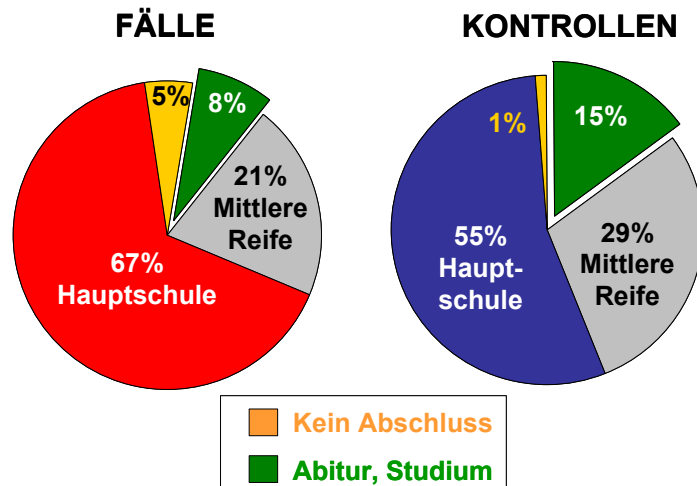
Abb.15
Klassifizierung nach der Haushaltsstruktur.
Einteilung der Fälle und Kontrollen hinsichtlich der Haushaltsgröße.



4.1.2 Ausbildung

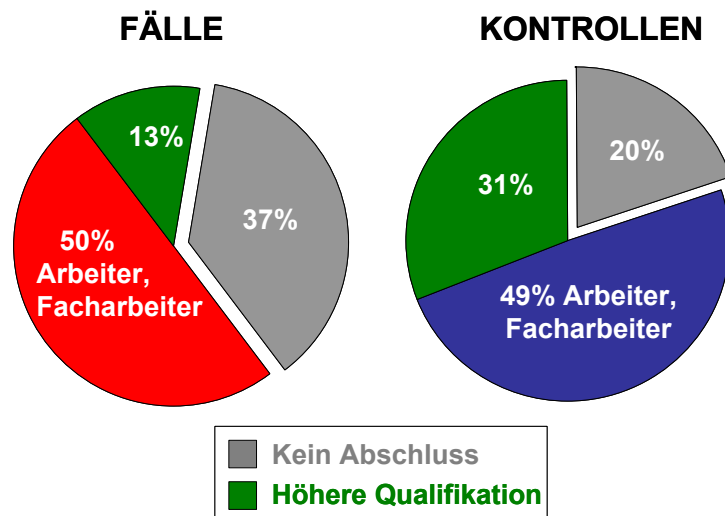
5% der Fälle, aber nur 1% der Kontrollen haben keinen Schulabschluss (Abb.16). Über einen Hauptschulabschluss verfügen 67% der Fälle und 55% der Kontrollen, während der Anteil derjenigen mit Mittlerer Reife in der Kontrollgruppe höher liegt (29% versus 21%). Doppelt so viele Kontrollen wie Fälle absolvierten das Abitur/Fachabitur bzw. die Fachhochschul- oder die Hochschulreife (15% versus 8%). Die Unterschiede sind signifikant ($p = 0,0007$).

Abb.16
Klassifizierung anhand der Schulbildung.
Einteilung der Fälle und Kontrollen hinsichtlich des höchsten Schulabschlusses.

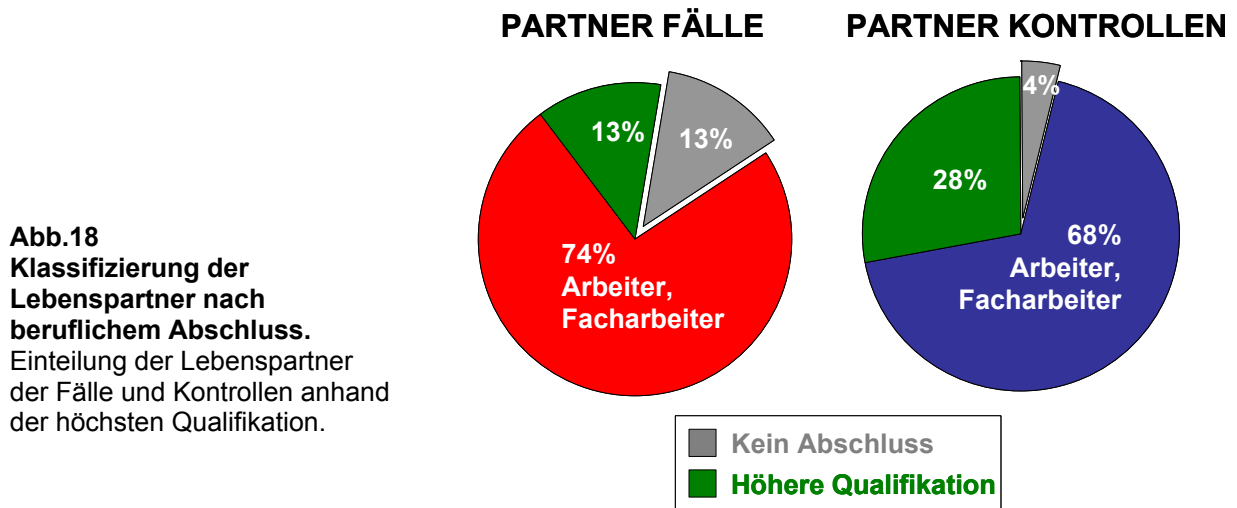


Hinsichtlich der beruflichen Ausbildung unterscheiden sich Fälle und Kontrollen ebenfalls signifikant: 37% der Fälle, aber nur 20% der Kontrollen können keinen Abschluss vorweisen ($p < 0,001$). Jeweils die Hälfte der Probanden (Fälle = 50%, Kontrollen = 49%) haben eine Lehre als Arbeiter/Facharbeiter absolviert (Abb.17). Mehr Kontrollen als Fälle verfügen über eine höhere berufliche Qualifikation, beispielsweise ein Fachhochschul- oder ein Hochschulstudium (31% versus 13%).

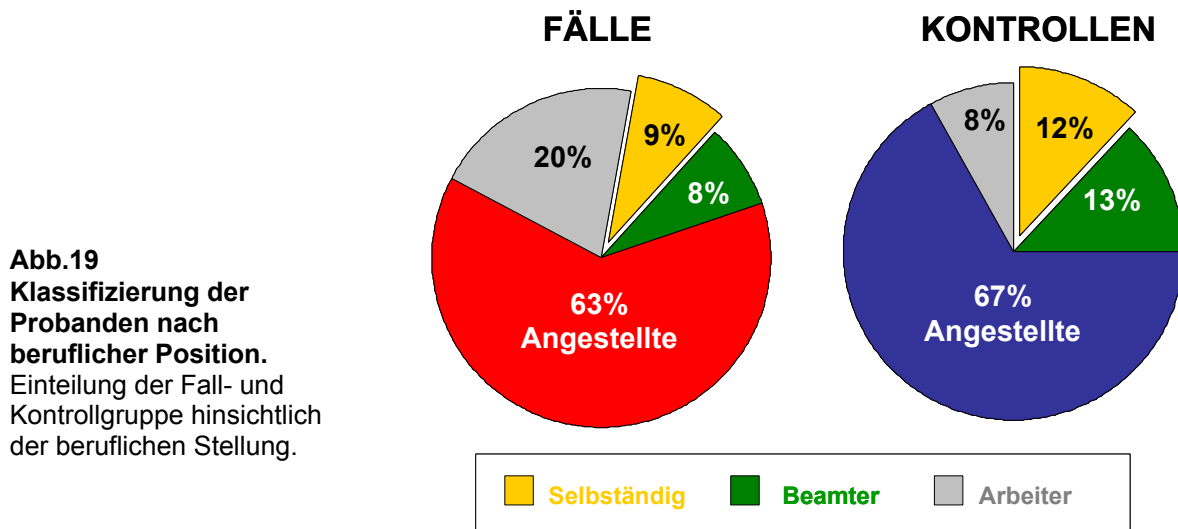
Abb.17
Klassifizierung der Probanden nach beruflichem Abschluss.
Einteilung der Fälle und Kontrollen hinsichtlich der höchsten Qualifikation.



Die durchschnittlich bessere Ausbildung der Kontrollen spiegelt sich auch in einer signifikant höheren beruflichen Qualifikation der Lebenspartner wider ($p = 0,0027$): 28% der Lebenspartner der Kontrollen verfügen über einen Fachschul-, Fachhochschul- oder einen Hochschulabschluss, aber nur 13% der Lebenspartner der Fallgruppe (Abb.18).

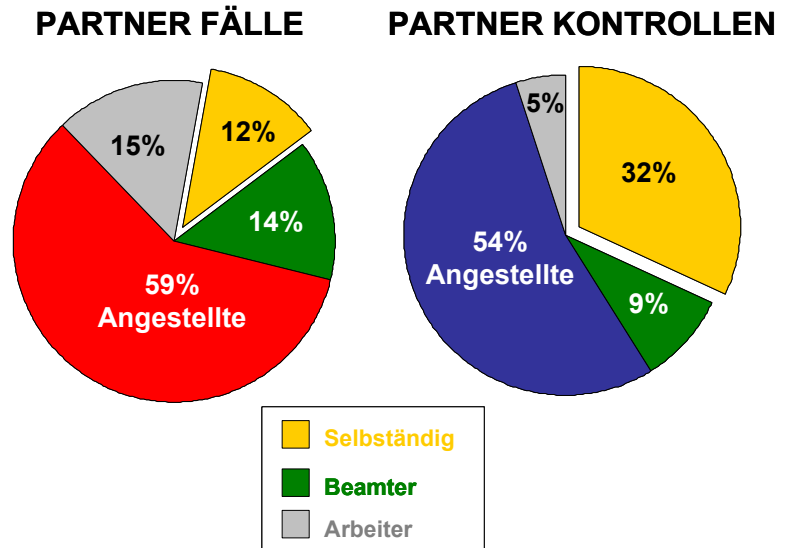


Auch die berufliche Stellung trennt Fälle und Kontrollen signifikant ($p = 0,0023$): 9% der Patienten und 12% der Kontrollen sind selbständig (freie Akademiker, Handel/Gewerbe). 8% der Fälle und 13% der Kontrollen arbeiten als Beamte oder Festangestellte in leitender Position. Bei 63% der Fälle und 67% der Kontrollen handelt es sich um Angestellte. Mehr Kontrollen als Fälle bezeichnen sich davon als Angestellte mit schwierigerer Tätigkeit (39% versus 27%). Jeder fünfte Patient (20%) war zuletzt als Arbeiter tätig, aber nur 8% der Kontrollen (Abb.19). Wegen zu geringer Fallzahlen wurden die Berufsbezeichnungen Landwirtin bzw. mithelfende Familienangehörige nicht in die Analyse einbezogen.



Betrachtet man die berufliche Stellung des Lebenspartners, so ergeben sich in der Tendenz ähnliche signifikante Unterschiede ($p = 0,0011$) (Abb.20).

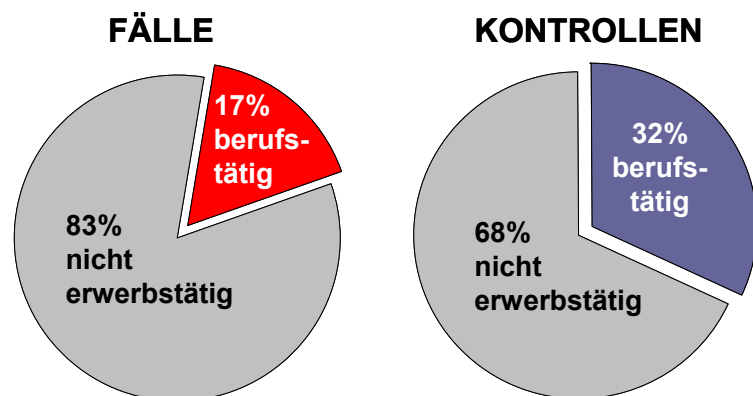
Abb.20
Klassifizierung der Lebenspartner nach beruflicher Position.
 Einteilung der Lebenspartner der Fall- und Kontrollgruppe nach der beruflichen Stellung.



4.1.3 Berufstätigkeit

17% der Fälle sind erwerbstätig: 7% arbeiten Vollzeit, 8% Teilzeit und 2% stundenweise (Abb.21). Der Anteil der Berufstätigen liegt bei den Kontrollen mit 32% signifikant höher ($p = 0,0003$): 12% sind vollzeitbeschäftigt, 14% arbeiten Teilzeit und 6% gehen stundenweise einer Tätigkeit nach. 83% der Patienten und 68% der Kontrollen sind dementsprechend nicht erwerbstätig: Je 2% beider Gruppen sind arbeitslos. 10% der Fälle bezeichnen sich als Hausfrauen, 71% finden sich im Ruhestand bzw. Vorruhestand. In der Kontrollgruppe liegt der Anteil der Hausfrauen bei 4%, der der Rentner bei 65%.

Abb.21
Klassifizierung anhand der Erwerbstätigkeit.
 Anteil der Berufstätigen sowie der nicht-erwerbstätigen Fälle und Kontrollen.

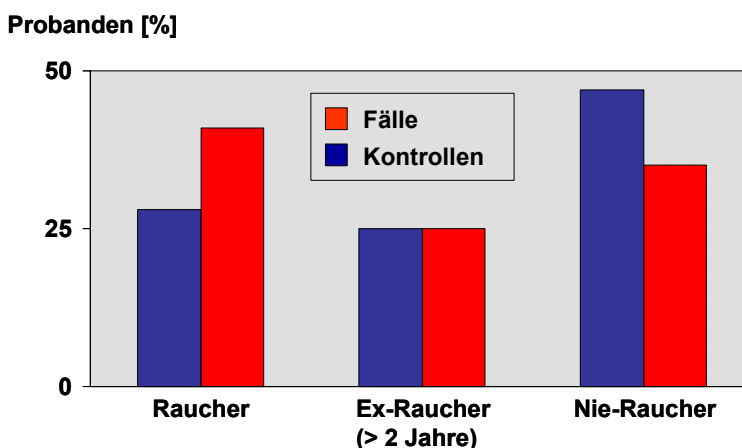


4.2 Lebensstilfaktoren

4.2.1 Rauchen

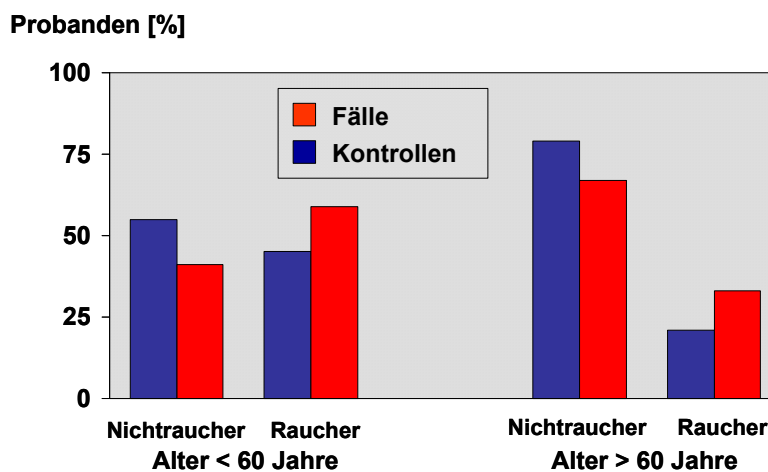
16% der Fälle und 24% der Kontrollen sind derzeit Raucher. Weitere 25% der Fälle und 4% der Kontrollen geben an, mit dem Rauchen erst vor weniger als zwei Jahren aufgehört zu haben. Allerdings handelt es sich bei der Kategorie "Ex-Raucher < 2 Jahren" im wesentlichen um Frauen, die aufgrund der Diagnose 'koronare Herzkrankheit' erst seit wenigen Tagen Nikotinverzicht ausüben. Deshalb werden die "Ex-Raucher < 2 Jahre" im Rahmen der Auswertung aufgrund des noch bestehenden erhöhten gesundheitlichen Risikos zusammen mit den "aktuellen Rauchern" als Raucher definiert (Abb.22). 35% der Fälle und 47% der Kontrollen bezeichnen sich als „Nie-Raucher“, je ein Viertel als „Ex-Raucher > 2 Jahren“. Die Unterschiede hinsichtlich des Rauchstatus sind signifikant ($p = 0,0066$).

Abb.22
Klassifizierung der Fälle
und Kontrollen anhand
des Rauchstatus.



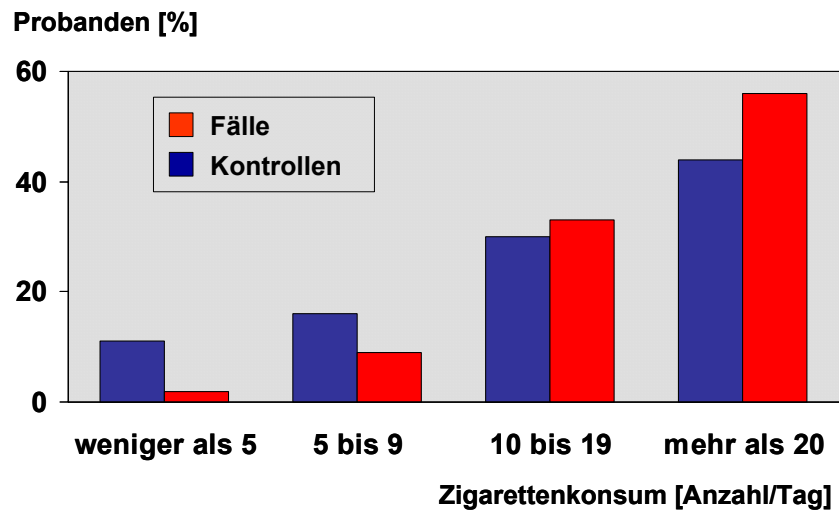
Mit zunehmendem Lebensalter überwiegt der Anteil der Nie-Raucher; in den jüngeren Altersgruppen ist der Anteil der Raucher am größten. Zwar rauchen mehr Fälle als Kontrollen, aber die Prävalenz des Rauchens ist auch bei den Kontrollen in jüngeren Jahren hoch (Abb.23). Unterschiede in der Prävalenz des Rauchens sind in den Altersgruppen der unter 60-jährigen nicht signifikant, in der Altersgruppe der Frauen ≥ 60 Jahren hingegen signifikant ($p = 0,0123$).

Abb.23
Anteil der Raucher und
Nichtraucher in den
verschiedenen
Altersgruppen.



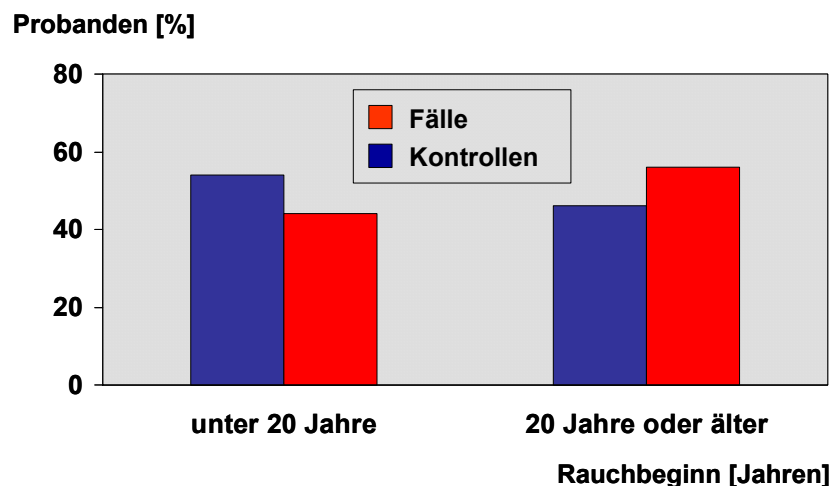
Zur Beurteilung des gesundheitlichen Risikos spielt auch die Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten und das Alter bei Rauchbeginn eine Rolle. Der mittlere Zigarettenkonsum liegt in der Fallgruppe signifikant höher ($p = 0,0036$) als in der Kontrollgruppe (18 versus 14 Zigaretten). Der Anteil der Raucher, die nur wenige Zigaretten konsumieren, liegt in der Kontrollgruppe höher, der Anteil der „Vielraucher“ in der Fallgruppe (Abb.24). Die detaillierte Klassifizierung der Raucher zeigt allerdings keine signifikanten Unterschiede.

Abb.24
Einteilung der Raucher hinsichtlich der Höhe des Zigarettenkonsums.



Von den rauchenden Probanden haben 44% der Fälle und 54% der Kontrollen bereits vor dem 20. Lebensjahr mit dem Rauchen begonnen (Abb.25). Der Anteil der Frauen, die bei Rauchbeginn älter als 20 Jahre waren, liegt in der Fallgruppe höher (56% versus 46%). Die Unterschiede verfehlen aber statistische Signifikanz.

Abb.25
Klassifizierung der Raucher nach dem Einstiegsalter.



Als Passivraucher am Arbeitsplatz und/oder privat bezeichnen sich 39% der Fälle und 38% der Kontrollen. Der Unterschied ist nicht signifikant.

4.2.2 Körperliche Aktivität

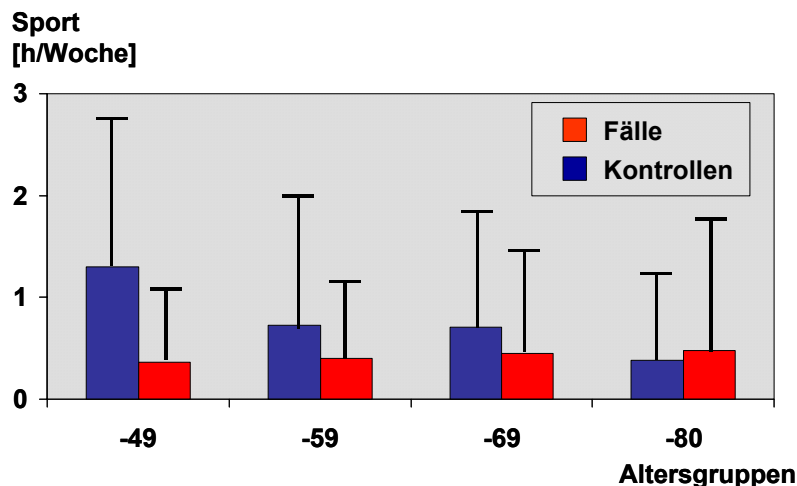
Die Aussagen zur körperlichen Aktivität umfassen Angaben zu Alltagsbewegungen wie Rad fahren, zu Fuß gehen oder Treppen steigen aber auch Informationen zum Umfang und der Intensität regelmäßiger sportlicher Aktivitäten. Hinsichtlich der Mittelwerte (\bar{x}) zu den Alltagsbewegungen „Rad fahren“ und „zu Fuß gehen“ fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Fall- und Kontrollgruppe (Tab.2). Ein Vergleich zwischen den verschiedenen Altersgruppen zeigt allerdings, dass jüngere Kontrollen (< 60 Jahre) pro Woche durchschnittlich eine Stunde mehr zu Fuß gehen als die gleichaltrigen Patienten.

Tab.2
Mittlere körperliche Aktivität bezüglich verschiedener Alltagsbewegungen.

	zu Fuß gehen (h/Woche)			Rad fahren (h/Woche)		
	\bar{x}	SD	p	\bar{x}	SD	p
Fälle n = 200	6.0	± 3.7	n.s.	1.3	± 2.0	n.s.
Kontrollen n = 255	6.2	± 3.8		1.4	± 2.1	

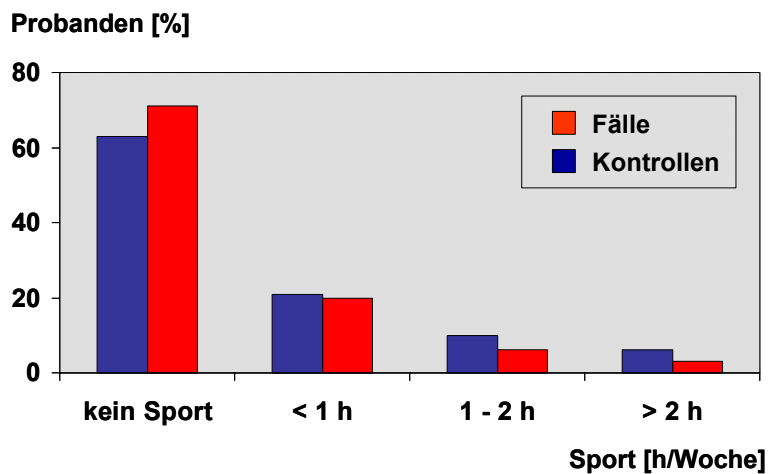
Die regelmäßigen sportlichen Aktivitäten diskriminieren Fall- und Kontrollgruppe signifikant ($p = 0,0288$). Während die Patienten im Durchschnitt weniger als ½ Stunde Sport pro Woche treiben (0,4 Stunden ($\pm 1,0$)), liegt die mittlere sportliche Aktivität bei den Kontrollen deutlich höher (0,7 Stunden ($\pm 1,1$)). Die Unterschiede sind in jüngeren Jahren (< 60 Jahren) am größten und sinken mit zunehmendem Lebensalter (Abb.26). Die Unterschiede in den Altersgruppen sind allerdings statistisch nicht signifikant.

Abb.26
Mittlere sportliche Aktivität in den verschiedenen Altersgruppen.



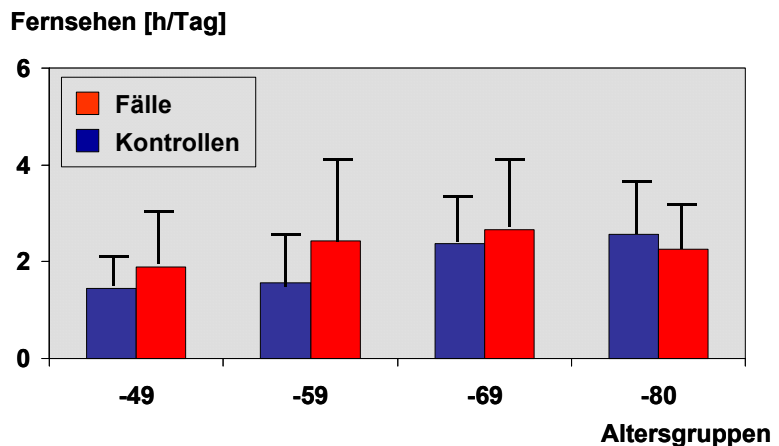
Betrachtet man die Anzahl derjenigen, die sportlich aktiv sind, so fällt auf, dass nur 29% der Fälle und 37% der Kontrollen körperlich aktiv sind; d.h. 71% der Fälle und 63% der Kontrollen treiben keinerlei Sport (Abb.27). Der Unterschied verfehlt knapp die statistische Signifikanz ($p = 0,064$). Der Anteil der sportlich Inaktiven liegt allerdings in den Altersgruppen der unter 70-jährigen bei den Fällen deutlich höher als bei den Kontrollen.

Abb.27
Anteil der sportlich aktiven bzw. inaktiven Fälle und Kontrollen.



Aussagen zur körperlichen Aktivität können auch indirekt mittels der Bestimmung von Bewegungsmangel durch erhöhten Fernsehkonsum erfolgen. Der mittlere tägliche Fernsehkonsum beträgt in der Fallgruppe 2,4 ($\pm 1,3$) Stunden und in der Kontrollgruppe 2,2 ($\pm 1,1$) Stunden. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Allerdings verbringen die unter 60-jährigen Kontrollen deutlich weniger Zeit vor dem Fernseher als die Patientengruppe, die Unterschiede sind in dieser Altergruppe signifikant ($p = 0,004$) (Abb.28). Mit zunehmendem Lebensalter wird in beiden Gruppen mehr Zeit vor dem Fernseher verbracht.

Abb.28
Mittlerer Fernsehkonsum in den verschiedenen Altersgruppen.



4.2.3 Selbsteinschätzung zur Krankheitsursache

In einer offenen Fragestellung wurden alle Patienten um die Selbsteinschätzung zur Krankheitsursache gebeten: „Was, glauben Sie, sind die Gründe für Ihren Infarkt/die Erkrankung?“ Mehrfachnennungen waren möglich. Ausgewertet werden konnten die Angaben von 190 Fällen (Tab.3).

Tab.3
Angaben der Fälle zur Selbsteinschätzung der Krankheitsursache.
 Basis: Interviews mit 190 Fällen.

Ursachen der Erkrankung	Anzahl der Nennungen	
	absolut	relativ (%)
Gründe nicht bekannt, Ereignis kam ganz überraschend (davon 31 Probanden mit Beschwerden retrospektiv bereits seit längerer Zeit)	125	66%
Einen oder mehrere Gründe als Ursache genannt	65	34%

2/3 der Befragten (66%) konnten keine Gründe nennen; die Erkrankung war für sie ganz überraschend aufgetreten. 31 Frauen aus dieser Patientengruppe berichteten, dass dem Ereignis bereits längere Zeit, mitunter sogar jahrelange Beschwerden vorausgegangen waren. Diese wurden von den Betroffenen entweder selbst nicht ernst genommen oder aber vom behandelnden Arzt fehldiagnostiziert (Wechseljahrsbeschwerden, orthopädische Probleme). Nur 1/3 der Befragten (34%) nannten Gründe für die Erkrankung.

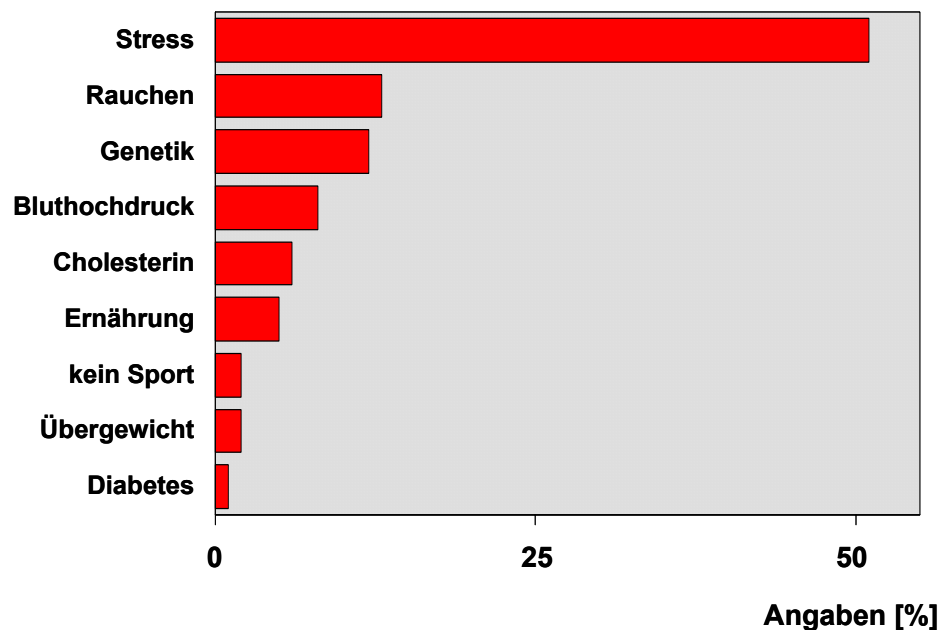
Betrachtet man die Gruppe der Patienten, die Angaben zu den Ursachen ihrer Erkrankung machten, so entfielen 63 von 124 Nennungen (51%) auf vermehrten Stress (Abb.29). Als „Stress“ definierten diese Patienten in erster Linie private Probleme, die Pflege oder den Tod naher Angehöriger und das Gefühl, für alles verantwortlich zu sein. Die Berufstätigkeit (Doppelbelastung) wurde nur von einem kleinen Teil der Fälle als Ursache genannt.

15 mal (12%) wurde die familiäre Belastung als Auslöser der Krankheit genannt (Abb.29). Hierbei handelte es sich in erster Linie um Befragte, bei denen einer oder mehrere nahe Angehörige bereits einen Herzinfarkt erlitten hatten.

Klassische Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit wurden nur selten genannt (Abb.29). Hierzu zählten Rauchen (13%), Hypertonus (8%), Cholesterin (6%), sowie Übergewicht (2%) und Diabetes (1%). Nur 9 mal (7%) wurde ein ungesunder Lebensstil, d.h. falsche Ernährung (5%) oder Bewegungsmangel (2%) für die Erkrankung verantwortlich gemacht.

Weitere nicht aufgeführte Einzelnennungen umfassten bestimmte Vorerkrankungen wie Herzrhythmusstörungen, Schlaganfall, bestimmte Medikamente (Kontrazeptiva) oder negative Umwelteinflüsse.

Abb.29
Einschätzungen
der Patienten zu
den Ursachen
ihrer Erkrankung.
Basis: 124 Nennungen
von 63 Patienten



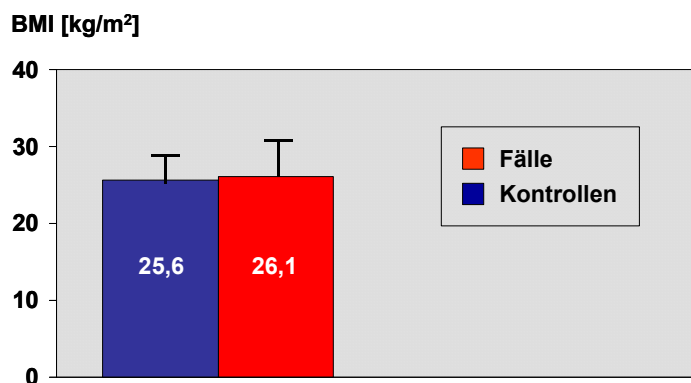
4.3 Klinische Parameter

Biochemische Daten liegen für mehr als 97% aller Probanden vor. Lediglich beim HbA_{1c}, beim C-Peptid und beim Lipoprotein(a) konnten nur Laborwerte von 87% bzw. 91% der Teilnehmer in die Auswertung einbezogen werden. Hiervon waren Fälle und Kontrollen in ähnlichem Ausmaß betroffen. Trotzdem konnte für nahezu alle Probanden eine gesicherte Einschätzung hinsichtlich der Diagnose Diabetes oder Dyslipidämie getroffen werden, da immer mehrere Kriterien u.a. auch die aktuelle Medikation zur Bewertung herangezogen wurden.

4.3.1 Übergewicht und Fettverteilungsmuster

Die mittlere Körpergröße der Fälle liegt bei 163,4 cm ($\pm 6,4$), die der Kontrollen bei 163,6 cm ($\pm 6,6$). Der Unterschied ist nicht signifikant. Auch das durchschnittliche absolute Körpergewicht diskriminiert Fall- und Kontrollgruppe nur geringfügig (69,9 ($\pm 13,9$) versus 68,5 ($\pm 12,5$)). Der Unterschied ist nicht signifikant. Das gilt auch für die Klassifikation des mittleren Körpergewichts mit Hilfe des Body-Mass-Index (kg/m^2) (Fälle = 26,1 kg/m^2 ($\pm 4,8$); Kontrollen = 25,6 kg/m^2 ($\pm 4,3$)) (Abb.30).

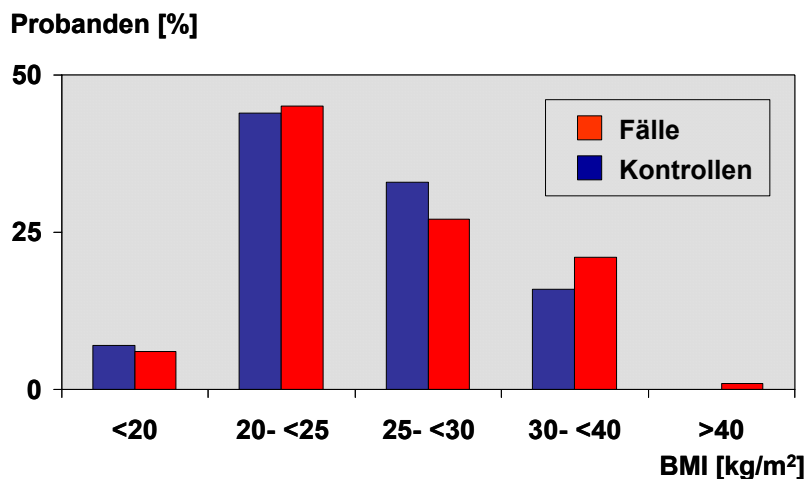
Abb.30
Klassifikation des
mittleren Körpergewichts
anhand des
Body-Mass-Index.



Eine Einteilung der Studienteilnehmer in die verschiedenen BMI-Klassen erfolgt in Anlehnung an die Richtlinien der WHO bzw. der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (World Health Organisation, 1995; Richtlinien zur Therapie der Adipositas der Deutschen Adipositas-Gesellschaft, 1995). Es zeigt sich, dass Normal- und Übergewicht annähernd gleich verteilt sind. Der Anteil der normalgewichtigen Probanden ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) beträgt in beiden Gruppen 51%. Geringfügige Unterschiede zeigen sich hinsichtlich des Ausmaßes der Adipositas. Mehr Kontrollen als Fälle (33% versus 27%) sind prä-adipös ($\text{BMI} 25$ bis $< 29 \text{ kg/m}^2$), während in der Fallgruppe der Anteil derjenigen mit Adipositas Grad II ($\text{BMI} 30$ bis $< 40 \text{ kg/m}^2$) höher liegt (21% versus 16%). Besonders häufig ist eine Adipositas Grad II in der Altersgruppe der unter 60-jährigen Patienten zu finden. Eine Adipositas Grad III ($\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$) konnte bei keiner der

Kontrollen, hingegen bei 1% der Fälle diagnostiziert werden. Die Unterschiede innerhalb der BMI-Klassifizierung sind allerdings nicht signifikant (Abb.31).

Abb.31
Anteil der normalgewichtigen, prä-adipösen und adipösen Probanden.



Zur Abschätzung des Fettverteilungsmusters bzw. der abdominalen Fettverteilung wurde sowohl der Taillenumfang als auch der Taille-Hüft-Quotient (WHR) ermittelt. Der mittlere Taillenumfang liegt bei den Fällen höher als bei den Kontrollen (91 cm (\pm 13) versus 84 cm (\pm 11)). Die durchschnittliche WHR beträgt in der Fallgruppe 0,88 (\pm 0,09), in der Kontrollgruppe 0,82 (\pm 0,07). Die Unterschiede sind für beide Parameter hoch signifikant ($p < 0,0001$) (Tab.4).

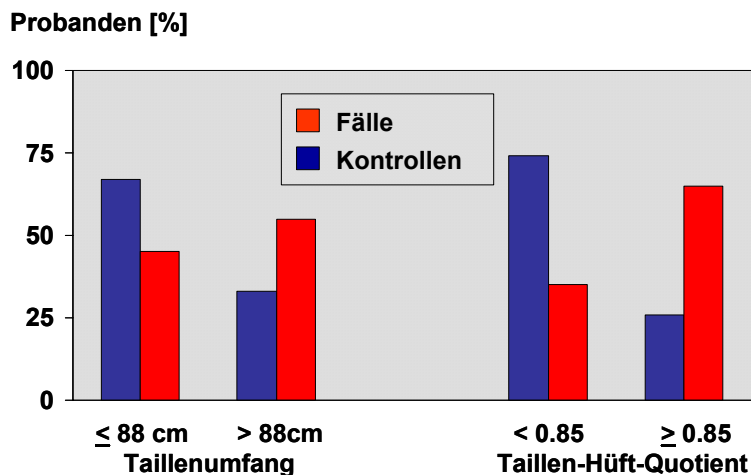
Tab.4
Mittlerer Taillenumfang und mittlerer Taille-Hüft-Quotient (WHR).

	Taillenumfang (cm)			Taille-Hüft-Quotient		
	\bar{x}	SD	p	\bar{x}	SD	p
Fälle n = 198	91	\pm 13	< 0,0001	0,88	\pm 0,09	< 0,0001
Kontrollen n = 255	84	\pm 11		0,82	\pm 0,07	

Bei mehr als der Hälfte der Fälle (55%), aber nur bei 1/3 (33%) der Kontrollen konnte ein Taillenumfang von mehr als 88 cm festgestellt werden (Abb.32). Die Unterschiede sind signifikant ($p < 0,0001$). Mindestens ebenso stark diskriminiert eine erhöhte WHR Fall- und Kontrollgruppe ($p < 0,0001$): Bei 2/3 der Patienten (65%), aber nur bei ca. 1/4 der Kontrollen (26%) liegt der WHR $\geq 0,85$ (Abb.32). Ein Vergleich der Altersgruppen zeigt, dass der mittlere

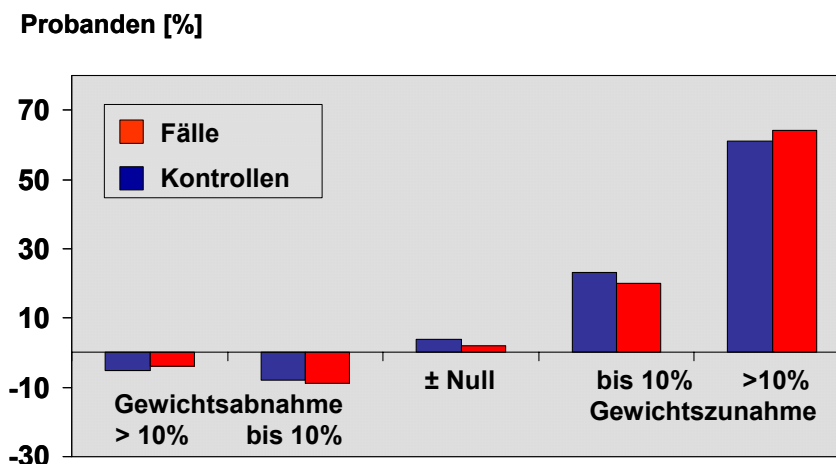
Taillenumfang in allen Altersgruppen bei den Fällen über 88 cm liegt und die WHR über 0,85, während die entsprechenden Mittelwerte in allen Altersgruppen der Kontrollen darunter liegen.

Abb.32
Klassifikation des Körpergewichts anhand von Taillenumfang und Taillen-Hüft-Quotient.



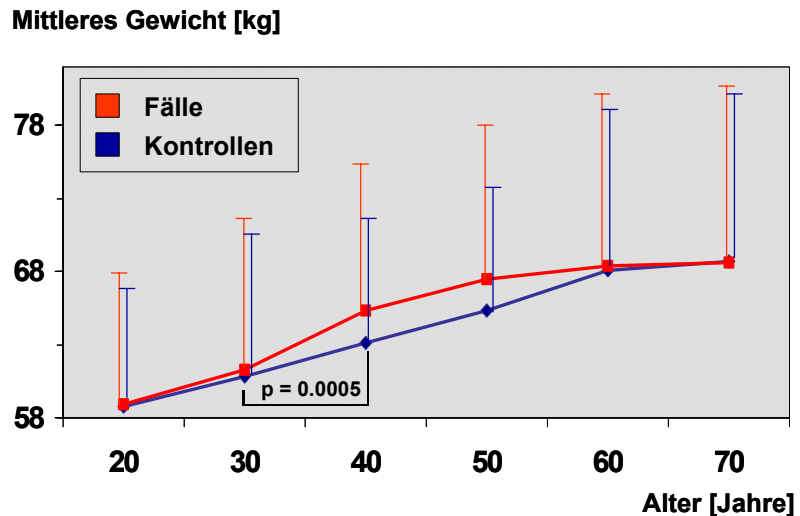
24% der Fälle und 29% der Kontrollen berichteten über ein- oder mehrfach stattgefundene Gewichtsschwankungen (Zunahme und Abnahme) von mehr als 3 kg innerhalb eines Jahres. Als Ursache für kurzfristige Gewichtsveränderungen wurden praktisch ausschließlich Diäten genannt. Die Unterschiede waren nicht signifikant. Ein Vergleich zwischen den Selbstangaben zum Körpergewicht im Alter von 20 Jahren und dem aktuellen Gewicht zum Zeitpunkt der Rekrutierung zeigt, dass die Mehrheit der Studienteilnehmer erheblich an Gewicht zugenommen hat. Nur 18% der Patienten und 14% der Kontrollen konnten annähernd ihr Körpergewicht halten (Gewichtsveränderungen geringer als $\pm 5\%$ des Ausgangsgewichts). Bei ca. 2/3 der Fälle und Kontrollen lag das aktuelle Gewicht mehr als 10% über dem Ausgangsgewicht im Lebensalter von 20 (Abb.33).

Abb.33
Gewichtsveränderungen im Vergleich zu dem Ausgangsgewicht im Alter von 20 Jahren.



Das mittlere Körpergewicht ist sowohl bei den Fällen, als auch den Kontrollen zwischen dem 20. und 70. Lebensjahr um etwa 10 kg angestiegen. Die durchschnittliche Gewichtszunahme zwischen dem 30. und 60. Lebensalter erfolgt allerdings in der Patientengruppe zu einem früheren Zeitpunkt als bei den Kontrollen (Abb.34). Der Gewichtsanstieg zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr war bei den Fällen signifikant deutlicher als bei den Kontrollen ($p = 0,0005$).

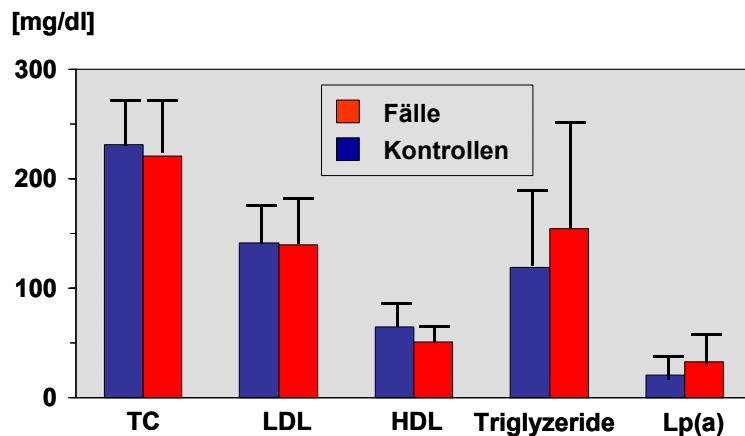
Abb.34
Anstieg des mittleren Körpergewichts im Laufe des Erwachsenenalters.



4.3.2 Fettstoffwechselstörungen

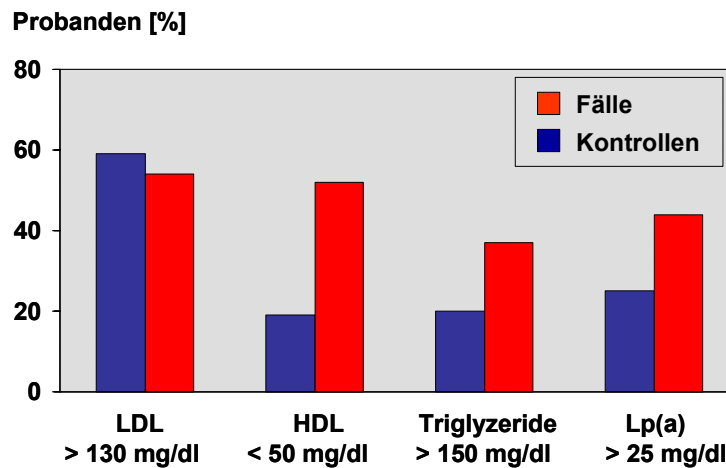
Der mittlere Gesamtcholesterinspiegel der Kontrollen liegt nur geringfügig über dem der Fälle (231 mg/dl (± 46) versus 221 mg/dl (± 53)) (Abb.35). Die Unterschiede sind nicht signifikant. Auch der mittlere LDL-Cholesterinspiegel diskriminiert Fälle und Kontrollen nicht (140 mg/dl (± 47) versus 141 mg/dl (± 38)). Signifikante Unterschiede finden sich hinsichtlich des mittleren HDL-Spiegels (Fälle: 51 mg/dl (± 15) versus Kontrollen: 65 mg/dl (± 18); $p < 0,0001$). Entsprechend liegen auch die mittleren Triglyzeridwerte der Fälle signifikant über denen der Kontrollen (154 mg/dl (± 105) versus 119 mg/dl (± 76); $p < 0,0001$). Das mittlere Lp(a) trennt Fall- und Kontrollgruppe ebenfalls signifikant (33 mg/dl (± 36) versus 21,0 (± 28); $p = 0,0002$).

Abb.35
Lipoprotein Profile.
Mittlerer Gesamtcholesterinspiegel, LDL- und HDL-Spiegel sowie mittlere Triglyzeride und Lipoprotein(a)-Werte.



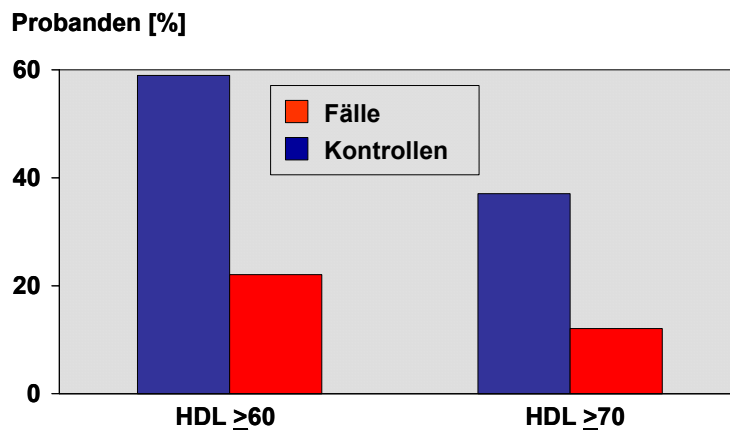
Ein LDL-Cholesterin > 130 mg/dl konnte bei 54% der Fälle, aber auch bei 59% der Kontrollen diagnostiziert werden (Abb.36). Der Unterschied ist nicht signifikant. Bei mehr als der Hälfte der Fälle (52%), aber nur jeder fünften Kontrolle (19%) liegt das gefäßschützende HDL-Cholesterin < 50 mg/dl. Die Unterschiede sind hoch signifikant ($p < 0,0001$). Erhöhte Triglyzeridwerte diskriminieren Fall- und Kontrollgruppe ebenfalls hoch signifikant ($p < 0,0001$): Werte über 150 mg/dl finden sich bei mehr als einem Drittel der Fälle (37%), aber nur bei jeder fünften Kontrolle (20%). Auch hinsichtlich eines Lp(a) > 25 mg/dl unterscheiden sich Patienten und Kontrollen hoch signifikant (44% versus 25%, $p < 0,0001$).

Abb.36
Klassifizierung der verschiedenen Parameter des Lipidstoffwechsels anhand von Richtwerten.



Bei der genaueren Betrachtung des HDL-Spiegels fällt auf, dass sich Werte ≥ 60 mg/dl lediglich bei 22% der Fälle, hingegen bei 59% der Kontrollen finden (Abb.37). Bei mehr als einem Drittel der Kontrollen (37%) liegt der HDL-Spiegel sogar ≥ 70 mg/dl, hingegen nur bei 12% der Patienten. Diese Unterschiede sind hoch signifikant ($p = < 0,0001$).

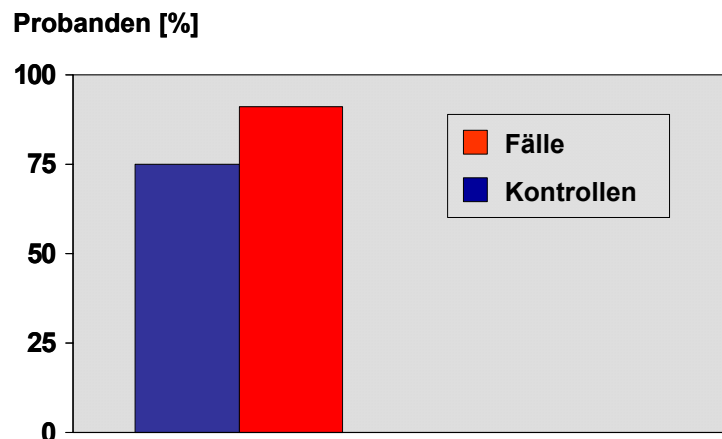
Abb.37
Klassifizierung nach der Höhe des HDL-Cholesterins.



Als Fettstoffwechselstörungen wurde eine entsprechende Medikation und/oder ein LDL-Cholesterin > 130 mg/dl und/oder Triglyzeride > 150 mg/dl und/oder ein HDL < 50 mg/dl definiert

(Abb.38). Gemäß dieser Definition wurden bei 91% der Fälle und 75% der Kontrollen Dyslipidämien diagnostiziert. Die Unterschiede waren hoch signifikant ($p < 0,0001$).

Abb.38
Anteil der Probanden mit Dyslipidämie.



4.3.3 Diabetes und Insulinresistenz

Hinsichtlich der mittleren Nüchternblutzuckerwerte unterscheiden sich Fälle und Kontrollen hoch signifikant (122 mg/dl (± 58) versus 98 mg/dl (± 39); $p < 0,0001$). Erhöhte Blutzuckerspiegel > 110 mg/dl finden sich bei nahezu jeder zweiten Patientin (48%), aber nur bei jeder fünften Kontrolle (21%) ($p < 0,0001$). Auch der mittlere Nüchterninsulinspiegel diskriminiert Fall- und Kontrollgruppe hoch signifikant (22 mU/l (± 23) versus 11 mU/l (± 7) $p < 0,0001$). Bei 28% der Fälle, aber nur 3% der Kontrollen finden sich Nüchterninsulinwerte > 23 mU/l. Der Unterschied ist hoch signifikant ($p < 0,0001$).

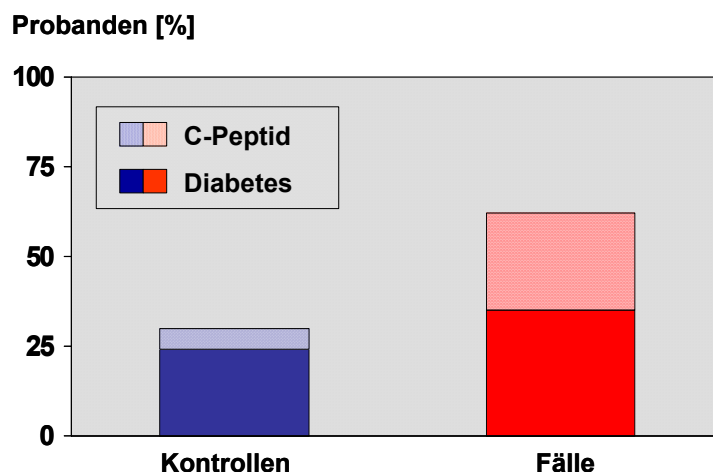
Der mittlere HbA_{1c} unterscheidet Fälle und Kontrollen signifikant (6,1% ($\pm 1,0$) versus 5,8% ($\pm 0,7$); $p = 0,0005$). Der Anteil der Studienteilnehmer mit HbA_{1c}-Werten $> 6\%$ liegt in der Patientengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (32% versus 23%; $p = 0,0403$).

Zur Abschätzung der Insulinresistenz wurden auch erhöhte C-Peptidwerte im Nüchternzustand in die Kalkulation einbezogen. Das mittlere C-Peptid der Fälle und Kontrollen unterscheidet sich hoch signifikant (5,4 μ g/l ($\pm 4,2$) versus 2,8 μ g/l ($\pm 1,4$); $p < 0,0001$). C-Peptid-Spiegel über 4 μ g/l fanden sich bei 47% der Fälle, aber nur bei 16% der Kontrollen.

Als Diabetiker wurden alle Studienteilnehmer definiert, deren HbA_{1c} $> 6\%$ lag und/oder bei denen entsprechende Medikamente verordnet wurden. Der Anteil der Diabetiker liegt in der Fallgruppe bei 35%, in der Kontrollgruppe bei 24% (Abb.39). Die Unterschiede sind signifikant ($p = 0,0144$). Berücksichtigt man bei der Auswertung nicht nur Probanden mit Diabetes sondern

auch diejenigen, welche allein durch eine Insulinresistenz charakterisiert sind, so liegt die Anzahl der Betroffenen in der Fallgruppe wesentlich höher. Bei 62% der Patienten und 30% der Kontrollen findet sich ein Diabetes mellitus oder erhöhte C-Peptidwerte. Der Unterschied ist hoch signifikant ($p < 0,0001$) (Abb.39).

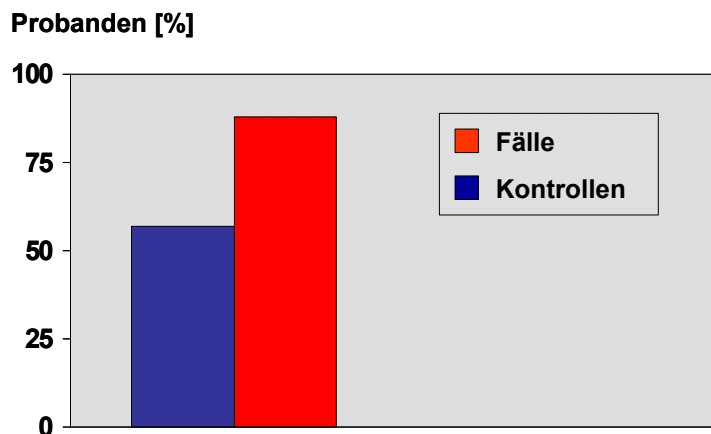
Abb.39
Anteil der Probanden mit Diabetes bzw. mit Insulinresistenz.



4.3.4 Hypertonus

Der mittlere systolische Blutdruck (Fälle: 136 mmHg (± 17) versus Kontrollen: 137 mmHg (± 16)) diskriminiert Fälle und Kontrollen nicht, während der mittlere diastolischen Blutdruck (Fälle: 86 mmHg (± 9) versus Kontrollen: 81 mmHg (± 9)) hoch signifikant trennt ($p < 0,0001$). Als Hypertoniker wurden diejenigen Studienteilnehmer definiert, bei denen gemäß der Klassifikation der WHO Blutdruckwerte systolisch ≥ 140 und diastolisch ≥ 90 mmHg gemessen wurden und/oder wenn eine entsprechende Medikation erfolgte. Entsprechend dieser Definition wurde bei 176 (88%) der Fälle und 145 (57%) der Kontrollen ein Hypertonus diagnostiziert (Abb.40). Die Unterschiede waren hoch signifikant ($p < 0,0001$).

Abb.40
Anteil der Probanden mit Hypertonus.



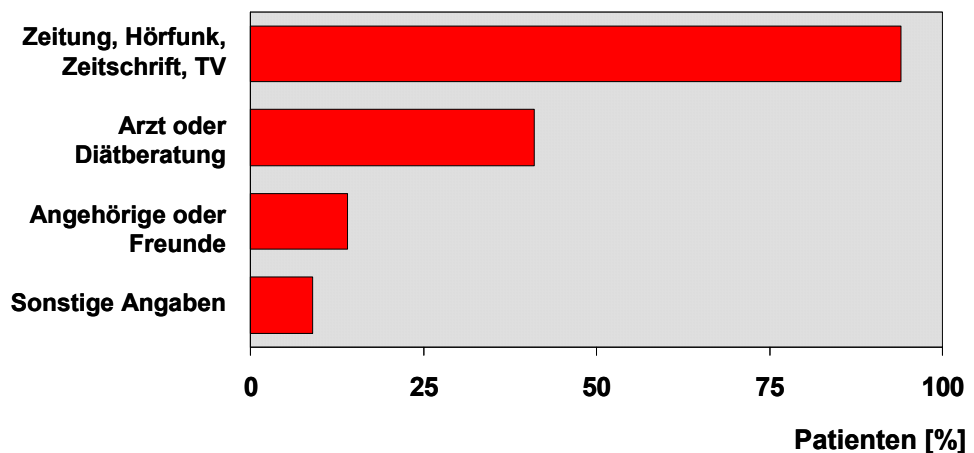
4.4 Ernährung

4.4.1 Informationsquellen zu Ernährungs- und Gesundheitsthemen

Alle Patienten wurden in einer offenen Fragestellung um die Nennung von Informationsquellen zu Ernährungs- und Gesundheitsthemen gebeten: „Wo bzw. bei wem informieren Sie sich zu gesundheits- und ernährungsrelevanten Themen?“ Mehrfachnennungen waren möglich. Knapp die Hälfte der Befragten (n = 89) informieren sich eher zufällig, vorhandene Informationsquellen werden nicht gezielt genutzt.

111 von 200 befragten Patienten (56%) gaben eine oder mehrere Informationsquellen an (Abb.41). Insgesamt wurden von den 111 Fällen 174 Aussagen gemacht. 104 dieser Patienten (94%) bezeichnen die Medien (Zeitung, Zeitschriften, Rundfunk, TV) als wichtigste Informationsquelle für ernährungs- und gesundheitsrelevante Fragestellungen. Professionelle Hilfe durch einen Arzt oder eine Ernährungsberatung wurde nur 45 mal (41%) genannt. 15 Befragte (14%) charakterisieren Angehörige oder Freunde als wesentlichen Ratgeber. Weitere 10 Patienten (9%) bezeichnen Angebote von Firmen, Reformhäusern oder berufsbedingte Schulungen als wichtige Informationsquelle.

Abb.41
Die wichtigsten
Quellen für
Informationen zu
Ernährungs- und
Gesundheitsthemen.
Basis: Aussagen
von 111 Patienten,
Mehrfachnennungen
waren möglich.

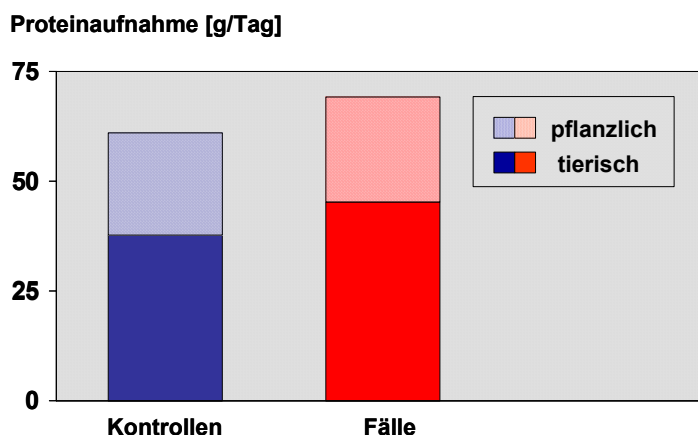


4.4.2 Makronährstoffe

4.4.2.1 Protein

Die durchschnittliche tägliche Proteinaufnahme der Fälle beträgt 69 g (± 14), die der Kontrollen 61 g (± 15) (Abb.42). Die Differenz ist hoch signifikant ($p < 0,0001$) und beruht im Wesentlichen auf der unterschiedlichen Zufuhr an tierischem Eiweiß (Fälle: 45 g (± 12) versus 38 g (± 13); $p < 0.001$). Der Anteil an pflanzlichem Protein in der Ernährung diskriminiert Fälle und Kontrollen dagegen nur geringfügig, erreicht aber dennoch statistische Signifikanz (24 (± 5) versus 23 (± 5); $p = 0,0295$).

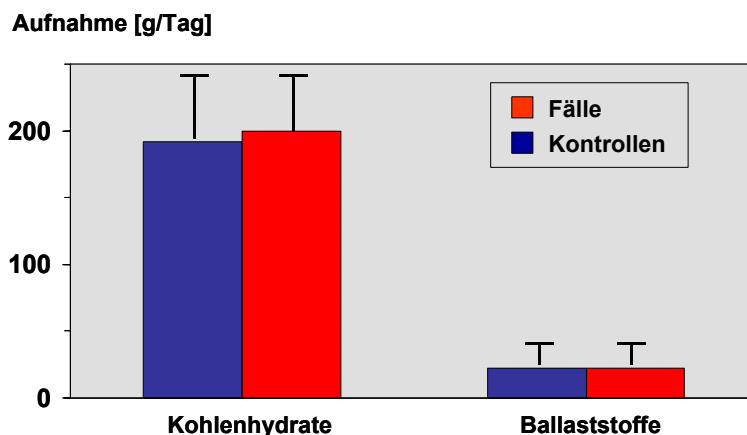
Abb.42
Mittlere Aufnahme an Protein.
Angaben für tierisches und pflanzliches Eiweiß.



4.4.2.2 Kohlenhydrate, Ballaststoffe

Die mittlere Kohlenhydratzufuhr pro Tag beträgt für Frauen der Fallgruppe 200 g (± 42) und für die Kontrollgruppe 192 g (± 47), der Unterschied ist signifikant ($p = 0,0096$) (Abb.43). Betrachtet man die Aufnahme an Mono- und Disacchariden isoliert, so lassen sich keine Unterschiede feststellen (Fälle: 86 g (± 30) versus 83 g (± 32)). Der Ballaststoffanteil in der Ernährung der Fälle und Kontrollen liegt bei 22 g (± 5) und damit gleich hoch (Abb.43). Berücksichtigt man als Ballaststoffquellen nur die Lebensmittel Müsli, Vollkornbrot, Vollkornbrötchen so verfehlt die Differenz ebenfalls statistische Signifikanz (Fälle: 8,1 g ($\pm 5,4$) versus Kontrollen: 7,4 g ($\pm 5,1$)).

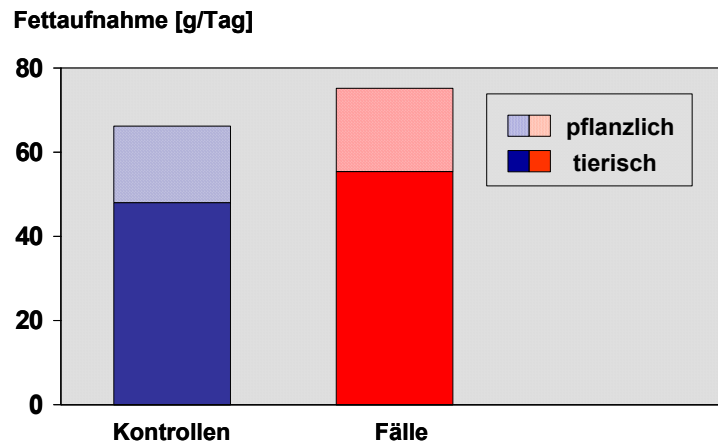
Abb. 43
Mittlere Aufnahme an Kohlenhydraten und Ballaststoffen.



4.4.2.3 Fett und Cholesterin

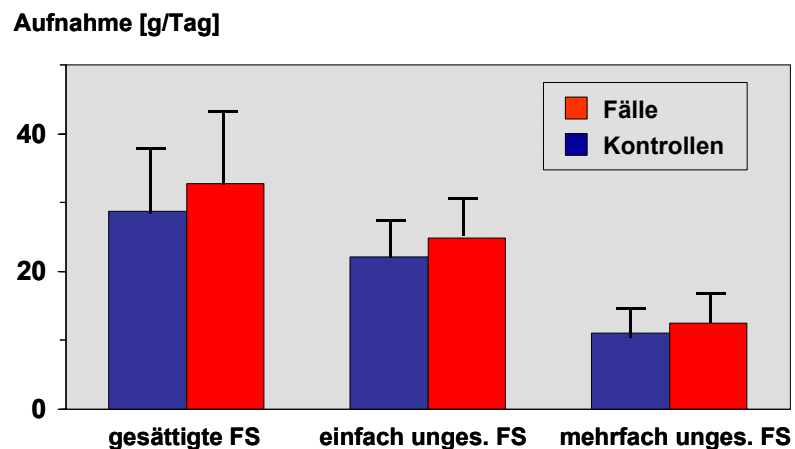
Die tägliche mittlere Aufnahme von Nahrungsfett diskriminiert Fall- und Kontrollgruppe hoch signifikant (75 g (± 19) versus 66 g (± 18); $p < 0,0001$) und beruht auf einer unterschiedlichen Zufuhr von tierischem Fett (Fälle: 55 g (± 20) versus Kontrollen: 48 g (± 18); $p < 0,0001$). Der Konsum pflanzlicher Fette ist in beiden Gruppen ähnlich hoch und verfehlt statistische Signifikanz (Fälle: 20 g (± 10) versus Kontrollen: 18 g (± 9)) (Abb.44).

Abb.44
Mittlere Aufnahme an Fett.
Angaben für tierisches und pflanzliches Fett.



Frauen der Fallgruppe nehmen im Mittel 33 g (± 11) gesättigte Fettsäuren, 25 g (± 7) einfach ungesättigte und 13 g (± 4) mehrfach ungesättigte Fettsäuren pro Tag mit der Nahrung auf. Für Frauen der Kontrollgruppe beträgt die mittlere Aufnahme an gesättigten Fettsäuren 29 g (± 9), an einfach ungesättigten Fettsäuren 22 g (± 6) und an mehrfach ungesättigten Fettsäuren 11 g (± 4). Damit sind die Unterschiede für alle drei Fettsäuregruppen hoch signifikant ($p < 0,0001$) (Abb.45).

Abb.45
Mittlere Aufnahme an gesättigten, einfach ungesättigten und mehrfach ungesättigten Fettsäuren.



Der P/S-Quotient diskriminiert Fälle und Kontrollen nicht (Fälle: 0,42 ($\pm 0,17$) versus Kontrollen: 0,41 ($\pm 0,17$)).

Bei den Frauen der Fallgruppe beträgt die mittlere Zufuhr an Omega-6 Fettsäuren 10,8 g ($\pm 4,0$), in der Kontrollgruppe 9,4 g ($\pm 3,7$). Die mittlere Aufnahme an Omega-3-Fettsäuren liegt bei den Patienten bei 1,7 g ($\pm 0,4$), bei den Kontrollen bei 1,5 g ($\pm 0,4$). Sowohl die mittlere Aufnahme an Omega-6 als auch an Omega-3 Fettsäuren unterscheidet Fall- und Kontrollgruppe hoch signifikant ($p < 0,0001$). Einbezogen in die Analyse wurden die mengenmäßig häufigsten in Lebensmitteln vorhandenen Omega-6 und Omega-3 Fettsäuren (Tab.5).

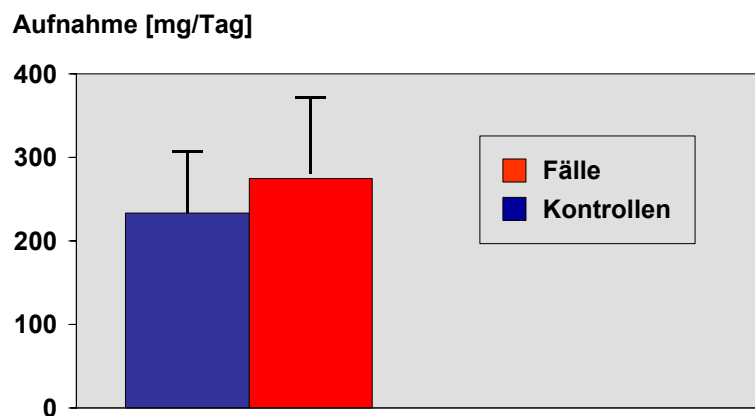
Tab.5
Wesentliche
Omega-6 und
Omega-3
Fettsäuren.

Omega-6 Fettsäuren	Omega-3 Fettsäuren
<ul style="list-style-type: none"> - Linolsäure - Arachidonsäure 	<ul style="list-style-type: none"> - Alpha-Linolensäure - Eicosapentaensäure - Docosapentaensäure - Docosahexaensäure

Der Quotient aus Omega-6 zu Omega-3 Fettsäuren verfehlt dagegen statistische Signifikanz (Fälle: 6,5 ($\pm 1,6$) versus Kontrollen: 6,3 ($\pm 1,7$)).

Die durchschnittliche Cholesterinaufnahme diskriminiert Fälle und Kontrollen hoch signifikant (275 mg (± 101) versus 233 mg (± 78); $p < 0,0001$) (Abb.46).

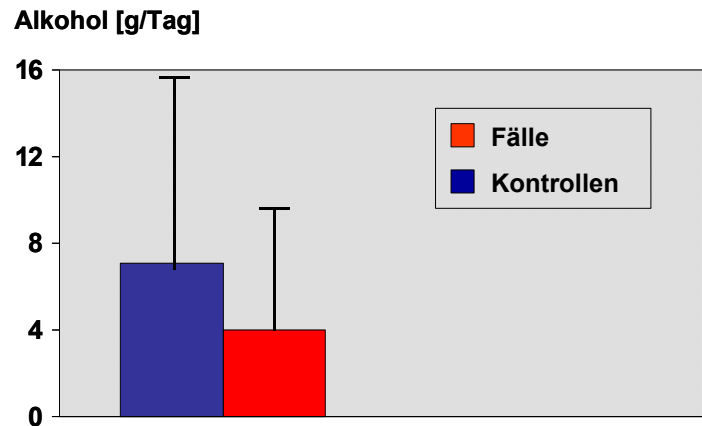
Abb.46
Mittlere Aufnahme
an Cholesterin mit
der Nahrung.



4.4.2.4 Alkohol

Frauen der Kontrollgruppe nehmen im Durchschnitt deutlich mehr Alkohol auf als die Fallgruppe (7,1 g ($\pm 8,9$) versus 4,0 g ($\pm 6,1$)). Der Unterschied ist hoch signifikant ($p < 0,0001$) (Abb.47).

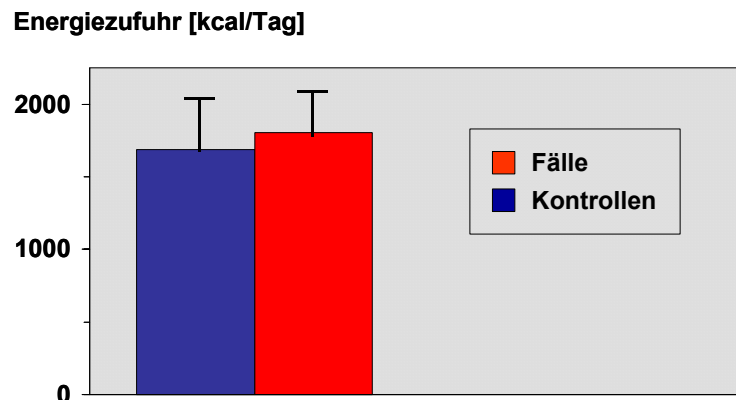
Abb. 47
Mittlere Aufnahme
an Alkohol.



4.4.2.5 Energiezufuhr

Die mittlere Energiezufuhr liegt in der Fallgruppe bei 1.803 kcal (± 341), in der Kontrollgruppe bei 1.678 kcal (± 366). Der Unterschied ist hoch signifikant ($p < 0,0001$) und entspricht einer Differenz von 125 kcal pro Tag (Abb.48). In der Altersgruppe der 50- bis 59-jährigen Frauen liegt die durchschnittliche Energieaufnahme der Kontrollen sogar 291 kcal unter der der Fälle.

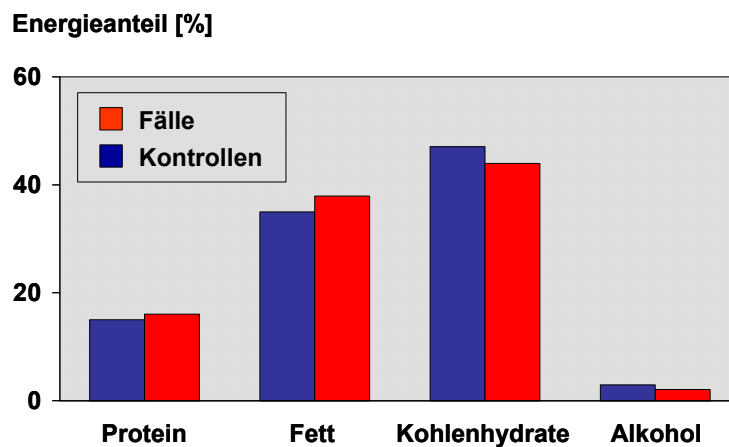
Abb. 48
Mittlere tägliche
Energiezufuhr.



Die höhere mittlere Gesamtenergiezufuhr der Fälle beruht auf einer größeren absoluten Aufnahme aller Makronährstoffe – Alkohol ausgenommen - wobei dem Fettanteil, energetisch betrachtet, die größte Rolle zufällt. Die Frauen der Fallgruppe nehmen im Durchschnitt 38% der Energie in Form von Fett, 16% in Form von Protein, 44% in Form von Kohlenhydraten und knapp 2% als Alkohol auf (Abb.49). In der Kontrollgruppe liegt der Anteil des Nahrungsfettes an der Energiezufuhr bei 35%, der Anteil des Proteins bei 15%, der Anteil der Kohlenhydrate bei

47% und der des Alkohols bei 3%. Die Verteilung der Energieanteile der Makronährstoffe bleibt über alle Altersgruppen annähernd konstant. Das gilt für Fälle wie Kontrollen gleichermaßen.

Abb. 49
Anteile der
Makronährstoffe
an der täglichen
Energiezufuhr.

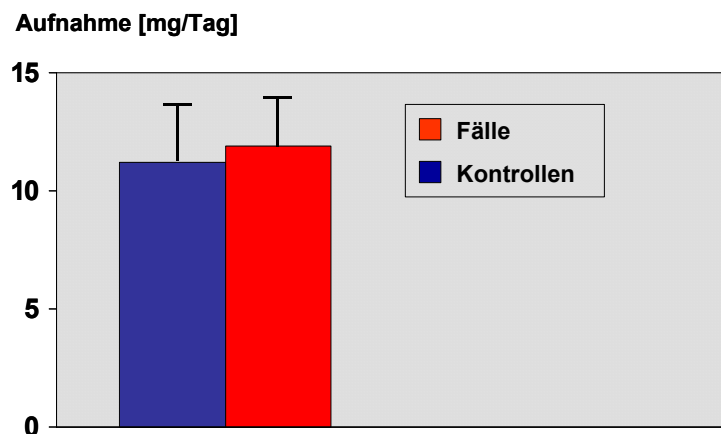


4.4.3 Mikronährstoffe

4.4.3.1 Calcium und Eisen

Die tägliche mittlere Calciumaufnahme diskriminiert Fälle und Kontrollen nicht (800 mg (± 236) versus 778 mg (± 252)). Hinsichtlich der mittleren Eisenzufuhr unterscheiden sich Fall- und Kontrollgruppe dagegen hoch signifikant (11,9 mg ($\pm 2,1$) versus 11,2 ($\pm 2,4$); $p < 0,0001$) (Abb.50):

Abb.50
Mittlere Aufnahme
an Eisen.



4.4.3.2 Vitamine A, C, E und Folsäure

Die Zufuhr an Vitamin A und E mit der Nahrung diskriminiert Fälle und Kontrollen signifikant (Abb.51). Für Frauen der Fallgruppe beträgt die mittlere tägliche Aufnahme an Vitamin A 1,25 mg ($\pm 0,39$), in der Kontrollgruppe 1,23 mg ($\pm 0,35$) ($p < 0,001$). Die durchschnittliche Zufuhr an Vitamin E liegt bei den Patienten bei 10,7 mg ($\pm 2,8$) pro Tag, bei den Kontrollen bei 10,0 mg ($\pm 2,9$); ($p = 0,0052$).

Die mittlere Aufnahme an Vitamin C beträgt 96 mg (± 42) pro Tag, in der Fallgruppe und 101 mg (± 40), in der Kontrollgruppe (Abb.51). Der Unterschied erreicht statistische Signifikanz ($p = 0,0421$). Die durchschnittliche tägliche Zufuhr an Folsäure mit der Nahrung unterscheidet Fälle und Kontrollen hingegen nicht (0,20 mg ($\pm 0,04$) versus 0,20 mg ($\pm 0,04$)).

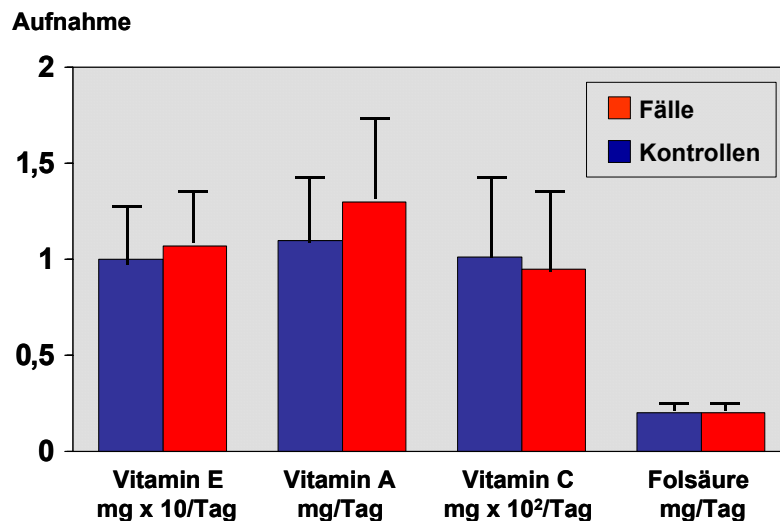


Abb.51
Mittlere Aufnahme an
Vitamin E, Vitamin A,
Vitamin C und Folsäure.

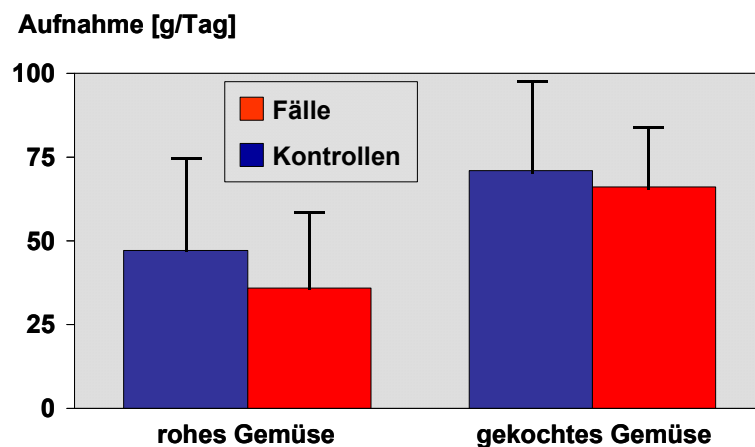
4.4.4 Lebensmittelgruppen und Erkrankungsrisiko

Der Food-Frequency Fragebogen zur Ernährung erfasst Portionsgrößen von 146 Nahrungsmitteln. Die einzelnen Nahrungsmittel sind 25 Lebensmittelgruppen zugeordnet. Im Rahmen der Auswertung werden bis auf wenige Ausnahmen keine einzelnen Lebensmittel berücksichtigt, sondern die entsprechenden Gruppen.

4.4.4.1 Obst und Gemüse

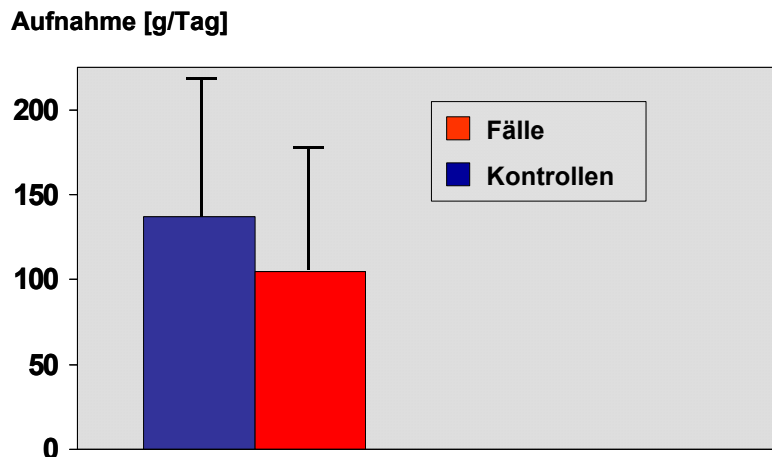
Frauen der Fallgruppe verzehren im Durchschnitt 96 g (± 37) Gemüse pro Tag, in der Kontrollgruppe sind es 113 g (± 47) täglich. Der Begriff Gemüse umfasst im wesentlichen Salate, gemischtes Gemüse, Lauch-, Wurzel- und Kohlgemüse sowie Zucchini, Auberginen und anderes Fruchtgemüse, außerdem Blattgemüse, Pilze und Tomaten. Die Unterschiede im Gemüsekonsum sind hoch signifikant ($p < 0,0001$). Auch die mittlere Aufnahme an rohem Gemüse diskriminiert Fälle und Kontrollen (36 g (± 27) versus 47 g (± 29); $p < 0,0001$), während der durchschnittliche Verzehr von gekochtem Gemüse knapp die statistische Signifikanz verfehlt (Fälle: 66 g (± 20) versus Kontrollen: 71 g (± 28)) (Abb.52).

Abb.52
Mittlere Aufnahme an rohem und gekochtem Gemüse.



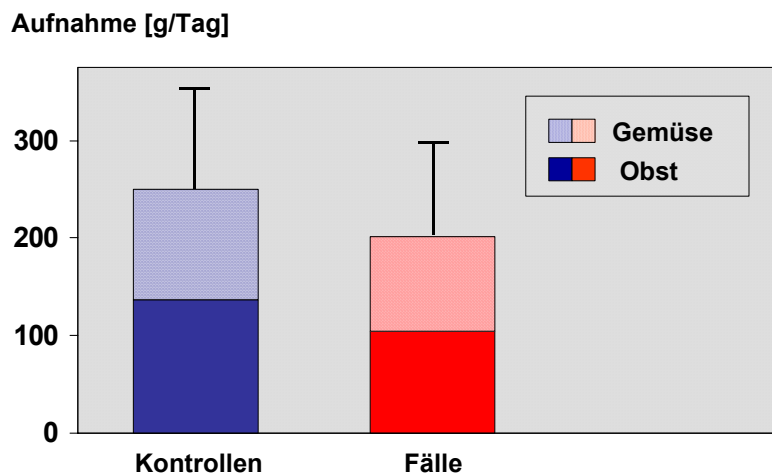
Die mittlere Zufuhr an Obst trennt Patienten und Kontrollen ebenfalls hoch signifikant (105 g (± 69) versus 137 g (± 87); $p < 0,0001$). Erfasst wird in erster Linie die Aufnahme an Zitrusfrüchten, Bananen, Beeren-, Stein- und Kernobst sowie exotischen Früchten (Abb.53).

Abb.53
Mittlere tägliche
Aufnahme an Obst.



Betrachtet man den mittleren Konsum an Obst und Gemüse insgesamt, so unterscheidet er Fall- und Kontrollgruppe ebenfalls hoch signifikant ($p < 0,0001$) (Abb.54). Frauen der Fallgruppe verzehren durchschnittlich 201 g (± 86) Obst und Gemüse pro Tag, die Kontrollen hingegen 251 g (± 115) täglich.

Abb.54
Mittlere tägliche
Aufnahme an Obst
und Gemüse.

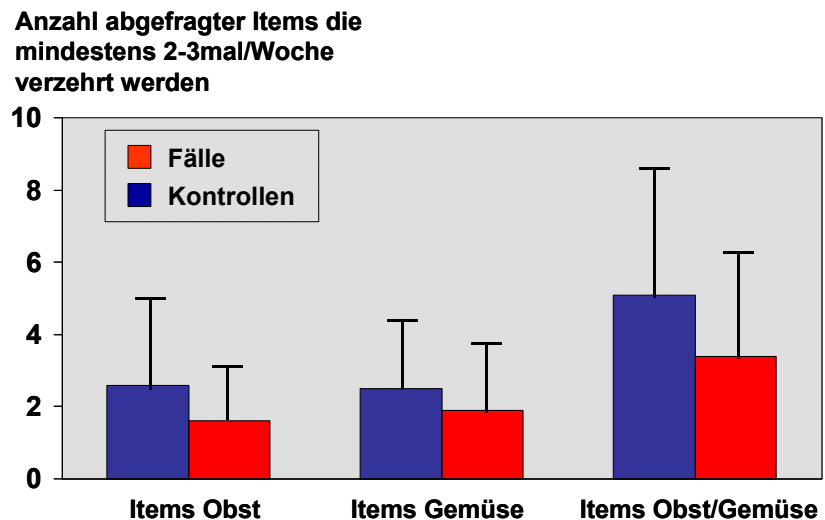


Neben der absoluten Zufuhr an Obst und Gemüse wurde anhand der Anzahl der genannten Sorten auch die Vielfalt des Obst- und Gemüsekonsums überprüft. Prinzipiell konnte zwischen 14 verschiedene Food-Items bei der Obstaufnahme und 25 Items bei der Gemüseaufnahme gewählt werden. In die folgende Analyse wurden nur Obst- und Gemüsegruppen einbezogen, die regelmäßig – d.h. mindestens 2-3 mal pro Woche - verzehrt wurden.

Die mittlere Anzahl der Obst-Items unterscheidet Frauen der Fall- und Kontrollgruppe hoch signifikant (1,6 ($\pm 1,6$) versus 2,6 ($\pm 2,4$); $p < 0,0001$). Das gilt auch für die durchschnittliche

Anzahl der Gemüse-Items (Fälle: 1,9 ($\pm 1,9$) versus Kontrollen: 2,5 ($\pm 1,9$; $p < 0,0001$)) und die mittlere Anzahl an Obst/Gemüse-Items insgesamt (Fälle: 3,4 ($\pm 3,0$) versus Kontrollen: 5,1 ($\pm 3,7$); $p < 0,0001$) (Abb.55).

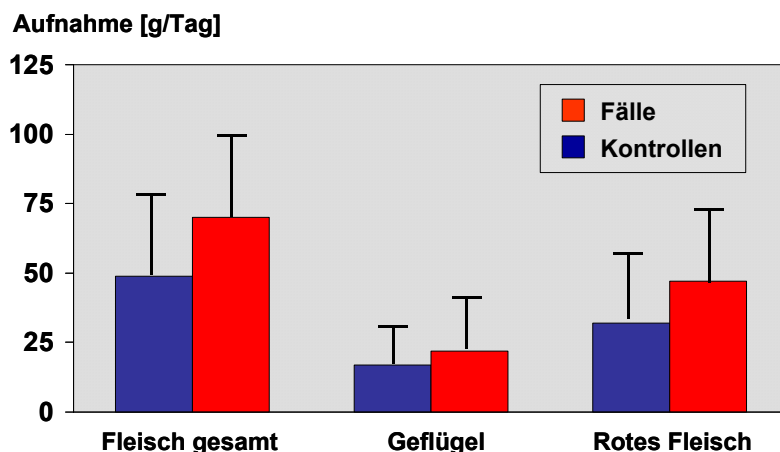
Abb.55
Durchschnittliche Anzahl von Items für Obst, Gemüse sowie Obst und Gemüse.
 Basis: Items mit einer Häufigkeit von mindestens 2-3 mal pro Woche.



4.4.4.2 Fleisch, Wurstwaren und Saucen

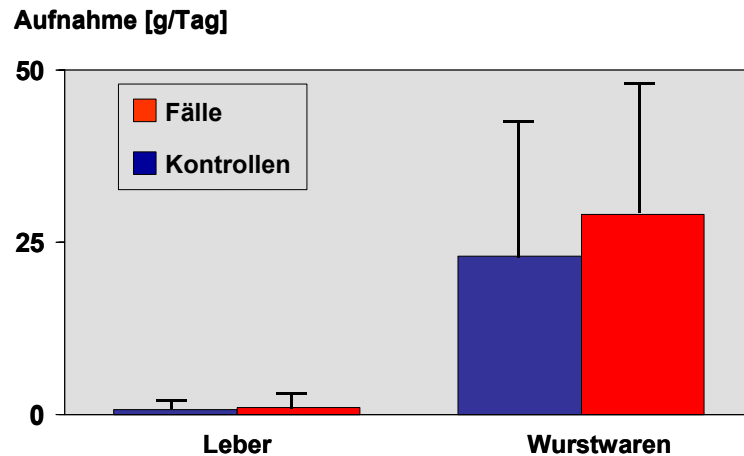
In der Fallgruppe liegt die mittlere Aufnahme an Fleisch bei 70 g (± 33) pro Tag und damit signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 49 g (± 30) ($p < 0,0001$) (Abb.56). Die Lebensmittelgruppe „Fleisch“ umfasst Schweinefleisch, Geflügelfleisch, Rind- und Kalbfleisch, Lammfleisch und Kaninchen sowie daraus hergestellte Fleischgerichte. Betrachtet man die verschiedenen Fleischarten, so wird deutlich, dass sowohl die durchschnittliche Zufuhr an Geflügelfleisch (Pute, Hähnchen, Ente, Gans), als auch die Aufnahme an rotem Fleisch Patienten und Kontrollen hoch signifikant unterscheidet ($p < 0,0001$) (Abb.56): Frauen der Fallgruppe verzehren im Mittel 22 g (± 15) Geflügelfleisch täglich, die Kontrollgruppe nur 17 g (± 14) pro Tag. Auch die Zufuhr an rotem Fleisch liegt bei den Patienten deutlich höher als bei den Kontrollen (47 g (± 27) versus 32 g ± 24)).

Abb.56
Mittlere Aufnahme an Fleisch insgesamt, an Geflügelfleisch und rotem Fleisch.



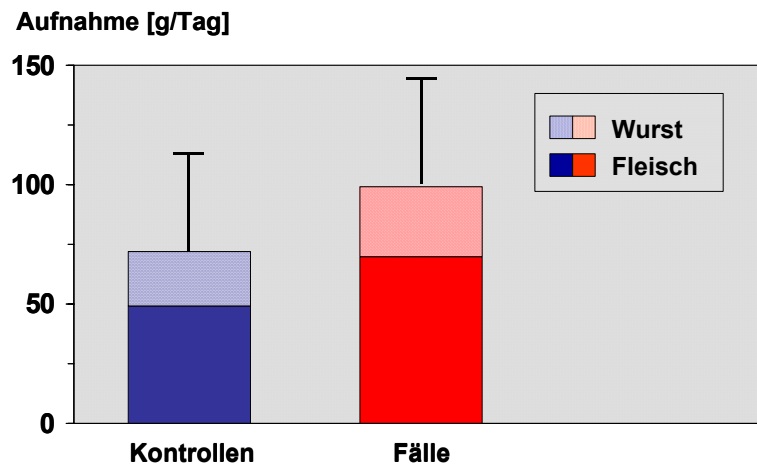
Die mittlere tägliche Aufnahme an Leber liegt in beiden Gruppen sehr niedrig, trotzdem diskriminiert sie Fälle und Kontrollen hoch signifikant (1,0 g ($\pm 1,5$) versus 0,7 g ($\pm 1,0$); $p = 0,0001$) (Abb.57). Auch der durchschnittliche Wurstkonsum unterscheidet Fall- und Kontrollgruppe deutlich (29 g (± 19) versus 23 g (± 20); $p < 0,0001$) (Abb.57). Zu der Lebensmittelgruppe „Wurst“ zählen Streich- und Kochwürste, Bratwurst, Salami, Schinken und anderer Aufschnitt.

Abb.57
Mittlere Aufnahme an Leber und an Wurstwaren.



Betrachtet man den mittleren täglichen Verzehr von Fleisch und Wurstwaren insgesamt, so unterscheiden sich Patienten und Kontrollen ebenfalls hoch signifikant ($p < 0,0001$): Frauen der Fallgruppe nehmen durchschnittlich 99 g (± 44) Fleisch und Wurst auf, die Kontrollen dagegen nur 72 g (± 41) (Abb.58).

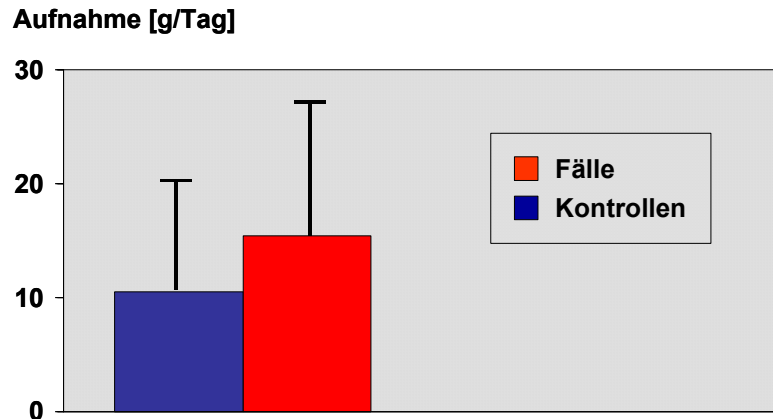
Abb.58
Mittlere Aufnahme an Fleisch und Wurstwaren.



Fleisch, Fisch aber auch Gemüse werden häufiger in Verbindung mit Saucen aufgenommen. Die mittlere tägliche Zufuhr an Saucen beträgt bei den Patienten 15,4 g ($\pm 12,1$) und in der

Kontrollgruppe 10,5 g ($\pm 10,3$). Die Unterschiede sind statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$) (Abb.59).

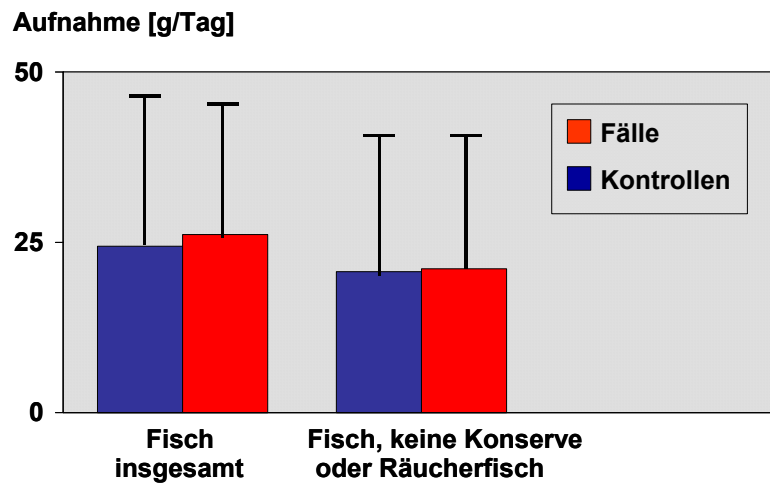
Abb.59
Mittlere Aufnahme an Saucen zu Fleisch, Fisch und Gemüse/Salat.



4.4.4.3 Fisch

Die mittlere tägliche Zufuhr an Fisch insgesamt ist sehr gering und diskriminiert Fälle und Kontrollen nicht (26 g (± 21) versus 25 g (± 22)) (Abb.60). Auch, wenn Konservenware und geräucherter Fisch nicht in die Analyse einbezogen werden, lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen (21 g (± 20) versus 21 g (± 21)).

Abb.60
Mittlere Aufnahme an Fisch insgesamt sowie an Fisch ohne Konservenware oder Räucherfisch.

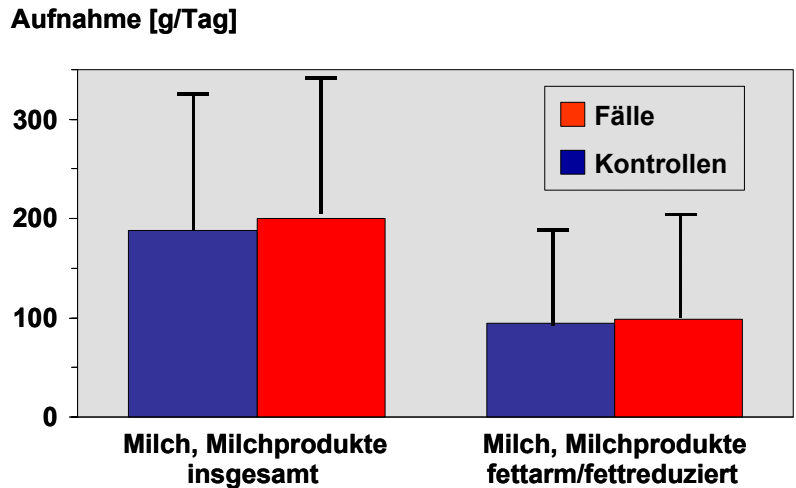


4.4.4.4 Milch, Milchprodukte, Käse

Frauen der Fallgruppe verzehren pro Tag durchschnittlich 200 g (± 147) Milch/Milchprodukte, die Kontrollen 188 g (± 136) (Abb.61). Zur Lebensmittelgruppe der Milch und Milchprodukte zählen Milch, Joghurt und Quark unterschiedlicher Fettstufen sowie Milchmodiggetränke, Dickmilch und

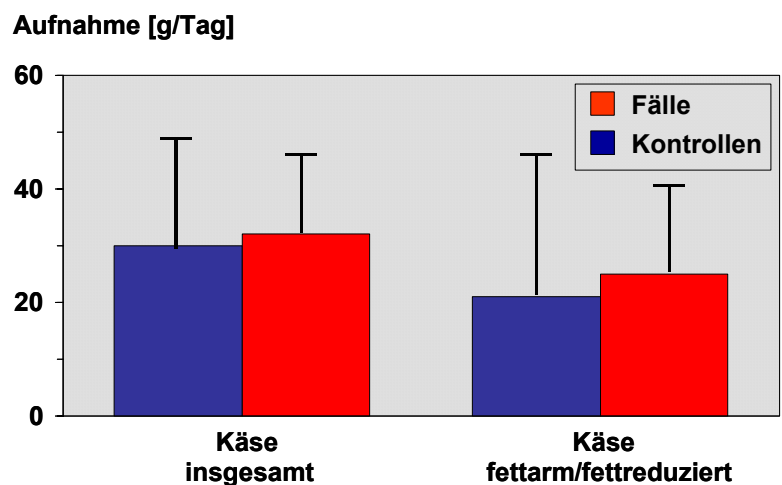
Schlagsahne. Die Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe sind nicht signifikant. Das gilt auch dann, wenn nur fettreduzierte Produkte betrachtet werden. So beträgt die mittlere tägliche Aufnahme an fettarmer Milch und fettreduzierten Milchprodukten 99 g (± 107) in der Patientengruppe und liegt damit ähnlich hoch wie bei den Kontrollen mit 95 g (± 95) (Abb.61).

Abb.61
Mittlere Aufnahme an Milch und Milchprodukten insgesamt sowie an fettarmer bzw. fettreduzierter Milch und Milchprodukten.



Der Verzehr von Käse wie Frischkäse, Weichkäse, Schnitt- oder Schmelzkäse wurde getrennt analysiert. Sowohl die mittlere Aufnahme von Käse insgesamt (Fälle: 32 g (± 14), Kontrollen: 30 g (± 19)), als auch die Zufuhr von fettreduzierten Produkten (Fälle: 25 g (± 17), Kontrollen: 21 g (± 25)) verfehlt statistische Signifikanz (Abb.62).

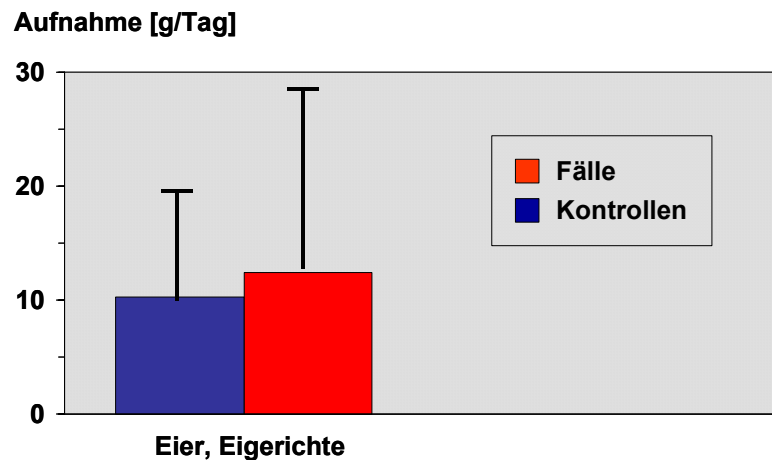
Abb.62
Mittlere Aufnahme an Käse insgesamt sowie an fettarmen/fettreduzierten Käseprodukten.



4.4.4.5 Eier

Gegenstand der Untersuchungen war auch die mittlere tägliche Aufnahme an Eiern in der Fall- und Kontrollgruppe (12,3 g \pm 16,8 versus 10,3 g \pm 9,3) (Abb.63). Die Unterschiede sind nicht signifikant. Berücksichtigt werden konnten hierbei allerdings nur der Verzehr von gekochten Eiern oder Eigerichten wie Spiegelei, Rührei, Omelette. Unberücksichtigt blieb der Verzehr eihaltiger Zubereitungen wie Kuchen oder Gebäck.

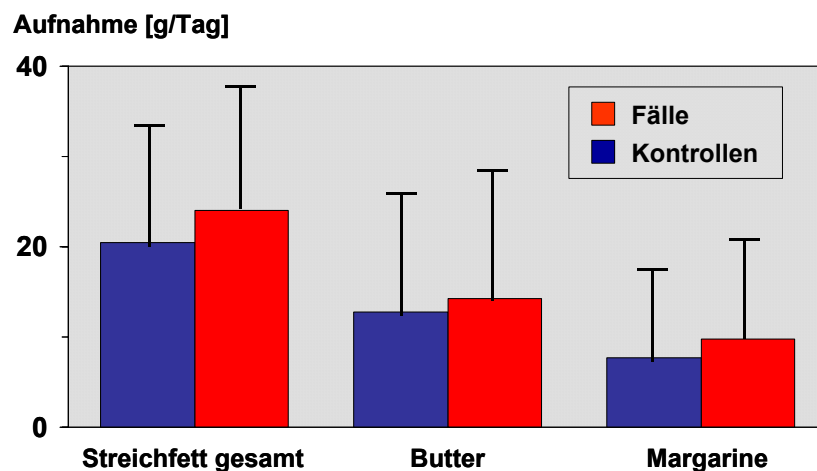
Abb.63
Mittlere Aufnahme an Eiern und Eigerichten.



4.4.4.6 Streichfette, Öle

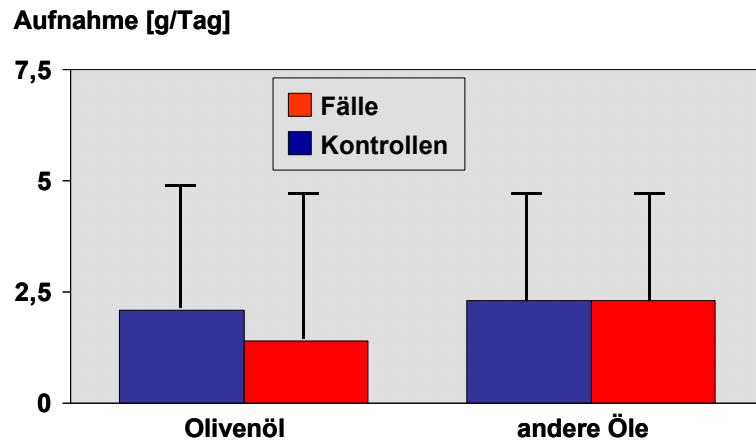
Frauen der Fallgruppe verzehren pro Tag durchschnittlich 24 g (\pm 13) Streichfette, die Probanden der Kontrollgruppe 21 g (\pm 13). Der Unterschied ist signifikant ($p = 0,0009$) (Abb.64). Mehr als die Hälfte des Streichfettes wird in Form von Butter konsumiert (Fälle: 14 g (\pm 16) versus Kontrollen: 13 g (\pm 14)). Die mittlere Aufnahme an Butter diskriminiert die beiden Gruppen nicht (Abb.64). Auch die durchschnittliche Zufuhr an Margarine verfehlt knapp die statistische Signifikanz (Fälle: 10 g (\pm 12) versus Kontrollen: 8 g (\pm 11)) (Abb.64).

Abb.64
Mittlere Aufnahme an Butter, Margarine und Streichfett insgesamt.



Ebenfalls untersucht wurde die Verwendung von Ölen zur Zubereitung der Speisen. Die mittlere Aufnahme an Olivenöl trennt Fälle und Kontrollen hoch signifikant (1,4 g ($\pm 3,2$) versus 2,1 g ($\pm 2,6$); $p < 0,0001$). Der durchschnittliche Verbrauch anderer Öle wie Sonnenblumen-, Distel- oder Keimöl liegt dagegen in Fall- und Kontrollgruppe gleich hoch (2,3 g ($\pm 2,5$) versus 2,3 g ($\pm 2,5$)) (Abb.65).

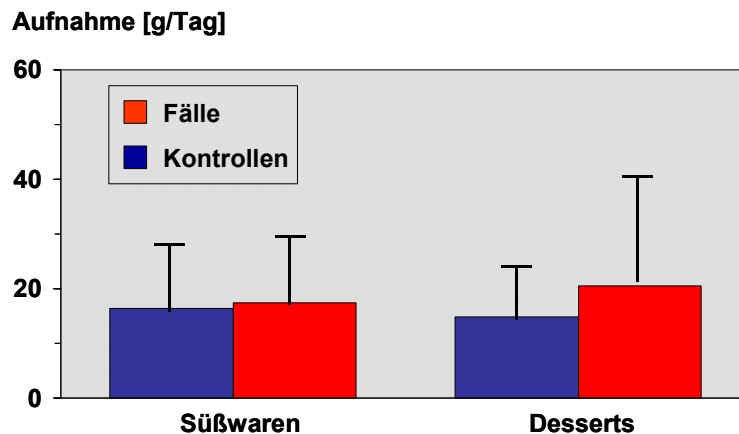
Abb.65
Mittlere Aufnahme
an Olivenöl und
anderen Ölen.



4.4.4.7 Süßwaren, Desserts

Der durchschnittliche Verzehr an Süßwaren wie Schokolade, Eis oder Pralinen diskriminiert Fälle und Kontrollen nicht (18 g (± 16) versus 16 g (± 16)). Signifikant unterschiedlich ist aber die mittlere Aufnahme an Desserts in Form von Pudding, Früchtequark und verschiedenen anderen Süßspeisen ($p = 0,0007$). Die Frauen der Patientengruppe verzehren pro Tag 21 g (± 20) an Desserts, die Kontrollgruppe dagegen nur 15 g (± 16) (Abb.66).

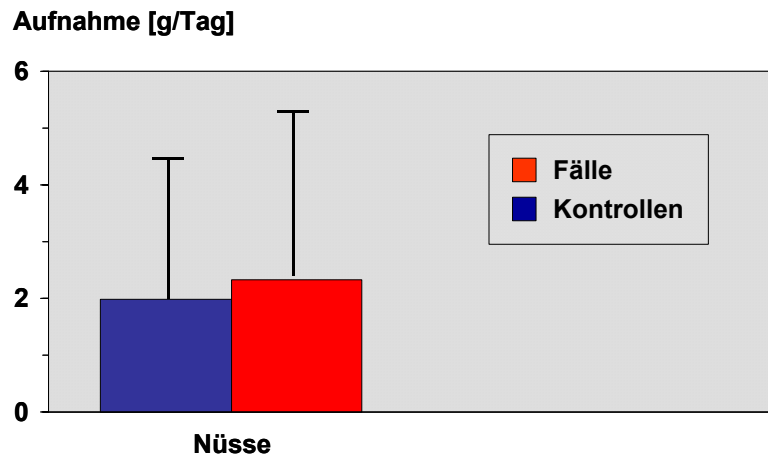
Abb.66
Mittlere Aufnahme
von Süßwaren sowie
Desserts.



4.4.4.8 Nüsse

Die mittlere Aufnahme von Erd- oder Walnüssen, Paranüssen sowie anderen Nusssorten unterscheidet Patienten und Kontrollen nicht signifikant (2,3 (\pm 3,0) versus 2,0 (\pm 2,6)) (Abb.67).

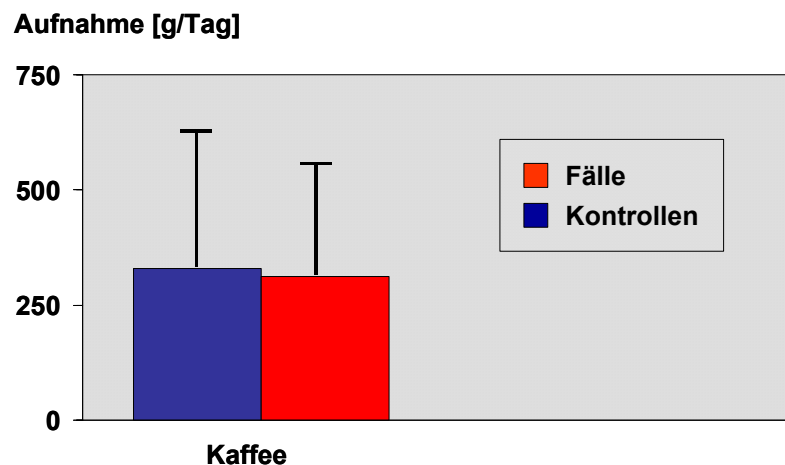
Abb.67
Mittlere Aufnahme
von Nüssen.



4.4.4.9 Kaffee

Frauen der Fallgruppe trinken im Durchschnitt 312 g (\pm 258) coffeinhaltigen Kaffee pro Tag, die Kontrollen 329 g (\pm 317) täglich. Die Differenz ist nicht signifikant (Abb.68).

Abb.68
Mittlere Aufnahme
von coffeinhaltigem
Kaffee.



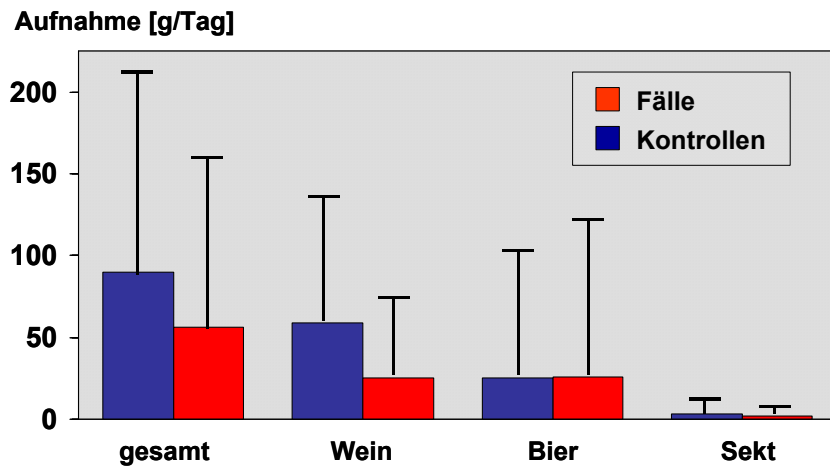
4.4.4.10 Alkoholische Getränke

Der mittlere Konsum an alkoholischen Getränken liegt bei den Fällen signifikant niedriger als bei den Kontrollen (56 g (\pm 108) versus 90 g (\pm 127); $p < 0,0001$). Am häufigsten trinken die Probanden Wein, insbesondere Rotwein, gefolgt von Bier und Sekt. Obstwein, Aperitifs/Liköre oder Spirituosen werden vergleichsweise selten getrunken, das gilt für Fälle wie Kontrollen gleichermaßen.

Frauen der Fallgruppe nehmen durchschnittlich 25 g Wein (± 47) pro Tag auf, die Kontrollen trinken hingegen 59 g (± 81) täglich. Insgesamt wird mehr Rotwein als Weißwein getrunken. Die Unterschiede sind hoch signifikant ($p < 0,0001$) (Abb.69). Signifikante Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen finden sich auch hinsichtlich der durchschnittlichen Sektaufnahme (2,2 g ($\pm 3,4$) versus 3,4 ($\pm 6,3$); $p = 0,00017$). Der mittlere Bierkonsum ist bei Patienten und Kontrollgruppe praktisch gleich hoch (26 g (± 89) versus 25 g (± 75)) und trennt damit nicht.

Nicht signifikant ist auch die durchschnittliche Zufuhr an Obstwein (Fälle: 1,7 g ($\pm 3,4$) versus Kontrollen: 0,9 g ($\pm 1,6$)), Aperitifs (Fälle: 0,9 g ($\pm 3,7$) versus Kontrollen: 0,9 g ($\pm 1,6$)) und Spirituosen (Fälle: 0,4 g ($\pm 1,4$) versus 0,6 ($\pm 2,2$)).

Abb.69
Mittlere Aufnahme von Wein, Bier, Sekt und alkoholischen Getränken insgesamt.



4.5 Bi- und multivariate Betrachtung des Risikos

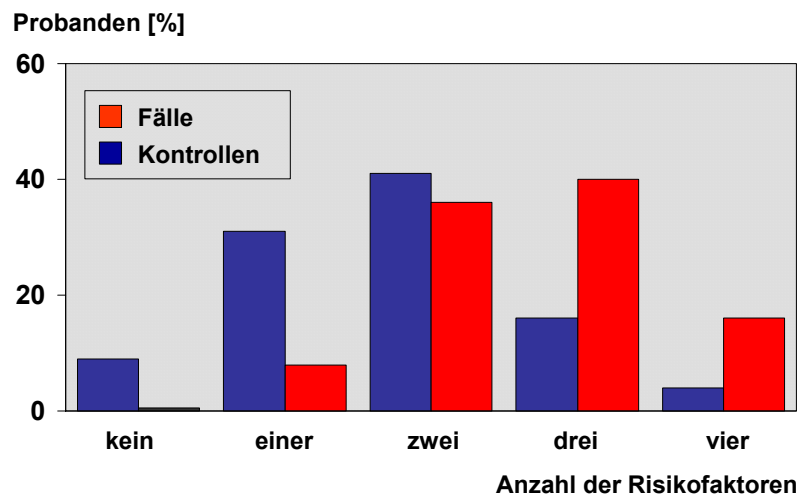
4.5.1 Kombination von Risikofaktoren

4.5.1.1 Klinische Parameter

Zu den zentralen Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit zählen Dyslipidämie, Diabetes mellitus bzw. Insulinresistenz (C-Peptid > 4 µg/l), Hypertonus und Rauchen. Untersucht wird der Anteil der Probanden, bei denen keiner der genannten Risikofaktoren, nur einer, zwei, drei oder alle vier Risikofaktoren gemeinsam vorliegen.

9% der Kontrollen sind frei von den genannten Faktoren, aber kein einziger Fall (Abb.70). Mindestens einer der Faktoren findet sich bei 8% der Patienten und 31% der Kontrollen. Zwei der genannten Risikofaktoren konnten bei 36% der Fälle und 41% der Kontrollen diagnostiziert werden. 40% der Frauen der Fallgruppe aber nur 16% der Kontrollen sind von drei der Erkrankungen betroffen. Der Anteil der Probanden mit vier Risikofaktoren liegt bei den Fällen bei 16% und damit viermal so hoch wie in der Kontrollgruppe mit 4%. Die Unterschiede im Risikoprofil sind hoch signifikant ($p < 0,0001$).

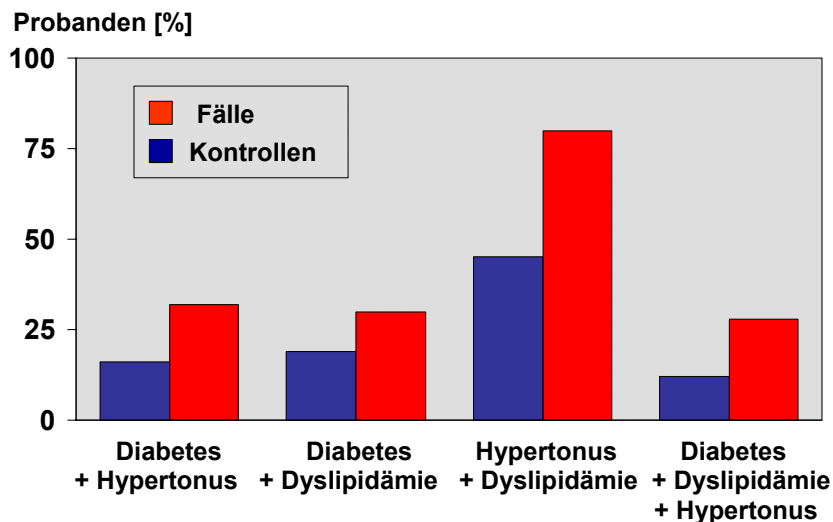
Abb.70
Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren.
Berücksichtigte Faktoren: Dyslipidämie, Diabetes mellitus bzw. Insulinresistenz, Hypertonus und Rauchen.



Berücksichtigt man nur die Kombination der Risikofaktoren Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Hypertonus, so ist der Anteil der Probanden, bei denen zwei oder mehrere der Erkrankungen vorlagen, in der Fallgruppe etwa doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe (Abb.71). Hypertonus und Diabetes finden sich beispielsweise bei jeder dritten Patientin (32%), hingegen nur bei 16% der Kontrollen ($p < 0,0001$). Dyslipidämie und Diabetes charakterisieren 30% der Fälle, aber nur 19% der Kontrollgruppe ($p = 0,0064$). Von erhöhten Blutdruck- und Blutfettwerten sind 80% der Fälle und 45% der Kontrollen betroffen ($p < 0,0001$). Bei mehr als jeder vierten

(28%) Probandin der Fallgruppe, aber nur 12% der Kontrollen konnten ein Diabetes mellitus, eine Dyslipidämie sowie ein Hypertonus diagnostiziert werden ($p < 0,0001$).

Abb.71
Kombinationen
bestimmter
Risikofaktoren.

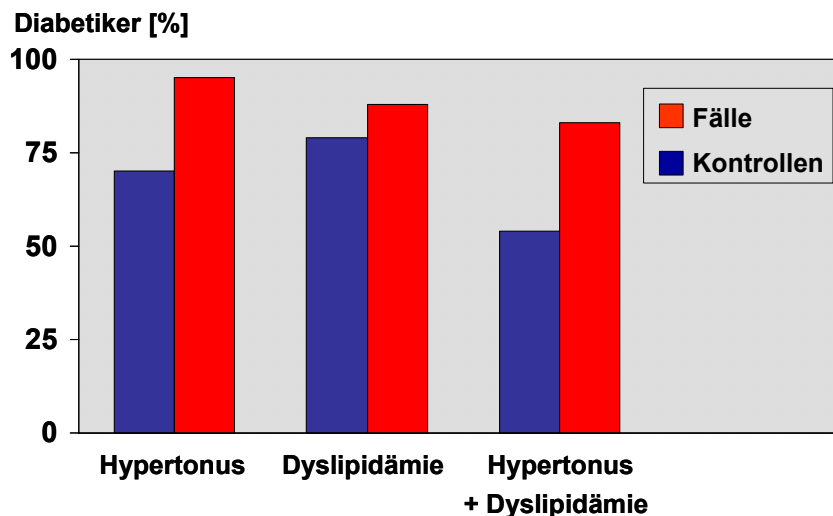


4.5.1.2 Risikoprofil bei Diabetes, Hypertonus und Dyslipidämie

Von klinischem Interesse ist die Fragestellung, bei wieviel Prozent der Patienten bzw. Kontrollen mit Diabetes mellitus, Hypertonus oder Fettstoffwechselstörungen einer oder zwei weitere Risikofaktoren vorliegen.

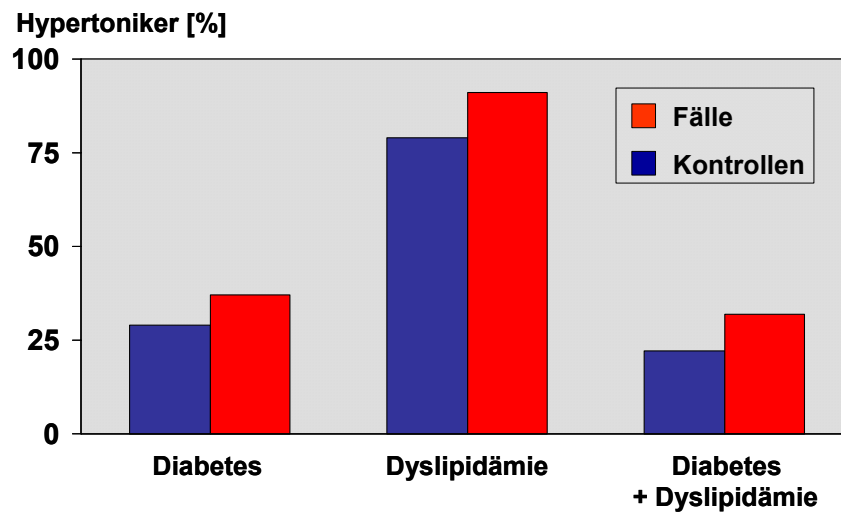
Diabetes mellitus - Betrachtet man die Gruppe der Diabetiker isoliert, so finden sich bei 95% der Fälle und 70% der Kontrollen zusätzlich erhöhte Blutdruckwerte. Der Unterschied ist signifikant ($p = 0,003$). Dyslipidämien liegen bei 88% Fälle, aber auch 79% der Kontrollen mit Diabetes vor. 83% der Diabetiker mit koronarer Herzkrankheit, aber nur etwa jede zweite Kontrolle (54%) sind darüber hinaus von erhöhten Blutfettwerten und Hypertonus betroffen. Der Unterschied ist signifikant ($p = 0,0005$). (Abb.72).

Abb.72
Risikoprofil von
Patienten mit
Diabetes mellitus.



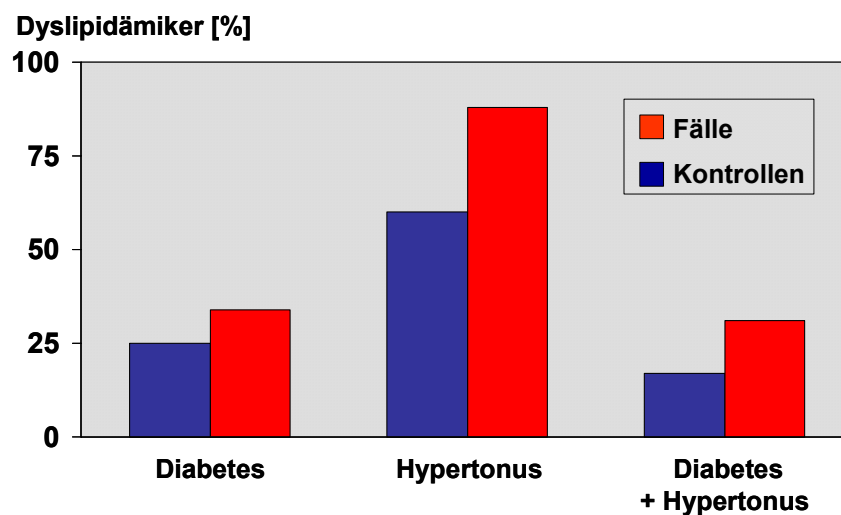
Hypertonus - Bei 37% der Patienten aber auch 29% der Kontrollen mit Bluthochdruck wurde ein Diabetes mellitus diagnostiziert. Der Unterschied ist nicht signifikant. 91% der Hypertoniker in der Fallgruppe und 79% in der Kontrollgruppe sind von Fettstoffwechselstörungen betroffen ($p = 0,0021$). Erhöhte Blutzucker- und Blutfettwerte finden sich bei 32% der Frauen mit koronarer Herzkrankheit und Hypertonus im Vergleich zu 22% der Kontrollen. Der Unterschied besitzt keine statistische Signifikanz (Abb.73).

Abb.73
Risikoprofil von
Patienten mit
Hypertonus.



Dyslipidämie – Ein Drittel (34%) der Patienten mit Fettstoffwechselstörungen leidet zugleich an Diabetes mellitus, bei den Kontrollen ist immerhin auch jeder Vierte (25%) betroffen. Hoch signifikant unterscheiden sich Fall- und Kontrollgruppe hingegen bezüglich des Anteils an Probanden mit zusätzlich erhöhtem Blutdruck (88% versus 60%; $p < 0,0001$). Erhöhte Blutzuckerwerte und Hypertonus finden sich bei 31% der Frauen mit koronarer Herzkrankheit und Dyslipidämie im Vergleich zu 17% der Kontrollen mit Fettstoffwechselstörungen ($p = 0,0016$) (Abb.74).

Abb.74
Risikoprofil von
Patienten mit
Dyslipidämie.

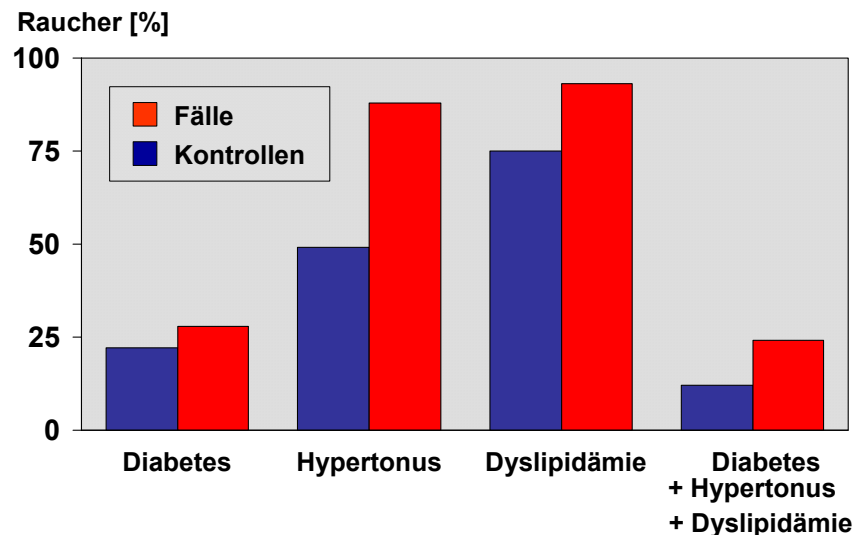


4.5.1.3 Risikoprofil von Rauchern

Analysiert wurde auch die Prävalenz von Hypertonus, Diabetes mellitus, Dyslipidämien und deren Kombination in der Gruppe der Raucher (Abb.75). Bei 28% der Fälle bzw. 22% der Kontrollen, die rauchen, konnte ein Diabetes diagnostiziert werden. Der Unterschied ist nicht signifikant. Der Anteil der Hypertoniker unter den Rauchern diskriminiert Fall- und Kontrollgruppe hingegen hoch signifikant (88% versus 49%; $p < 0,0001$).

Unterschiedlich ist auch der Anteil der rauchenden Probanden mit Dyslipidämie in beiden Gruppen (Fälle: 93% versus Kontrollen 75%; $p = 0,0022$). Die Prävalenz von Diabetes, Hypertonus und Dyslipidämien ist innerhalb der Gruppe der Raucher bei den Fällen mit 24% doppelt so hoch wie bei den Kontrollen mit 12%, verfehlt aber knapp die statistische Signifikanz.

Abb.75
Kombination von
Risikofaktoren in der
Gruppe der Raucher.

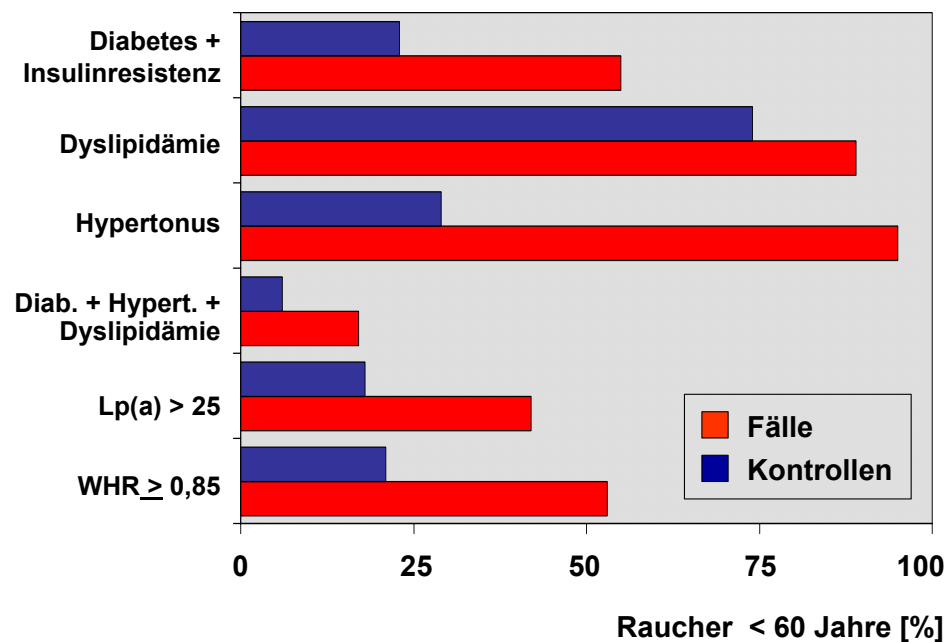


Untersucht wurde auch das Risikoprofil von Rauchern < 60 Jahren. Bei 17% der Fälle und 12% der Kontrollen konnte ein Diabetes diagnostiziert werden. Der Unterschied ist nicht signifikant. Nahezu alle jüngeren Frauen der Fallgruppe, die rauchen, sind vom Hypertonus betroffen, in der Kontrollgruppe leidet nur etwa jede Dritte daran (94% versus 29%; $p < 0,0001$) (Abb.76).

Dyslipidämien charakterisieren 89% der Fälle, aber auch 74% der Kontrollen; der Unterschied ist nicht signifikant. Der Anteil der Studienteilnehmer mit Diabetes plus Hypertonus plus Dyslipidämie liegt in der Fallgruppe etwa dreimal so hoch wie in der Kontrollgruppe (17% versus 6%). Der Unterschied verfehlt allerdings die statistische Signifikanz. Lp(a)-Werte > 25 mg/dl trennen Fälle und Kontrollen unter den Raucherinnen hingegen signifikant (42% versus 18%; $p = 0,0377$). Bei 10% der Kontrollen, aber mehr als jedem dritten Fall (37%) findet sich eine Insulinresistenz (C-Peptid > 4 $\mu\text{g/l}$), ohne dass ein Diabetes bereits diagnostiziert wurde. Der

Anteil der Studienteilnehmer mit Diabetes oder Insulinresistenz beträgt damit 55% in der Fallgruppe und 23% in der Kontrollgruppe. Der mittlere BMI unterscheidet Frauen der Fall- und Kontrollgruppe nicht (25,5 versus 23,4), während eine Waist-to-hip Ratio $\geq 0,85$ Fälle und Kontrollen signifikant trennt (53% versus Kontrollen: 21%; $p = 0,0053$) (Abb.76).

Abb.76
Kombination von
Risikofaktoren in
der Gruppe der
Raucher unter 60
Jahren.



4.5.1.4 Risikoprofil bei erhöhter Waist-to-hip Ratio

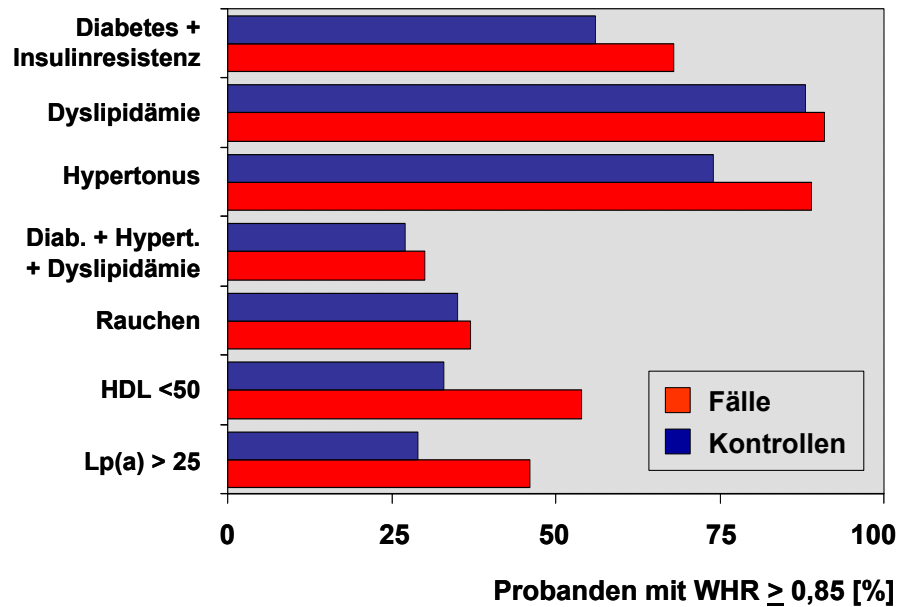
Im Rahmen einer weiteren Subgruppenanalyse wurde die Prävalenz verschiedener Risikofaktoren in der Gruppe der Studienteilnehmer mit erhöhter Waist-to-hip Ratio ($\geq 0,85$) untersucht. Die Prävalenz von Diabetes mellitus, Hypertonus und Dyslipidämie ist sowohl bei den Fällen, als auch den Kontrollen sehr hoch (Abb.77).

Bei 37% der Fälle und 41% der Kontrollen konnte ein Diabetes diagnostiziert werden. Der Unterschied ist nicht signifikant. Der Anteil der von Diabetes oder erhöhten C-Peptidwerten betroffenen Probanden trennt ebenfalls nicht signifikant (68% versus 56%) (Abb.77).

Deutlich unterscheiden sich Fälle und Kontrollen mit erhöhter WHR hinsichtlich der Prävalenz des Hypertonus (89% versus 74%; $p = 0,0076$). Von einer Dyslipidämie sind 91% der Frauen der Fallgruppe und 88% der Probanden der Kontrollgruppe betroffen. Der Unterschied ist nicht signifikant. Der Anteil der Studienteilnehmer mit Diabetes plus Hypertonus plus Dyslipidämie diskriminiert Patienten und Kontrollen nicht (30% versus 27%). Das gilt auch für die Prävalenz des Rauchens (37% versus 35%) (Abb.77).

Ein HDL-Cholesterinspiegel unter 50 mg/dl trennt Fälle und Kontrollen signifikant (54% versus 33%; $p < 0,0049$). Lipoprotein(a)-Werte > 25 mg/dl unterscheiden die Frauen der Fall- und Kontrollgruppe ebenfalls deutlich (46% versus 29%; $p = 0,0324$) (Abb.77).

Abb.77
Kombination von
Risikofaktoren in der
Gruppe der Probanden
mit erhöhter Waist-to-hip
Ratio ($\geq 0,85$).



4.5.2 Ernährungsfaktoren in der Subgruppenanalyse

Im Rahmen der univariaten Auswertungen wurde die mittlere Aufnahme an verschiedenen Nährstoffen und Lebensmittelgruppen im Fall-Kontroll-Vergleich untersucht. Basis der Erhebung waren die Angaben aller Studienteilnehmer. In den folgenden Kapiteln geht es um die Analyse von zentralen Ernährungsparametern in bestimmten Risikogruppen. Hierzu zählen Hypertoniker, Diabetiker, sowie Teilnehmer mit Dyslipidämie, mit geringerem Bildungsniveau, Raucher, körperlich Inaktive und Probanden mit einer Waist-to-hip Ratio $\geq 0,85$.

Aufgrund der Datenfülle wurde die Analyse auf folgende Ernährungsparameter- berechnet als mittlere Zufuhr - beschränkt:

- | | |
|--------------|----------------------|
| - Energie | - Fleisch/Wurstwaren |
| - Gesamtfett | - Obst/Gemüse |

Der Vergleich zwischen Fällen und Kontrollen hinsichtlich der genannten Ernährungsfaktoren wurde sowohl innerhalb der Gruppe der Risikoträger (z.B. Hypertoniker), als auch innerhalb der Gruppe der Nicht-Risikoträger (Normotoniker) durchgeführt. Zusätzlich wurde überprüft, ob sich Patienten bzw. Kontrollen mit dem betreffenden Risikofaktor von Patienten bzw. Kontrollen ohne Risikofaktor im Verzehrverhalten unterscheiden.

4.5.2.1 Hypertonus

Hypertoniker - Die mittlere Energiezufuhr der Hypertoniker liegt in der Fallgruppe bei 1.811 kcal (± 328), in der Kontrollgruppe bei 1.673 kcal (± 324) (Tab.6). Der Unterschied beträgt 138 kcal und ist hoch signifikant ($p < 0,0001$). Auch die mittlere Aufnahme an Nahrungsfett trennt Patienten und Kontrollen deutlich (76 g (± 19) versus 67 g (± 17); $p < 0,0001$). Betrachtet man den mittleren täglichen Verzehr an Fleisch/Wurstwaren insgesamt, so finden sich ebenfalls hoch signifikante Unterschiede ($p < 0,0001$): Frauen der Fallgruppe nehmen durchschnittlich 103 g (± 43) an Fleisch bzw. Wurst auf, die Kontrollen dagegen nur 77 g (± 41). Die mittlere Zufuhr an Obst/Gemüse diskriminiert Fälle und Kontrollen mit umgekehrtem Vorzeichen (Fälle: 200 g (± 85) versus Kontrollen: 246 g (± 107); $p < 0,0001$).

Normotoniker - In der Gruppe der Normotoniker fällt auf, dass die durchschnittliche Energiezufuhr bei den Fällen mit 1.742 kcal (± 427) zwar höher liegt als bei den Kontrollen mit 1.685 kcal (± 416), der Unterschied beträgt absolut aber nur 57 kcal und ist nicht signifikant (Tab.6). Auch die mittlere Aufnahme an Fett trennt Frauen der Fall- und Kontrollgruppe nicht (70 g (± 24) versus 65 g (± 19)). Keine Unterschiede finden sich auch hinsichtlich des durchschnittlichen Fleisch- und Wurstkonsums (71 g (± 34) versus 66 g (± 41)). Der Unterschied im mittleren täglichen Konsum an Obst/Gemüse zwischen Fällen und Kontrollen verfehlt knapp die statistische Signifikanz (204 g (± 88) versus 257 g (± 125)).

Parameter		Energie kcal	Fett g	Fleisch/Wurst g	Obst/Gemüse g
Hypertoniker	Fälle	1.811 ± 328	76 ± 19	103 ± 43	200 ± 85
	Kontrollen	1.673 ± 324	67 ± 17	77 ± 41	246 ± 107
Normotoniker	Fälle	1.742 ± 427	70 ± 24	71 ± 34	204 ± 88
	Kontrollen	1.685 ± 416	65 ± 19	66 ± 41	257 ± 125

Tab. 6
Mittlere tägliche Aufnahme an Energie, Fett, Fleisch/Wurst und Obst/Gemüse bei Hypertonikern bzw. Normotonikern.

Vergleicht man das Ernährungsverhalten der Fälle mit Hypertonus mit dem der Fälle ohne Hypertonus, so finden sich signifikante Unterschiede nur hinsichtlich der mittleren Zufuhr an Fleisch/Wurstwaren ($p = 0,0004$) (Tab.6). Die durchschnittliche Aufnahme an Energie, Fett sowie an Obst/Gemüse diskriminiert Fälle mit und ohne Bluthochdruck dagegen nicht.

Signifikante Unterschiede im Verzehrverhalten zwischen Kontrollen, bei denen ein Hypertonus diagnostiziert wurde und Kontrollen ohne Hypertonus finden sich lediglich bezüglich der mittleren Zufuhr an Fleisch/Wurstwaren ($p = 0,0173$) (Tab.6).

4.5.2.2 Diabetes

Diabetiker - Die durchschnittliche Energiezufuhr der Probanden mit Diabetes liegt in der Fallgruppe bei 1.747 kcal (± 367), in der Kontrollgruppe bei 1.651 kcal (± 396) (Tab.7). Der Unterschied beträgt 96 kcal, ist aber nicht signifikant. Die mittlere Aufnahme an Nahrungsfett trennt Patienten und Kontrollen hingegen signifikant (74 g (± 22) versus 66 g (± 16); $p = 0,0295$). Hinsichtlich des mittleren täglichen Verzehrs an Fleisch/Wurstwaren finden sich ebenfalls signifikante Unterschiede ($p = 0,0160$): Frauen der Fallgruppe nehmen durchschnittlich 103 g (± 46) an Fleisch bzw. Wurst auf, die Kontrollen 85 g (± 42). Stärker diskriminiert die mittlere Zufuhr an Obst/Gemüse Fälle und Kontrollen (185 g (± 67) versus 244 g (± 124); $p < 0,0001$).

Nichtdiabetiker - Innerhalb der Gruppe der Nichtdiabetiker liegt die durchschnittliche Energiezufuhr der Fälle bei 1.830 kcal (± 323), die der Kontrollen bei 1.689 kcal (± 361). Die Differenz beträgt absolut 141 kcal und ist hoch signifikant ($p < 0,0001$) (Tab.7). Auch die mittlere Aufnahme an Fett trennt Frauen der Fall- und Kontrollgruppe deutlich (76 g (± 18) versus 67 g (± 18); $p < 0,0001$). Hoch signifikante Unterschiede fanden sich auch hinsichtlich des durchschnittlichen Fleisch- und Wurstkonsums (97 g (± 45) versus 68 g (± 40); $p < 0,0001$). Der mittlere tägliche Konsum an Obst/Gemüse trennt Fälle und Kontrollen mit umgekehrtem Vorzeichen signifikant (Fälle: 207 g (± 92) versus Kontrollen: 252 g (± 113); $p = 0,0004$).

Parameter		Energie kcal	Fett g	Fleisch/Wurst g	Obst/Gemüse g
Diabetiker	Fälle	1.747 ± 367	74 ± 22	103 ± 46	185 ± 67
	Kontrollen	1.651 ± 396	66 ± 16	85 ± 42	244 ± 124
Nicht-diabetiker	Fälle	1.830 ± 323	76 ± 18	97 ± 45	207 ± 92
	Kontrollen	1.689 ± 361	67 ± 18	68 ± 40	252 ± 113

Tab. 7
Mittlere tägliche Aufnahme an Energie, Fett, Fleisch/Wurst und Obst/Gemüse bei Diabetikern bzw. Nichtdiabetikern.

Vergleicht man die Verzehrsgewohnheiten der Fälle mit Diabetes mit denen der Fälle ohne Diabetes, so finden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der mittleren Zufuhr an Energie, Fett sowie Fleisch/Wurstwaren und Obst/Gemüse (Tab.7).

Signifikante Unterschiede im Verzehrverhalten zwischen Kontrollen, bei denen ein Diabetes diagnostiziert wurde, und Kontrollen ohne Diabetes finden sich lediglich in der mittleren Zufuhr an Fleisch/Wurstwaren ($p = 0,0105$) (Tab.7).

4.5.2.3 Dyslipidämie

Dyslipidämiker - Die mittlere Energiezufuhr der Probanden mit Fettstoffwechselstörungen liegt in der Fallgruppe bei 1.804 kcal (± 344), in der Kontrollgruppe bei 1.659 kcal (± 342) (Tab.8). Der Unterschied beträgt 145 kcal und ist hoch signifikant ($p < 0,0001$). Auch die mittlere Aufnahme an Nahrungsfett diskriminiert Patienten und Kontrollen (75 g (± 19) versus 66 g (± 17); $p < 0,0001$). Hoch signifikante Unterschiede finden sich ebenfalls beim mittleren Verzehr an Fleisch/Wurstwaren ($p < 0,0001$): Frauen der Fallgruppe nehmen durchschnittlich 99 g (± 45) an Fleisch und Wurst auf, die der Kontrollgruppe dagegen nur 70 g (± 41). Auch die mittlere Zufuhr an Obst/Gemüse trennt Fälle und Kontrollen mit umgekehrtem Vorzeichen (Fälle: 201 g (± 87) versus Kontrollen 246 g (± 107); $p < 0,0001$).

Nicht-Dyslipidämiker - Betrachtet man die Gruppe der Studienteilnehmer ohne Fettstoffwechselstörungen, so trennt die durchschnittliche Energiezufuhr Fälle und Kontrollen nicht signifikant (1.814 kcal (± 318) versus 1.736 kcal (± 424)) (Tab.8). Auch die mittlere Aufnahme an Fett ist bei Frauen der Fall- und Kontrollgruppe ähnlich hoch (77 g (± 23) versus 69 g (± 18)). Signifikante Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen finden sich hinsichtlich des durchschnittlichen Fleisch- und Wurstkonsums (95 g (± 31) versus 76 g (± 43); $p = 0,0073$). Der mittlere Konsum an Obst/Gemüse trennt Fälle und Kontrollen mit umgekehrtem Vorzeichen, der Unterschied erreicht knapp statistische Signifikanz (201 g (± 70) versus 265 g (± 135); $p = 0,0504$) (Tab.8).

Beim Vergleich der Fälle mit und ohne Dyslipidämie finden sich hinsichtlich der analysierten Ernährungsparameter keine signifikanten Unterschiede (Tab.8). Auch das Verzehrverhalten der Kontrollen mit bzw. ohne Fettstoffwechselstörungen unterscheidet sich nicht signifikant (Tab.8)

Parameter		Energie kcal	Fett g	Fleisch/Wurst g	Obst/Gemüse g
Dyslipidämiker	Fälle	1.804 ±344	75 ±19	99 ±45	201 ±87
	Kontrollen	1.659 ±342	66 ±17	70 ±41	246 ±107
Nicht-Dyslipidämiker	Fälle	1.814 ±318	77 ±23	95 ±31	201 ±70
	Kontrollen	1.736 ±424	69 ±18	76 ±43	265 ±135

Tab. 8
Mittlere tägliche Aufnahme an Energie, Fett, Fleisch/Wurst und Obst/Gemüse bei Dyslipidämikern bzw. Nicht-Dyslipidämikern.

4.5.2.4 Geringeres Bildungsniveau

Hauptschule oder kein Abschluss - Die durchschnittliche Energiezufuhr der Probanden mit geringerer Schulbildung liegt in der Fallgruppe bei 1.825 kcal (± 336), in der Kontrollgruppe bei 1.670 kcal (± 375) (Tab.9). Der Unterschied beträgt mehr als 155 kcal und ist hoch signifikant ($p < 0,0001$). Auch die mittlere Aufnahme an Nahrungsfett trennt Patienten und Kontrollen deutlich (78 g (± 19) versus 66 g (± 17); $p < 0,0001$). Hinsichtlich des mittleren täglichen Verzehrs an Fleisch und Wurstwaren finden sich ebenfalls hoch signifikante Unterschiede ($p < 0,0001$): Frauen der Fallgruppe nehmen durchschnittlich 103 g (± 43) an Fleisch bzw. Wurst auf, die Kontrollen 79 g (± 40). Stark diskriminiert auch die mittlere Zufuhr an Obst/Gemüse Fälle und Kontrollen (189 g (± 78) versus 242 g (± 111); $p < 0,0001$).

Mittlere Reife oder höherer Abschluss - Bei Studienteilnehmern mit höherer Schulbildung liegt die durchschnittliche Energiezufuhr der Fälle bei 1.748 kcal (± 349), die der Kontrollen bei 1.689 kcal (± 355). Die Differenz beträgt absolut nur 59 kcal und ist nicht signifikant (Tab.9). Auch die mittlere Aufnahme an Fett trennt Frauen der Fall- und Kontrollgruppe nicht (70 g (± 18) versus 66 g (± 18)). Hoch signifikante Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen finden sich hinsichtlich des durchschnittlichen Fleisch- und Wurstkonsums (88 g (± 43) versus

63 g (± 42); $p < 0,0001$). Der mittlere tägliche Konsum an Obst/Gemüse trennt Fälle und Kontrollen hingegen nicht (230 g (± 97) versus Kontrollen: 261 g (± 119)).

Parameter		Energie kcal	Fett g	Fleisch/Wurst g	Obst/Gemüse g
Hauptschule oder kein Abschluss	Fälle	1.825 ± 336	78 ± 19	103 ± 43	189 ± 78
	Kontrollen	1.670 ± 375	66 ± 17	79 ± 40	242 ± 111
Mittlere Reife oder höherer Abschluss	Fälle	1.748 ± 349	70 ± 18	88 ± 43	230 ± 97
	Kontrollen	1.689 ± 355	66 ± 18	63 ± 42	261 ± 119

Tab. 9
Mittlere tägliche Aufnahme an Energie, Fett, Fleisch/Wurst und Obst/Gemüse bei niedriger bzw. höherer Schulausbildung.

Vergleicht man die Verzehrsgewohnheiten der Fälle mit geringer Schulbildung mit denen der Fälle mit höherem Bildungsniveau, so finden sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der mittleren Zufuhr an Fett ($p = ,0044$) sowie Fleisch/Wurstwaren ($p = 0,0237$) und Obst/Gemüse ($p = 0,0028$)(Tab.9). Die durchschnittliche Energieaufnahme trennt Fälle und Kontrollen nicht.

Signifikante Unterschiede im Verzehrverhalten zwischen Kontrollen mit geringerer Schulbildung und Kontrollen mit höherem Schulabschluss finden sich lediglich in der mittleren Zufuhr an Fleisch/Wurstwaren ($p = 0,0013$).

4.5.2.5 Rauchen

Raucher - Die durchschnittliche Energiezufuhr der Raucher liegt in der Fallgruppe bei 1.874 kcal (± 354), in der Kontrollgruppe bei 1.647 kcal (± 366) (Tab.10). Der Unterschied beträgt 227 kcal und ist signifikant ($p = 0,0002$). Auch die mittlere Aufnahme an Nahrungsfett diskriminiert Patienten und Kontrollen deutlich (80 g (± 20) versus 65 g (± 17); $p < 0,0001$). Hoch signifikante Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen finden sich außerdem beim mittleren Verzehr an Fleisch/Wurstwaren (110 g (± 46) versus 70 g (± 39); $p < 0,0001$). Auch der durchschnittliche

Verzehr an Obst/Gemüse trennt Fälle und Kontrollen deutlich: Frauen der Fallgruppe nehmen durchschnittlich 179 g (± 86) auf, die Kontrollen dagegen 235 g (± 109); $p = 0,002$).

Nichtraucher - Innerhalb der Gruppe der Nichtraucher trennt die durchschnittliche Energiezufuhr Fälle und Kontrollen (1.754 kcal (± 323) versus 1.691 kcal (± 366); $p = 0,0213$) (Tab.10). Unterschiedlich ist auch die mittlere Aufnahme an Fett zwischen Frauen der Fall- und Kontrollgruppe (72 g (± 18) versus 67 g (± 18); $p = 0,0063$). Hoch signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen finden sich hinsichtlich des durchschnittlichen Fleisch- und Wurstkonsums (91 g (± 40) versus 73 g (± 42); $p < 0,0001$). Der mittlere Konsum an Obst/Gemüse diskriminiert Fall- bzw. Kontrollgruppe mit umgekehrten Vorzeichen (216 g (± 83) versus 257 g (± 117); $p = 0,0007$).

Parameter		Energie kcal	Fett g	Fleisch/Wurst g	Obst/Gemüse g
Raucher	Fälle	1.874 ± 354	80 ± 20	110 ± 46	179 ± 86
	Kontrollen	1.647 ± 366	65 ± 17	70 ± 39	235 ± 109
Nicht-raucher	Fälle	1.754 ± 323	72 ± 18	91 ± 40	216 ± 83
	Kontrollen	1.691 ± 366	67 ± 18	73 ± 42	257 ± 117

Tab. 10
Mittlere tägliche Aufnahme an Energie, Fett, Fleisch/Wurst und Obst/Gemüse bei Rauchern bzw. Nichtrauchern.

Vergleicht man das Ernährungsverhalten der Fälle, die rauchen, mit denjenigen Patienten, die nicht rauchen, so finden sich signifikante Unterschiede sowohl hinsichtlich der mittleren Zufuhr an Energie ($p = 0,0396$), an Fett ($p = 0,0027$), an Fleisch/Wurstwaren ($p = 0,0041$), als auch an Obst/Gemüse ($p = 0,0004$) (Tab.10). Das Verzehrverhalten der Kontrollen, die rauchen bzw. nicht rauchen, unterscheidet sich praktisch nicht (Tab.10).

4.5.2.6 Körperliche Inaktivität

Körperlich Inaktive - Die mittlere Energiezufuhr derjenigen Probanden, die keinen Sport treiben liegt in der Fallgruppe bei 1.839 kcal (± 335), in der Kontrollgruppe bei 1.645 kcal (± 343) (Tab.11). Der Unterschied beträgt 194 kcal und ist hoch signifikant ($p < 0,0001$). Auch die mittlere Aufnahme an Nahrungsfett trennt Patienten und Kontrollen deutlich (78 g (± 19) versus 66 g (± 17); $p < 0,0001$). Hinsichtlich des mittleren täglichen Konsums an Fleisch und Wurstwaren finden sich ebenfalls hoch signifikante Unterschiede ($p < 0,0001$): Frauen der Fallgruppe nehmen durchschnittlich 105 g (± 44) an Fleisch und Wurst auf, die Kontrollen dagegen nur 75 g (± 39). Stark diskriminiert auch die mittlere Zufuhr an Obst/Gemüse mit umgekehrtem Vorzeichen Fälle von Kontrollen (188 g (± 82) versus 241 g (± 104); $p < 0,0001$).

Körperlich Aktive - Innerhalb der Gruppe der Sport treibenden Studienteilnehmer liegt die durchschnittliche Energiezufuhr der Fälle bei 1.715 kcal (± 343) und damit ähnlich hoch wie bei den Kontrollen mit 1.735 kcal (± 397) (Tab.11). Auch die mittlere Aufnahme an Fett trennt Frauen der Fall- und Kontrollgruppe nicht (70 g (± 19) versus 67 g (± 19)). Keine signifikanten Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen finden sich beim durchschnittlichen Konsum an Obst/Gemüse (231 g (± 86) versus 267 g (± 130)). Die mittlere tägliche Aufnahme an Fleisch und Wurst trennt Fälle und Kontrollen hingegen signifikant (85 g (± 39) versus 67 g (± 45); $p = 0,0010$).

Parameter		Energie kcal	Fett g	Fleisch/Wurst g	Obst/Gemüse g
Körperlich Inaktive	Fälle	1.839 ± 335	78 ± 19	105 ± 44	188 ± 82
	Kontrollen	1.645 ± 343	66 ± 17	75 ± 39	241 ± 104
Körperlich Aktive	Fälle	1.715 ± 343	70 ± 19	85 ± 39	231 ± 86
	Kontrollen	1.735 ± 397	67 ± 19	67 ± 45	267 ± 130

Tab. 11
Mittlere tägliche Aufnahme an Energie, Fett, Fleisch/Wurst und Obst/Gemüse bei körperlich Aktiven bzw. körperlich Inaktiven.

Vergleicht man die Verzehrsgewohnheiten der Fälle, die Sport treiben, mit denen der Fälle ohne körperliche Aktivität, so finden sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der mittleren Zufuhr an Energie ($p = 0,0231$), Fett ($p = 0,0050$) sowie Fleisch/Wurstwaren ($p = 0,0016$) und Obst/Gemüse ($p = 0,0003$) (Tab.11).

Signifikante Unterschiede im Verzehrverhalten zwischen Kontrollen, die Sport treiben bzw. körperlich Inaktiven finden sich dagegen nur beim mittleren Konsum an Fleisch/Wurstwaren ($p = 0,0392$) (Tab.11).

4.5.2.7 Waist-to-hip Ratio $\geq 0,85$

Androide Fettverteilung - Die mittlere Energiezufuhr der Probanden mit einer Waist-to-hip Ratio $\geq 0,85$ liegt in der Fallgruppe bei 1.792 kcal (± 356), in der Kontrollgruppe bei 1.679 kcal (± 325) (Tab.12). Der Unterschied beträgt 113 kcal und ist signifikant ($p = 0,0281$). Auch die durchschnittliche Aufnahme an Nahrungsfett trennt Patienten und Kontrollen signifikant (75 g (± 20) versus 66 g (± 16); $p = 0,0021$). Hinsichtlich des mittleren täglichen Konsums an Fleisch/Wurstwaren finden sich ebenfalls hoch signifikante Unterschiede ($p < 0,0001$): Frauen der Fallgruppe nehmen durchschnittlich 107 g (± 44) an Fleisch und Wurst auf, die Kontrollen dagegen nur 83 g (± 41). Auch die mittlere Zufuhr an Obst/Gemüse diskriminiert Fälle und Kontrollen (194 g (± 82) versus 251 g (± 115); $p = 0,0003$).

Gynoider Fettverteilung - Innerhalb der Gruppe der Frauen mit einer Waist-to-hip Ratio $< 0,85$ liegt die durchschnittliche Energiezufuhr der Fälle bei 1.823 kcal (± 312), die der Kontrollen bei 1.678 kcal (± 380) (Tab.12). Das bedeutet eine Differenz von täglich 145 kcal, der Unterschied ist signifikant ($p = 0,0002$). Auch die mittlere Aufnahme an Fett trennt Frauen der Fall- und Kontrollgruppe deutlich (75 g (± 18) versus 66 g (± 18); $p < 0,0001$). Die mittlere tägliche Aufnahme an Fleisch/Wurst trennt Fälle und Kontrollen ebenfalls signifikant (84 g (± 38) versus 68 g (± 41); $p = 0,0004$). Signifikante Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen finden sich beim durchschnittlichen Konsum an Obst und Gemüse (213 g (± 91) versus 250 g (± 115); $p = 0,0036$).

Im Verzehrverhalten der Fälle mit erhöhter Waist-to-hip Ratio und der Patienten ohne erhöhten Taille-Hüft-Quotienten zeigen sich signifikante Unterschiede lediglich hinsichtlich der mittleren Zufuhr an Fleisch/Wurstwaren ($p = 0,0003$) (Tab.12).

Kontrollen mit bzw. ohne erhöhte Waist-to-hip Ratio unterschieden sich nicht hinsichtlich des Essverhaltens. Die durchschnittliche Aufnahme an Fleisch/Wurstwaren verfehlt allerdings knapp die statistische Signifikanz (Tab.12).

Parameter		Energie kcal	Fett g	Fleisch/Wurst g	Obst/Gemüse g
WHR ≥ 0,85	Fälle	1.792 ±356	75 ±20	107 ±44	194 ±82
	Kontrollen	1.679 ±325	66 ±16	83 ±41	251 ±115
WHR < 0,85	Fälle	1.823 ±312	75 ±18	84 ±38	213 ±91
	Kontrollen	1.678 ±380	66 ±18	68 ±41	250 ±115

Tab. 12
Mittlere tägliche Aufnahme an Energie, Fett, Fleisch/Wurst und Obst/Gemüse bei Probanden mit erhöhter bzw. normaler Waist-to-hip Ratio.

4.5.3 Nahrungsfaktoren und Waist-to-hip Ratio

Im folgenden Kapitel steht die Fragestellung im Mittelpunkt, ob bestimmte Nahrungsfaktoren in der Studienpopulation mit einem höheren oder niedrigeren Taille-Hüft-Quotienten korrelieren. Hierzu erfolgt eine gemeinsame Betrachtung der Daten der Fälle und Kontrollen. Die Assoziationen zwischen den kontinuierlichen Merkmalen werden mittels Korrelationsanalyse ermittelt und anhand des Spearman Korrelationskoeffizienten bewertet. Überprüft wird der mögliche Zusammenhang für die Lebensmittelgruppen Fleisch/Wurst und Obst/Gemüse sowie die Makronährstoffe Fett und Kohlenhydrate.

Eine positive Korrelation findet sich für Fleisch/Wurstwaren sowie den Gesamtfettkonsum, während die Aufnahme an Obst/Gemüse und Kohlenhydraten negativ mit der Waist-to-hip Ratio korreliert (Tab.13). Der Zusammenhang zwischen Kohlenhydrataufnahme und Taille-Hüft-Quotient verfehlt allerdings die statistische Signifikanz.

Nahrungsfaktoren	Spearman Korrelationskoeffizient (r)	Signifikanz (p)
Obst/Gemüse	-0,15375	0,0010
Fleisch/Wurst	0,31864	< 0,0001
Kohlenhydrate	-0,02121	0,6526
Fett	0,10424	0,0265

Tab. 13
Zusammenhang zwischen Nahrungsfaktoren und Waist-to-hip Ratio.

4.5.4 Multivarianzanalyse

Die Berechnung der relativen Risiken (Odds Ratio) erfolgt multivariat mit Hilfe der logistischen Regression. Diese Methode erlaubt es, Wechselwirkungen sowohl zwischen diskreten, als auch kontinuierlichen Einflussgrößen zu betrachten und somit aussagekräftigere Daten zu gewinnen. Die gleichzeitige Berücksichtigung mehrerer Risikofaktoren in einem Modell wird der komplexen Pathogenese der Arteriosklerose gerecht und bildet die Realität besser ab.

In das multivariate logistische Modell werden diejenigen Parameter aufgenommen, die in den univariaten Testung zwischen Fällen und Kontrollen signifikant unterschiedlich waren. Neben soziodemographischen Merkmalen gilt es daher insbesondere zentrale Ernährungs- sowie Lebensstil-Parameter und dadurch beeinflusste klassische Risikofaktoren wie Dyslipidämie, Hypertonus, Diabetes mellitus und Übergewicht zu berücksichtigen.

Da die Ziehung der Kontrollen altersabhängig erfolgte, wird die Einflussgröße Alter im Rahmen des Modells nicht berücksichtigt.

Im ersten Schritt werden 14 Variablen in das multivariate Modell einbezogen, die sich in der univariaten Analysen als signifikant erwiesen hatten (Tab.14). Folgende vier Ernährungsparameter werden als kontinuierliche Einflussgrößen integriert: Die Zufuhr an **Energie** und **Alkohol** sowie **Fleisch/Wurstwaren** und **Obst/Gemüse**. Als soziodemographisches Merkmal ist der **Schulabschluss** von Bedeutung. Definiert wird die Variable als Hauptschule/kein Abschluss versus höherer Abschluss. Aus dem Bereich der Lebensstilfaktoren konnten drei Einflussgrößen in das Modell aufgenommen werden. Alltagsbewegungen trennten in der univariaten Analyse Fälle und Kontrollen nicht signifikant. Stellvertretend für die körperliche Aktivität dient deshalb der **Sport** als kontinuierliche Variable. Beim Raucherstatus erfolgt eine Unterteilung in **Raucher** (aktuell und Ex-Raucher < 2 Jahre) oder **Ex-Raucher** \geq 2 Jahre und **Nie-Raucher**. Als Maßstab zur Bewertung des Körpergewichts erwies sich der Body-Mass-Index in der univariaten Auswertung als nicht geeigneter Parameter. Ausgewählt wird daher - als kontinuierliche Variable - das Fettverteilungsmuster, die **Waist-to-hip Ratio**.

Zur Bewertung des Einflussfaktors Lipidstatus finden das **HDL-Cholesterin** und das **Lipoprotein (a)** als kontinuierliche Variablen Eingang in das multivariate Modell. Die Risikofaktoren **Diabetes mellitus** (Status: ja/nein) sowie **Hypertonus** (Status: ja/nein) werden als diskrete Größen integriert. Der Effekt der **Postmenopause** (Status: ja/nein) auf das

koronare Risiko ist ebenfalls Gegenstand der Überprüfung. Definiert wird die Postmenopause als Ausbleiben der Regel seit mehr als einem Jahr.

Faktor (Variabel)	p-Wert (Chi-Square)	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
HDL-Cholesterin (hdl)	0,0003	0,975	0,962 – 0,989
Hypertonus (hyperten)	0,0090	2,010	1,191 – 3,392
Raucher (rstat-32)	0,6159	1,143	0,678 – 1,927
Ex-Raucher (rstat-33)	0,5606	1,189	0,663 – 2,132
Sport (ka5)	0,5316	1,072	0,862 – 1,334
Schulabschluss (abschlus-2)	0,9286	0,977	0,593 – 1,610
Waist-to-hip-Ratio (whr100)	0,0007	1,063	1,026 – 1,101
Diabetes mellitus (Diabetes)	0,4076	0,787	0,446 – 1,388
Lipoprotein a (lpa)	0,0145	1,010	1,002 – 1,017
Obst/Gemüse (g-ogem10)	0,0518	0,975	0,951 – 1,000
Fleisch/Wurst (g-flwurst10)	0,1363	1,047	0,986 – 1,0113
Alkohol (g-alk)	0,2555	0,999	0,998 – 1,001
Energie (gcal)	0,1183	1,001	1,000 – 1,001
Postmenopause (postmeno2)	0,6551	0,765	0,237 – 2,476

Tab. 14
Multivariates Modell mit Basisvariablen, p-Wert (Chi-Square-Test), Odds Ratio und 95%- Konfidenzintervall.

Lediglich HDL-Cholesterin, Hypertonus, Waist-to-hip Ratio und Lipoprotein (a) erreichten in diesem Basismodell statistische Signifikanz. Die Aufnahme an Obst/Gemüse verfehlte die Signifikanzprüfung nur sehr knapp ($p = 0,0518$).

In einem zweiten, konzentrierten Modell wurden die vier Parameter HDL-Cholesterin, Hypertonus sowie Waist-to-hip Ratio und Lipoprotein (a) zusammen mit den Variablen Obst/Gemüse und Fleisch/Wurstwaren nochmals einer Signifikanzprüfung unterzogen (Tab.15). Alle Parameter mit Ausnahme des Konsums an Obst/Gemüse erwiesen sich als statistisch signifikant. Abweichungen zum ersten Modell ergeben sich aus den unterschiedlichen Stichprobengrößen, da nur vollständige Datensätze in die Analyse eingehen. Bei der hohen Anzahl an Variablen im ersten Modell können aufgrund einzelner Missings - insbesondere bei den Blutparametern - insgesamt weniger Datensätze berücksichtigt werden (Tab.14). Die Aussagkraft des zweiten, konzentrierten Modells ist damit höher (Tab.15).

Faktor (Variabel)	p-Wert (Chi-Square)	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
HDL-Cholesterin (hdl)	< 0,0001	0,975	0,963 – 0,987
Hypertonus (hyperten)	0,0128	1,864	1,142 – 3,043
Waist-to-hip-Ratio (whr100)	0,0010	1,057	1,023 – 1,101
Lipoprotein a (lpa)	0,0067	1,010	1,003 – 1,018
Obst/Gemüse (g-ogem10)	0,1034	0,981	0,958 – 1,004
Fleisch/Wurst (g-flwurst10)	0,0096	1,071	1,017 – 1,127

Tab. 15
Relatives Risiko (Odds Ratio) für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit für verschiedene Einflussgrößen mit p-Wert und 95%- Konfidenzintervall.

5. Diskussion

5.1 Vorbemerkungen

Die Hamburger **CORA-Studie** ist die erste und bisher einzige deutsche populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie, die sich mit der Thematik „Koronare Risikofaktoren und Arteriosklerose bei Frauen“ unter Einbeziehung von Ernährung, Lebensstil, klinischen Parametern, anthropometrischen Messungen und genetischen Faktoren beschäftigt. Ziel der Dissertation ist die Untersuchung des Einflusses von Ernährung und Lebensstil sowie soziodemographischen Merkmalen und verhaltensbeeinflussten klassischen Risikofaktoren auf die koronare Herzkrankheit bei Frauen. Basis der Untersuchungen sind die Daten der CORA-Studie von Frauen mit inzidenter koronarer Herzkrankheit. Auf die Erstmanifestation als Selektionskriterium wurde Wert gelegt, um den Einfluss einer bereits chronifizierten Erkrankung auf Ernährungs- und Lebensstilbefragungen möglichst auszuschließen.

Im europäischen Raum hat sich als populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie nur die schwedische **Stockholm Female Coronary Risk Study** mit dem Einfluss verschiedener Lebensstilfaktoren auf die koronare Herzkrankheit speziell bei Frauen beschäftigt (Wamala SP et al., 2001). Schwerpunkt der Erhebungen in dieser Studie ist allerdings der Stellenwert von soziodemographischen Parametern auf das Risikoprofil. In einer italienischen Fall-Kontroll-Studie wurden Frauen mit Herzinfarkt aus verschiedenen Krankenhäusern zum Verzehr ausgewählter Lebensmittel befragt. Andere Parameter blieben weitgehend unberücksichtigt. Als Kontrollpersonen wurden Krankenhauspatienten rekrutiert (Gramenzi A et al., 1990).

Entscheidende Erkenntnisse über den Einfluss von klassischen Risikofaktoren auf das Risikoprofil für koronare Herzkrankheit bei Männern und Frauen konnten im Rahmen verschiedener Kohortenstudien gewonnen werden. Zu den wichtigsten zählen die bereits 1949 in den USA begonnene **Framingham-Heart-Study** (Lamon-Fava St et al., 1996) und die **Seven Countries Study** (Kromhout WC et al., 1995). Die umfangreichsten Daten zur Bedeutung der Ernährung und anderer Merkmale für die Entstehung chronischer Erkrankungen eigens bei Frauen stammen aus der seit 1986 durchgeführten **Iowa Women's Health Study** sowie der **Nurses' Health Study** von der Harvard School of Public Health (Meyer KA et al., 2001; Stampfer MJ et al., 2000). Allerdings lassen sich die Ergebnisse der Nurses' Health Study nicht ohne weiteres auf die Bevölkerung übertragen, da es sich bei den Studienteilnehmern um Beschäftigte aus dem Gesundheitswesen handelt und damit um ein ausgewähltes Kollektiv. Im Rahmen des **WHO MONICA PROJECTS** (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) werden Trends im Verzehrverhalten und in den

kardiovaskulären Erkrankungsraten untersucht (WHO Monica Project, 1994). Weitere Erkenntnisse zum Stellenwert von Ernährung und Lebensstilfaktoren hinsichtlich der Entwicklung chronischer Erkrankungen werden von der in neun europäischen Ländern durchgeführten **EPIC-Studie** (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) erwartet (Boeing H et al., 1999, Riboli E, 2001).

Aussagen zur Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren bzw. spezifischer Ernährungsdaten liefern auch die Daten verschiedener Querschnittsstudien wie die **NHANES-Studien** (National Health and Nutrition Examination Surveys) (Bazzano LA et al., 2001) sowie der **NVS** (Nationale Verzehrsstudie) und der **VERA-Studie** (Verbundstudie Ernährungserhebung und Risikofaktoren Analytik) (Kübler W et al., 1993).

Zu den wesentlichen randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien, die die Beziehung von Ernährungsfaktoren und Arteriosklerose untersucht haben, zählt der **Lifestyle Heart Trial** (Ornish D et al., 1990), die **STARS-Studie** (Watts GF et al., 1992), der **MRFIT-** (The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group, 1996) und der **DART-Trial** (Burr ML et al., 1989), der **Leiden Intervention Trial** (Arntzenius AC et al., 1985), die **Lyon Heart Study** (De Logeril M et al., 1994), die **Hope-Studie** (Hoogwerf BJ, 2000) und der **GISSI-Prevenzione Trial** (GISSI – Prevenzione Investigators, 1999). Lediglich im Lifestyle Heart Trial schlossen die Interventionsmaßnahmen Ernährung und andere Lebensstilfaktoren sowie Stressmanagement gemeinsam ein.

Aufgrund der komplexen Pathogenese der Arteriosklerose, der Vielzahl möglicher Interaktionen und der Datenfülle der CORA-Studie kann im Rahmen der vorliegenden Arbeit nur eine Auswahl wesentlicher und für die Fragestellung der Dissertation besonders relevanter Parameter und Beziehungen aus der Gesamtheit der erhobenen Daten berücksichtigt werden. In den folgenden Kapiteln werden zunächst die Ergebnisse der univariaten Analysen diskutiert. Im zweiten Schritt sollen bi- und multivariate Beziehungen der zentralen Parameter erörtert werden.

5.2 Soziodemographie und Risiko für koronare Herzkrankheit

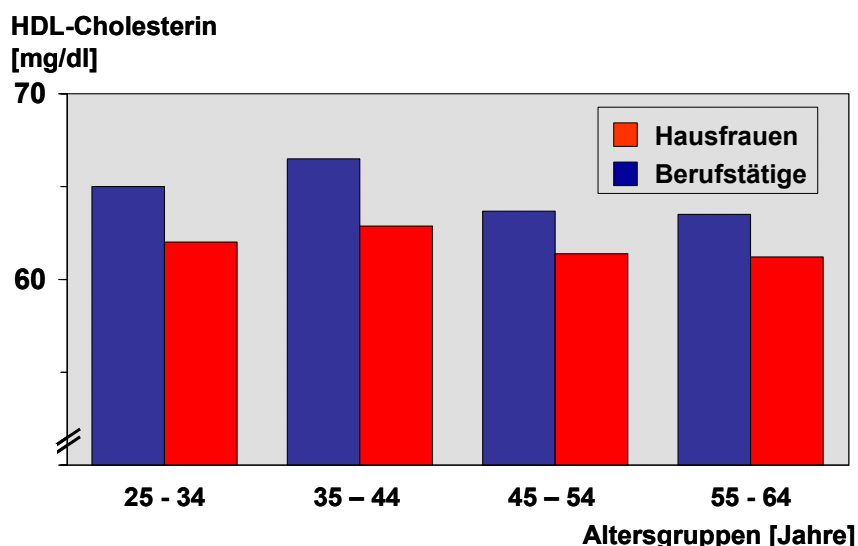
Aus der CORA-Studie sind einige Beziehungen zwischen soziodemographischem Status und koronarer Herzkrankheit zu erkennen, die sich mit den Ergebnissen weiterer Studien mit unterschiedlichem Design decken. Im Vergleich zu den Fällen verfügen die Kontrollen über eine bessere **schulische und berufliche Qualifikation**. Das stimmt mit den Ergebnissen der Stockholm Female Risk Study überein (Wamala SP, Mittleman MA et al., 1999; Wamala SP, Mittleman MA, Horsten M et al., 2000). In der schwedischen Fall-Kontroll-Studie wurden allerdings nur Frauen bis zum Alter von 65 Jahren eingeschlossen, während das Design der CORA-Studie auch Aussagen zu Frauen in höheren Altersgruppen zulässt. Bei Frauen der älteren Generation wird der gesellschaftliche Status häufig durch den Ausbildungsgrad und die **berufliche Position des Lebenspartners** bestimmt. Aus den Befragungen der CORA-Studie wird deutlich, dass sich der soziale Status der Probanden in einem entsprechenden Bildungsniveau der Lebenspartner widerspiegelt.

Soziodemographische Faktoren wie Schulbildung, Familienstand oder Erwerbstätigkeit werden in ihrer Bedeutung für die Entstehung und den Verlauf der koronaren Herzkrankheit sicherlich leicht unterschätzt. Schon Daten des Glasgower MONICA Herzinfarkt Registers bei Männern und Frauen unter 64 Jahre haben gezeigt, dass ein niedriger **sozialer Status** mit einer höheren Herzinfarktmorbidität und -mortalität einhergeht (Morrison C et al., 1997). Die vor kurzem publizierten Ergebnisse einer schwedischen Kohorte bei Männern weisen darauf hin, dass die Effekte vermutlich im Wesentlichen über die Beeinflussung des kardiovaskulären Risikoprofils zustande kommen (Kilander L et al., 2001). Auch die Daten der Stockholm Female Risk Study zeigen, dass ein niedriger soziodemographischer Status mit einem ungünstigeren Lipidprofil assoziiert ist (Wamala SP, 1997).

Die Einkommensverhältnisse wurden in der CORA-Studie nicht eruiert. Die möglichen Effekte sozialer Merkmale auf die koronare Herzkrankheit können allerdings sehr vielschichtig sein und wirken sowohl direkt, als auch indirekt. Höhere Bildung wird ein besseres Wissen um Gesundheit und Ernährung schaffen, aber auch möglicherweise ein anderes Bewusstsein. Darüber hinaus erlaubt ein größerer finanzieller Rahmen die Auswahl höherwertiger Nahrungsmittel. Der Einfluss der Bildung scheint aber stärker zu sein, als der der materiellen Ausstattung (Bobak M et al., 1994). Im europäischen Vergleich haben die sozial schwächeren Länder heute die höchste Rate kardiovaskulärer Ereignisse (WHO Monica Project, 1994).

Immer wieder wird diskutiert, ob die vermehrte **Berufstätigkeit** der Frau nicht eine der Ursachen für die Zunahme der KHK-Inzidenz bei Frauen ist. Im Widerspruch dazu liegt in der CORA Studie der Anteil der Berufstätigen in der Kontrollgruppe deutlich höher als in der Fallgruppe. In der Framingham Study konnte zwar kein statistisch signifikanter Einfluss der Erwerbstätigkeit gefunden werden (Haynes SG et al., 1980). Die Ergebnisse der CORA-Studie werden allerdings durch die neueren Daten der San Antonio Heart Study und des MONICA Augsburg Surveys gestützt. In diesen Studien war ebenfalls die Erwerbstätigkeit mit einer niedrigeren Herzinfarktrate assoziiert, so dass die Berufstätigkeit sich für Frauen möglicherweise protektiv auswirkt. Das könnte sich zum Teil durch einen höheren HDL-Cholesterinspiegel erklären (Haduzda HP et al, 1986; Härtel U et al, 1992) (Abb.78). Bei Aufgabe des Arbeitsplatzes kommt es zum Absinken des HDL-Spiegels. Die **Tätigkeit als Hausfrau** scheint dagegen mit einem höheren KHK-Risiko assoziiert zu sein (Wamala SP et al., 2001).

Abb.78
Mittleres HDL-Cholesterin
in den verschiedenen
Altersgruppen bei
berufstätigen Frauen im
Vergleich zu Hausfrauen.
 Basis: MONICA Augsburg
 Survey (Härtel U et al, 1992)



In der CORA-Studie verfügen die Frauen der Kontrollgruppe nicht nur über eine bessere Ausbildung, sondern auch über eine höhere **berufliche Position**. Der Anteil der Selbständigen, Beamten und leitenden Angestellten ist bei den Kontrollen deutlich höher als in der Fallgruppe. Entscheidend für den positiven Effekt der Erwerbstätigkeit ist möglicherweise die **Attraktivität des Arbeitsplatzes**. Ein unattraktiver Arbeitsplatz ohne Entscheidungsbefugnisse findet sich häufiger bei Männern und Frauen mit niedrigerem Bildungsniveau (Jonsson D et al., 1999). Objektiv eintönige oder subjektiv als langweilig empfundene Tätigkeiten ohne Einflussnahme gehen bei Frauen wie bei Männern mit einem höheren Herzinfarktrisiko einher (Bosma H et al., 1997; Marmot MG et al., 1997; Wamala SP et al., 2001).

In der CORA-Studie wurde auch der Stellenwert des **Familienstandes** auf das Risiko für koronare Herzkrankheit überprüft. Der Anteil der **verheirateten Frauen** liegt in der Fallgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Deutlich mehr Kontrollen als Fälle leben ohne Partner im Haushalt. Diese Erkenntnisse stehen im Widerspruch zu einigen Beobachtungsstudien, die über ein geringeres Mortalitätsrisiko verheirateter Männer und Frauen berichten (Berkman IF et al., 1979; Malcom JA et al., 1989). Hierbei muss berücksichtigt werden, dass aufgrund des Designs der CORA-Studie nur diejenigen Frauen mit Infarkt eingeschlossen werden konnten, die das Universitätsklinikum lebend erreichten. Frauen, die aufgrund des **Alleinlebens** den Notarzt nicht rufen konnten, können naturgemäß nicht berücksichtigt werden und sind daher notgedrungen unterrepräsentiert.

Allerdings sind die Ergebnisse prospektiver epidemiologischer Studien hinsichtlich des Einflussfaktors „Familienstand“ bei Frauen nicht eindeutig zu interpretieren. So berichteten verwitwete oder geschiedene Teilnehmerinnen der CORA-Studie im persönlichen Gespräch, dass sie seit dem Zeitpunkt des Alleinlebens mehr Zeit für sich selbst haben, häufiger zum Arzt gehen und ihre Ernährungs- und Lebensgewohnheiten geändert haben. Auch Daten des Augsburger Herzinfarktregisters zeigen, dass **ledige Frauen** zwar eine höhere Infarktletalität aufweisen als **verheiratete**, aber die geringste Sterblichkeit fand sich bei **verwitweten** oder **geschiedenen Frauen** (Härtel U. et al., 1991). Möglicherweise profitieren Männer hinsichtlich des Überlebens eines Herzinfarktes stärker von der Ehe als Frauen.

Zusammenfassung Soziodemographie: Die Fälle der CORA-Studie leben im Vergleich zur Kontrollgruppe seltener allein, sie sind häufiger verheiratet, seltener berufstätig und haben ein geringeres Bildungsniveau. Der soziodemographische Status der Probanden spiegelt sich auch in einer entsprechenden schulischen Ausbildung und beruflichen Position der jeweiligen Lebenspartner wider.

5.3 Stress und Risiko für koronare Herzkrankheit

Im Erhebungsinstrumentarium der CORA-Studie waren Befragungen zum **Stress** als möglicher Risikofaktor nicht vorgesehen. Ein mehr als eineinhalb stündiger Gesprächs- und Untersuchungstermin war für Studienteilnehmer mit vorausgegangenem akuten Infarkt nicht zumutbar. Allerdings wurden alle Patienten im Rahmen des Interviews um eine **Selbsteinschätzung zur Krankheitsursache** gebeten. Für die Mehrheit der Fälle war die Erkrankung ganz überraschend aufgetreten. Die Befragten hatten sich nicht gefährdet gefühlt,

obwohl bei einem Teil der Patienten bereits längere Zeit Beschwerden sowie klassische Risikofaktoren vorlagen. Die geschilderte Situation macht deutlich, wie sehr das Risiko, als Frau eine koronare Herzkrankheit zu erleiden, unterschätzt wird.

Etwa ein Drittel der befragten Patienten nannte „vermehrten Stress“ als Ursache für die eigene Erkrankung. Klassische Risikofaktoren wurden als Auslöser nur selten erwähnt, obgleich ein Großteil der Frauen wegen Hypertonus oder Diabetes in ständiger Behandlung waren. Stress definierten die Patienten der CORA-Studie in erster Linie als private Schwierigkeiten, die Pflege oder den Tod naher Angehöriger und das Gefühl, für alles verantwortlich zu sein. **Distress** und dessen Wahrnehmung aufgrund von familiären Problemen, Überlastungen ("Burnout-Syndrom") und täglicher Unzufriedenheit als Risikofaktor für koronare Herzkrankheit scheint bei Frauen eine vergleichsweise größere Rolle zu spielen als bei Männern (Hallman T et al., 2001). Soziale Kontakte, Pflege- und Haushaltstätigkeiten werden maßgeblich von Frauen übernommen. Sie sind in der Regel unentgeltlich und damit in einer Leistungsgesellschaft wenig anerkannt. Hinzu kommt, dass bei Pflege naher Angehöriger im privaten Haushalt eigene Gesundheitsbedürfnisse stark vernachlässigt werden, wie betroffene Patienten berichteten.

Auf die multiplen **psychosozialen Belastungen** älterer verheirateter Frauen aufgrund von regelmäßigen Pflēgetätigkeiten, Betreuung von Enkelkindern, Versorgung des eigenen Haushaltes und des Ehepartners weisen auch einige bevölkerungsbezogene Gesundheitsstudien hin. Ergebnisse der Stockholm Female Coronary Risk Study zufolge geht für Frauen Partnerschafts-bedingter Stress mit einer schlechteren Prognose der koronaren Herzkrankheit einher (Orth-Gomer K et al., 2000).

Eine Reihe psychosozial beeinflusster Risikofaktoren werden diskutiert (Siegrist J et al., 1997; Wamala SP, Murray MA et al., 1999; Mooy JM et al., 2000; Lynch J et al., 1997). Direkte Effekte von Stress auf das Gerinnungssystem, das Lipidprofil und die Insulinresistenz sind gezeigt worden, die die Progression der Arteriosklerose ungünstig beeinflussen könnten. Durch fortgesetzte Aktivierung des autonomen Nervensystems kann es zur Beeinträchtigung der Herz-Kreislauf-Funktion kommen. Möglicherweise wird die Bedeutung **chronisch psychischen Stresses** in diesem Zusammenhang unterschätzt (Gullette EC et al., 1997). Ein methodisches Problem stellt sicher dessen Evaluierung dar. Sie unterliegt subjektiven Kriterien, und viele denkbare Mechanismen sind bis heute ungeklärt. Depressive Symptome können bei älteren Menschen als eigenständiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit betrachtet werden und verschlechtern die Prognose beim Auftreten eines Infarktes (Spertus JA

et al., 2000; Ariyo AA et al., 2000; Jiang W et al., 1996). Dementsprechend können Sekundärpräventionsstudien, wie der Lifestyle Heart Trial, die **Stressmanagement** in ihr Therapiekonzept aufgenommen haben, auf beeindruckende Erfolge bei Infarktpatienten verweisen (Ornish D. et al., 1990). Einschränkend muss allerdings angemerkt werden, dass sich der Wert dieses Teils der Intervention auch in dieser erfolgreichen Untersuchung schwer abschätzen lässt, da er in ein ganzheitliches Konzept zur Modifikation des Lebensstils integriert war.

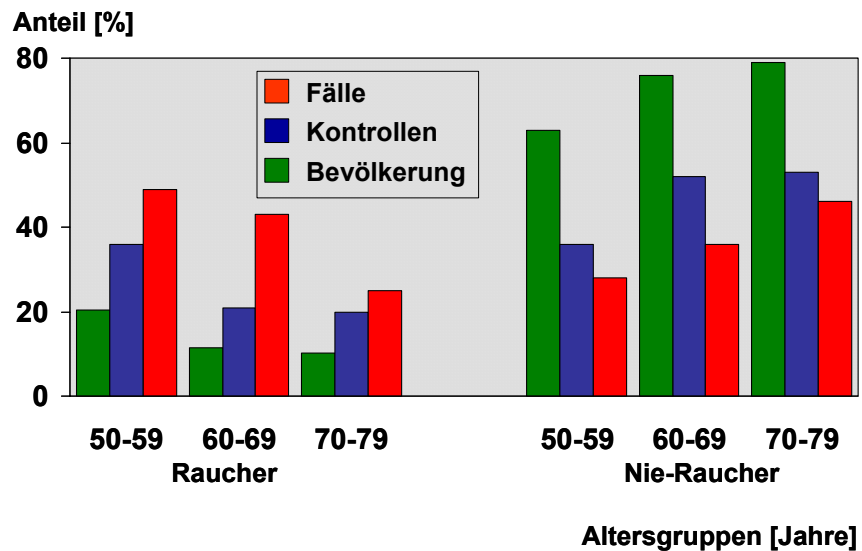
5.4 Rauchen und Risiko für koronare Herzkrankheit

Zigarettenrauchen geht mit einer höheren kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einher (Lakier JB et al., 1992; Willett WC et al., 1987; Doll R et al., 1994; Ockene IS et al., 1997). Das Risiko liegt für Raucher etwa um das Zwei- bis Fünffache höher als für Nichtraucher (Parish S et al., 1995; Hays JT et al., 1996). Die Ursachen der atherogenen Wirkung sind nicht mit Sicherheit geklärt. Diskutiert werden direkte Schäden am Endothel, eine ungünstige Beeinflussung des Lipidprofils sowie erhöhte Thrombozytenaggregation und -adhäsion oder Oxidation von Lipoproteinen (Craig WY et al., 1989; Seidel D, 1993; Njolstad I et al., 1996).

Zwar lässt sich das Risiko von Rauchern bei Nikotinverzicht auf das Niveau von Nichtrauchern zurückführen, dies bedarf aber etwa 2 bis 5 Jahre (Rich-Ewards JW et al, 1995; Rosenberg L et al., 1990). Aus diesem Grund wurden in der CORA-Studie nicht nur die aktuellen Raucher, sondern auch Ex-Raucher als Raucher definiert, die erst in den letzten 2 Jahren aufgehört hatten zu rauchen. Ohnehin hatte die ganz überwiegende Mehrheit dieser Gruppe das Rauchen erst innerhalb der letzten Tage oder Wochen aufgegeben.

In der CORA-Studie ist die Prävalenz des Rauchens sehr hoch. Deutlich mehr Fälle als Kontrollen wurden als **Raucher** klassifiziert. Umgekehrt liegt der Anteil der **Nie-Raucher** in der Kontrollgruppe höher. Der Anteil der **Ex-Raucher** unterscheidet hingegen Fälle und Kontrollen nicht. Ein Vergleich – soweit möglich – mit Daten zur Prävalenz des Rauchens in der weiblichen Bevölkerung der alten Bundesländer zeigt, dass in der CORA-Studie der Raucheranteil in der Kontrollgruppe deutlich höher liegt und der Anteil der Ex-Raucher und Nie-Raucher (niemals geraucht) niedriger (Junge B et al., 1999) (Abb.79). Ursache für diese Diskrepanz ist möglicherweise die Rekrutierung einer Großstadtpopulation in der CORA-Studie.

Abb.79
Rauchverhalten in der CORA-Studie im Vergleich zu Daten des Bundes-Gesundheitssurveys.
 Angaben in verschiedenen Altersgruppen in Prozent.
 Basis: Frauen in Westdeutschland, Bundes-Gesundheitssurvey (Junge B et al., 1999)



Für die Beurteilung der gesundheitlichen Belastung durch Nikotinkonsum spielt auch die Anzahl der gerauchten Zigaretten sowie das Einstiegsalter eine Rolle. In der CORA-Studie ist das **Alter bei Rauchbeginn** zwischen Fällen und Kontrollen nicht signifikant unterschiedlich. Vermutlich bedingt durch den höheren Anteil älterer Frauen in der Studienpopulation haben etwa die Hälfte der Frauen erst nach dem 20. Lebensjahr mit dem Rauchen begonnen. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in den Statistiken zum Rauchverhalten von Frauen in Westdeutschland wider (Junge B et al., 1999). Der **mittlere Zigarettenkonsum** der Fälle liegt jedoch deutlich über dem der Kontrollen. Der Anteil der „Vielraucher“, definiert als mehr als 20 Zigaretten pro Tag, ist bei Frauen der Fallgruppe höher, der Anteil der „Wenigraucher“ ist in der Kontrollgruppe größer. Anders ausgedrückt, rauchen mehr Frauen der Fallgruppe über 20 Zigaretten pro Tag. Im Gegensatz dazu rauchen mehr Kontrollen weniger als 5 Zigaretten. Damit gibt es nicht nur mehr Raucher der Fallgruppe, sondern sie sind zusätzlich stärker belastet als die Kontrollen.

In der Öffentlichkeit wird die Zunahme des Rauchens bei Frauen - insbesondere in jüngeren Jahren - gern als wesentliche Erklärung für den Anstieg der KHK-Inzidenz bei Frauen herangezogen (Kuulasmaa K et al., 2000; Mosca L et al, 1997). Im Rahmen der CORA-Studie wurde deshalb der Fragestellung nachgegangen, inwieweit gerade das **Rauchen im jüngeren Alter** Frauen der Fall- und Kontrollgruppe trennt. Da der stärkste Anstieg der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit mit dem 60. Lebensjahr beginnt, der prämenopausale Schutz daher offenbar noch etwa 10 Jahre nach der Menopause wirksam ist, wurden in dieser Betrachtung Probanden bis zum Alter von 59 Jahren zusammengefasst. Tatsächlich ist der Nikotinkonsum in jüngeren Jahren vergleichsweise höher, aber das gilt für Frauen der Fall- und Kontrollgruppe

gleichermaßen. Das steht mit Daten des Bundes-Gesundheitssurveys zur Prävalenz des Rauchens in verschiedenen Altersgruppen im Einklang (Junge B et al., 1999). Doch die Zunahme der Raucher unter den Frauen bezieht sich auf alle Altersgruppen. Der Anteil der Raucher ist zwischen 1990/91 und 1998 in den alten Bundesländern um knapp 1%, in den neuen Bundesländern um 8% gestiegen.

Bemerkenswerterweise finden sich in der CORA-Studie keine ausgeprägten Unterschiede der Prävalenz des Rauchens zwischen Fällen und Kontrollen in der Altersgruppe der unter 60-jährigen. Dagegen ist unerwartet der Anteil der Raucher unter den Frauen ≥ 60 Jahre in der Fallgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Möglicherweise wird der isolierte Effekt des Rauchens auf das koronare Risiko überschätzt. Diese These wird durch die Beobachtung gestützt, dass in vielen Ländern wie Japan, in denen erheblich geraucht wird, die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit dennoch wesentlich niedriger ist als in der Bundesrepublik. Entscheidend ist vermutlich das **Zusammenspiel mit weiteren Faktoren**, die das Herz-Kreislauf-Risiko exponentiell erhöhen (Cremer et al., 1997; Kannel et al., 1983). Da Frauen bis zum 60. Lebensjahr über einen natürlichen relativen Schutz vor Arteriosklerose verfügen, sind möglicherweise mehr Risikofaktoren notwendig, als bei Männern, um diesen Schutz zu überwinden (Windler E, 2002; Windler E, Zyriax BC, 2001).

Der Anteil der Frauen, die privat oder am Arbeitsplatz Zigarettenrauch ausgesetzt waren, unterscheidet Fall- und Kontrollgruppe nicht. Als **Passivraucher** wurden diejenigen bezeichnet, die sich aktuell oder zumindest noch während der letzten ein bis zwei Jahre regelmäßig in Räumen aufgehalten haben, in denen andere, Kollegen oder Familienangehörige, rauchten. Die Effekte des Passivrauchens werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Immerhin weisen verschiedene neuere Untersuchungen auf ein 1,2 bis fast zweifach erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko hin (Jiang HE et al., 1999; Law MR et al., 1997; Kawachi I et al., 1997; Steenland K et al., 1996). Möglicherweise wird der Effekt des Passivrauchens in der CORA-Studie unterschätzt, weil keine weiteren ausreichend genauen Informationen über die Dauer und das Ausmaß der Exposition vorliegen. Andererseits wird der Einfluss des Rauchens bzw. Passivrauchens meist isoliert betrachtet. Denkbar ist, dass Frauen, die mit einem rauchenden Partner zusammenleben, noch weitere Ernährungs- und Lebensstilgewohnheiten teilen, die das koronare Risiko ungünstig beeinflussen können.

Zusammenfassung Rauchen: Die Prävalenz des Rauchens ist in der CORA-Studie hoch. Mehr Fälle als Kontrollen rauchen. Der mittlere Zigarettenkonsum liegt bei den Patienten höher. Hinsichtlich des Alters bei Rauchbeginn lassen sich keine wesentlichen Unterschiede feststellen. Der Anteil der Passivraucher trennt Frauen der Fall- und Kontrollgruppe ebenfalls nicht. Anders als erwartet besteht kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz der Raucher in der Altersgruppe bis 60 Jahre. Mit zunehmendem Alter sinkt zwar die Prävalenz, unterscheidet aber Fälle von Kontrollen. Daher scheint das Rauchen als singulärer Risikofaktor keine entscheidende Rolle zu spielen, insbesondere nicht für prämenopausale und perimenopausale Herzinfarkte.

5.5 Körperliche Inaktivität und Risiko für koronare Herzkrankheit

Regelmäßige körperliche Aktivität scheint in der Prävention und Therapie der koronaren Herzkrankheit eine entscheidende Rolle zu spielen (Bakady GJ et al., 1994; Dorn J et al., 1999; Niebauer J et al., 1997; Pate RR et al., 1995; Ornish D et al., 1990; Blair SN et al., 1995; Blair SN et al., 1996; Lakka TA et al., 1994). Wegen der Problematik der Erhebung von körperlicher Aktivität werden die Effekte auf klassische Risikofaktoren und die koronare Mortalität vermutlich eher unterschätzt. Nachweisbare positive Wirkungen beziehen sich auf den Kohlenhydratstoffwechsel, die Gerinnung und das Lipidprofil (Plasmacholesterin, HDL-Cholesterin), sowie Blutdruck, Körpergewicht und Körperfettverteilung (Mensink GBM et al., 1996; Deprés JP et al., 1996; Blair SN et al., 1991; Haapanen N et al., 1997; NIH Consensus Conference, 1996).

In der CORA-Studie treiben die Frauen der Kontrollgruppe im Mittel deutlich mehr **Sport** als die Fälle. Die Unterschiede sind in den Altersgruppen unter 60 Jahren am größten und sinken mit zunehmendem Lebensalter. Den Rückgang sportlicher Aktivität mit dem Alter dokumentieren auch die Erhebungen des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 (Mensink GBM, 1999). Ohnehin treiben Frauen weniger Sport als gleichaltrige Männer. Möglicherweise lässt sich dieser Geschlechtsunterschied partiell auf den größeren **Anteil an den Tätigkeiten für Haushalt und Familie** zurückführen.

Die meisten Erkenntnisse zum Einfluss der körperlichen Aktivität auf das koronare Risiko stammen aus Studien mit männlichen Probanden. Nur wenige Untersuchungen wurden an Frauen durchgeführt. Meist handelte es sich dabei um ausgewählte Kollektive (Williams PT, 1996; Sesso HD et al., 1999; Manson JE et al., 1999; Andersen RE et al., 1999; Kushi LH et

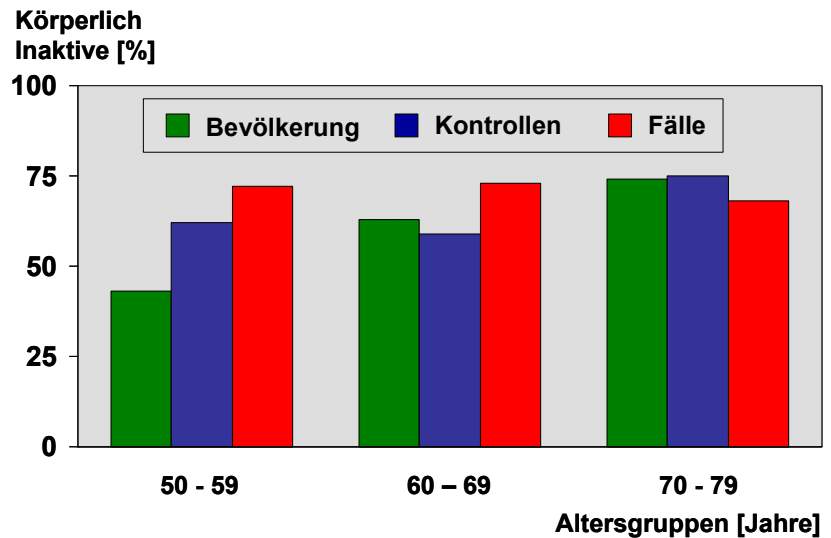
al., 1997). Die Ergebnisse lassen sich aufgrund unterschiedlicher Erhebungsinstrumente nur schwer miteinander vergleichen, weisen aber überwiegend auf den protektiven Effekt **moderater** oder **höherer körperlicher Aktivität** hin. Beispielsweise haben Frauen, die mindestens drei Stunden pro Woche zügig gehen im Vergleich zu Frauen, die sich nur gelegentlich bewegen ein um 35% niedrigeres koronares Risiko (Manson JE et al., 1999).

Daten zur Morbidität und Mortalität sind die entscheidenden Größen für die Beurteilung der körperlichen Aktivität in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse. Beides wird durch körperliche Aktivität am Arbeitsplatz oder in der Freizeit deutlich gesenkt. Das haben eine Vielzahl prospektiver Studien übereinstimmend gezeigt. Sowohl koronare Herzkrankheit als auch Schlaganfälle konnten um 30-50% reduziert werden. Der Effekt konnte für Männer und Frauen gezeigt werden. Die Gesamtmortalität verminderte sich in ähnlichem Ausmaß. Daraus kann geschlossen werden, dass körperliche Aktivität keine nennenswerten negativen Einflüsse hat, die die positiven Effekte in ihrer Wirkung aufheben könnten (Lee IM et al., 1995; Villeneuve PJ et al., 1998; Kujala UM et al., 1998). Auch für Patienten mit bereits bestehender koronarer Herzkrankheit wirkt sich körperliches Training nachweislich positiv aus (Niebauer J et al. 1995).

Eine wesentliche praktische Frage ist die der Dauer und Intensität der körperlichen Aktivität, um ein lohnendes Ergebnis zu erzielen. Die meisten Studien zeigen eine Graduierung der Wirkung (Manson JE et al., 1999; Lee IM et al., 2000; Lakka TA et al., 1994). Ein deutlicher Sprung besteht im Wechsel von keiner wesentlichen körperlichen Aktivität zu gewisser wie spazieren gehen oder leichter sportlicher Betätigung. Höhere Leistungen haben eine stärkere Wirkung, bis allerdings negative Einflüsse des Leistungssports den positiven entgegenwirken. Für praktische Belange werden allgemein ein Minimum von 30 Minuten körperliche Aktivität empfohlen. Das ist ein minimaler, aber wirksamer Beitrag zur Gesundheit, von dem man annehmen kann, dass er von einer breiten Bevölkerungsschicht akzeptiert wird (NIH Consensus Conference 1996).

Überraschend hoch ist der Anteil **körperlich inaktiver** Studienteilnehmer. Das gilt für Frauen der Fall- sowie der Kontrollgruppe. In jüngeren Jahren sind allerdings mehr Fälle als Kontrollen körperlich inaktiv. Mit zunehmendem Alter wächst die Anzahl derjenigen, die keinen Sport treiben. Auch in der weiblichen Bevölkerung Westdeutschlands ist der Anteil der körperlich inaktiven Frauen in allen Altersklassen verhältnismäßig hoch (Mensink GBM; 1999) (Abb.80). Sinkender Energiebedarf und zunehmender Bewegungsmangel werden mit der steigenden Prävalenz des Übergewichts in Verbindung gebracht.

Abb.80
Anteil körperlich Inaktiver
in der CORA-Studie im
Vergleich zu Daten des
Bundes Gesundheitssurveys.
 Angaben in verschiedenen
 Altersgruppen in Prozent.
 Basis: Bundes-Gesundheits-
 survey (Mensink GBM, 1999)



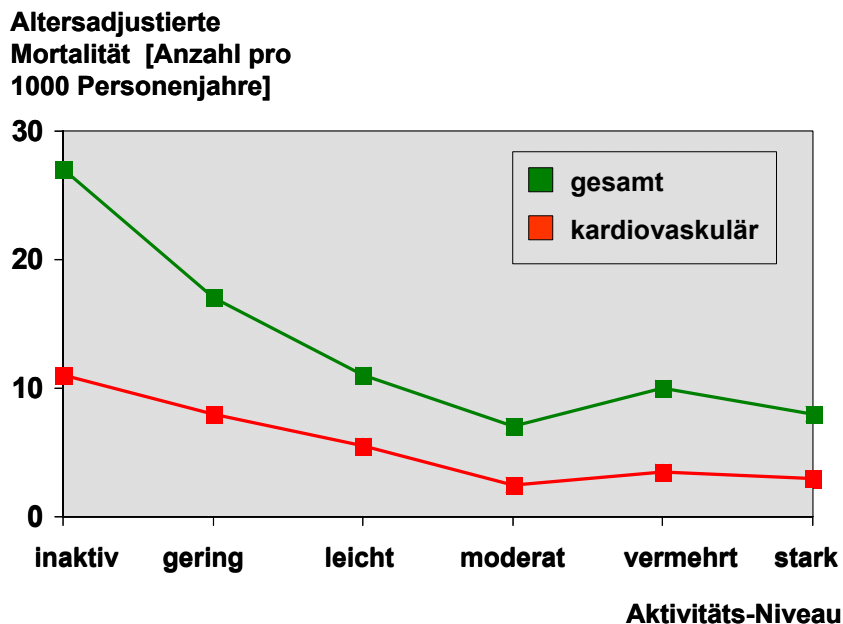
In der CORA-Studie wurde auch der **Fernsehkonsument** als Marker für einen überwiegend **sitzenden Lebensstil** und damit körperliche Inaktivität erfasst. Die unter 60-jährigen Fälle verbringen deutlich mehr Zeit vor dem Fernseher. Mit zunehmendem Lebensalter steigt allerdings in beiden Gruppen der mittlere **Fernsehkonsument** an, während der Anteil Sporttreibender stark zurückgeht. Zwei neuere Studien an Männern konnten nachweisen, dass vermehrter Fernsehkonsum tatsächlich mit niedrigeren HDL-Cholesterinspiegeln sowie einem höheren LDL-Cholesterin und stärkerem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert ist (Fung TT et al., 2000; Hu FB, Leitzmann MF et al., 2001).

Der Stellenwert von geringer körperlicher Aktivität in der Prävention koronarer Herzkrankheit wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert. In der CORA-Studie finden sich hinsichtlich der **Alltagsbewegungen** wie zu Fuß gehen und Rad fahren keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen, obwohl Frauen der Kontrollgruppe in jüngeren Jahren mehr zu Fuß unterwegs sind, als die der Fallgruppe. Denkbar ist, dass die Angaben zu Alltagsbewegungen bei Fällen und Kontrollen weniger präzise erfolgten, da sie schwieriger zu quantifizieren sind und somit zu Missklassifikationen führen. Sportliche Aktivitäten im Verein oder Fitnessstudio sind dagegen durch Selbsteinschätzung besser in Stunden zu fassen.

In der Praxis lässt sich der Einfluss von geringer körperlicher Aktivität auf das koronare Risiko sehr viel schwieriger erfassen als sportliche Aktivitäten oder die messbare **körperliche Fitness**. Das mag ein weiterer Grund dafür sein, warum einzelne Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen (Sesso HD et al., 2000; Lee IM et al., 1995; Manson JE et al., 1996). Tatsächlich scheint zumindest bei Männern bereits eine relativ geringfügige Zunahme der

körperlichen Aktivität sowohl die kardiovaskuläre als auch die Gesamtmortalität zu senken. In einer britischen Kohorte zeigten sich die stärksten Effekte bei vorausgegangenem niedrigem Aktivitätsniveau bzw. bei zuvor körperlich Inaktiven (Wannamethee SG et al., 1998) (Abb.81). Das wird durch eine Meta-Analyse bestätigt (Morris JN et al., 1990).

Abb.81
Effekt der körperlichen Aktivität auf die Mortalität bei Männern. Basis: British Regional Heart Study, n = 4.311, Alter: 52-72 Jahre (Wannamethee SG et al., 1998)



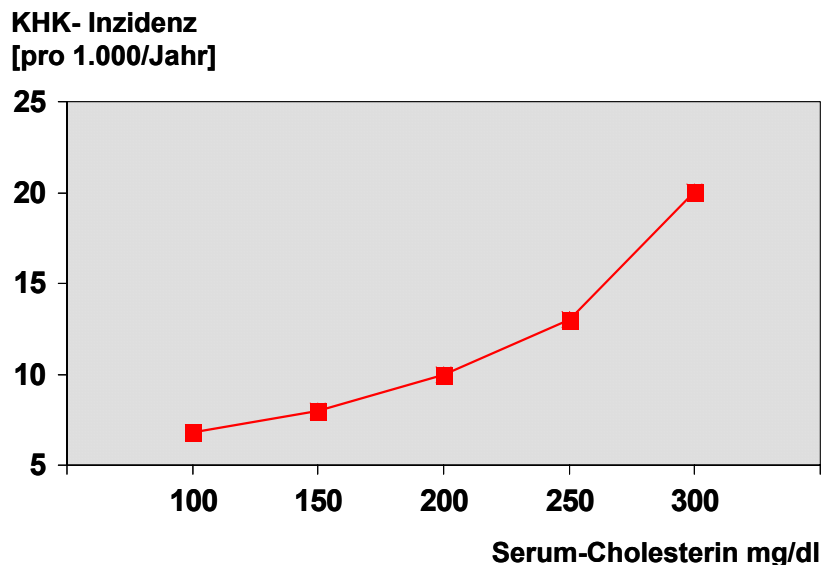
Zusammenfassung körperliche Inaktivität: Der Anteil der körperlich Inaktiven ist in der Studienpopulation insgesamt hoch. Allerdings treiben mehr Fälle als Kontrollen aktiv Sport. Das gilt insbesondere für die jüngeren Altersgruppen. Mit zunehmendem Alter geht der Anteil Sporttreibender in der CORA-Studie zurück, während der Fernsehkonsum als Marker für eine sitzende Lebensweise zunimmt. In jüngeren Jahren verbringen die Fälle mehr Zeit vor dem Fernseher als die Kontrollgruppe. Hinsichtlich der Alltagsbewegungen lassen sich keine wesentlichen Unterschiede feststellen, was aber möglicherweise auf unpräzise Angaben zurückzuführen ist. Körperliche Inaktivität und zunehmender Bewegungsmangel im Alter scheinen für Frauen mit einem höheren koronaren Risiko einherzugehen.

5.6 Klinische Parameter und Risiko für koronare Herzkrankheit

5.6.1 Fettstoffwechselstörungen

Mehr Fälle als Kontrollen sind in der CORA-Studie von **Fettstoffwechselstörungen** betroffen. Die Prävalenz ist aber in der Studienpopulation insgesamt sehr hoch. Der Stellenwert von Dyslipidämien als wesentlicher Risikofaktor für eine vorzeitige Arteriosklerose gilt auch bei Frauen als gesichert (Mosca L, 1997; Windler E, Greten H, 1998; Windler E, 2001; Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2000). Erhöhte Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel, sowie niedriges HDL-Cholesterin und erhöhte Triglyzeride sind eindeutig mit einem höheren Risiko für koronare Herzkrankheit assoziiert (Abb.82) (WHO Monica Project, 1994; Keys A et al., 1984; Stamler J et al., 2000; Kannel WB et al., 1971; Cremer P et al., 1997; Assmann G et al., 1992; Gotto Jr AM et al., 1990; Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group, 1982; Goldbourt U et al., 1997). Umgekehrt geht jede Senkung des Gesamtcholesterins um 1% mit einer etwa 2%-igen Reduktion koronarer Ereignisse einher (Frager G et al., 1997; Law MR et al., 1994; Pedersen TR et al., 1998). Der größte klinische Nutzen lässt sich wegen des exponentiellen Anstiegs kardialer Ereignisse mit höherem Gesamt- bzw. LDL-Cholesterin bei Probanden mit hohen Ausgangswerten beobachten (Frager G et al., 1997; Gotto Jr AM et al., 1990; Pedersen TR et al., 1998; Windler E, Beil FU et al., 2001).

Abb.82
Beziehung zwischen
Serumcholesterin und
KHK-Inzidenz pro 1.000
pro Jahr.
(nach Framingham Studie,
Kannel WB et al., 1971)



In der CORA-Studie trennt weder der mittlere **Gesamt-** noch der mittlere **LDL-Cholesterinspiegel** Frauen der Fallgruppe von denen der Kontrollgruppe. Mehr als die Hälfte der Fälle aber auch der Kontrollen haben ein LDL-Cholesterin > 130 mg/dl. Dieses Ergebnis mag zunächst überraschen, dennoch gibt es zumindest zwei Erklärungen. Zum einen steht es durchaus im Einklang mit der hohen Prävalenz der Hypercholesterinämie in der

Gesamtbevölkerung und damit in der Fall- und Kontrollgruppe. Der durchschnittliche Gesamtcholesterinspiegel liegt in westlichen Industriegesellschaften bei 210-220 mg/dl, in manchen asiatischen Ländern mit niedrigerer Prävalenz koronarer Herzkrankheit dagegen um 160 mg/dl oder sogar darunter (Windler E, Greten H, 1998).

Darüber hinaus ist es möglich, dass mehr Patientinnen als Frauen der Kontrollgruppe aufgrund der höheren Prävalenz der Risikofaktoren häufiger und mit höheren Dosen von Lipidsenkern behandelt wurden. Hinzu könnte die Entwicklung einer ausgeprägten Arteriosklerose schon im Vorstadium der Manifestation der symptomatischen koronaren Herzkrankheit zu einer Senkung des Cholesterins geführt haben. Komplikationen wie Herzinsuffizienz können allein bereits die Cholesterinsynthese beeinträchtigen (Windler E et al., 1994). Dabei ist zu bedenken, dass der Zusammenhang von Hypercholesterinämie und koronarer Herzkrankheit in den Beobachtungsstudien auf Cholesterinmessungen im asymptomatischen Stadium Jahre vor der Erkrankung beruht.

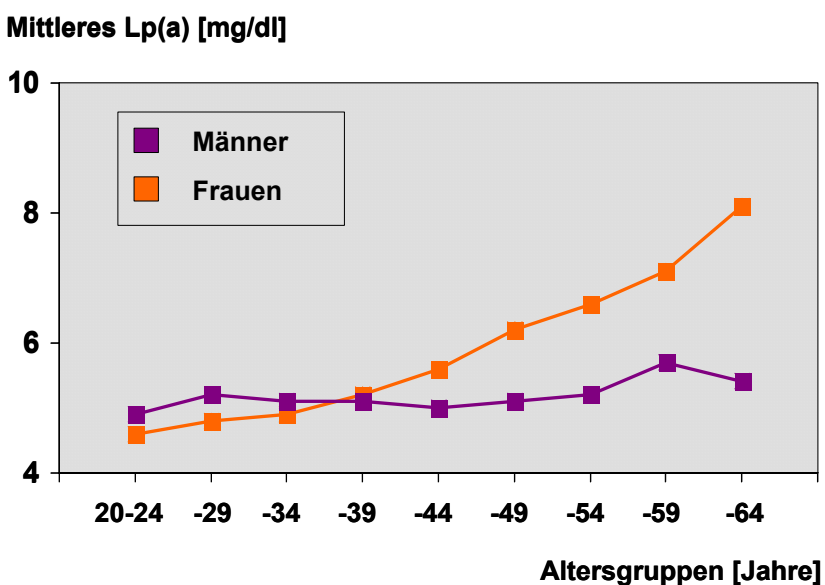
Hinzu kommt, dass ein überdurchschnittlich hohes HDL-Cholesterin das Risiko eines erhöhten LDL-Cholesterins aufheben kann. In der CORA-Studie liegt das mittlere **HDL-Cholesterin** der Fälle 14 mg/dl unter dem der Kontrollen. Ergebnissen von Beobachtungs- und Interventionsstudien zufolge, verringert sich durch die Anhebung des HDL-Cholesterins um jedes 1 mg/dl das Risiko bei Männern um 2%, bei Frauen um 3% (Gordon DJ et al, 1986; Boden WE, 2000). Dieser Zusammenhang macht deutlich, welchen Stellenwert niedrige HDL-Konzentrationen für die koronare Herzkrankheit gerade bei Frauen haben. Nur bei knapp der Hälfte der Fälle, aber 4/5 der Kontrollen liegt das gefäßschützende HDL-Cholesterin > 50 mg/dl, häufig sogar deutlich darüber. Möglicherweise sind niedrige HDL-Werte gerade in der älteren Bevölkerung stärker mit der Mortalität an koronarer Herzkrankheit assoziiert als ein erhöhter Gesamtcholesterinspiegel (Wilson PW et al., 1993; Corti MC et al., 1995). Dementsprechend ist ein niedriges HDL-Cholesterin die häufigste Lipidveränderung bei Herzinfarktpatienten als ein eigenständiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit - seltener eine ausgeprägte Hypercholesterinämie (Assmann G et al., 1996)

Auch der mittlere **Triglyzeridspiegel** ist bei den Fällen deutlich höher als bei den Kontrollen. Bei mehr als jeder dritten Frau der Fallgruppe finden sich Werte > 150 mg/dl, aber nur bei 1/5 der Kontrollgruppe. Die **Hypertriglyzeridämie** ist zwar nach einer Reihe von Untersuchungen ein unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (Davignon J et al., 1996; Jeppesen J et al., 1998; Cullen P, 2000; Assmann G et al., 1996). In der Praxis sind erhöhte Triglyzeridwerte – aufgrund eines Austausches an Lipidkomponenten - allerdings in der Regel

mit niedrigen HDL-Cholesterinkonzentrationen assoziiert. Aufgrund der Physiologie des HDLs innerhalb des Cholesterinrücktransports wird dem niedrigen HDL die wesentlichere Rolle in der Atherogenese zugeschrieben, so dass HDL als ein kausaler Risikofaktor gilt, während eine Hypertriglyzeridämie als ein Risikoindikator angesehen wird (Windler E, 2001; Silver DL et al., 2000; Miller M, 2000; von Eckardstein A, Nofer JR et al., 2001).

Als weiterer unabhängiger, genetisch determinierter Risikofaktor gilt das **Lipoprotein(a)**. Der durchschnittliche Lipoprotein(a) Spiegel steigt bei Frauen im Gegensatz zu Männern mit zunehmendem Alter an (Abb.83).

Abb.83
Beziehung zwischen Lipoprotein(a) und Alter bei Männern und Frauen in der PROCAM-Studie.
 (von Eckardstein A et al., 2001)



Der Stellenwert erhöhter Lipoprotein(a)-Werte als eigenständiger Risikofaktor für koronare Herzkrankheit ist für Männer weitgehend gesichert, während die wenigen für Frauen vorliegenden Daten widersprüchlich sind und mehrheitlich keine Assoziation nachweisen konnten (von Eckhardstein A et al., 2001; Seman LJ et al., 1999; Orth-Gomer K, et al., 1997; Wild SH et al., 1997; Bostom AG et al., 1996). Den Ergebnissen der CORA-Studie zufolge charakterisieren Lipoprotein(a) Werte > 25 mg/dl die Fälle deutlich häufiger als die Kontrollen. Auch das mittlere Lipoprotein(a) trennt klar Frauen der Fall- und Kontrollgruppe.

Zusammenfassung Fettstoffwechselstörungen: Dyslipidämien gehen für Frauen mit einem höheren Risiko für koronare Herzkrankheit einher. Aufgrund der hohen Prävalenz der Hypercholesterinämie in der gesamten Studienpopulation unterscheiden aber weder das mittlere Gesamtcholesterin noch das LDL-Cholesterin Fälle und Kontrollen in diesem Alter, in dem es bei einem Teil bereits zur Entwicklung von KHK gekommen ist. Ein besonderer Stellenwert scheint dem HDL-Cholesterin zuzukommen. Protektive Werte > 50 mg/dl finden sich bei Frauen der Kontrollgruppe deutlich häufiger als bei den Fällen. Entsprechend sind auch mehr Fälle als Kontrollen von Hypertriglyzeridämie betroffen. In Übereinstimmung mit Beobachtungen an Männern weisen die Ergebnisse der CORA-Studie auf eine wesentliche Bedeutung erhöhter Lipoprotein(a)-Spiegel für das koronare Risiko auch von Frauen hin.

5.6.2 Diabetes mellitus und Insulinresistenz

Weit mehr als die Hälfte der Diabetiker versterben infolge **makrovaskulärer Komplikationen**, andererseits konnte Untersuchungen zufolge bei nahezu jedem zweiten Sterbefall an koronarer Herzkrankheit ein Diabetes mellitus diagnostiziert werden (The National Heart, Lung, and Blood Institute, 1999; Windler E et al., 1997; Löwel H et al., 2001). Ergebnisse verschiedener prospektiver Studien weisen darauf hin, dass bei Diabetes mellitus Typ 2 das Risiko für koronare Herzkrankheit bei Frauen stärker erhöht ist als bei Männern (Abb.84) (Kenny SJ et al., 1995; Kannel WB et al., 1979). Im Vergleich zu Nichtdiabetikern sind Männer mit Diabetes etwa 2-3 mal so häufig und Frauen 3-6 mal so häufig von kardiovaskulären Ereignissen betroffen (Howard BV et al., 2000; Manson JE et al., 1996; Adelerberth AM, et al., 1998).

**Anzahl KHK-Ereignisse
in 4,8 Jahren**

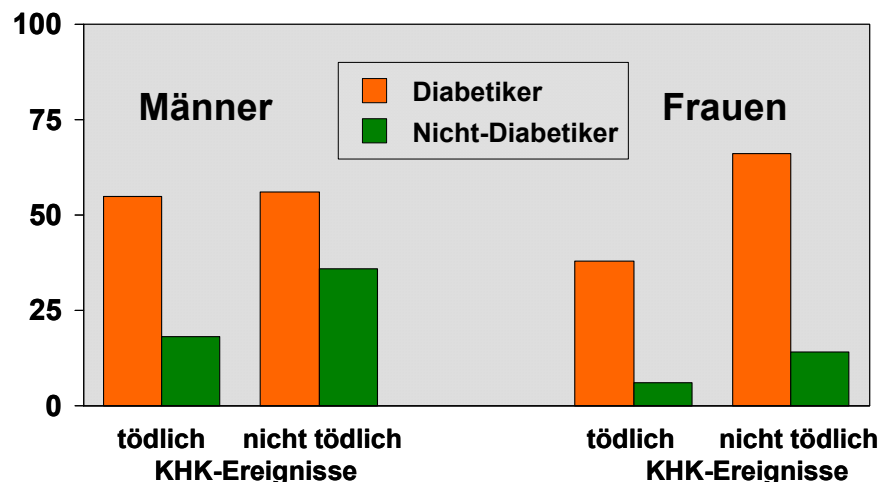


Abb.84
Inzidenz der koronaren Herzkrankheit bei US-Bürgern. (Basis: n = 4.378, 4,8 Jahre Nachbeobachtung, Howard B et al., 2000)

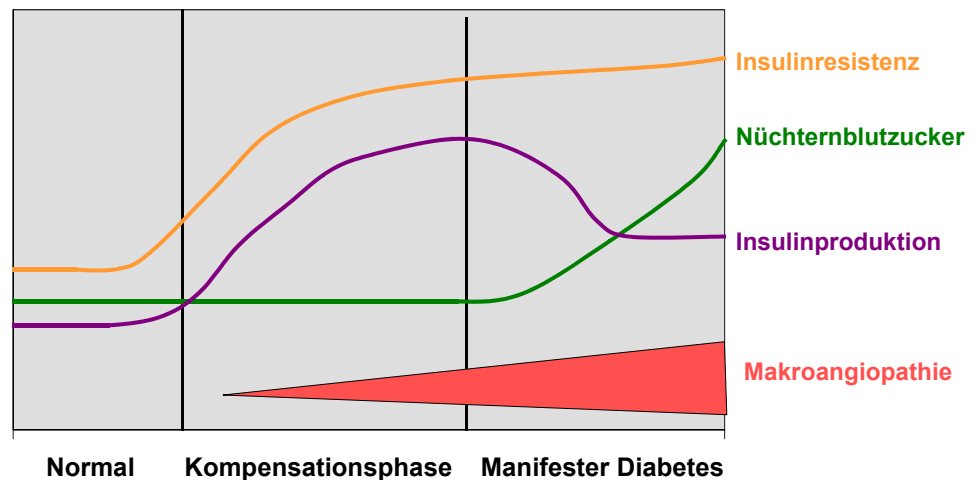
Möglicherweise führt die Diabeteserkrankung bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter zum **Verlust des natürlichen Arterioskleroseschutzes**. Hinzu kommt, dass sowohl die Akut- als auch Langzeitsterblichkeit bei Diabetikern mit koronarer Herzkrankheit deutlich über der von Nicht-Diabetikern liegt und generell mit einer höheren Komplikationsrate einhergeht (Löwel H et al., 2000; Mukamal KJ et al., 2001; Miettinen H et al., 1998; Kip KE et al., 1996).

Daten der CORA-Studie zufolge liegt sowohl der mittlere **Nüchternblutzucker**, als auch der **Nüchterninsulinwert** bei den Fällen deutlich über dem der Kontrollen. Bei etwa jeder zweiten Frau der Fallgruppe, aber nur jeder fünften Kontrolle finden sich erhöhte Glucosespiegel. Mehr Patienten als Kontrollen sind außerdem von erhöhten **HbA_{1c}-Werten** betroffen. Der Anteil der Studienteilnehmer, bei denen ein Diabetes mellitus diagnostiziert wurde - definiert durch ein HbA_{1c} > 6% und/oder entsprechende Medikation - ist innerhalb der Fallgruppe deutlich größer. Zwei neuere Untersuchungen, in denen die Prävalenz des Diabetes auf der Basis von HbA_{1c}-Werten geschätzt wurde, stehen in Einklang mit den Befunden der CORA-Studie (Hauner H et al., 2001; Palitzsch KD, 1999). Ergebnissen des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 und des MONICA-Augsburg Projekts zufolge liegt der Anteil der Diabetiker in der deutschen Bevölkerung dagegen niedriger (Thefeld W, 1999; Löwel H et al., 2001). Die einzelnen Erhebungen lassen sich aufgrund unterschiedlicher Methoden allerdings nur bedingt vergleichen.

Nach den Erfahrungen anderer Länder muss vermutlich von einer nicht unbeträchtlichen **Dunkelziffer** ausgegangen werden, so dass die tatsächliche Anzahl der Typ 2-Diabetiker gerade in der älteren Bevölkerung wahrscheinlich noch um einiges höher liegt (Harris MI et al., 1987; Toumiletho J et al., 1991). Allein innerhalb der letzten 30 Jahre hat sich die Zahl der Diabetiker in Deutschland versechsfacht. Aufgrund der demographischen Entwicklungen wird eine Zunahme der Prävalenz bis zum Jahr 2030 um 50% prognostiziert (Dinkel RH et al., 1998; Löwel H et al., 2001).

Das kardiovaskuläre Risiko ist bereits im Frühstadium der Diabeteserkrankung erhöht. Die **Insulinresistenz** geht der Manifestation des Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel mehrere Jahre voraus und scheint die Entwicklung der Makroangiopathie zu begünstigen (Abb.85) (Gerstein HC et al., 1996).

Abb.85
Insulinresistenz
als Risikofaktor
für die Entstehung
der Makro-
angiopathie.
 (nach Ärzte
 Zeitung, 2001)



Zur Abschätzung des KHK-Risikos wurden deshalb in der CORA-Studie auch die **Insulinresistenz** bzw. erhöhte **C-Peptidwerte** im Nüchternzustand in die Kalkulation einbezogen. Erhöhte C-Peptidwerte als Marker sind sicherlich nicht in der Lage, alle Patienten mit Insulinresistenz einwandfrei zu identifizieren. Ein Glucosetoleranztest war aber bei Patienten mit akutem Infarkt nicht durchführbar. Fehlklassifikationen betrafen aufgrund des Fall-Kontroll-Designs beide Gruppen der Studienpopulation, so dass unterschiedliche Prävalenzen eines erhöhten C-Peptids durchaus eine Aussage ermöglichen. Etwa 2/3 der Patienten der CORA-Studie sind von Diabetes oder erhöhtem C-Peptid betroffen und damit doppelt soviel wie in der Kontrollgruppe. Dennoch ist damit nicht entschieden, ob die Insulinresistenz per se ein Risikofaktor ist. Ähnlich wie die Blutzuckerkorrektur beim Diabetes nur geringe Wirksamkeit auf die **Makroangiopathie** zeigt und daher andere begleitende Faktoren kausal für die Arteriosklerose verantwortlich sind, ist es wahrscheinlicher, dass auch die Insulinresistenz lediglich ein Marker für ein Risikoprofil ist, das unabhängig zum Beispiel durch die begleitende Dyslipidämie und den Hypertonus die Atherogenese fördert (UK Prospective Diabetes Study, 1998).

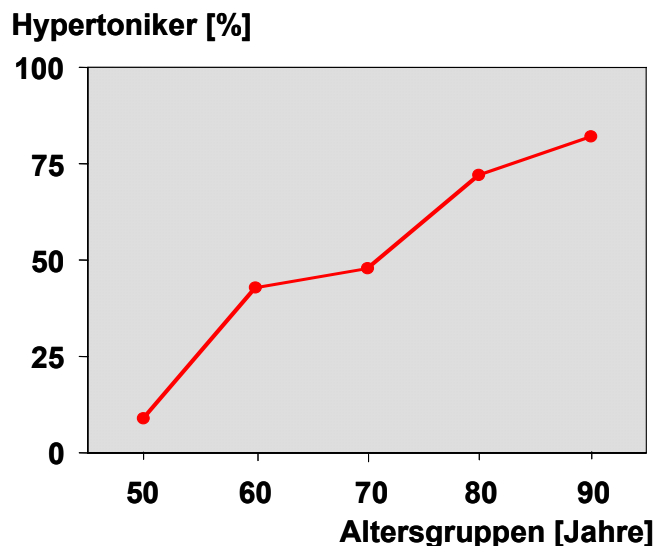
Zusammenfassung Diabetes mellitus und Insulinresistenz: Deutlich mehr Fälle als Kontrollen haben erhöhte Blutzucker-, Insulin- und HbA_{1c}-Werte. Die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 ist in der Fallgruppe sehr hoch. Auch erhöhte C-Peptidwerte als Zeichen der Insulinresistenz sind in der Fallgruppe sehr häufig. Diabetes mellitus oder Insulinresistenz scheint bei Frauen ein deutlich erhöhtes koronares Risiko anzuzeigen.

5.6.3 Hypertonus

Ein erhöhter Blutdruck stellt nicht nur für den Schlaganfall, sondern auch für die koronare Herzkrankheit einen wesentlichen Risikofaktor dar (Kannel WB, 1996; Kannel WB, 2000; Trenkwalder P, 2000; Vasan RS et al., 2001; van den Hoogen PC et al., 2000). Einer Auswertung mehrerer prospektiven Beobachtungsstudien zufolge steigt das KHK-Risiko in Abhängigkeit vom diastolischen Blutdruck kontinuierlich an (MacMahon S, 1990). Umgekehrt geht eine Senkung des diastolischen Blutdrucks um 1 mmHg mit einer 2-3% Reduktion des koronaren Risikos einher (Keil U, 2000). Nach der Framingham-Studie haben Frauen bis zur Menopause in der Regel niedrigere Blutdruckwerte als gleichaltrige Männer; postmenopausal liegen die Werte dann höher (Wenger NK, 1995).

Nach den aktuellen Definitionen der WHO werden Blutdruckwerte unter 140/90 mmHg als normoton bezeichnet (Chalmers J et al., 1999). In der CORA-Studie sind die meisten Fälle, aber auch mehr als die Hälfte der Kontrollen von Bluthochdruck betroffen. Damit lag die Prävalenz des **Hypertonus** im Studienkollektiv insgesamt überraschend hoch, trennte aber dennoch Fall- und Kontrollgruppe deutlich. Neuere Daten zeigen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der CORA-Studie, dass in der Altersgruppe der über 65-jährigen heute etwa 50-70% der Menschen von erhöhtem Blutdruck betroffen sind (Trenkwalder P, 2000; Wenger NK, 1995). Ergebnisse des Bundes-Gesundheitssurveys deuten auf einen Anstieg der Hypertonusprävalenz für Frauen hin (Thamm M, 1999). Vergleichbar hoch wie in der CORA-Studie lag die Prävalenz von Hypertonus bei Patientinnen auf allgemein-internistischen Stationen der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (Abb.86).

Abb.86
Prävalenz des Hypertonus in verschiedenen Altersgruppen.
Basis: n = 100 Patienten
allgemein-internistischer
Stationen, Medizinische Klinik
des Universitätsklinikums
Hamburg-Eppendorf,
Erhebungszeitraum 2000.



Hinsichtlich des mittleren **systemischen Blutdrucks** finden sich keine Unterschiede zwischen Frauen der Fall- und der Kontrollgruppe. Der mittlere **diastolische Blutdruck** der Fälle liegt allerdings deutlich unter dem der Kontrollgruppe. Eine Erklärung für diesen Befund ergibt sich möglicherweise aus dem Studiendesign. Während bei den Patienten aufgrund der stationären Aufnahme zumindest zum Zeitpunkt der Messungen von einer kontinuierlichen Medikation ausgegangen werden kann, verzichteten Teile der Kontrollen bei der Nüchternblutabnahme auf eine Einnahme der Antihypertensiva. Zur Beurteilung des Stellenwertes erhöhter Blutdruckwerte für die koronare Herzkrankheit bei Frauen wird deshalb in der vorliegenden Arbeit die Klassifikation „Normotoniker“ oder „Hypertoniker“ in Abhängigkeit vom gemessenen Wert oder einer antihypertensiven Medikation herangezogen. Hinsichtlich der kardiovaskulären Gefährdung führt der gewählte Grenzwert von 140/90 mmHg eher zu einer Unterschätzung, da neuere Daten der Framingham Studie auch schon ein erhebliches Risiko bei Werten ab 130/85 mmHg insbesondere für Frauen belegen (Vasan et al., 2001).

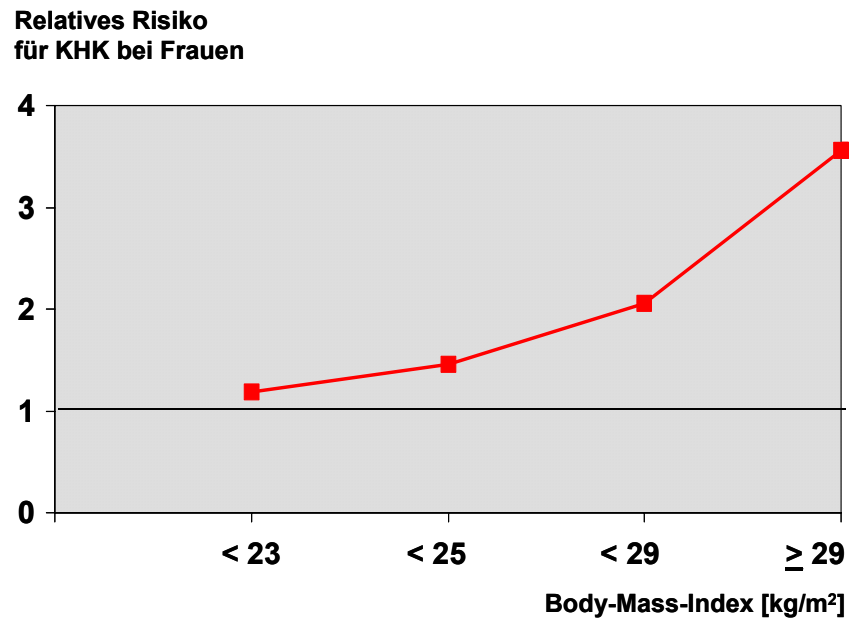
Zusammenfassung Hypertonus: In der CORA-Studie lag der Anteil der Probanden mit erhöhten Blutdruckwerten vor allem in der Fallgruppe sehr hoch. Deutlich mehr Fälle als Kontrollen konnten als Hypertoniker klassifiziert werden. Erhöhte Blutdruckwerte scheinen einen wichtigen Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit bei Frauen darzustellen.

5.6.4 Übergewicht und Fettverteilungsmuster

Übergewicht und Adipositas sind einerseits mit einer höheren Prävalenz verschiedener Begleiterkrankungen wie Hypertonus, Diabetes mellitus und Dyslipidämien assoziiert. Andererseits weisen viele Untersuchungen darauf hin, dass Übergewicht einen wesentlichen **unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor** darstellt (Lamon-Fava St et al., 1996; Schulte H et al., 1999; Jousilhti P et al., 1996; Manson JE et al., 1995; Hubert HB et al., 1983; Wirth A, 1998). Übergewicht erhöht nicht nur das Risiko, koronare Herzkrankheit zu entwickeln, sondern verringert auch die Überlebenschance, verschlechtert die Langzeitprognose und vermindert die Lebenserwartung.

Das kardiovaskuläre Risiko steigt bei Nichtrauchern ohne Vorerkrankungen bereits ab einem BMI > 22 kg/m² an (Abb.87) (Lamon-Fava St et al., 1996; Shaper AG et al., 1997; Calle EE et al., 1999; Ashton WD et al., 2001; Lindsted K et al., 1991; Willett WC et al., 1987). Das erklärt zusammen mit der relativ hohen Prävalenz eines BMI < 25 kg/m² in der Population der CORA-Studie, warum 51% der Fälle einen Body-Mass-Index in diesem als normal angesehenen Bereich des BMI haben.

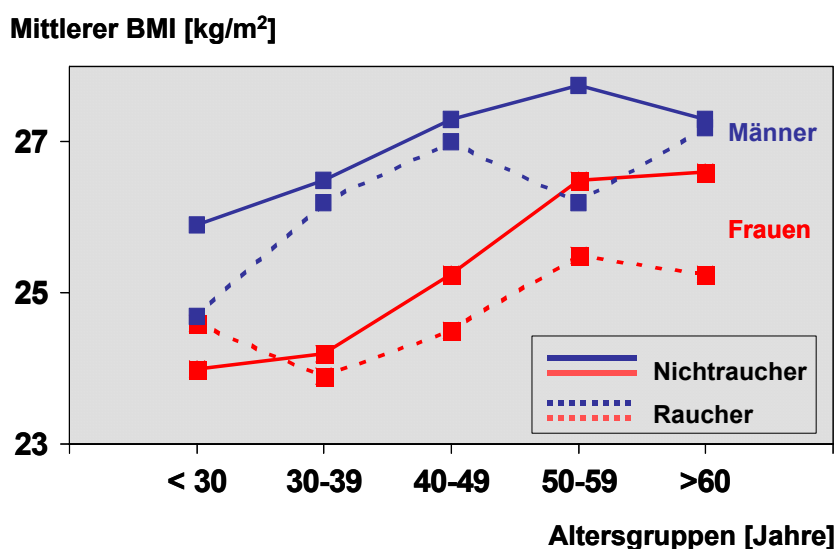
Abb.87
Relatives Risiko für
koronare Herzkrankheit
bei Frauen in Abhängigkeit
vom Body-Mass-Index.
 (Willett WC et al., 1995)



Daraus folgt aber auch, dass jeder zweite Teilnehmer der CORA-Studie **übergewichtig** (BMI ≥ 25 kg/m²) ist. Das gilt für Fälle wie Kontrollen im gleichen Maße. Der Anteil der Frauen mit einer **Adipositas** Grad II oder III (BMI ≥ 30 kg/m² bzw. ≥ 40 kg/m²) liegt allerdings in der Fallgruppe etwas höher. Soweit Altersgruppenvergleiche möglich sind, ist die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in der CORA-Studie etwas niedriger als aufgrund von Daten des Bundesgesundheits-Surveys 1998 für Frauen in Westdeutschland vermutet werden könnte (Bergmann KE et al., 1999). Beobachtungen zufolge steigt der durchschnittliche Body-Mass-Index bei Frauen im Vergleich zu Männern mit zunehmendem Alter stärker an (Lamon-Fava St et al., 1996). Hinzu kommt, dass sich der Anteil der erheblich übergewichtigen Frauen in den alten Bundesländern zwischen 1990/1992 und 1998 um 6,4% erhöht hat (Bergmann KE et al., 1999). In der CORA-Studie trennt weder das mittlere **absolute Körpergewicht** noch der mittlere **Body-Mass-Index** Frauen der Fall und Kontrollgruppe, was überraschen mag. Es fällt auf, dass die Teilnehmer der CORA-Studie im Durchschnitt leichter sind und einen niedrigeren mittleren BMI haben als der Bevölkerungsdurchschnitt der Frauen in Westdeutschland (Bergmann KE et al., 1999). Die Ursache hierfür liegt vermutlich in den unterschiedlichen soziodemographischen Umständen der Populationen. Bei den Teilnehmern der CORA-Studie handelt es sich ausschließlich um eine Großstadtpopulation. Entsprechend erstaunlich hoch, aber dazu passend ist der Anteil der Raucher vor allem bei den Fällen.

Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass das mittlere Körpergewicht von Rauchern niedriger liegt als das von Nichtrauchern. Umgekehrt führt Rauchverzicht fast regelhaft zur Gewichtszunahme (Abb.88) (Lamon-Fava St et al., 1996; Williamsson DF et al., 1991; Ferrara CM et al., 2001; Fulton JE, et al. 1997). Diskutiert werden metabolische Effekte des Rauchens, die den Energieverbrauch steigern. Ein zusätzlicher Faktor mag die durch das Rauchen induzierte Insulinresistenz sein (Attvall S et al., 1993; Eliasson B et al., 1997; Smith U, 1995). Dies wird zu einer Reduktion aller insulinabhängigen Stoffwechselwege einschließlich der zellulären Glucoseaufnahme führen und ähnlich dem Insulinmangel bei Typ 1 Diabetikern einen Gewichtsverlust induzieren. Im Umkehrschluss kann die Aufhebung der Resistenz durch Aufgabe des Rauchens Gewichtszunahme fördern. Diese Vorgänge unterscheiden sich prinzipiell von denen des Metabolischen Syndroms, bei dem die Insulinresistenz durch die primäre Gewichtszunahme induziert wird. Möglicherweise beeinflussen aber auch zusätzlich psychosoziale Faktoren das Verzehrverhalten.

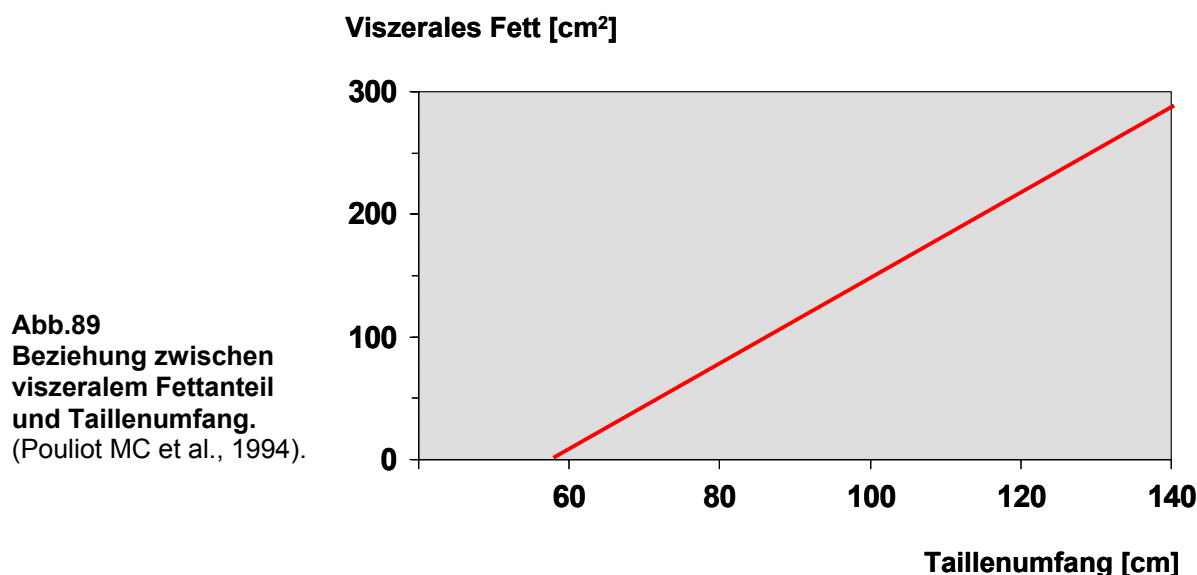
Abb.88
Mittlerer Body-Mass-Index
von Rauchern und von
Nichtrauchern.
 (Lamon-Fava St et al., 1996)



Tatsächlich zeigen die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse, dass auch in der CORA-Studie der mittlere BMI der aktuellen Raucher bei Frauen der Fallgruppe deutlich unter dem der Nie-Raucher liegt (Raucher: 25,2 kg/m² versus Nieraucher: 26,6 kg/m²). Das gilt auch für die Frauen der Kontrollgruppe (Raucher: 24,7 versus Nieraucher: 25,7).

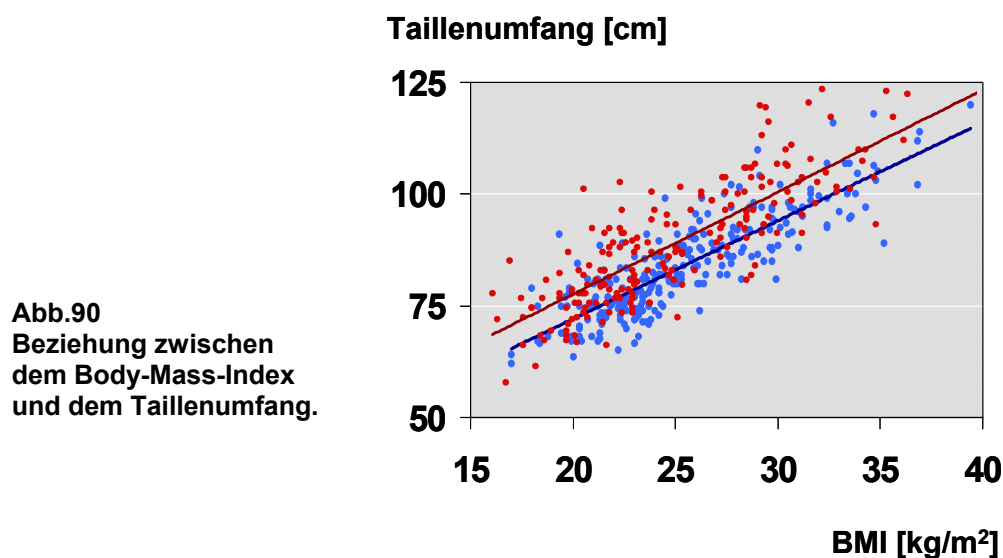
Das mit Übergewicht einhergehende Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für koronare Herzkrankheit wird nicht nur durch das Ausmaß des Übergewichts bestimmt, sondern entscheidend auch durch die **Fettverteilung**. Die Lokalisation des Körperfetts und dessen Bedeutung für die Ausprägung von Folgekrankheiten wurde bereits 1947 beschrieben (Vague J, 1947). Im Vergleich zur **gynoiden (femoroglutealen) Fettverteilung** ist das Risiko für

Begleiterkrankungen bei **androider (viszeraler) Fettakkumulation** deutlich erhöht (Rexrode KM et al., 1998; Larsson B et al., 1992; Lemieux S et al., 1995; Baik I, 2000; Azevedo A et al., 1999; Han TS, Bijnen FC et al., 1995; Huang B et al., 1997; Thompson CJ et al, 1991; Huang B et al., 1997; Han TS, van Lee EM et al., 1995; Williams MJ et al., 1997). Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos ist daher nicht so sehr das Körpergewicht oder der BMI entscheidend, sondern sehr viel aussagekräftiger ist die Bestimmung des Taillenumfangs bzw. des Taillen-Hüft-Quotienten, der eng mit dem Anteil an viszeralem Fett korreliert (Abb.89) (Deprés JP et al, 2001).



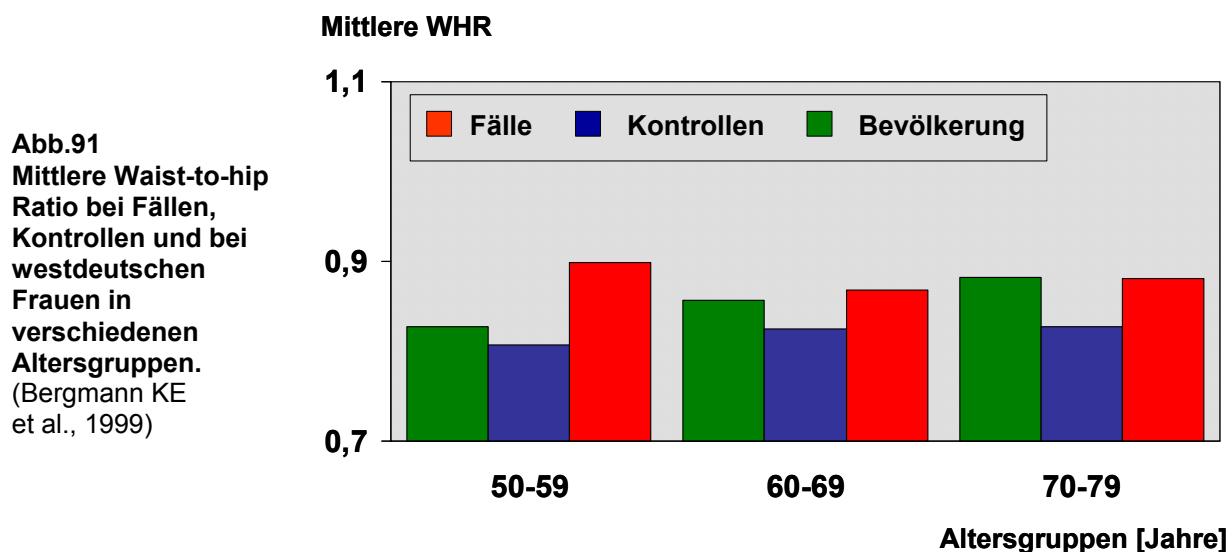
Tatsächlich scheint sich das Risiko für ein Metabolisches Syndrom und damit für ein erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko nicht nur auf das viszerale Fett zu beziehen, sondern auch auf das subkutane Fettgewebe im Bauchbereich. In jüngster Zeit wurde hierfür eine mögliche Erklärung gefunden. Das im Tiermodell als Insulinresistenz-induzierendes Hormon identifizierte 'Resistin' konnte beim Menschen in Adipozyten des mesenterialen Fettgewebes und im Unterhautfettgewebe des Bauches, aber nicht im Fett anderer Körperregionen nachgewiesen werden (McTernan CL et al., 2002). Neben dem femoroglutealen Bereich gibt es also noch weitere Regionen, in denen das dort lokalisierte Körperfett nicht mit einem erhöhten Risiko verbunden ist. Andererseits unterstreicht diese Beobachtung den Wert einer globalen Fettbestimmung in der Abdominalregion, was klinisch am einfachsten durch die Messung des Taillenumfangs erreicht wird. Noch präziser mag die Beziehung zwischen Taillen- und Hüftumfang, die Waist-to-hip Ratio sein, die aber bei stark Adipösen ($BMI > 35 \text{ kg/m}^2$) wiederum fehlerbehaftet sein kann.

Die Bedeutung der zentralen Adipositas erklärt, warum das Herz-Kreislauf-Risiko – anders als häufig behauptet – nicht erst bei einem BMI von 25 kg/m² beginnt, sondern bereits bei einem BMI von 22 kg/m². Sie bezieht sich nämlich nicht nur auf Übergewichtige, sondern kann auch Normalgewichtige betreffen. In der CORA-Studie haben 51% der Fälle einen BMI < 25 kg/m². Das widerspricht nicht der Tatsache, dass mit höherem Körpergewicht bzw. BMI das Herz-Kreislauf-Risiko ansteigt. Dennoch sind der Zahl nach genauso viele Normgewichtige wie Übergewichtige in der CORA-Studie koronarkrank. Der entscheidende Unterschied liegt im Taillenumfang bzw. der Waist-to-hip Ratio. Zwar korreliert der Taillenumfang positiv mit dem Body-Mass-Index, aber bei gleichem BMI liegt der zugehörige Taillenumfang für die Fälle höher als für die Kontrollen. Diese Beziehung gilt - ohne Unterschied – von niedrigstem bis zum höchsten BMI (Abb. 90).



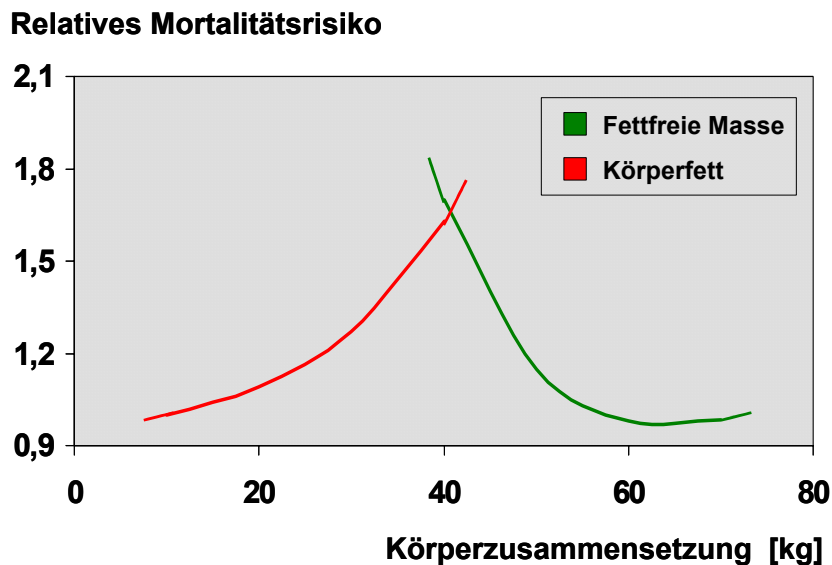
In der CORA-Studie findet sich die **zentrale Adipositas** wesentlich häufiger bei den Fällen als bei den Kontrollen. Noch stärker als der **Taillenumfang** trennt die **Waist-to-hip Ratio** Frauen der Fall- und Kontrollgruppe. Einige Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, dass der Taillen-Hüft-Quotient bei Zunahme des viszeralen Fettes sowohl im Bauch- als auch Hüftbereich eher zur Missklassifikation führt (Deprés JP et al., 2001). Andere Studien gehen davon aus, dass durch die Messung des Umfangs von Taille, Hüfte oder des Quotienten unterschiedliche Aspekte der Körperzusammensetzung und der Fettverteilung bei Männern und Frauen berücksichtigt werden (Molarius A et al., 1999; Seidell JC et al., 2001; Folsom AR et al., 2000). So scheint der Taillenumfang stärker mit dem Body-Mass-Index und der Fettmasse zu korrelieren, während der Waist-to-hip Ratio eine größere Aussagekraft hinsichtlich erhöhter Triglyzerid-, Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel und damit dem Risikoprofil

zukommt (Seidell JC et al., 2001). Der mittlere Taillenumfang liegt bei den Fällen in allen Altersgruppen über der konventionellen Grenze von 88 cm, während die entsprechenden Mittelwerte der Kontrollen in allen Altersgruppen darunter liegen. Diese Beobachtung gilt auch für den mittleren Taillen-Hüft-Quotient. Die größten Unterschiede finden sich in der Altersgruppe der 50-59-jährigen Frauen, also noch in vergleichsweise jungen Jahren (Abb.91). Im Vergleich zu Daten des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 liegt in der CORA-Studie der durchschnittliche Taillen-Hüft-Quotient der Fälle in den verschiedenen Altersgruppen oberhalb des Mittelwertes für westdeutsche Frauen, der Wert für die Kontrollen darunter (Abb.91).



Den Ergebnissen der CORA-Studie zufolge scheint die Waist-to-hip Ratio gerade bei Frauen im mittleren und höheren Alter einen besseren Prädiktor für die koronare Herzkrankheit darzustellen als der Body-Mass-Index. Ein mäßig erhöhter BMI wird nur dann mit einem stärkeren koronaren Risiko einhergehen, wenn der Körperfettanteil, insbesondere abdominell, erhöht ist. Für diese These sprechen auch die Ergebnisse zweier neuer Studien, die zeigen konnten, dass die Körperzusammensetzung das Mortalitätsrisiko beeinflusst (Abb.92) (Heitmann BL et al., 2000). Gewichtsverluste führen nur dann zur Senkung der Gesamtmortalität, wenn sie auf dem Verlust von Körperfett beruhen. Eine Verminderung der fettfreien Masse erhöht hingegen das Risiko (Allison DB et al., 1999).

Abb.92
Relatives Mortalitätsrisiko
in Abhängigkeit vom
Anteil des Körperfetts bzw.
der fettfreien Masse.
 (Heitmann BL et al., 2000)



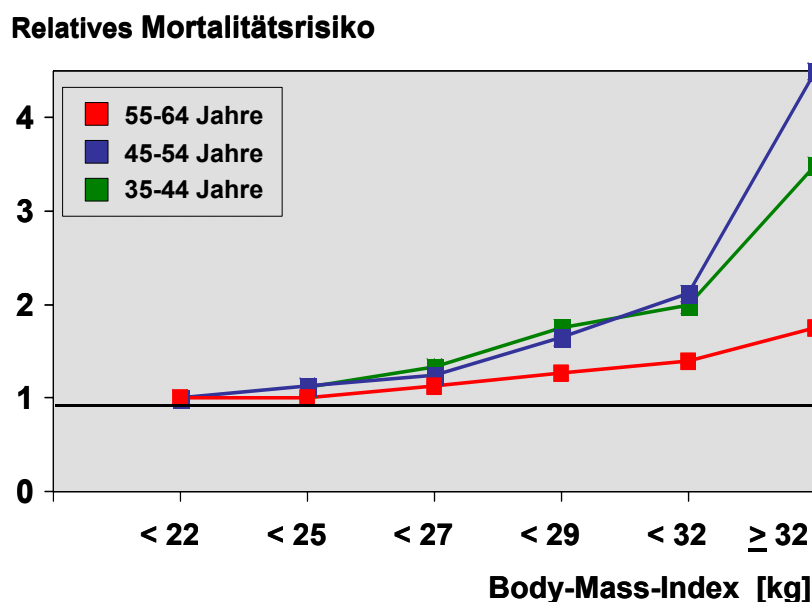
Auch in andern Studien hat sich die Bestimmung des Taillenumfangs bzw. der Waist-to-hip Ratio als aussagekräftig erwiesen. In der Nurses' Health Study war das KHK-Risiko für Frauen mit einem Taillen-Hüft-Quotienten $\geq 0,88$ im Vergleich zu Frauen mit einem Quotienten $< 0,72$ um mehr als das Dreifache erhöht (Rexrode KM et al., 1998). Dieser Zusammenhang konnte zwar in einigen, aber nicht in allen Studien bestätigt werden (Folsom AR et al., 1993; Hartz A et al., 1990; Iwao S et al., 2001).

In der CORA-Studie wurde anhand von Selbstangaben die **Gewichtsentwicklung** der Fälle und Kontrollen zwischen dem 20. Lebensjahr und dem Zeitpunkt der Rekrutierung untersucht. Basis war das absolute Körpergewicht und nicht der Body-Mass-Index, weil es im höheren Lebensalter zum deutlichen Rückgang der Körpergröße kommt und damit der BMI, errechnet mit der heutigen Körpergröße, für jüngere Jahre überschätzt würde. Bei zwei Dritteln der Fälle und Kontrollen liegt das aktuelle Gewicht deutlich mehr als 10% über dem Gewicht im Alter von 20 Jahren. Die durchschnittliche Gewichtszunahme zwischen dem 20. und den 70. Lebensjahr beträgt für beide Gruppen 10 Kilogramm und ist damit annähernd vergleichbar mit den Beobachtungen anderer Studien (Liu S et al., 2001).

Als interessant erwies sich der Gewichtsverlauf. Bei den Fällen erfolgt die durchschnittliche **Gewichtszunahme** im Laufe des Lebens zu einem deutlich früheren Zeitpunkt als bei den Kontrollen. Beispielsweise liegt das mittlere Körpergewicht der Kontrollen im Alter von 50 Jahren noch unter dem der Fälle mit 40 Jahren. Gerade in jüngeren und mittleren Jahren steigt bei Frauen das relative Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in Abhängigkeit vom BMI besonders stark an (Abb.93) (Stevens J et al., 1998). Tatsächlich spielt die Dauer der

Adipositas eine entscheidende Rolle in der Genese der koronaren Herzkrankheit. Durch die vergleichsweise frühere Gewichtszunahme sind die Frauen der Fallgruppe möglicherweise auch eher von verschiedenen Folgeerkrankungen wie Diabetes Typ 2 betroffen, die die Entwicklung der koronaren Herzkrankheit beschleunigen (Liu S et al., 2001; Brancati FL et al., 1999). Selbst Gewichtszunahmen von wenigen Kilogramm können bereits das Risiko für Diabetes, Hypertonus und die koronare Herzkrankheit entscheidend erhöhen (Eckel RH et al., 1998; Willett WC et al., 1995; Harris BH et al., 1997; Manson JE et al., 1990). Beobachtungen der Nurses' Health Study zufolge steigt das koronare Risiko mit jedem Kilogramm Gewichtszunahme um 3,1 % (Willett WC et al., 1995). In der ARIC-Study (Atherosclerosis Risk in Communities Study) war der **Gewichtsanstieg im Erwachsenenalter** nachweislich mit arteriosklerotischen Gefäßveränderungen assoziiert (Stevens J et al., 1998).

Abb.93
Relatives Mortalitätsrisiko
für kardiovaskuläre
Erkrankungen bei Frauen
verschiedener
Altersgruppen.
 Basis: Nichtraucher ohne
 Vorerkrankungen.
 (Stevens J et al., 1998)



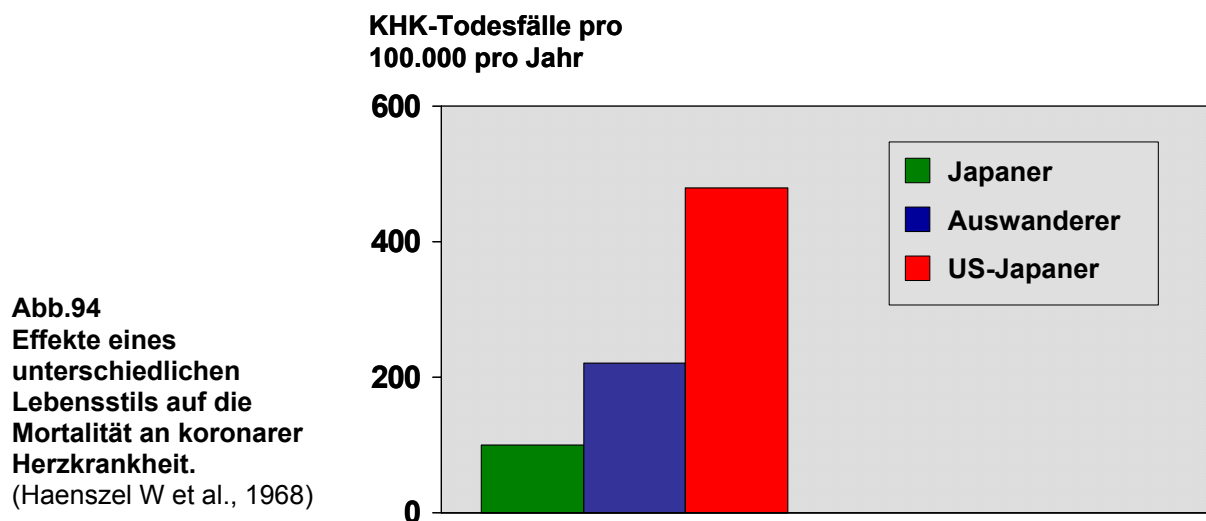
Im Rahmen der CORA-Studie wurden darüber hinaus auch **kurzzeitige Gewichtsschwankungen** von mehr als 3 kg innerhalb eines Jahres abgefragt. Laut den Ergebnissen verschiedener Untersuchungen wurde vermutet, dass wiederholte Phasen von Gewichtsveränderungen die Inzidenz für koronare Herzkrankheit erhöhen können (Lissner L et al., 1991; Blair SN et al 1993; French SA et al., 1997). Allerdings sind die Ergebnisse der einzelnen Studien aufgrund unterschiedlicher Erhebungsmethoden und Endpunkte schwer zu vergleichen. In der CORA-Studie berichten weniger als ein Drittel der Fälle und Kontrollen über ein- oder mehrmalige kurzfristige Gewichtsveränderungen. Dieser Anteil scheint im Vergleich zu anderen Untersuchungen gering und trennt die Fall- und Kontrollgruppe nicht (Lissner L et al., 1991; Blair SN et al., 1993).

Eine Einteilung in verschiedene Ursachen für die Gewichtsveränderung war bei der Erhebung nicht vorgesehen; häufig wurden jedoch von den Frauen Diäten genannt. Amerikanischen Untersuchungen zufolge führt etwa die Hälfte aller Frauen regelmäßig Diäten durch - überwiegend allerdings im jüngeren und mittleren Lebensalter (Lissner L et al., 1991; Blair SN et al., 1993). Trotzdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Auftreten von Gewichtsschwankungen von den Teilnehmern unterschätzt oder aufgrund mangelnder Diäterfolge bewusst nicht angegeben wurde. Geringe Gewichtsschwankungen sind sicherlich nur in prospektiven Langzeituntersuchungen ausreichend präzise zu erfassen. Denkbar ist auch, dass einmalige geringe Gewichtsveränderungen keine deutlichen Effekte zeigen oder dass der zugrunde liegende Body-Mass-Index (Normalgewicht, Übergewicht, Adipositas) über das Ausmaß des Risikoanstiegs entscheidet (French SA et al., 1997).

Zusammenfassung Übergewicht: Weder das absolute Körpergewicht noch der Body-Mass-Index unterscheiden Fälle und Kontrollen. Der mittlere Gewichtsanstieg erfolgt allerdings bei Frauen der Fallgruppe um Dekaden früher und erhöht damit das koronare Risiko bereits in jüngeren Jahren. Effekte kurzfristiger Gewichtsschwankungen ließen sich nicht zeigen, was vermutlich eher auf methodische Probleme zurückzuführen ist. Ganz eindeutig unterscheidet dagegen die Prävalenz der zentralen Adipositas Fälle und Kontrollen. Sowohl der Taillenumfang als auch die Waist-to-hip Ratio trennen Fall- und Kontrollgruppe in allen Altersgruppen. Die Fettverteilung und weniger der Body-Mass-Index scheint damit bei Frauen im mittleren und höheren Alter der beste Prädiktor für die koronare Herzkrankheit zu sein.

5.7 Ernährungsfaktoren

Vergleiche zwischen Populationen mit hoher und niedriger Prävalenz koronarer Herzkrankheit weisen darauf hin, dass Lebensstilfaktoren - insbesondere unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten - und weniger die genetische Disposition die Varianz in den Erkrankungsraten erklären. In Populationen mit hohem koronarem Risiko, beispielsweise Schottland oder Finnland, ist die Herzinfarkttrate um ein Vielfaches höher als in **Niedrig-Risiko-Regionen** wie Japan oder China (Abb.94). Auch die typische **mediterrane Ernährung** ist mit einem vergleichsweise geringeren kardiovaskulären Risiko verknüpft. Umgekehrt führt der Verlust der traditionellen Ernährungsweise in Niedrig-Risiko-Gebieten zwangsläufig zum Anstieg der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit (Haenszel W et al., 1968; De Lorenzo A et al., 2001; Gill TP, 2001; Kafatos A et al., 1997).



Die Abschätzung des Einflusses von Ernährungsfaktoren auf das koronare Risiko kann sowohl durch den Vergleich in der **Nährstoffaufnahme**, als auch auf der Basis von **Ernährungsmustern** (dietary patterns) erfolgen. Neuere Untersuchungen konzentrieren sich häufig auf den Zusammenhang zwischen **Ernährungsmustern** und Erkrankungsrisiko (Menotti A et al., 1999; Appel JL et al., 1997; Kant AK et al., 2000; Huijbregts P et al., 1997; Fung TT et al., 2001; Hu FB et al., 2000). Ob und inwieweit sich diese Betrachtungsweise tatsächlich besser eignet, die komplexe Beziehung zwischen Ernährungsgewohnheiten und dem Risiko chronischer Erkrankungen abzubilden, ist Gegenstand aktueller Diskussionen (Hu FB, 2000; Schulze MB, Hoffmann K et al., 2001). Letztendlich erlauben beide Methoden unterschiedliche, unabhängige Aussagen, stehen selbstverständlich aber auch in Beziehung zueinander. Während im einen Fall der Effekt eines Inhaltsstoffs wie beispielsweise gesättigte Fette untersucht wird, geben im andern Fall die Ergebnisse den globalen Nutzen einer

Ernährung wieder, ohne allerdings den Einfluss bestimmter Inhaltsstoffe spezifizieren zu können. Das hat umgekehrt den Vorteil, dass durch den Summationseffekt auch geringe Einflüsse einzelner Komponenten detektiert werden. Hinzu kommt, dass bestimmte Ernährungsmuster häufig mit einem bestimmten Lebensstil assoziiert sind und diese Betrachtungsweise praxisrelevanter ist. Die Analyse nur gelegentlich konsumierter Lebensmittel oder bestimmter Inhaltsstoffe kann dazu führen, dass trotz eines Einflusses auf die Atherogenese dieser nicht erkannt wird. Das bedeutet andererseits, dass ein nachgewiesener Einfluss eine erhebliche Wirkung haben muss. Dies sollte man sich bei der Betrachtung der Ergebnisse stets vor Augen halten. In der vorliegenden Dissertation erfolgt der Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe sowohl auf der Basis der Nährstoffaufnahme als auch auf der Ebene bestimmter Lebensmittel bzw. Lebensmittelgruppen.

In der CORA-Studie konsumieren die Frauen der Fallgruppe deutlich mehr **Fleisch- und Wurstwaren** als die Kontrollgruppe. Sowohl die mittlere Aufnahme an **rotem Fleisch**, als auch an **Geflügel** liegt bei den Fällen höher. Die Lebensmittelgruppe Geflügel umfasst in dieser Auswertung allerdings auch fettreiche Sorten wie Ente oder Gans. **Leber** als Hauptvertreter der Innereien wird nur selten verzehrt, dennoch ist die Aufnahme in der Fallgruppe höher. Auch in anderen Untersuchungen konnte eindeutig gezeigt werden, dass der Konsum von tierischen Nahrungsmitteln wie Fleisch und Wurstwaren, zum Teil aber auch von Geflügel, mit einem höheren koronaren Risiko verknüpft ist (Menotti A et al., 1999; Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Ascherio A et al., 1999; Hu FB, Rimm EB et al., 2000; Kushi LH et al., 1995; Cutler JA et al., 1997; Stamler J, 1979).

Ein vermehrter Verzehr von Fleisch- und Wurstwaren geht mit einer höheren Zufuhr an Hämgebundenem Eisen einher. Die mittlere Aufnahme von **Nahrungseisen** liegt in der Fallgruppe der CORA-Studie deutlich höher. In der Literatur wird die Bedeutung einer erhöhten Eisenaufnahme mit der Nahrung oder erhöhter Eisenspeicher im Körper als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit kontrovers diskutiert (Zyriax B, Nielsen P et al., 2000). Einige Studien berichten über eine positive Assoziation zwischen der Aufnahme an Häm-Eisen und dem Risiko insbesondere für tödliche Herzinfarkte, in anderen Untersuchungen konnte keine Beziehung gefunden werden (Danesh J et al., 1999; Klipstein-Grobusch K, Grobbee DE et al., 1999; Ascherio A et al., 1994; Salonen JT, et al., 1992).

Der Konsum an **Saucen**, die häufig in Verbindung mit einer Fleischmahlzeit, aber auch Gemüse zubereitet werden, liegt bei den Fällen ebenfalls höher als bei den Kontrollen. Saucen sind oft fettreich und gehören häufig zu Fleischgerichten, so dass möglicherweise diese beiden Komponenten einer atherogenen Ernährung widerspiegelt werden. Die mittlere Aufnahme an gekochten **Eiern** oder **Eierspeisen** trennt Frauen der Fall- und Kontrollgruppe dagegen nicht. Möglicherweise wird der Einfluss aber unterschätzt, weil das Erhebungsinstrumentarium (Food-Frequency) der CORA-Studie den Verzehr vieler eihaltiger Speisen wie Kuchen und Gebäck zur Berechnung des mittleren Eikonsums nicht gesondert berücksichtigt. Denkbar ist auch, dass die Frauen der Fallgruppe eher dazu neigten, den Eierverzehr niedriger anzugeben als die Kontrollen, denn gerade Eier gelten als Symbol für eine cholesterinreiche Ernährung und damit für ein erhöhtes Herzinfarktisiko. Allerdings war der Verzehr von Eiern auch in anderen Studien nicht dem Risiko für koronare Herzkrankheit assoziiert (Dawber TR et al., 1982; Hu FB, Stampfer MJ, Rimm EB et al., 1999; Vorster HH et al., 1992). Der fehlende Nachweis der Beziehung zwischen Eierkonsum und koronarem Risiko steht aber nicht im Widerspruch zu diätetischen Empfehlungen, den Verzehr cholesterinreicher Nahrungsmittel wie Eier einzuschränken. Etwa ein Drittel des Nahrungscholesterins entfallen allein auf Eier und Eierspeisen (Weggemans RM et al., 2001). Die Ergebnisse einer neuen Metaanalyse von 17 Studien weisen darauf hin, dass das Nahrungscholesterin den Quotienten aus Gesamtcholesterin- und HDL-Cholesterin erhöht und damit auch das Risiko für koronare Herzkrankheit. Allerdings sollte der Effekt allein einer Modifikation der Cholesterinzufuhr auch nicht überschätzt werden. Aus klassischen Ernährungsuntersuchungen ist berechnet worden, dass eine Reduktion des Nahrungscholesterins das Plasmacholesterin nur um etwa 5% sinken lässt (Clarke R et al., 1997).

Auch hinsichtlich der mittleren Aufnahme an **Milch**, **Milchprodukten** und **Käse** ergaben sich keine Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen. Verständlicherweise verfehlte die Aufnahme an **fettarmen Milchprodukten** und **fettarmem Käse** ebenfalls die statistische Signifikanz. In einigen anderen Untersuchungen war der Konsum von Milch bzw. Milchprodukten mit einem höheren Risiko für koronare Herzkrankheit assoziiert (Menotti A et al., 1999; Stamler J, 1979; Grant WB, 1998). Eine Auswertung der Ernährungsdaten der CORA-Studie, die die Verwendung von Vollmilchprodukten und Sahne zu Zubereitungszwecken integrierte, würde möglicherweise zu einem anderen Ergebnis kommen. Denn die Frauen der Fallgruppe verzehren signifikant mehr Saucen als auch **Desserts** wie Pudding, Früchtequark, Cremespeisen oder Tiramisu. Gerade Saucen und Desserts werden aber häufig auf der Basis von Milch oder Sahneprodukten zubereitet. Über eine positive Beziehung zwischen dem

Konsum von Desserts und dem koronaren Risiko wird auch in einer anderen Publikation berichtet (Fung TT et al., 2001).

In der CORA-Studie trennt die durchschnittliche Aufnahme an **Süßwaren** Fälle und Kontrollen nicht, während in der Health Professionals Follow-up Study ein positiver Zusammenhang gezeigt werden konnte (Fung TT et al., 2001). Ein direkter Vergleich der Studien ist allerdings nicht möglich, da die Daten der Health Professionals Follow-up Study an Männern erhoben wurden und auf anderen Altersgruppen basieren. Denkbar ist jedoch auch, dass fehlende Unterschiede in der CORA-Studie die Folge lückenhafter Erhebung (underreporting) sind (siehe Kapitel 5.9 Methodische Probleme).

Frauen der Fallgruppe konsumieren mehr **Streichfette** als die Kontrollen. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, die zeigen konnten, dass die Fettaufnahme positiv mit dem koronaren Risiko korreliert (Hooper L et al., 2001). Die einzelnen Aufstrichsarten – im Wesentlichen **Butter** oder **Margarine** – lassen jedoch keine deutlichen Unterschiede in der mittleren Zufuhr erkennen. Anderen Untersuchungen zufolge ist der Konsum von Butter positiv mit dem Risiko für koronare Herzkrankheit assoziiert, während die Effekte der Zufuhr von Margarine auf Lipidprofil und koronares Risiko unterschiedlich diskutiert werden (Menotti A et al., 1999; Zock PL et al., 1997; Chisholm A et al., 1996; Gillman MW et al., 1997; Willett WC et al., 1993; Stamler J, 1979). Die Ergebnisse sind allerdings schwer zu vergleichen. Denn bei der Betrachtung der Streichfette bleibt die Verwendung von Butter und Margarine zum Kochen und Backen unberücksichtigt. Hinzu kommt, dass zumindest Frauen der Kriegs- und Nachkriegsgeneration dem Konsum von "guter" Butter einen vergleichsweise hohen Stellenwert einräumen. Dementsprechend beträgt der Anteil von Butter am Gesamtstreichfett sowohl in der Fall-, als auch Kontrollgruppe fast zwei Drittel und trennt damit nicht.

Kritische Diskussionen zum Margarinekonsum beziehen sich auf den Gehalt an **trans-ungesättigten Fettsäuren**, die den LDL-Cholesterinspiegel erhöhen und das HDL-Cholesterin stärker senken, als andere ungesättigte Fettsäuren (Gillman MW et al., 1997; Willett WC et al., 1993; Lichtenstein AH et al., 1999; Judd JT et al., 1994). Berechnungen der Nurses' Health Study zufolge kann die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit durch den Ersatz von 2 Energie% trans-ungesättigter Fettsäuren durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren um 53% gesenkt werden (Abb.95) (Hu FB et al., 1997). Trans-Fettsäuren entstehen durch industrielle Hydrierung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren bei der Margarineherstellung, sind aber auch Bestandteil von Butter, Milch, Käse oder Fleisch von Wiederkäuern. Auch mit **gehärteten**

Fetten hergestellte Backwaren oder frittierte Lebensmittel tragen ganz erheblich zur Zufuhr von trans-Fettsäuren bei. Die quantitative Erfassung der Aufnahme an trans-Fettsäuren mit dem Erhebungsinstrumentarium der CORA-Studie war nicht möglich. Ohnehin ist es schwierig, den Effekt des Margarinekonsums auf das koronare Risiko anhand retrospektiver Daten zu ermitteln. Denn das bei den Fällen gehäufte Vorliegen von Fettstoffwechselstörungen geht nicht nur mit einem höheren Risiko für koronare Herzkrankheit einher, sondern ist für Betroffene zugleich ein wesentliches Argument, anstelle von Butter Margarine zu verwenden. Gerade Margarinesorten wie Diätmargarine, die zur Behandlung der Hypercholesterinämie eingesetzt werden, sind aber aufgrund anderer Herstellungsverfahren praktisch frei von trans-Fettsäuren.

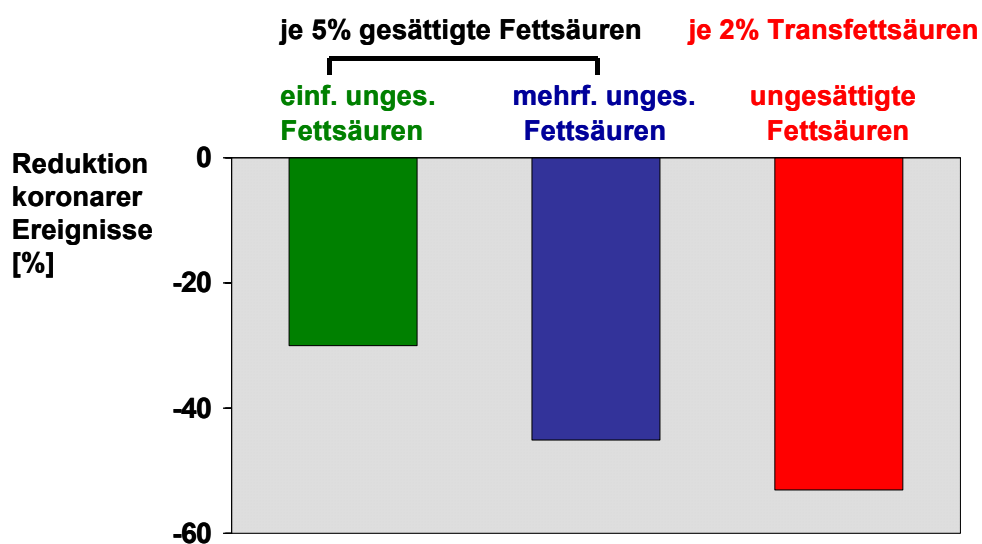
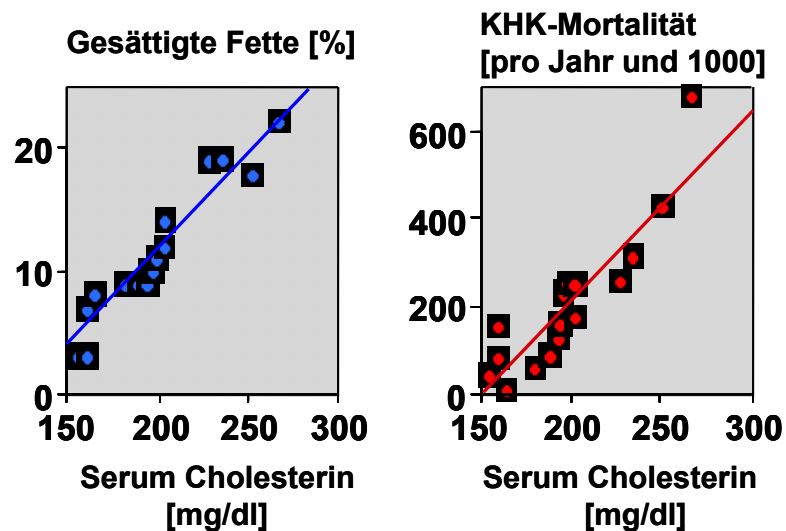


Abb.95
Reduktion des koronaren Risikos durch den Austausch von Fettsäuren.
(Hu FB et al., 1997)

Die Bevorzugung **tierischer Nahrungsmittel** spiegelt sich in entsprechenden Unterschieden bei der Nährstoffaufnahme wider. Der stärkere Verzehr von Fleisch und Wurstwaren bei den Fällen der CORA-Studie ist mit einer entsprechend höheren mittleren Zufuhr an **Nahrungscholesterin** bei den Fällen gegenüber den Kontrollen verknüpft. Eine vermehrte Aufnahme an Nahrungscholesterin geht mit einer Erhöhung des Plasmacholesterins einher und steigert das Risiko für koronare Herzkrankheit (Jones PJH et al., 1996, Connor WE et al., 1993; McGee DL, et al., 1984; Shekelle RB et al., 1989; Weggemans RM et al., 2001). Die Effekte einer Reduktion des Nahrungscholesterins unterliegen allerdings interindividuellen Schwankungen und werden durch die vermehrte endogene Cholesterinsynthese zum größten Teil wieder ausgeglichen (Jones PJH et al., 1996).

Infolge des höheren Konsums an Fleisch- und Wurstwaren, aber auch dem höheren Verzehr von Desserts nehmen die Frauen der Fallgruppe durchschnittlich mehr **Fett**, insbesondere **tierisches Fett** und damit mehr **gesättigte Fettsäuren** auf. Schon frühere Untersuchungen konnten zeigen, dass weltweit die Fettaufnahme insgesamt, vor allem aber die Aufnahme an gesättigten Fettsäuren positiv mit der Höhe des Cholesterinspiegels, dem Ausmaß an Arteriosklerose und der KHK-Inzidenz korreliert ist (Abb.96) (WHO Monica Project, 1994; Haenszel W et al., 1968; Keys A et al., 1986; Buchwalsky R, 1975; Ascherio A et al., 1996; Ginsberg HN et al., 1998; Zyriax BC, Windler E, 2000; Hooper L et al., 2001; Schaefer EJ, 2002).

Abb.96
Beziehung zwischen dem Serum-Cholesterin und der Aufnahme von gesättigten Fettsäuren einerseits und der koronaren Mortalität andererseits.
(Stamler J, 1983)



Der Effekt der gesättigten Fettsäuren auf den Cholesterinspiegel beruht auf einer Steigerung der Cholesterinbiosynthese in der Leber mit konsekutiv verminderter LDL-Rezeptor-Aktivität (Glatz JFC et al., 1993; Woollett LA et al., 1992). Für den cholesterinsteigernden Effekt werden vor allem die gesättigten Fettsäuren **Myristin- oder Palmitinsäure** verantwortlich gemacht, während die **Stearinsäure** keine oder nur geringe Wirkung zeigt (Grande F et al., 1970; Walden CE et al., 1997; Yu-Poth S et al., 1995). Es macht allerdings wenig Sinn, diesen Sachverhalt in der diätetischen Beratung umzusetzen, da ein hoher Stearinsäuregehalt in der Ernährung mit einem hohen Anteil anderer gesättigter Fettsäuren positiv korreliert, und diese Fettsäure wie andere langkettige Fettsäuren die **Thrombozytenaggregation** steigert (Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Ascherio A et al., 1999; Bonanome A et al., 1988). Hinzu kommt, dass ein hoher Gehalt der Nahrung an Stearinsäure möglicherweise das **Lipoprotein(a)** erhöht, wie neuere kontrollierte Studien belegen. Die stärksten Effekte zeigten sich bei Studienteilnehmern mit höheren Ausgangswerten des Lipoprotein(a) (Tholstrup T et al., 1995; Mann JI, 1997). Tatsächlich ist in der CORA-Studie sowohl der mittlere Konsum an gesättigten

Fettsäuren und damit auch Stearinsäure, als auch das mittlere Lipoprotein(a) in der Fallgruppe deutlich höher als bei den Kontrollen.

Ergebnisse von Beobachtungs- und Interventionsstudien legen nahe, dass Nahrungsfette, insbesondere gesättigte Fettsäuren, über das Lipid-vermittelte Risiko hinaus einen Arteriosklerosebegünstigenden Effekt haben. Diskutiert werden vor allem Einflüsse auf das **Gerinnungssystem**, die **Thrombozytenaggregation** und die **Oxidation der Lipoproteine** (Kato H et al., 1973; Watts GF et al., 1994; Ulbricht TLV et al., 1991). Hinzu kommt, dass eine überhöhte Energiezufuhr - im Wesentlichen verursacht durch eine hohe Fettaufnahme - zum Anstieg des Körpergewichts führt, das seinerseits wieder zur Entwicklung von Risikofaktoren beiträgt (Bray GA et al., 1998). Zwischen **Body-Mass-Index**, Insulin und Blutdruck besteht eine enge Beziehung, die in zahlreichen Studien dokumentiert wurde (Assmann G, Schulte H, 1992; Cremer P et al., 1997). Die primäre Hypertonie tritt beispielsweise nur selten isoliert auf. In der San Antonio Heart Studie waren die meisten Probanden mit essentieller Hypertonie übergewichtig (Ferrannini E et al., 1991). Auch bei mehr als 90% aller Typ 2-Diabetiker liegt der Body-Mass-Index über 25 kg/m².

Der Konsum von Nahrungsfett, insbesondere gesättigten Fettsäuren, zeigt aber auch eine eigenständige, über das Körpergewicht hinausgehende Wirkung auf Blutdruck und Insulinresistenz. Ergebnissen von Untersuchungen wie der MRFIT-Studie zufolge steigt mit einem höheren Anteil an gesättigten Fettsäuren und Cholesterin in der Nahrung der **Blutdruck** (Cutler JA et al., 1997; Rottka HE et al., 1988). Einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren sind dagegen möglicherweise invers mit den Blutdruckwerten assoziiert (Rasmussen OW et al., 1993; Cutler JA et al., 1997; Bemelmans WJ et al., 2000). Die Fälle der CORA-Studie zeichnen sich gegenüber der Kontrollgruppe einerseits durch eine höhere Aufnahme an gesättigten Fettsäuren und Nahrungscholesterin aus, andererseits durch eine höhere Prävalenz an Hypertonus.

Zahlreiche, aber nicht alle Studien verweisen auch auf eine positive Korrelation zwischen dem Risiko für **Diabetes** bzw. **Insulinresistenz** oder **Hyperglykämie** und dem Konsum von Fett, gesättigten Fettsäuren, tierischen Fetten und Fleisch (Marshall JA et al., 1994; Feskens EJ et al., 1995; Marshall JA et al., 1991; Stern MP et al., 1992; Feskens EJ et al., 1990; Boeing H et al., 2000; Leonetti DL et al., 1996; Snowdon DA et al., 1985; Ulbricht TLV et al., 1991; Fukagawa NK et al., 1990; Lovejoy JC et al., 1992; Lovejoy JC, Champagne C et al., 1998; Storlein LH et al., 1991; Parker DR et al., 1993; Uusitupa M et al., 1994; Lovejoy JC, Windhauser MM et al., 1998; Folsom AR et al., 1995). In der CORA-Studie liegt die mittlere

Aufnahme an Fett, gesättigten Fettsäuren, tierischen Fetten und Fleisch in der Fallgruppe deutlich höher, ebenso die Prävalenz von Diabetes mellitus bzw. Insulinresistenz und der mittlere HbA_{1c}-Spiegel. Eine positive Beziehung zwischen der Höhe des **HbA_{1c}-Spiegels**, der Aufnahme an Gesamtfett und gesättigten Fettsäuren wird auch durch Daten der EPIC-Norfolk Study bestätigt (Harding AH et al., 2001).

Weniger gesichert ist dagegen der Effekt von ungesättigten Fettsäuren auf das Risiko für Diabetes mellitus bzw. Insulinresistenz. In der Nurses' Health Study war beispielsweise die Zufuhr an trans-ungesättigten Fettsäuren positiv und die Aufnahme an mehrfach ungesättigten Fettsäuren negativ mit dem Diabetesrisiko assoziiert (Salmeron J et al., 2001). In der IOWA Women's Health Study korrelierte der Verzehr **pflanzlicher Fette** und der Austausch gesättigter Fette oder Cholesterin durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren invers mit der Diabetesinzidenz (Meyer KA et al., 2001). Die Beobachtungen zu den Effekten der **mehrfach ungesättigten Fettsäuren** zeigen allerdings unterschiedliche Ergebnisse. Offensichtlich scheinen die **Omega-3 Fettsäuren** Eicosapentaen- und Docosahexansäure sowie die Omega-6 Fettsäure **Linolsäure** die Insulinresistenz zu verbessern, andere Omega-6 Fettsäuren zeigen dagegen eher negative Effekte (Storlein LH et al., 1991; Jucker BM et al., 1999). Aussagen zu den isolierten Wirkungen einzelner Fettsäuretypen in wesentlichen Lebensmitteln sind jedoch kaum möglich. Beispielsweise korreliert die Aufnahme an pflanzlichen Fetten mit weiteren Inhaltsstoffen pflanzlicher Lebensmittel. Fleisch, Milch und Milchprodukte liefern fast ebensoviel einfach ungesättigte Fettsäuren wie gesättigte Fettsäuren. Das mag eine der Erklärungen dafür sein, warum die mittlere Zufuhr an **einfach ungesättigten Fettsäuren** bei den Fällen der CORA-Studie höher liegt. Lediglich **Olivenöl**- als Quelle für Ölsäure – wird von den Frauen der Kontrollgruppe häufiger konsumiert. Einige, aber nicht alle Studien berichten über eine inverse Beziehung zwischen dem Konsum einfach ungesättigter Fettsäuren (Olivenöl) und Insulinresistenz bzw. Diabetesrisiko (Storlein LH et al., 1991; Folsom AR et al., 1995; Feskens EJM, 2001; Parillo M et al., 1992; Kris-Etherton PM, 1999).

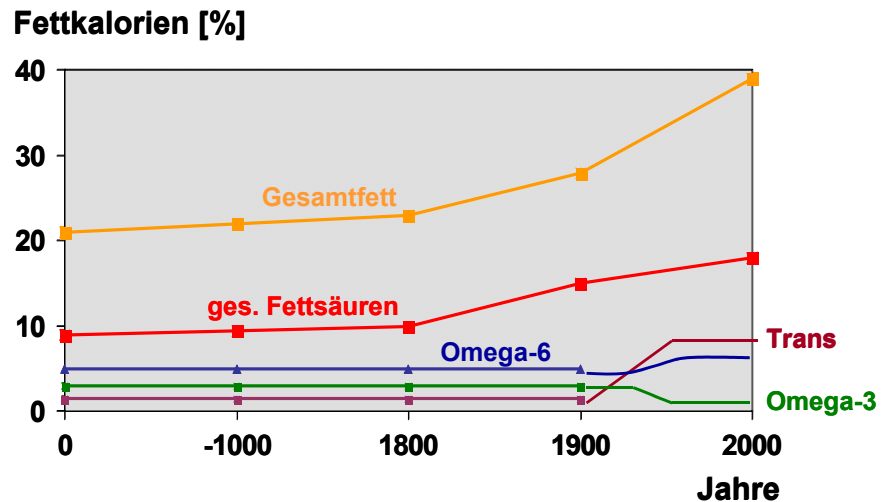
Über welche Mechanismen die verschiedenen Nahrungsfette im Einzelnen die Insulinresistenz beeinflussen ist Gegenstand aktueller Forschung. Von ganz entscheidender, praktischer Bedeutung ist hingegen die Erkenntnis, dass in erster Linie eine **fettreiche Ernährung** - unabhängig vom Fettsäuremuster - sowohl das Risiko für Übergewicht als auch direkt die Insulinresistenz erhöht (Bray GA et al., 1998; Lovejoy JC et al., 1999; Mayer-Davis EF et al., 1997; Stunkard AJ et al., 1986; Purnell JQ et al., 1997). Vor diesem Hintergrund sind auch die Daten der CORA-Studie zu interpretieren, die zeigen, dass sowohl der Fettkonsum insgesamt,

als auch die Zufuhr an gesättigten, einfach ungesättigten und mehrfach ungesättigten Fettsäuren bei den Frauen mit koronarer Herzkrankheit höher liegen. Unter diesem Aspekt ist zu verstehen, warum in der CORA-Studie der **P/S-Quotient** Fälle und Kontrollen nicht trennt. Populationen wie die Japaner mit niedriger Fett- und höherer Kohlenhydratzufuhr haben nicht nur niedrigere Cholesterinspiegel, sondern auch eine geringere Diabetes-Prävalenz und damit niedrige Raten an koronarer Herzkrankheit trotz hoher Prävalenz an Rauchern und Hypertonus (Sasaki A et al., 1978, Kris-Etherton PM, et al., 1993). Die gleichen Erfahrungen hat man in der Nurses' Health Study gemacht (Hu FB, Manson JE et al., 2001). Entsprechend wirksam war auch die Reduktion des Fettkonsums als eine der Maßnahmen zur Vermeidung der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 in den kürzlich publizierten Interventionsstudien (Tuomilehto J et al., 2001; Diabetes Prevention Program Research Group, 2002).

Während die Fettreduktion für die Beeinflussung der Insulinresistenz die entscheidende Rolle spielt, kann das Lipidprofil auch durch Fettmodifikation günstig beeinflusst werden. **Ungesättigte Fettsäuren** vermindern die Cholesterinsynthese und aktivieren den LDL-Rezeptor (Woollett LA et al., 1992; Hu FB et al., 1997; Rumsey SC et al., 1995). Der Austausch gesättigter Fettsäuren durch **mehrfach ungesättigte Fettsäuren** wie Linolsäure senkt das LDL-Cholesterin allerdings stärker, als der Austausch durch **einfach ungesättigte Fettsäuren** wie Ölsäure (Abb.95) (Howard BV et al., 1995; Mensink RP et al., 1992; Valsta LM et al., 1992; Wardlaw GM et al., 1990; Hu FB et al., 1997). Der Cholesterinspiegel-senkende Effekt der mehrfach ungesättigten Fettsäuren ist allerdings abhängig von der Ausgangshöhe des Cholesterinspiegels und nur halb so stark wie die Cholesterin-steigernde Wirkung der gleichen Menge an gesättigten Fettsäuren (Mensink RP et al., 1992; Hegstedt DM et al., 1993; Keys A et al., 1965). Dieser Zusammenhang verdeutlicht, dass die Reduktion der Zufuhr gesättigter Fettsäuren die wesentliche diätetische Intervention zur Reduktion eines erhöhten Plasmacholesterins darstellt.

Im Verlauf der Evolution hat sich die Zusammensetzung der menschlichen Ernährung über Jahrtausende nur wenig verändert. Erst während der letzten 100 Jahre kam es innerhalb kurzer Zeit zu drastischen Veränderungen, die sich im Wesentlichen in einer höheren Aufnahme an Fett, gesättigten Fettsäuren sowie trans ungesättigten Fettsäuren widerspiegelt und mit einer höheren Rate chronischer Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit einhergeht (Abb.97) (Simopoulos AP, 1999; Simopoulos AP, 2001).

Abb.97
Vereinfachtes Schema
über die Entwicklung
der Zufuhr an Fett und
den verschiedenen
Fettsäuregruppen
im Laufe der Evolution.
 (Simopoulos AP, 1999;
 Simopoulos AP, 2001)



Mehrfach ungesättigte Fettsäuren können - ähnlich wie eine hochgradig fettreduzierte Kost - nicht nur das LDL-Cholesterin, sondern im geringeren Umfang auch das **HDL-Cholesterin** absenken. Deshalb wird diskutiert, ob eine derartige Diätform nicht gerade für Frauen ungünstig ist (Crouse J, 1989; Hegstedt DM, et al., 1993; Mattson FH et al., 1985; Clifton PM et al., 1992; Walden CE et al., 1997). Der HDL-senkende Effekt ist allerdings auch bei einfach ungesättigten Fettsäuren zu beobachten, jedoch nicht so ausgeprägt (Mensink RP et al., 1992; Wolfram G, 1996). Tatsächlich ist die Zufuhr an einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren in der CORA-Studie bei Frauen der Fallgruppe höher und der mittlere HDL-Spiegel niedriger. Hieraus einen Zusammenhang abzuleiten, wäre allerdings sicherlich falsch. Einerseits ist der Fettkonsum bei den Patienten insgesamt höher und damit auch die Zufuhr an den verschiedenen Fettsäuregruppen. Andererseits muss der Einfluss anderer Faktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum, Übergewicht bzw. Fettverteilung und körperliche Aktivität bei der Betrachtung des HDL-Spiegels mitberücksichtigt werden. Hinzu kommt, dass die HDL-senkende Wirkung einer polyensäurereichen oder fettarmen Kost nur unter extremen diätetischen Bedingungen zu beobachten ist und möglicherweise nur einen vorübergehenden Effekt darstellt (Barr SL et al., 1992; Thuesen L et al., 1986; Cominacini L et al., 1988). Es ist ohnehin nicht einfach, die klinische Bedeutung dieser Veränderungen des Lipidprofils abzuschätzen. Sicher ist, dass Populationen mit sehr niedrigem Fettkonsum insgesamt aber einem höheren Anteil an Omega-3 Fettsäuren das geringste Risiko für koronare Herzkrankheit haben.

Beobachtungen der Seven Countries Study haben gezeigt, dass in Ländern mit höherem Konsum an einfach ungesättigten Fettsäuren die koronare Mortalität vergleichsweise niedrig liegt (Keys A et al., 1986; Ulbricht TLV et al., 1991). Die geringste Mortalität fand sich bei

Personengruppen, die Olivenöl als Hauptnahrungsfett verzehrten. Auch in der CORA-Studie liegt die mittlere Zufuhr an **Olivenöl** bei den Kontrollen deutlich höher. Der absolute Verzehr ist allerdings in beiden Gruppen sehr niedrig. Möglicherweise charakterisiert der Verzehr von Olivenöl in der CORA-Studie eher ein bestimmtes Ernährungsmuster, beispielsweise einen höheren Konsum an Salat, für dessen Zubereitung häufiger Olivenöl verwendet wird oder eine Vielzahl von Faktoren, die ein höheres Gesundheitsbewusstsein widerspiegeln.

Basierend auf den Beobachtungen aus den Mittelmeerländern wird diskutiert, ob eine **mediterrane Ernährungsweise** mit einem höheren Fettkonsum, aber reich an einfach ungesättigten Fettsäuren, prinzipiell Olivenöl, nicht besser geeignet ist, das Risiko für koronare Herzkrankheit zu beeinflussen als eine stärkere Fettreduktion, die häufig die Compliance erschwert. Daten des WHO MONICA Projekts zeigen allerdings, dass die klassische asiatische Kostform, charakterisiert durch eine niedrige Aufnahme an Fett, insbesondere gesättigten Fettsäuren, mit dem niedrigsten Risiko für koronare Herzkrankheit einhergeht (Abb.98).

KHK-Mortalität pro Jahr und 100.000

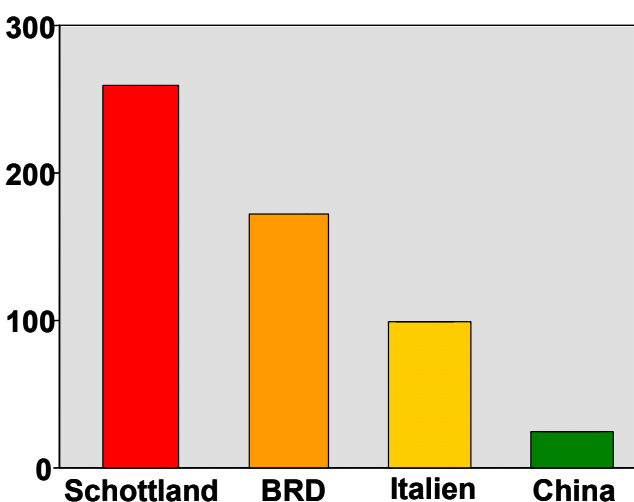


Abb.98
Unterschiede in der Mortalität an koronarer Herzkrankheit in verschiedenen Regionen der Welt.
 (WHO Monica Project, 1994)

Für die geringere Prävalenz der KHK in einigen Regionen des Mittelmeerraums bieten sich zwei Erklärungen an. Die Küche der Mittelmeerländer ist nicht nur durch eine höhere Aufnahme an Olivenöl gekennzeichnet, sondern auch mit einer höheren Aufnahme an Obst und Gemüse sowie Fisch assoziiert. Diesem Sachverhalt wird in Auswertungen nicht immer ausreichend Rechnung getragen. So ist die Aufnahme an **Omega-3 Fettsäuren** in Regionen wie Kreta aber auch in Japan vergleichsweise hoch (Renaud SC, 1997; Sandker GW et al., 1993). Für die koronarprotektiven Effekte werden in erster Linie antithrombotische und immunologische Mechanismen diskutiert, während das LDL-Cholesterin nicht beeinflusst wird.

Die Omega-3 Fettsäuren im Fischöl senken allerdings die Triglyzeride. Alpha-Linolensäure wird insbesondere antiarrhythmische Wirkung zugeschrieben (de Lorgeril M et al., 1999). Das sogenannte "**French Paradoxon**" hat vermutlich eine ganz andere Basis als der häufig diskutierte Rotweinkonsum. Einer Hypothese von Law et al zufolge lässt sich die geringere Rate koronarer Herzkrankheit in Frankreich im Wesentlichen auf die niedrigere Zufuhr an tierischen Fetten bis Anfang der 70er-Jahre zurückführen (Law M et al., 1999). Der Anstieg des mittleren Serum-Cholesterinspiegels durch eine Zunahme des Konsums tierischer Fette führt erst zeitverzögert um 20 bis 30 Jahre zum Anstieg der KHK-Rate (Rose G, 1982).

Zahlreiche Beobachtungs- und Interventionsstudien dokumentieren die protektiven Effekte der Omega-3 Fettsäuren (Harris WS et al., 2001; Burr ML et al., 1989; Guallar E et al., 1995; Daviglius ML et al., 1997; Ascherio A et al., 1995; Albert CM et al., 1998; Kromhout D et al., 1985; Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE et al., 1999; Bang HO et al., 1980; von Schacky C et al., 1999; Bemelmans WJ et al., 2000; Albert CM et al., 2002). Durch die Aufnahme von etwa 2 Gramm **alpha-Linolensäure** im Rahmen einer mediterranen Kost in der Lyon Heart Study konnte die Anzahl erneuter koronarer Ereignisse und die Mortalität bei Herzinfarktpatienten um 70% reduziert werden (de Lorgeril M et al., 1994; de Lorgeril M et al., 1999). Im GISSI-Prevention-Trial konnte bei Patienten nach Herzinfarkt durch die Supplementierung von 1 Gramm der Omega-3 Fettsäuren **Eicosapentaensäure** und **Docosahexaensäure** in Form von Fischölkapseln eine Reduktion tödlicher und nichttödlicher kardialer Ereignisse von 10% erreicht werden (GISSI-Prevenzione Investigators, 1999). Aufgrund des höheren Konsums an Fett - auch mehrfach ungesättigten Fettsäuren - der Fälle in der CORA-Studie liegt sowohl die mittlere Aufnahme an Omega-3 Fettsäuren, als auch an Omega-6 Fettsäuren in der Fallgruppe höher als bei den Kontrollen.

Hauptnahrungsquellen für die Omega-3 Fettsäure alpha-Linolensäure sind Rapsöl, Sojabohnen, Sojaöl und Nüsse, während Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure hauptsächlich durch fettreichen Seefisch wie Lachs, Makrele oder Hering aufgenommen werden. Der Konsum von Sojaprodukten spielte bei den Teilnehmern der CORA-Studie keine Rolle. Die Zufuhr von Rapsöl wurde nicht erfragt. Bei der Auswertung der Lebensmittel-Items **Nüsse** und **Fisch** ergibt sich für die mittlere Zufuhr kein Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen. Daten verschiedener prospektiver Studien wie der Nurses' Health Study, der IOWA Women's Health Study und der Physicians' Health Study zeigen zwar, dass ein regelmäßiger Nusskonsum invers mit dem Risiko für koronare Herzkrankheit assoziiert ist (HU FB et al., 1998; Fraser GE et al., 1992; Hu FB, Stampfer MJ et al., 1999; Sabate J, 1999; Morris MC et al., 1995). Allerdings liegt in der CORA-Studie die durchschnittliche Aufnahme an Nüssen mit

etwa zwei Gramm pro Tag so niedrig, dass über den Vergleich der Mittelwerte kaum Aussagen zu erwarten sind. Die mittlere Aufnahme an Fisch (ohne Konserven) ist in der CORA-Studie mit etwa 20 Gramm pro Tag ebenfalls sehr niedrig. Da bei der Abfrage der Studienteilnehmer die Gesamtfischzufuhr ermittelt wurde, beträgt der tatsächliche Verzehr an fettreichem Seefisch als Quelle für Omega-3 Fettsäuren im Durchschnitt wahrscheinlich noch deutlich weniger. Für einen messbaren Effekt auf die koronare Herzkrankheit sind vermutlich größere Mengen notwendig. Ergebnisse des Diet and Reinfarction Trials (DART) belegen, dass die Aufnahme von mindestens 2-3 Mahlzeiten fettreichem Fisch bei Herzinfarktpatienten die Gesamtmortalität im Verlauf von 2 Jahren um 29% reduziert (Burr ML et al., 1989).

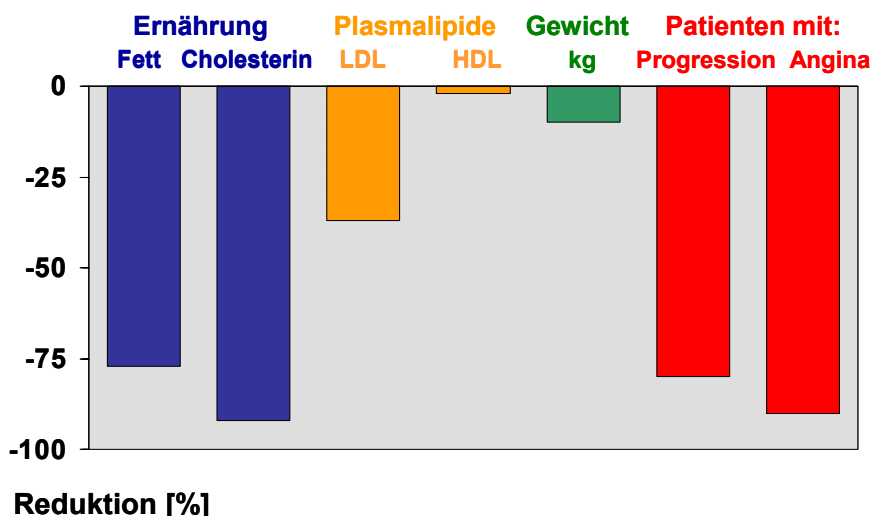
In der CORA-Studie liegt sowohl die mittlere Aufnahme an **Protein** insgesamt, als auch an Protein tierischer und pflanzlicher Herkunft in der Fallgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Die deutlichsten Unterschiede finden sich bei der Zufuhr **tierischen Proteins**, was sich durch die höhere Aufnahme an Fleisch- und Wurstwaren erklären lässt. Über den Stellenwert des **Nahrungsproteins** hinsichtlich der Entwicklung koronarer Herzkrankheit wird kontrovers diskutiert (Hu FB, Stampfer MJ et al., 2000; Grant WB, 1998, Bazzano LA et al., 2001; Hecker KD, 2001). Einer Meta-Analyse von 38 klinischen Studien zufolge trägt eine vermehrte Zufuhr von **Sojaprotein** anstelle von tierischem Eiweiß zur Verbesserung des Lipidprofils bei (Anderson JW et al., 1995). Die Aufnahme von Sojaprodukten spielte allerdings bei den Teilnehmern der CORA-Studie keine nennenswerte Rolle. Daten der Nurses' Health Study zufolge ist eine höhere Aufnahme an Protein mit einem niedrigeren Risiko für ischämische Herzkrankheit verknüpft (Hu FB, Stampfer MJ et al., 1999). Da eine vermehrte Zufuhr von tierischem Protein in der Praxis mit einer höheren Aufnahme an gesättigten Fettsäuren und Nahrungscholesterin einhergeht, warnen die Autoren folgerichtig vor entsprechenden Empfehlungen.

Die bisher geschilderten Ergebnisse der CORA-Studie weisen darauf hin, dass sich die Fälle in erster Linie durch eine fettreichere Ernährung von den Kontrollen unterscheiden. Ihr Verzehrsmuster ist durch einen höheren Anteil an Fleisch, Wurstwaren, Saucen, Streichfett und Desserts und damit mehr tierischen Fette, insbesondere gesättigte Fettsäuren und Cholesterin charakterisiert. Inwieweit Fettmenge und Fettzusammensetzung tatsächlich die Progression der Arteriosklerose beeinflusst, wurde in verschiedenen Studien zur Sekundärprävention geprüft.

Im **Lifestyle Heart Trial** ließ sich ein Jahr nach Therapiebeginn bei 82% Patienten der Interventionsgruppe angiographisch eine Regression der Stenosen zeigen. Gleichzeitig ging

die Anzahl der Angina pectoris Anfälle um 90% zurück. Das LDL-Cholesterin wurde um 40% auf 100 mg/dl gesenkt, der durchschnittliche Gewichtsverlust lag bei 10,9 kg (Ornish D et al., 1990; Ornish D et al., 1998). Behandelt wurde mit einer streng vegetarischen Ernährungsweise mit einer Gesamtfettzufuhr unter 7%, Rauchverzicht, vermehrter körperlicher Aktivität und einem Antistressprogramm. In der Kontrollgruppe war dagegen bei mehr als der Hälfte der Teilnehmer eine Progression nachweisbar (Abb.99). Im **Leiden-Intervention Trial** wurde Patienten mit stabiler Angina pectoris über den Zeitraum von zwei Jahren mit einer vegetarischen Ernährung (P/S-Quotient = 2,5, Nahrungscholesterin < 100 mg/Tag) behandelt. Bei Patienten, die unter dieser Kostform einen Gesamtcholesterin/HDL-Quotienten von < 6,9 erreichen konnten, wurde keine Progression der arteriosklerotischen Läsionen festgestellt (Arntzenius AC et al., 1985).

Abb.99
Effekt einer vegetarischen Ernährungsweise und Lebensstilmodifikation auf die Nährstoffzufuhr, das Körpergewicht, Lipidparameter sowie Koronarsklerose und Angina pectoris.
 (Ornish D et al., 1990)



In der **St. Thomas Atherosclerosis Regression Study** wurde der Effekt einer vergleichsweise moderaten Ernährungsumstellung überprüft. Männer mit koronarer Herzkrankheit erhielten eine fettreduzierte und -modifizierte Diät (Gesamtfett < 27%, gesättigte Fettsäuren 8-10%). Nach einer Beobachtungszeit von 39 Monaten zeigte sich koronarangiographisch in der Interventionsgruppe eine deutliche Verringerung des mittleren Stenosegrads (Watts GF et al., 1994). Die koronarangiographischen Veränderungen fielen stärker aus, als durch die LDL-Senkung zu erwarten gewesen wäre und verweisen auf eigenständige Effekte, insbesondere der gesättigten Fettsäuren auf die Arteriosklerose (Miller GJ et al., 1989; Hornstra G et al., 1973). Ein moderater Einfluss der Aufnahme von **Omega-3 Fettsäuren** (Fischölkonzentrat) auf die Koronarsklerose konnte in einer weiteren klinischen Studie bestätigt werden. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die täglich etwa 1,5 g Omega-3 Fettsäuren über einen Zeitraum

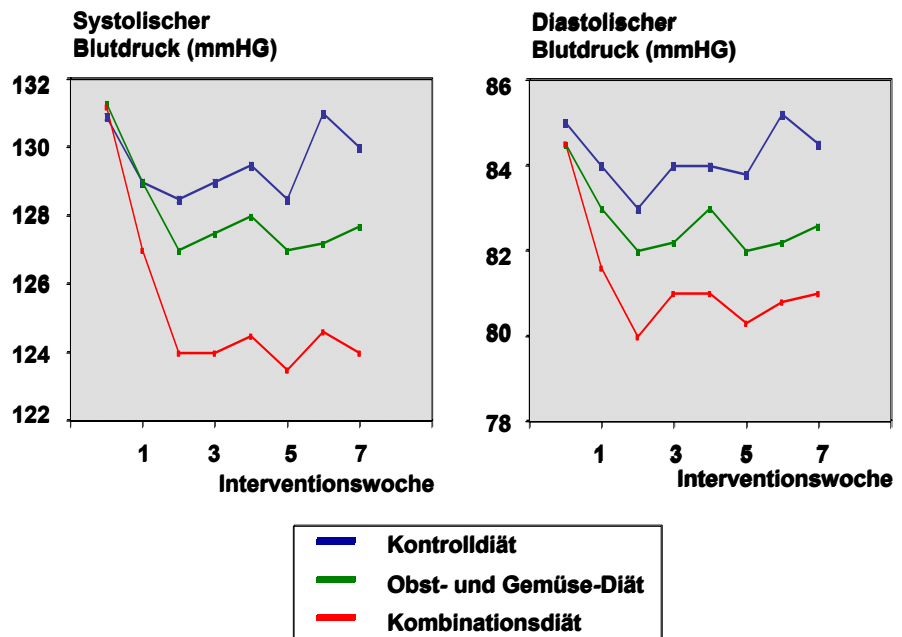
von 2 Jahren aufnahmen, wurde seltener eine Progression, häufiger hingegen eine Regression der Koronarsklerose dokumentiert (von Schacky C et al., 1999).

Der Reduktion von Fett, insbesondere gesättigten Fettsäuren scheint in der Prävention und Therapie der koronaren Herzkrankheit eine Schlüsselrolle zuzukommen (Brousseau ME et al., 2000). Eine vegetarische bzw. überwiegend pflanzliche Ernährungsweise ist dagegen invers mit dem koronaren Risiko assoziiert (Arntzenius AC et al., 1985; Ornish D et al., 1990; Fraser GE, 1992; Sacks FM et al., 1975; Kushi LH et al., 1995). In der CORA-Studie liegt die mittlere Aufnahme an **Obst** bei den Frauen der Kontrollgruppe deutlich höher als bei den Fällen. Außerdem verzehren die Kontrollen mehr **Gemüse**, was insbesondere auf einen höheren Konsum an **rohem Gemüse** bzw. **Salat** zurückzuführen ist.

Ergebnisse einer Kohortenstudie an 11.000 Vegetariern haben gezeigt, dass ein täglicher Verzehr von frischem Obst mit einer 24%-igen Reduktion der Mortalität einhergeht, die tägliche Aufnahme von Rohkost bzw. Salat sogar mit einer 26%-igen Verminderung der Sterblichkeit an ischämischen Herzerkrankungen (Key TJA et al., 1996). Ein höherer Konsum an Früchten, Gemüse und Hülsenfrüchten war auch in anderen Studien mit einem deutlich niedrigeren Risiko für koronare Herzkrankheit assoziiert (Rimm EB, Ascherio A et al., 1996; Hu FB, Rimm EB et al., 2000; Law MR et al., 1998; Ness AR, et al., 1997; Gaziano JM et al., 1995; Bazzano LA et al., 2001; Gramenzi A et al., 1990). Einer neuen Auswertung der Physicians' Health Study zufolge profitierten insbesondere Risikogruppen wie Raucher oder Übergewichtige (BMI > 25 kg/m²) von einem höheren Gemüsekonsum (Liu S et al., 2000). Die größten protektiven Effekte werden vermutlich durch den Verzehr von grünem Blattgemüse sowie Vitamin C-reichen Obst- und Gemüsesorten erzielt. Berechnungen zufolge lässt sich das koronare Risiko mit jeder Portion Obst oder Gemüse um 4% senken (Joshi KJ et al., 2001). Auch neuere Ergebnisse der Seven Countries Study verweisen auf eine inverse Beziehung der Aufnahme pflanzlicher Nahrungsmittel mit der KHK-Mortalität, während der Verzehr von tierischen Produkten positiv assoziiert ist (Menotti A et al., 1999).

Ein höherer Verzehr von Obst, Gemüse und Salat beeinflusst verschiedene Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie und Übergewicht günstig (Williams DE et al., 1999; Ford ES et al., 2001; Jenkins DJA et al., 1997; Appel LJ et al., 1997; Snowden DA, 1988; Svetkey LP et al., 1999). Ergebnissen des DASH-Trial zufolge wurden beispielsweise die stärksten Blutdruck-senkenden Effekte durch eine Kombinationsdiät erzielt, die reich an Obst und Gemüse, arm an Molkereifett sowie vermindert im Gehalt an Fett und an gesättigten Fettsäuren war (Abb.100) (Appel LJ et al., 1997).

Abb.100
Effekt unterschiedlicher
Kostformen auf den
systolischen und
diastolischen Blutdruck
bei Normotonikern.
(Appel LJ et al., 1997)



In der Kontrollgruppe der CORA-Studie liegt die mittlere Zufuhr an Obst und Gemüse höher als in der Fallgruppe, die Prävalenz von **Hypertonus**, **Fettstoffwechselstörungen** und **Diabetes mellitus** dagegen niedriger. Der Einfluss einer überwiegend pflanzlichen Kost lässt sich einerseits durch die verminderte Aufnahme an tierischen Nahrungsmitteln erklären, andererseits durch verschiedene Inhaltsstoffe von Obst und Gemüse und deren direkte und indirekte, durch klassische Risikofaktoren vermittelte Effekte auf die koronare Herzkrankheit. Ein vermehrter Konsum von Obst und Gemüse geht in der Regel mit einer niedrigeren Energieaufnahme aufgrund einer geringeren Zufuhr an Fett und einer höheren Aufnahme an Ballaststoffen einher. Der Anteil an gesättigten Fettsäuren und Natrium ist vergleichsweise gering, die Aufnahme an Kalium, sekundären Pflanzenstoffen und Antioxidantien höher.

Hyperhomocysteinämie gilt als unabhängiger Risikofaktor für Herzinfarkt und Schlaganfall (Boushey CJ et al., 1995; Stehouwer CDA et al., 1998; Brönstrup A et al., 1996; Nygard O et al., 1995; Nygard O et al., 1997). Verschiedene kontrollierte, aber auch epidemiologische Studien haben gezeigt, dass sich die Homocysteinkonzentration im Plasma umgekehrt proportional zum Folsäuregehalt im Blut verhält. Eine höhere Folsäureaufnahme mit der Nahrung oder als Supplement senkt den Homocysteinspiegel (Jacques PF et al., 1999; Rimm EB et al., 1998; Voutilainen S et al., 2001). In der CORA-Studie unterscheidet jedoch die durchschnittliche Zufuhr an **Folsäure** mit der Nahrung Fälle und Kontrollen nicht. Ergebnisse der Nurses' Health Study und anderer Untersuchungen verweisen dagegen auf eine inverse

Beziehung zwischen Folsäureaufnahme und koronarer Herzkrankheit (Rimm EB et al., 1998; Voutilainen S et al., 2001). Bei der Berechnung der mittleren Folateaufnahme mit der Nahrung wurden die Vitaminsupplementierungen in der vorliegenden Auswertung zunächst nicht berücksichtigt. Fehlende Unterschiede könnten sich dadurch erklären. Möglicherweise ist das Erhebungsinstrumentarium der EPIC-Studie aber auch nicht ausreichend sensitiv, die Folateaufnahme zu erfassen. Mit zunehmendem Alter sind wiederholt niedrigere Folsäurespiegel und höhere Homocysteinkonzentrationen gemessen worden. Auch in der CORA-Studie liegen die mittleren Folsäurekonzentrationen im Plasma bei den Kontrollen über 59 Jahre höher als bei den Fällen.

Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen finden sich auch hinsichtlich der Aufnahme an **Antioxidantien**. In der Fallgruppe ist die durchschnittliche Zufuhr an den fettlöslichen **Vitaminen A** und **E** höher, die Aufnahme an **Vitamin C** dagegen niedriger als in der Kontrollgruppe. Die Unterschiede lassen sich im wesentlichen durch die Bevorzugung anderer Lebensmittelgruppen erklären. Hauptlieferant für Vitamin A sind Nahrungsmittel tierischer Herkunft, während die Vitamin E-Zufuhr insbesondere durch Fett bzw. Lebensmittel mit hohem Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren erfolgt. Zu den Ergebnissen passend verzehren Frauen der Fallgruppe deutlich mehr Fleisch und Wurstwaren und haben darüber hinaus auch eine höhere Aufnahme an mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Wesentliche Quellen für Vitamin C sind Obst und Gemüse, die häufiger von Frauen der Kontrollgruppe gegessen werden.

Die protektive Wirkung von **Antioxidantien** hinsichtlich der koronaren Herzkrankheit konnte bisher in Studien nur unzureichend geklärt werden (Catapano AL et al., 1999). Deskriptive und epidemiologische Studien verweisen auf eine inverse Korrelation zwischen den Serumkonzentrationen der Vitamine A, C, E sowie β -Carotin einerseits und der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität andererseits (Gey KF et al., 1991; Gey KF et al., 1993; Riemersma RA et al., 1991; Nyssönen K et al., 1997). Hochdosierte Supplementierungen mit Vitamin E, Vitamin C und β -Carotin zeigten in Beobachtungs- und Interventionsstudien jedoch nur vereinzelt Effekte, mehrheitlich jedoch keine (GISSI-Prevenzione Investigators, 1999; Yusuf S et al., 2000; Stephens NG et al., 1996; Rapola JM et al., 1997; Rimm EB et al., 1993; Marchioli R, 1999; Tardif JC et al., 1997; Hennekens CH et al., 1996; Omenn G et al., 1996, Stampfer MJ et al., 1993). Als Ursache dafür ist angeführt worden, dass es bei der Aufnahme von einzelnen Antioxidantien im Verbund einer gesunden Ernährung zu Interaktionen mit anderen Vitaminen oder protektiven Inhaltsstoffen wie beispielsweise **sekundären Pflanzenstoffen** kommen kann. Diese möglichen Wechselwirkungen und Synergien sind mit isolierten Gaben einzelner Vitamine nicht zu erzielen.

In der CORA-Studie verzehren die Frauen der Kontrollgruppe nicht nur insgesamt mehr Obst und Gemüse, sondern im Durchschnitt auch eine größere Vielfalt an **Obst- und Gemüsesorten**. Dementsprechend lassen sich bei Aufnahme antioxidantienhaltiger Nahrungsmittel durchaus dosisabhängige schützende Effekte hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse beobachten (Enstrom JE et al., 1992; Kushi LH et al., 1996; Klipstein-Grobusch K et al., 1999; Bellizzi MC et al., 1994; Knekt P et al., 1994; Pandey DK et al., 1995; Bolton-Smith C et al., 1992; Yochum LA et al., 2000; Manson JE et al., 1991). In der Nurses' Health Study ergab sich in Abhängigkeit von der Vitamin E-Zufuhr mit der Nahrung eine inverse Beziehung zur Koronarmortalität, während Supplementierungen keine Effekte zeigten. Für die Aufnahme an Vitamin A und C mit der Nahrung fand sich in dieser Studie nach Adjustierung für andere Faktoren keine Assoziation (Kushi LH et al., 1996).

Denkbar ist auch, dass die ausreichende Zufuhr an Antioxidantien vor allem in der Prävention, also vor der klinischen Manifestation der Erkrankung eine größere Rolle spielt. Diskutiert werden Effekte einzelner Vitamine auf die **endotheliale Dysfunktion**, die **LDL-Oxidation**, die Entwicklung der **Fatty streaks**, aber auch auf die **Plaque-Stabilität** (Diaz MN et al., 1997; Knekt P et al., 1994; Crawford RS et al., 1998). Einfach sind die Zusammenhänge und daraus herleitbare Therapieoptionen sicherlich nicht, da in der Heart Protection Study, die Probanden der Primär- und Sekundärprävention einschloss, auch mit einem 'Vitamincocktail' aus den Vitaminen E und C sowie β -Carotin kein Effekt nachweisbar war (Heart Protection Study

Collaborative Group, 1999; Scientific Sessions, American Heart Association, 2001). Daher scheint für die Praxis eine pflanzliche Ernährung mit der Gesamtheit aller möglichen Wirkstoffe am erfolgversprechendsten.

Wesentliche Bestandteile einer überwiegend pflanzlichen Kost sind **Ballaststoffe**. In der CORA-Studie trennt die mittlere Ballaststoffaufnahme Fälle und Kontrollen nicht. Auch bei Berücksichtigung von Ballaststoffen aus verschiedenen Cerealienprodukten ergeben sich keine anderen Erkenntnisse. Verschiedene Studien konnten hingegen zeigen, dass eine reichliche Ballaststoffzufuhr, insbesondere ein steigender Verzehr von Vollkorngetreide und Vollkornbrot mit einem niedrigeren Risiko für koronare Herzkrankheit und Diabetes mellitus Typ-2 assoziiert ist (Jacobs DR et al., 1998; Rimm EB, Ascherio A et al., 1996; Wolk A et al., 1999; Meyer KA et al., 2000; Bolton-Smith C et al., 1992; Liu S et al., 1999; Pietinen P et al., 1996; Hu FB, Manson JE et al., 2001).

Verschiedene Mechanismen werden im Zusammenhang mit der protektiven Wirkung einer ballaststoffreichen Ernährung diskutiert (Pereira MA et al., 2000). **Lösliche Ballaststoffe** scheinen das LDL-Cholesterin und damit den Gesamtcholesterinspiegel zu senken (Brown L et al., 1999; Pereira MA et al., 2000). Weitere Effekte beziehen sich auf eine Verbesserung des Glucose- und Insulinmetabolismus und damit das Diabetesrisiko (Salmerón J et al., 1997; Pereira MA et al., 2000; Fukagawa NK et al., 1990). Aufgrund der stärker sättigenden Wirkung und der niedrigeren Energiedichte einer ballaststoffreichen Kost wird auch das Körpergewicht günstig beeinflusst. Die durchschnittliche Aufnahme an Ballaststoffen liegt in der CORA-Studie nicht sehr hoch, so dass ausreichende schützende Effekte möglicherweise nicht zum Tragen kommen und ein Vergleich der Mittelwerte wenig aussagekräftig erscheint.

Die durchschnittliche Zufuhr aller **Kohlenhydrate** zusammen liegt in der Fallgruppe höher, während die Aufnahme an **Mono- und Disacchariden** Frauen der Fall- und Kontrollgruppe nicht unterscheidet. Auch in anderen Untersuchungen fand sich kein Zusammenhang zwischen dem **Zuckerkonsum** einerseits und einem erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheit oder Übergewicht andererseits (Bolton-Smith C et al., 1994; Hill JO et al., 1995). Neuere Untersuchungen verweisen auf eine positive Assoziation zwischen dem **glykämischen Index** und dem Risiko für Diabetes (Salmerón J, Ascherio A et al., 1997; Hu FB et al., 2001; Salmerón J, Manson JE et al., 1997, Liu S et al., 2000; Smith U, 1994). Dieser Aspekt wurde bei der vorliegenden Auswertung nicht berücksichtigt.

Die durchschnittliche **Energiezufuhr** ist bei den Fällen deutlich höher als bei den Kontrollen. Die Ursache dafür liegt in einer vermehrten Aufnahme aller drei Makronährstoffe. Betrachtet man die prozentuale Verteilung der Makronährstoffe an der Energiezufuhr, so trägt insbesondere die Fettaufnahme zur höheren Kalorienaufnahme der Fälle bei. Bei den Kontrollen ist dagegen der Anteil der Kohlenhydrate an der Gesamtenergiezufuhr höher. Eine positive Energiebilanz fördert die **Gewichtszunahme**, insbesondere, wenn sie wie bei den Frauen der Fallgruppe mit geringer körperlicher Aktivität einhergeht. Umgekehrt führt eine Verringerung der Energiezufuhr durch Reduktion der Fett- oder der Kohlenhydrataufnahme zum Gewichtsverlust und zur Verbesserung des Lipidprofils (Noakes M et al., 2000).

Immer wieder wird diskutiert, ob der Genuss von Kaffee das koronare Risiko erhöht. Der mittlere Konsum an koffeinhaltigem **Kaffee** liegt bei etwa zwei Tassen pro Tag und unterscheidet die Frauen der Fall- und Kontrollgruppe nicht. Die Beobachtungen der CORA-Studie werden durch die Ergebnisse anderer prospektiver Studien gestützt (Willett WC et al., 1996; Kleemola P et al., 2000). In der Nurses' Health Study war das koronare Risiko selbst bei Frauen, die täglich mehr als sechs Tassen Kaffee tranken, nicht höher als bei Nicht-Kaffeetrinkerinnen (Willett WC et al., 1996). Eine Meta-Analyse aus zehn Kohortenstudien zeigte dagegen, dass durch den Konsum von mehr als fünf Tassen Kaffee täglich, das Herzinfarktrisiko deutlich erhöht ist (Greenland S, 1993). Für die unterschiedlichen Befunde bieten sich zwei Erklärungen an. Einerseits korreliert ein höherer Kaffeekonsum mit höherem Zigarettenkonsum, was nach Meinung der Autoren die Ergebnisse einzelner Studien beeinflusst haben könnte (Willett WC et al., 1996; Kleemola P et al., 2000). Andererseits wird der Kaffee in manchen der untersuchten Länder wie Griechenland oder Norwegen nicht gefiltert, sondern aufgekocht. Dadurch behält das Getränk eine lipidlösliche Fraktion (Diterpene), die den Cholesterinspiegel erhöhen können (Thelle DS, 1995; Weusten van der Wouw MPME, 1994; Stensvold I et al., 1996). Die Teilnehmer der CORA-Studie und der Nurses' Health Study konsumieren jedoch fast ausschliesslich Filterkaffee.

Neuere Ergebnisse der Hordaland Homocystein Study und zweier Interventionsstudien verweisen auf ein weiteres Bindeglied zwischen regelmäßigem Kaffeegenuss und ischämischer Herzkrankheit. Ihren Ergebnissen zufolge ist der Konsum von Kaffee mit höheren Homocystein-Plasmaspiegeln assoziiert (Boushey CJ et al., 1995; Nygard O et al., 1997; Nygard O, Refsum H et al., 1997; Grubben MJ et al., 2000; Christensen B et al., 2001). Diese Beziehung konnte sowohl für gefilterten, ungefilterten, als auch Instant-Kaffee gezeigt werden.

Ein weiterer Faktor, der Fälle und Kontrollen im Verzehrverhalten unterscheidet, ist die Aufnahme an Alkohol. In der CORA-Studie trinken die Frauen der Kontrollgruppe mehr **Alkohol** als die Fälle. Das gilt für verschiedene alkoholische Getränke wie **Wein**, aber auch **Sekt**. Insgesamt ist der mittlere Konsum mit 7 Gramm pro Tag allerdings sehr moderat. Die Beziehung zwischen Alkoholkonsum und koronarem Risiko wurde in einer Vielzahl von Studien analysiert. Ein moderater Alkoholkonsum war im Gegensatz zur Alkoholabstinenz in den meisten Untersuchungen mit einem niedrigeren Risiko für koronare Herzkrankheit assoziiert (Rimm EB, Klatzky AL et al., 1996; Hein HO et al., 1996; Fuchs CS et al., 1995; McElduff P et al., 1997; Holman CD et al., 1996; Camargo CA Jr et al., 1997; Camargo CA Jr, Stampfer MJ et al., 1997; Razay G et al., 1992). Ergebnissen der Nurses' Health Study zufolge zeigten sich die Effekte vor allem bei Frauen mit höherem Ausgangsrisiko für koronare Herzkrankheit (Fuchs CS et al., 1995). Wirksam ist vor allem der Alkohol an sich und weniger die Art des alkoholischen Getränkes (Rimm EB et al., 1996; Gaziano JM et al., 1999; Lachtermann E et al., 1999; Rimm EB, 2000).

Beobachtungen, die dem Konsum von Rotwein eine besondere protektive Bedeutung zuschreiben, berücksichtigen häufig nicht weitere Einflussfaktoren, die Weintrinker charakterisieren. So besitzen **Weintrinker** in den USA und anderen Ländern einen höheren sozialen Status und führen einen gesünderen Lebensstil (Rimm EB, Klatzky AL et al., 1996; Klatzky AL, 2001; Mortensen EL et al., 2001). In Übereinstimmung damit trinken die Kontrollen der CORA-Studie durchschnittlich nicht nur mehr Alkohol – überwiegend in Form von Wein - sondern ernähren sich gesünder, treiben häufiger Sport, rauchen weniger und haben einen höheren **sozialen Status**.

Verschiedene Mechanismen werden für die kardioprotektiven Wirkungen eines moderaten Alkoholkonsums verantwortlich gemacht. Messbar sind in erster Linie vermehrte HDL-Konzentrationen (HDL₂ und HDL₃) (Gaziano JM et al., 1999; Hein HO et al., 1996; Clevidence BA et al., 1995; Razay G et al., 1992). Dieser Zusammenhang erscheint wesentlich, da das HDL-Cholesterin gerade für Frauen eine entscheidendere Rolle zu spielen scheint. Geringe Effekte auf den Plasmaspiegel von Lipoprotein(a) konnten gezeigt werden (Paassilta M et al., 1998). Einige Studien verweisen auch auf ein Absinken der Insulinspiegel unter moderatem Alkoholkonsum und ein reduziertes koronares Morbiditäts- und Mortalitäts-Risiko für Diabetiker (Hu FB, Stampfer MJ et al., 2001; Razay G et al., 1992; Solomon CG et al., 2000; Valmadrid CT et al., 1999; Facchini F et al., 1994; Rimm EB, 2000; Perry IJ et al., 1995). Ursache hierfür sind vermutlich positive Effekte auf die Insulinsekretion und Insulinsensitivität. Die unkritische Auslobung der positiven Wirkungen des Alkohols birgt sicherlich die Gefahr, als Freibrief für

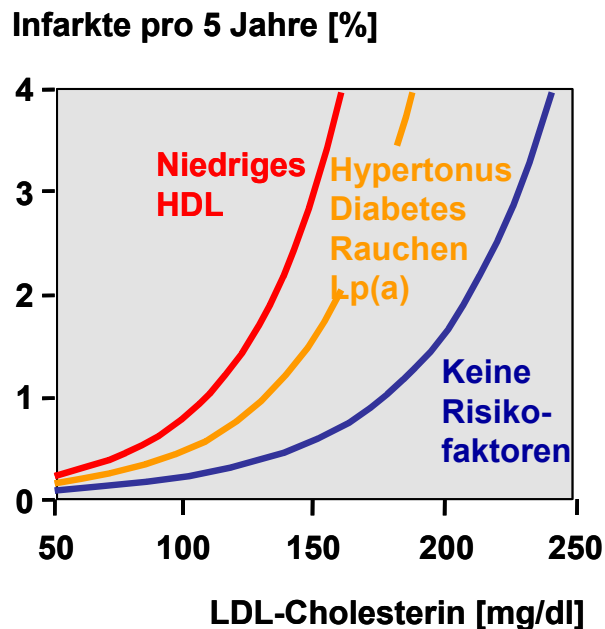
höhere Mengen missverstanden zu werden. Ohnehin stehen in unserer Gesellschaft die kanzerogenen und toxischen Wirkungen des Alkohols leider im Vordergrund.

Zusammenfassung Ernährungsfaktoren: Das Ernährungsmuster der Fälle unterscheidet sich durch eine höhere Aufnahme an Fleisch, Wurstwaren, Saucen, Desserts und Streichfetten von den Essgewohnheiten der Kontrollen. Umgekehrt steht die Aufnahme an Obst und Gemüse in der Kontrollgruppe im Vordergrund. Die Frauen der Kontrollgruppe charakterisiert außerdem ein moderater Konsum alkoholischer Getränke und eine höhere Aufnahme an Olivenöl. Die Bevorzugung der genannten Lebensmittelgruppen spiegelt sich bei den Frauen der Fallgruppe - im Vergleich zu den Kontrollen - vor allem in einer höheren Aufnahme an Energie, Gesamtfett, tierischem Protein, gesättigten Fettsäuren aber auch einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren sowie Nahrungscholesterin, Vitamin A und E wider. Die mittlere Zufuhr an Vitamin C und Alkohol liegt dagegen niedriger als bei den Kontrollen. Die Differenzen im Verzehrverhalten der Fälle und Kontrollen erklären zumindest teilweise die unterschiedliche Prävalenz der koronaren Risikofaktoren.

5.8 Zentrale Adipositas

Dyslipidämie, Diabetes mellitus bzw. Insulinresistenz, Hypertonus und Rauchen zählen zu den klinisch erfassbaren, zentralen Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit. Jede zehnte Kontrolle ist frei von den genannten Faktoren, hingegen kein einziger Fall. Die Prävalenz der Risikofaktoren ist in der Studienpopulation insgesamt hoch, das gilt aber in ganz besonderem Maße für die Frauen der Fallgruppe. Weit mehr als die Hälfte der Fälle sind von drei oder mehr der genannten Risikofaktoren betroffen, hingegen nur jede fünfte Kontrolle. Daten der GRIPS-Studie belegen sehr eindrucksvoll, dass das koronare Risiko durch die Kombination von Risikofaktoren sprunghaft ansteigt (Abb.101)(Cremer P et al., 1997).

Abb.101
Herzinfarktisiko bei
Probanden ohne
vorausgegangene koronare
Herzkrankheit in Abhängigkeit
von verschiedenen
Risikofaktoren
(Cremer P et al., 1997)



Ein Großteil der Probanden mit Dyslipidämie oder Diabetes mellitus ist zusätzlich von einem oder sogar mehreren Risikofaktoren betroffen. Auch den überwiegenden Anteil der Raucher, vor allem der rauchenden Fälle charakterisieren weitere Risikofaktoren wie Dyslipidämie, Hypertonus, Diabetes mellitus bzw. Insulinresistenz oder erhöhtes Lipoprotein(a). Dieser Zusammenhang macht klar, dass zwar Rauchen per se ein Risikofaktor für koronare Herzkrankheit ist, die große Gefährdung aber auch ganz entscheidend auf das Vorliegen weiterer Risikofaktoren zurückzuführen ist.

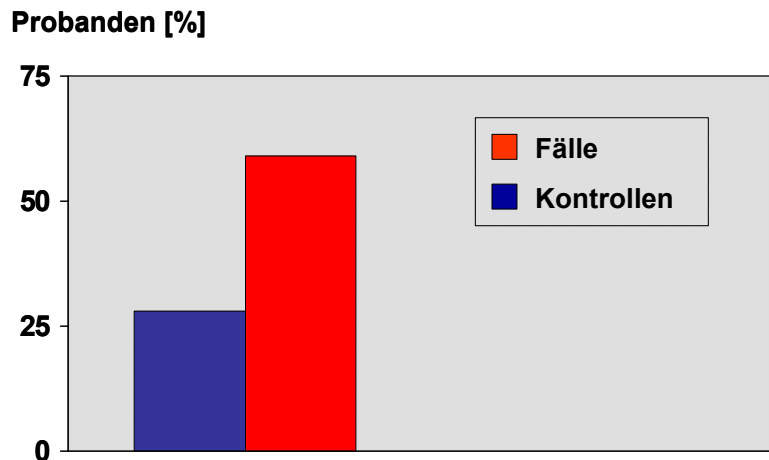
Frauen der Fallgruppe ernähren sich im Durchschnitt schlechter als die Kontrollen. Das zeigt nicht nur der Vergleich zwischen Fällen und Kontrollen insgesamt, sondern auch eine Subgruppenanalyse von Risikogruppen wie Rauchern, körperlich Inaktiven, Probanden mit geringerem Bildungsniveau, Diabetes, Hypertonus oder Dyslipidämie. Anders ausgedrückt:

Selbst Kontrollen, die beispielsweise keinen Sport treiben, rauchen oder von Fettstoffwechselstörungen betroffen sind, verzehren im Vergleich zu den Fällen in der Regel weniger Fleisch und Wurstwaren und mehr Obst und Gemüse. Das mag einer der Gründe dafür sein, warum auch beim Vorliegen von Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit die Frauen der Kontrollgruppe noch frei von klinischen Symptomen sind.

Das gemeinsame Auftreten von Fettsucht, insbesondere der zentralen Adipositas, Dyslipidämie, Diabetes Typ 2, Hypertonus und Gicht wird auch als metabolisches Syndrom bezeichnet und geht mit einer dreifach erhöhten Inzidenz der koronaren Herzkrankheit einher (Hanefeld M et al., 1998; Isomaa B et al., 2001). Als wesentliche Störung des metabolischen Syndroms wird die Insulinresistenz angesehen. Eine Vorstellung zur Pathophysiologie besagt, dass es aufgrund der **androiden Fettdepots** zur erhöhten Lipolyseaktivität und einem erhöhten Umsatz freier Fettsäuren im direkten Abflussgebiet der vena portae zur Leber kommt. Der höhere Spiegel an freien Fettsäuren verringert die Insulinsensitivität und stört die Glucoseaufnahme in die Muskelzellen. Die daraus resultierende Insulinresistenz induziert die Facetten der beschriebenen Störungen.

Berechnungen zur Häufigkeitsverteilung des **metabolischen Syndroms** basieren in erster Linie auf der Prävalenz der Leiterkrankungen Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie und Dyslipidämie. Angaben von Janka zufolge lässt sich bei etwa 20 bis 30% der deutschen Bevölkerung im mittleren und höheren Alter ein metabolisches Syndrom nachweisen (Janka HU, 1992). Daten des Third National Health and Nutrition Examination Surveys sind etwa 22% der Amerikaner im Alter von 20 bis 70 Jahren betroffen (Ford ES et al., 2002). Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Lebensalter an. In Anlehnung an eine Definition der WHO unter Berücksichtigung internationaler Guidelines wurde die Prävalenz des metabolischen Syndroms in der CORA-Studie überprüft (Alberti KGMM et al., 1998). Die Kriterien des metabolischen Syndroms galten als erfüllt, wenn Studienteilnehmer mit zugrunde liegendem Diabetes mellitus oder Insulinresistenz von mindestens zwei weiteren Risikofaktoren betroffen waren. Hierzu zählten ein Body-Mass-Index $> 30 \text{ kg/m}^2$ bzw. ein Taillen-Hüft-Quotient $> 0,85$, ein Hypertonus und eine Dyslipidämie. Gemäß dieser Definition sind 59% der Fälle aber nur 28% der Kontrollen vom metabolischen Syndrom betroffen (Abb.102). Damit scheint dem metabolischen Syndrom eine Schlüsselfunktion in der Entwicklung der koronaren Herzkrankheit bei Frauen zuzukommen.

Abb.102
Häufigkeit des metabolischen
Syndroms bei Frauen in der
Fall- und Kontrollgruppe.



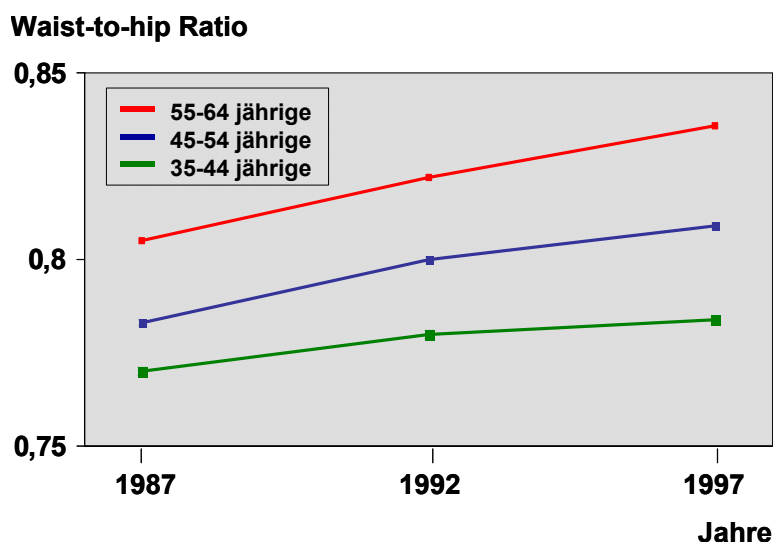
In der CORA-Studie und anderen Untersuchungen zeigte sich die Waist-to-hip Ratio als einfaches Maß zur Bestimmung der **zentralen Adipositas** (Hauner H et al., 1988). Verschiedene Arbeiten konnten zeigen, dass der Taillen-Hüft-Quotient bzw. die zentrale Adipositas positiv mit koronarangiographischen Befunden und der Progression der Arteriosklerose assoziiert ist und in enger Beziehung zur Morbidität und Mortalität von Herz-Kreislauf-Erkrankungen steht (Lakka TA et al., 2001; Hartz A et al., 1990; Hanefeld M, et al., 1996). Bei 2/3 der Fälle, aber nur jeder vierten Kontrolle konnte ein erhöhter Taillen-Hüft-Quotient diagnostiziert werden. Die WHR erweist sich auch als valider Marker für Hypertonus, Hypertriglyzeridämie, Dyslipidämie oder Diabetes mellitus und damit des metabolischen Syndroms (Carey VJ et al., 1997; Ohlson LO et al., 1985; Folsom AR et al., 1990; Kaye SA et al., 1991; McKeigue PM et al., 1991; Seidell JC et al., 1991; Han TS, Feskens EJ et al., 1998). Mit steigendem Taillen-Hüft-Quotienten sinkt das HDL-Cholesterin ab. Gerade hohen HDL-Werten scheint nach den Daten der CORA-Studie eine besonders protektive Wirkung bei Frauen zuzukommen. Plasmaspiegel unter 50 mg/dl finden sich bei mehr als der Hälfte der Fälle, aber nur einem Fünftel der Kontrollen. Damit trennt das HDL-Cholesterin Fälle und Kontrollen ähnlich stark wie der Taillen-Hüft-Quotient oder die Prävalenz des metabolischen Syndroms. Das ist verständlich, da alle drei Parameter miteinander assoziiert sind.

Ergebnisse der Iowa Women's Health Study zufolge geht jeder Anstieg der Waist-to-hip Ratio um 0,15 bei Frauen im mittleren und höheren Alter mit einem um 60% höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einher (Folsom AR et al., 1993). Anders als der BMI ist die Waist-to-hip Ratio positiv und kontinuierlich mit der Gesamtmortalität assoziiert. Wie sehr sich BMI und Waist-to-hip Ratio in ihrer Aussagekraft unterscheiden, illustriert die Tatsache, dass sich das höchste Mortalitätsrisiko für Frauen in der Gruppe derjenigen Studienteilnehmer mit dem niedrigsten BMI, aber dem höchsten Taillen-Hüft-Quotient fand (Folsom AR et al., 1993).

Einer der Gründe, warum die Waist-to-hip Ratio einen besseren Marker als der BMI darstellt liegt möglicherweise in dem engeren Bezug zur genetischen und metabolischen Gefährdung der Adipositas (Bouchard C et al., 1990; Bouchard C et al., 1997).

Zahlreiche Publikationen haben sich mit der Zunahme des Übergewichts und dem Einfluss von Lebensstilfaktoren beschäftigt, nur wenige Arbeiten untersuchten dagegen **Trends in der Entwicklung der Waist-to-hip Ratio** und möglichen Einflussgrößen. Ein Anstieg des Taillen-Hüft-Quotienten mit dem Alter konnte in mehreren Studien gezeigt werden (Hodge AM et al., 1996; Marti B et al., 1991; Molarius A et al., 1999). Diskutiert wird, inwieweit der altersbedingte Anstieg der Waist-to-hip Ratio bei Frauen durch die Menopause und die nachlassende Östrogenproduktion mit Effekten auf die Regulation der viszeralen Fettmasse ausgelöst wird (Björntorp P, 1993; Lindberg UB et al., 1990). Unabhängig von den altersbezogenen Effekten konnten Daten finnischer und schwedischer Querschnittsstudien zeigen, dass der mittlere Taillen-Hüft-Quotient bei Frauen auch innerhalb der verschiedenen Altersgruppen im Verlauf von 10 bzw. 12 Jahren angestiegen ist, während keine Veränderung im BMI beobachtet wurde (Abb.103) (Lathi-Koski M et al., 2000; Lissner L et al., 1998). Die Autoren schlussfolgern, dass die beobachteten Trends bei Frauen in der Postmenopause möglicherweise noch drastischer ausfallen würden, wenn der zeitgleiche Anstieg der Hormonersatztherapie herausgerechnet würde (Lathi-Koski M et al., 2000). Unabhängig von genetischen Determinanten und dem altersbedingten Anstieg des Taillen-Hüft-Quotienten scheinen also noch andere Faktoren das Fettverteilungsmuster zu beeinflussen (Rose KM et al., 1998). So liegt die mittlere Waist-to-hip Ratio bei den Kontrollen der CORA-Studie in allen Altersgruppen, also auch in der Postmenopause unterhalb von 0,85, in der Fallgruppe dagegen immer oberhalb des Grenzwertes.

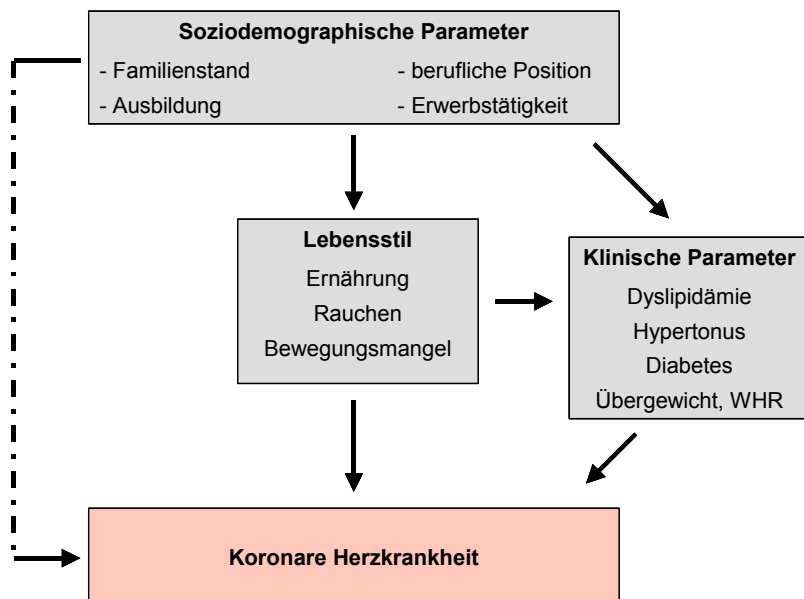
Abb.103
Entwicklung der mittleren WHR bei 7.833 Frauen verschiedener Altersgruppen im Verlauf von 10 Jahren. (Lathi-Koski M et al., 2000)



Der Effekt von Lebensstilfaktoren auf die Fettverteilung wird in den wenigen vorliegenden Publikationen eher als gering eingestuft. Einige Arbeiten konnten zeigen, dass die WHR invers mit der **körperlichen Aktivität** assoziiert ist (Lathi-Koski M et al., 2000; Kaye SA et al., 1990; Seidell JC et al., 1991; Han TS, Bijnen FC et al., 1998; Duncan BB et al., 1995). In der CORA-Studie treiben die Frauen der Kontrollgruppe mehr Sport als die Fälle und haben einen niedrigeren Taillen-Hüft-Quotienten. Untersuchung von Han et al. und Kaye et al. zeigen für Frauen eine positive Assoziation zwischen der Waist-to-hip Ratio und der **Anzahl von Geburten** (Han TS, Bijnen FC et al., 1998; Kaye SA et al., 1990). Verschiedene Untersuchungen verweisen darüber hinaus auf eine positive Beziehung zwischen **Rauchen** und Taillen-Hüft-Quotient (Lathi-Koski M et al., 2000; Duncan BB et al., 1995; Han TS, Bijnen FC et al., 1998; Shimokata H et al., 1998; Barrett Connor E et al., 1989; Laws A et al., 1990). Auch in der CORA-Studie ist der Anteil der Raucher und die mittlere Waist-to-hip Ratio in der Fallgruppe deutlich höher als bei den Kontrollen.

Der Einfluss des **soziodemographischen Status** auf den Taillen-Hüft-Umfang wurde von mehreren Arbeitsgruppen insbesondere bei Frauen untersucht. Ein niedriger **Bildungsgrad** oder **Erwerbslosigkeit** waren mit einer höheren Waist-to-hip Ratio assoziiert (Kaye SA et al., Han TS et al., 1998; Lathi-Koski M et al., 2000; Seidell JC et al., 1991). Auch die Fälle der CORA-Studie unterscheiden sich von den Kontrollen durch einen höheren Taillen-Hüft-Umfang einerseits und einen niedrigeren sozioökonomischen Status andererseits. Die möglichen Effekte sozialer Merkmale sind allerdings sehr vielschichtig (Abb.104).

Abb.104
Möglicher Einfluss von soziodemographischen Merkmalen auf Lebensstilfaktoren, biochemische Marker, Blutdruck und koronare Herzkrankheit.



Das familiäre Umfeld und die Schichtzugehörigkeit können bestimmte Ernährungs- und Lebensstilgewohnheiten prägen und damit auch verhaltensbedingte klassische Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit, die möglicherweise eigenständige Effekte auf die Waist-to-hip Ratio haben. Beispielsweise ist ein niedriger soziodemographischer Status - insbesondere ein geringes **Bildungsniveau** - mit einer ungesünderen Lebensmittelauswahl, Bewegungsmangel, vermehrtem Übergewicht, einer stärkeren Gewichtszunahme im Erwachsenenalter und einer höheren Prävalenz des Rauchens assoziiert (Kußmaul B et al., 1995; Erkkilä AT et al., 1999; Härtel U et al., 1988; Härtel U et al., 1986; Suadicani P et al., 1997; Seidell JC et al., 1995; Kilander L et al., 2001; Martikainen PT, 1999; Merkus MP et al., 1995; Wingh RR et al., 1991). Allerdings werden auch direkte Effekte psychosozialer und stressbedingter Faktoren auf klinische Parameter und die Erkrankung diskutiert (Laws A et al., 1990; Barrett-Connor E et al., 1997; Lathi-Koski M et al., 2000). Auch in der CORA-Studie wurde „**vermehrter Stress**“ von den Fällen als wesentliche Ursache für die eigene Erkrankung genannt.

Erstaunlich ist es, dass Untersuchungen zum Einfluss der Ernährung auf den Taillen-Hüft-Quotienten bis heute nur sehr vereinzelt vorliegen. Eine Arbeit von Trichopoulou et al. konnte zeigen, dass eine höhere **Energiezufuhr** bei Frauen zwar positiv mit dem Taillen-Hüft-Quotienten assoziiert ist, der Effekt sich aber nach Adjustierung durch den Body-Mass-Index deutlich abschwächt (Trichopoulou A et al., 2001).

Einigen, aber nicht allen Publikationen zufolge korreliert der **Alkoholkonsum** positiv mit der Waist-to-hip Ratio (Lathi-Koski M et al., 2000; Laws A et al., 1990; Han TS, Bijnen FC et al., 1998). Teilweise konnte die Beziehung aber nur für einen hohen Alkoholkonsum gezeigt werden. Somit lassen sich die Erkenntnisse kaum auf den sehr moderaten Alkoholkonsum in der CORA-Studie übertragen.

In der CORA-Studie korrelierte die Aufnahme an **Fleisch/Wurstwaren** positiv mit der Waist-to-hip Ratio, der Verzehr von **Obst/Gemüse** dagegen signifikant negativ (Abb.105). Die CORA-Studie ist damit eine der ersten Untersuchungen, die diesen für die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen der Frau klinisch wichtigen Zusammenhang zeigt.

Aufnahme in g/Tag

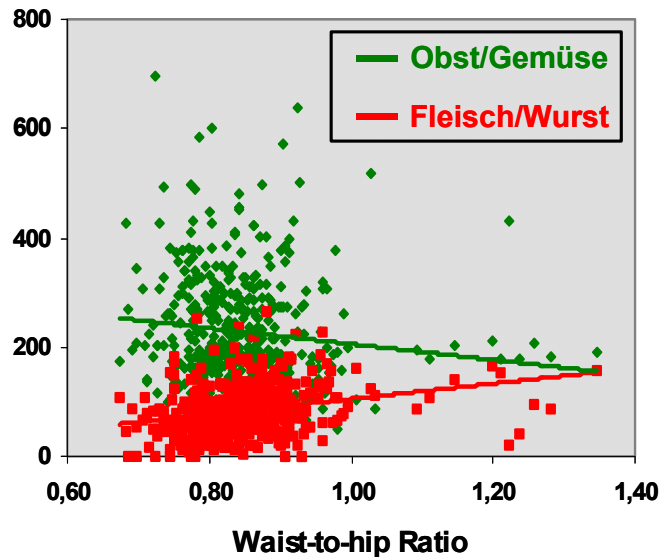


Abb.105
Beziehung zwischen dem Konsum verschiedener Lebensmittelgruppen und dem Taillen-Hüft-Quotient bei Teilnehmern der CORA-Studie.

5.9 Methodische Probleme

Die Pathogenese der Arteriosklerose ist ein multifaktorieller Prozess, in dem zahlreiche Faktoren eine kausale Rolle spielen. Positive Korrelationen im **Fall-Kontroll-Design** erlauben allein noch keine Ableitung einer Ursachen-Wirkungs-Beziehung. Umgekehrt dürfen fehlende signifikante Assoziation eines einzelnen involvierten Faktors in der CORA-Studie nicht ohne weiteres als fehlender Zusammenhang interpretiert werden, zumal die Vergleiche zwischen Fall- und Kontrollgruppe aufgrund der Datenfülle zunächst im Wesentlichen über die **Mittelwerte** durchgeführt wurden. Darüber hinaus sind Aussagen zu Ernährungsfaktoren vergleichsweise schwierig, weil potentielle **Interaktionen** nicht immer hinreichend bekannt sind und individuelle Reaktionen aufgrund der **genetisch bedingten Variabilität** die Aussagen zusätzlich erschweren (Ordovas JM et al., 1999).

Berücksichtigt werden muss auch, dass im Rahmen der CORA-Studie zwar eine Abfrage der Ernährungs- und Lebensstilgewohnheiten des letzten Jahres erfolgt, für die Entstehung der koronaren Herzkrankheit als chronische Erkrankung aber auch 10 bis 20 Jahre zurückliegende Verhaltensmuster interessieren. Beispielsweise liegt der mittlere BMI bei den jüngeren Studienteilnehmern in der Fallgruppe deutlich höher als bei den Kontrollen, die mittlere körperliche Aktivität dagegen signifikant niedriger. Mit zunehmendem Alter gleichen sich die Unterschiede dann an. Diese Beobachtung gilt auch für einzelne Ernährungsparameter. Daraus könnte abgeleitet werden, dass die Frauen der Kontrollgruppe von ihrem in der Regel

gesünderen Lebensstil in jüngeren und mittleren Jahren profitieren, so dass die Progression der Arteriosklerose zeitverzögert einsetzt.

In der CORA-Studie kann von einer vollständigen Erfassung aller in Frage kommenden Fälle ausgegangen werden, da die Rekrutierung kontinuierlich, täglich über den Zeitraum von 2 1/2 Jahren durchgeführt wurde. Die Diagnose koronare Herzkrankheit wurde bei allen eingeschlossenen Patienten durch einen positiven koronarangiographischen Befund gesichert. Aufgrund der hohen Mortalität der koronaren Herzkrankheit muss allerdings davon ausgegangen werden, dass ein Teil der Frauen die Klinik nicht lebend erreichten und somit die Überlebenden eine gewisse **selektive Auswahl** darstellen. Hinzu kommt, dass die Studienteilnehmer in einer Großstadt rekrutiert wurden und somit die Ergebnisse nicht ohne weiteres repräsentativ für die Gesamtbevölkerung sind.

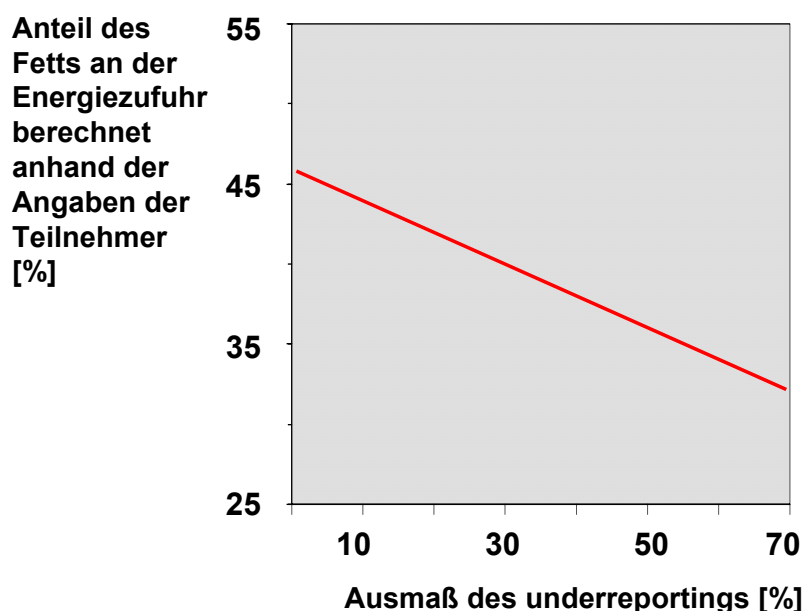
Entscheidend für die Qualität einer Fall-Kontroll Studie ist die Auswahl und Beteiligungsrate der Kontrollgruppe (Schneider R, 1997). Die **Kontrollpersonen** der CORA-Studie wurden nicht aus dem Krankenhaus, sondern aus der Allgemeinbevölkerung, konkret den gleichen Stadtteilen wie die Fälle, rekrutiert. Dadurch ist es möglich, auch den Einfluss sozialer Faktoren auf das Erkrankungsrisiko untersuchen zu können. Die **Beteiligungsrate** der Kontrollen lag bei 67% und damit ausreichend hoch. Die meisten Ausfälle waren durch akute oder chronische Krankheiten, Umzüge oder Tod bedingt. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass die Teilnehmer der Kontrollgruppe die Grundgesamtheit im Wesentlichen repräsentieren.

Kontrollen mit schweren chronischen Erkrankungen, bereits bestehender koronarer Herzkrankheit oder dringendem Verdacht auf koronare Herzkrankheit wurden ausgeschlossen. Da Herz-Kreislauf-Erkrankungen als Haupttodesursache weit verbreitet sind, ist es möglich, dass auch einige Kontrollen mittelfristig von der Erkrankung betroffen sind. Ein definitiver **Ausschluss der Erkrankung** konnte bei den Teilnehmern der Kontrollgruppe nicht durchgeführt werden. Aber selbst Koronarangiographie hätte nur fortgeschrittene Koronarsklerose ausschließen können. Andere moderne Techniken wie das ultraschnelle Dünnschicht-CT sind derart sensitiv, dass im fortgeschrittenen Alter kaum jemand vollkommen unauffällige Koronararterien hat. Deshalb ist die Manifestation ein klinisch relevantes Unterscheidungsmerkmal von Fällen und Kontrollen. Zum Zeitpunkt der Rekrutierung und damit im gleichen Alter wie die zugehörigen Fälle war die Erkrankung bei den Kontrollpersonen in jedem Fall nicht klinisch manifest.

Prinzipiell möglich ist auch, dass die **stationäre Aufnahme** der Patienten die Angaben zur Ernährung beeinflusst hat. Da die Befragungen aber - so rasch wie möglich - nach der Einweisung erfolgten, erscheint dieser Einflussfaktor weniger gravierend. Hinzu kommt, dass die Prävalenz klassischer Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit wie Diabetes mellitus in der Fallgruppe deutlich höher ist, so dass diesbezüglich schon Unterweisungen in der Ernährung stattgefunden haben dürften. Signifikante Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen, beispielsweise im Verzehr von Fleisch, Wurstwaren, Obst oder Gemüse, werden daher vermutlich tatsächlich noch größer sein, als die Ergebnisse vermuten lassen. Umgekehrt sind fehlende Zusammenhänge möglicherweise die Folge von „underreporting“. Allerdings zählen Erkrankungen wie der Herzinfarkt und dessen Risikofaktoren zu den populärsten Themen in der Gesundheitspresse, so dass auch die Angaben der Kontrollen sicherlich nicht immer unbeeinflusst waren.

Bekannt ist das Problem des „**underreportings**“, der unvollständigen Angabe der tatsächlich verzehrten Nahrungsmittel, insbesondere im Zusammenhang mit **Übergewicht** (Voss S et al., 1998; Lichtman SW et al., 1992; Goris AHC et al., 2000; Brandstetter BR et al., 1999). Aufgrund des underreportings wird der Fettanteil in der Ernährung eher unterschätzt, die Protein- und Kohlenhydrataufnahme eher überschätzt (Abb.106).

Abb.106
Beziehung zwischen den Angaben zum Fettkonsum und dem Ausmaß des underreportings bei Übergewichtigen.
 (Goris AHC et al., 2000)



Neben den Makronährstoffen wird möglicherweise auch die Zufuhr an Ballaststoffen sowie einfach- und mehrfach ungesättigten Fettsäuren durch das underreporting beeinflusst und eher überbewertet (Pryer JA et al., 1997). In der CORA-Studie ist allerdings die Prävalenz des

Übergewichts in der Fall- und Kontrollgruppe annähernd gleich hoch. Effekte des underreportings sollten daher beide Gruppen betreffen, helfen aber zu erklären, warum bei einem Anteil von 49% Übergewichtigen im Studienkollektiv die mittlere Energiezufuhr bei Fällen und Kontrollen im Vergleich zu anderen Untersuchungen eher niedriger liegt. Interessanterweise konnten Ergebnisse einer Giessener Studie in der älteren Bevölkerung zeigen, dass das Phänomen des underreportings der Energiezufuhr und anderer Nährstoffe nicht nur mit einem erhöhten Körpergewicht, sondern auch mit der Fettmasse und einem **niedrigen Bildungsstand** positiv assoziiert ist (Luhrmann PM et al., 2001). In der CORA-Studie unterscheidet das Bildungsniveau Frauen der Fall- und Kontrollgruppe deutlich, so dass Effekte des underreportings bei der Interpretation der Daten durchaus berücksichtigt werden müssen. Das gilt auch vor dem Hintergrund, dass underreporting selbst bei normalgewichtigen Personen beobachtet wurde (Pryer JA et al., 1997; Rothenberg et al., 1997). Studienergebnissen zufolge muss von einem underreporting der Energiezufuhr von 20% bei normalgewichtigen und von bis zu 50% bei übergewichtigen Personen ausgegangen werden.

Kritisch setzt sich die Arbeit von Schaefer et al. mit der Schätzung der absoluten Aufnahme an Makronährstoffen durch die **Food-Frequency-Methode** auseinander (Schaefer EJ et al., 2000). Je nach Ernährungsform fanden sich deutliche Abweichungen zwischen der tatsächlichen Zufuhr und der geschätzten Aufnahme durch das Erhebungsinstrument. In einer eher fettreichen Kost wurde beispielsweise die Aufnahme an Fett sowie an gesättigten und einfach ungesättigten Fettsäuren unterschätzt, die Kohlenhydratzufuhr dagegen überschätzt. Im Mittel wurde die Energiezufuhr bei allen Ernährungsformen um etwa 20% unterschätzt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass weniger eine unvollständige Liste der Lebensmittel für die Abweichungen verantwortlich ist, sondern dass die Methodik des Food-Frequency-Fragebogens keine adäquate Quantifizierung der Fett- und Energieaufnahme zulässt. Einer Untersuchung von Schoeller et al zufolge scheint dagegen die Methode des Food-Frequency - zumindest für die Beurteilung der Ernährung älterer Frauen - im Vergleich zu anderen Methoden deutlich bessere Ergebnisse zu liefern (Schoeller DA, 1995).

Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse sind Aussagen zu der absoluten Höhe der Energie- und Makronährstoffaufnahme in der CORA-Studie nur bedingt möglich. Im Fall-Kontroll-Design interessieren aber in erster Linie die Unterschiede im Verzehrverhalten zwischen erkrankten und gesunden Teilnehmern. Die ermittelten Differenzen in der Zufuhr an Energie, Fett, gesättigten und einfach ungesättigten Fettsäuren fallen möglicherweise noch größer aus, als durch die Auswertung des Erhebungsinstrumentariums ermittelt wurde.

Direkte Vergleiche zwischen verschiedenen Erhebungsinstrumentarien und unterschiedlichen Altersgruppen sind kaum möglich. Deshalb wurde auf eine Gegenüberstellung von Ernährungsdaten der CORA-Studie mit Ergebnissen der EPIC-Studie (24-Stunden recall) oder des Bundesgesundheits surveys (Dietary-History) verzichtet. Die Angaben zur mittleren Aufnahme von Energie und verschiedenen Nährstoffen zeigen allerdings weitgehende Übereinstimmung (Schulze MB, Linseisen J et al., 2001; Mensink GBM et al., 1999).

Prinzipiell denkbar sind auch fehlerhafte Angaben zum **Rauchstatus** der Fälle und Kontrollen. In einer kürzlich publizierten finnischen Arbeit von Vartiainen et al konnte allerdings gezeigt werden, dass die Angaben von 5.846 Teilnehmern zu ihren Rauchgewohnheiten weitgehend mit entsprechenden Blutwerten übereinstimmten (Vartiainen E et al., 2002). Hinzu kommt, dass die Teilnehmer der CORA-Studie Rauchen eher als Risikofaktor für Lungenkrebs und weniger die koronare Herzkrankheit bewerteten.

6. Schlussfolgerungen und Zusammenfassung

Arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die führenden Todesursachen in den westlichen Industrienationen. An koronarer Herzkrankheit versterben in Deutschland seit 1994 mehr Frauen als Männer. Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems wird primärpräventiven Maßnahmen wie Ernährung und Lebensstil zur Beeinflussung der kardiovaskulären Risikofaktoren zunehmend ein hoher Stellenwert eingeräumt werden müssen. Bisherige Forschungsergebnisse über klassische Risikofaktoren bei Männern lassen sich nicht ohne weiteres auf Frauen übertragen. Zur Zeit liegen aber nur wenige Untersuchungen zu den Herz-Kreislauf-Risiken von Frauen vor. Die CORA-Studie (Coronare Risikofaktoren für Arteriosklerose bei Frauen) ist die erste Fall-Kontroll-Studie mit einer aussagekräftigen Probandenzahl in Europa, die sowohl Ernährungsgewohnheiten und Lebensstil als auch klinische Parameter, anthropometrische Messungen und genetische Faktoren in die Untersuchung einbezieht.

Ziel der vorliegenden Dissertation war die Bestimmung des Einflusses von Ernährung und Lebensstil sowie sozioökonomischen Merkmalen und verhaltensbeeinflussten klassischen Risikofaktoren auf das koronare Risiko bei Frauen mittels einer populationsbezogenen Fall-Kontrollstudie. Deshalb wurde die CORA-Studie konzipiert und durchgeführt. Aufgenommen wurden 200 prä- und postmenopausale Frauen im Alter von 30 bis 80 Jahren, die wegen inzidenter koronarer Herzkrankheit - Angina pectoris oder Myokardinfarkt - ins Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf eingeliefert wurden, sowie 255 gesunde Kontrollpersonen aus demselben Stadtteil wie die Fälle. Neben Ernährungs- und Lebensstilbefragungen wurden Blutdruck- und anthropometrische Messungen durchgeführt und durch Laborparameter ergänzt.

Die Ergebnisse der univariaten Auswertung zeigen, dass sowohl soziodemographische als auch Lebensstil- und Ernährungs-abhängige Faktoren sowie damit assoziierte Risikofaktoren Frauen der Fall- und Kontrollgruppe unterscheiden. Die Fälle leben im Vergleich zu den Kontrollen seltener allein, sind häufiger verheiratet, verfügen über ein geringeres Bildungsniveau und sind seltener erwerbstätig. Bewegungsmangel ist zwar in der Studienpopulation insgesamt hoch, doch die Kontrollen treiben vor allem in jüngeren Jahren mehr Sport als die Fälle. In der Fallgruppe liegt der Anteil der Raucher höher als bei den Kontrollen. Anders als erwartet, scheint aber das Rauchen als singulärer Faktor insbesondere für Frauen in der Prä- und Perimenopause nicht die erwartete entscheidende Rolle zu spielen. Das Ernährungsmuster der Fälle unterscheidet sich durch eine höhere Aufnahme an Fleisch, Wurstwaren, Saucen, Desserts und Streichfetten von den Essgewohnheiten der Kontrollen.

Umgekehrt steht die Aufnahme an Obst und Gemüse in der Kontrollgruppe im Vordergrund. Die Frauen der Kontrollgruppe charakterisiert außerdem ein moderater Konsum alkoholischer Getränke und eine höhere Aufnahme an Olivenöl. Das ungesündere Verzehrsmuster der Fälle spiegelt sich auch in der Nährstoffaufnahme wider. Vor allem die Zufuhr an Energie, Fett, gesättigten Fettsäuren, tierischem Protein, Eisen und Cholesterin liegt in der Fallgruppe höher. Die Frauen der Kontrollgruppe nehmen dagegen mehr Vitamin C und Alkohol auf.

Ernährungs- und Lebensstil-bedingte Differenzen zwischen Fällen und Kontrollen erklären zumindest teilweise die unterschiedliche Prävalenz der Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Der Anteil der Probanden mit Hypertonus, Diabetes mellitus bzw. Insulinresistenz und Dyslipidämie, insbesondere einem niedrigen HDL-Cholesterin, liegt in der Fallgruppe deutlich höher. Dennoch trennen Body-Mass-Index und absolutes Körpergewicht Fälle und Kontrollen nicht. Allerdings erfolgt der mittlere Gewichtsanstieg bei den Frauen der Fallgruppe Dekaden früher und erhöht damit das Herz-Kreislauf-Risiko bereits in jüngeren Jahren. Charakteristisch für die Fälle gegenüber den Kontrollen ist in allen Altersgruppen eine deutlich höhere Prävalenz einer zentralen Adipositas, charakterisiert durch eine erhöhte Waist-to-hip Ratio. Damit scheint die Fettverteilung und nicht der BMI bei Frauen im mittleren und höheren Alter der beste Prädiktor für die koronare Herzkrankheit zu sein. Auch die Waist-to-hip Ratio wird durch Ernährungs- und Lebensstilfaktoren beeinflusst.

Im multivariaten Modell erwiesen sich HDL-Cholesterin, Hypertonus, erhöhte Waist-to-hip Ratio sowie Lipoprotein(a) und Fleisch/Wurstwaren als eigenständige Risikofaktoren mit hoher Aussagekraft bezüglich des kardiovaskulären Risikos. Parameter wie Rauchen, Diabetes mellitus, körperliche Aktivität, Schulabschluss, Alkohol- und Energiezufuhr sowie Obst- und Gemüse verloren dagegen in der multivariaten Auswertung statistische Signifikanz, was dafür spricht, dass es sich um abhängige Variablen handelt.

Einige der geschilderten Beobachtungen finden sich auch in Ergebnissen der Untersuchung an Männern wieder. Dem HDL-Cholesterin - als protektiver Faktor - kommt hingegen bei Frauen eine besonders wichtige Rolle zu. Die kardiovaskuläre Gefährdung durch das Rauchen erklärt sich bei Frauen offenbar vor allem durch das Vorliegen weiterer Risikofaktoren. Eine erhöhte Waist-to-hip Ratio als Marker der zentralen Adipositas scheint für Frauen eine wesentlich größere Aussagekraft hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos zu besitzen als der BMI. Die Waist-to-hip Ratio als globaler Risikomarker lässt sich in der Praxis durch das einfache Anlegen eines Maßbandes bestimmen. Der Hypertonus ist bei Frauen ein ganz dominierender Risiko-bestimmender Faktor. Der Konsum von Fleisch und Wurst zeigte sich im multivariaten

Modell als eigenständiger Risikofaktor, spiegelt sich in seiner Wirkung also vermutlich nicht vollständig in den gemessenen Risikofaktoren wider.

Die Unterschiede im Risikoprofil der Fälle und Kontrollen mögen für jeden einzelnen Parameter absolut betrachtet nicht immer sehr groß sein. Ergebnisse der Framingham Offspring Studie konnten allerdings zeigen, dass die geringfügigen, klinisch oft nicht relevant erscheinenden Abweichungen typisch für das Risikoprofil von Frauen sind und die gleiche Gefährdung darstellen wie ein einzelner ausgeprägter Risikofaktor bei Männern. Umgekehrt belegen die Daten der Nurses' Health Study, dass Frauen durch einfache präventive Maßnahmen wie eine gesunde Ernährung, körperliche Aktivität, einen BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ sowie Rauchverzicht und moderaten Alkoholkonsum ihr Risiko für koronare Herzkrankheit um etwa 75% senken können. Da Ernährungs- und Lebensstilfaktoren verschiedene Risikofaktoren für Frauen gleichzeitig beeinflussen, kommt ihnen in der Prävention der KHK für Frauen eine ganz besondere Rolle zu.

Die Veränderung soziodemographischer Gegebenheiten ist in der klinischen Praxis kaum möglich. Die Ergebnisse der CORA-Studie zeigen aber eine Reihe realisierbarer Maßnahmen zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen auf: vor allem eine gesündere Ernährung mit weniger Fleisch, Wurst und anderen kaloriendichten Lebensmittel zugunsten von mehr Obst und Gemüse, begleitet von regelmäßiger körperlicher Aktivität und Rauchverzicht. Zur Steigerung der Akzeptanz sollte allerdings beim Versuch der Umsetzung von Empfehlungen in die Praxis berücksichtigt werden, dass sich betroffene Frauen ihrer Risiken häufig nicht bewusst sind und die Ursachen der Erkrankung insbesondere im vermehrten Stress sehen.

7. Literaturverzeichnis

- 1) Adlerberth AM, Rosengren A, Wilhelmsen L: Diabetes and long-term risk of mortality from coronary and other causes in middle-aged Swedish men. A general population study. *Diabetes Care* 21: 539-545, 1998
- 2) Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, Ma J: Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and risk of sudden death. *N Engl J Med* 346: 1113-1118, 2002
- 3) Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ et al: Fish Consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 279: 23-28, 1998
- 4) Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15: 539-553, 1998
- 5) Allison DB, Zannolli R, Faith MS, Meo M, Pietrobelli A, VanItallie TB, Pi-Sunyer FX, Heymsfield SB: Weight loss increases and fat loss decreases all-cause mortality rate: results from two independent cohort studies. In *J Obes* 23: 603-611, 1999
- 6) Altman DG: *Practical Statistics for Medical Research*. Chapman & Hall, London-Glasgow-New York-Tokyo-Melbourne-Madras 1991
- 7) Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ, Zemel B, Verde TJ, Franckowiak SC: Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women: a randomized trial. *JAMA* 281: 335-340, 1999
- 8) Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME: Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum-lipids. *N Engl J Med* 333: 276-282, 1995
- 9) Appel JL, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N for the DASH collaboration research group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure *N Engl J Med* 336: 1117-1124, 1997
- 10) Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A, Furberg CD: Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Circulation* 102: 1773-1779, 2000
- 11) Arntzenius AC, Kromhout D: Diet in coronary artery disease: progression and regression. Results of the Leiden Intervention Trial. *N Engl J Med* 312: 805-811, 1985
- 12) *Ärzte-Zeitung*, Nr. 132, Sonderbericht Seite 12, 18. Juli, 2001
- 13) Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer M, Willett WC: Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: Cohort follow up study in the United States. *BMJ* 313: 84-90, 1996
- 14) Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ et al: Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 332: 977-982, 1995
- 15) Ascherio A, Willett WC, Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ: Dietary iron intake and risk of coronary disease among men. *Circulation* 89: 969-974, 1994
- 16) Ashton WD, Nanchahal K, Wood DA: Body mass index and metabolic risk factors for coronary heart disease in women. *Eur Heart J* 22: 46-55, 2001
- 17) Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y: High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 124 Suppl: S11-S20, 1996
- 18) Assmann G, Schulte H: Obesity and hyperlipidemia: results from the prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. In: Björntorp, P, BN Brodthoff (eds): *Obesity*. Lippincott, Philadelphia: 502-511, 1992

- 19) Assmann G, Schulte H: Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 70: 733-737, 1992
- 20) Attvall S, Fowelin J, Lager I, Von Schenck H, Smith U: Smoking induces insulin resistance – a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 233: 327-332, 1993
- 21) Azevedo A, Ramos E, von Hafe P, Barros H: Upper-body adiposita and risk of myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 6: 321-325, 1999
- 22) Baik I, Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC: Adiposity and mortality in men. *Am J Epidemiol* 152: 264-271, 2000
- 23) Bakady GJ, Fletcher BJ, Froelicher EF, Hartley LH, Krauss RM, Oberman A, Pollock ML, Taylor CB: Cardiac rehabilitation programs. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 90: 1602-1610, 1994
- 24) Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM: The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* 33: 2657-2661, 1980
- 25) Barakat K, Wilkinson P, Suliman A, Ranjadayalan K, Timmis A: Acute myocardial infarction in women: Contribution of treatment variables to adverse outcomes. *Am Heart J* 140: 740-746, 2000
- 26) Barr SL, Ramakrishnan R, Johnson C, Holleran S, Dell RB, Ginsberg HN: Reducing total dietary fat without reducing saturated fatty acids does not significantly lower total plasma cholesterol concentrations in normal males. *Am J Clin Nutr* 55: 675-681, 1992
- 27) Barrett-Connor E: Sex Differences in Coronary Heart Disease. *Circulation* 95: 252-264, 1997
- 28) Barrett-Conor E, Khwa KT: Cigarette smoking and increased central adiposity. *Ann Intern Med* 111: 783-787, 1989
- 29) Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria C, Vupputuri S, Myer L, Whelton PK: Legume consumption and risk of coronary heart disease in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med* 161: 2573-2578, 2001
- 30) Bellizzi MC, Franklin MF, Duthie GG, James WP: Vitamin E and coronary heart disease: the European paradox. *Eur J Clin Nutr* 48: 822-831, 1994
- 31) Bemelmans WJ, Muskiet FA, Feskens EJ, de Vries JH, Broer J, May JF, Jong BM: Association of alpha-linolenic acid and linolenic acid with risk factors for coronary heart disease. *Eur J Clin Nutr* 54: 865-871, 2000
- 32) Benderly M, Behar S, Reicher-Reiss H, Boyko V, Goldbourt U: Long-term prognosis of women after myocardial infarction. SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. *Am J Epidemiol* 146 (2): 153-160, 1997
- 33) Bergmann KE, Mensink GBM: Körpermaße und Übergewicht. *Gesundheitswesen* 61: Sonderheft 2: S115-S120, 1999
- 34) Berkman IF, Syme SL: Social networks, host resistance, and mortality: a nine-year-follow-up study of Alameda County residents. *Am J Epidemiol* 109: 186-204, 1979
- 35) Björntorp P: Visceral obesity: a “civilisation syndrome.” *Obes Res* 1: 206-222, 1993
- 36) Blair SN, Kampert JB, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW: Influence of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA* 276: 205-210, 1996
- 37) Blair SN, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Gibbons LW: Physical fitness and all-cause mortality in hypertensive men. *Ann Med* 23: 307-312, 1991
- 38) Blair SN, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA: Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 273: 1093-1098, 1995

- 39) Blair SN, Shaten J, Brownell K, Collins G, Lissner L: Body Weight Change, All-Cause Mortality, and Cause-specific Mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Ann Intern Med* 119: 749-757, 1993
- 40) Bobak M, Hertzman C, Skodova Z, Marmot M: Socioeconomic status and cardiovascular risk factors in the Czech Republic. *Intern J Epidemiol* 28: 46-52, 1994
- 41) Boden WE : High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention trial. *Am J Cardiol* 86: 19L-22L, 2000
- 42) Boeing H, Schlehofer B, Blettner M, Wahrendorf J: Dietary Carcinogens and the Risk for Glioma and Meningioma in Germany. *Int J Cancer* 53: 561-565, 1993
- 43) Boeing H, Wahrendorf J, Becker N: EPIC-Germany – A Source for Studies into Diet and Risk of Chronic Diseases. *Ann Nutr Metab* 43: 195-204, 1999
- 44) Boeing H, Weisgerber UM, Jeckel A, Rose HJ, Kroke A: Association between glycated hemoglobin and diet and other lifestyle factors in a nondiabetic population: cross-selection evaluation of data from the Potsdam cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Am J Clin Nutr* 71: 1115-1122, 2000
- 45) Bohlscheid TS, Hoting I, Boeing H, Wahrendorf J: Reproducibility and relative validity of food group intake in a food frequency questionnaire developed for the German Part of the EPIC project. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int. J Epidemiol* 26 Suppl 1: S59-70, 1997
- 46) Bohlscheid TS, Hoting I, Boeing H, Wahrendorf J: Reproducibility and relative validity of energy and macronutrient intake of a food frequency questionnaire developed for the German Part of the EPIC project. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Epidemiol* 26 Suppl 1: S71-81, 1997
- 47) Bolton-Smith C, Woodward M, Tunstall-Pedoe H: The Scottish Heart Health Study. Dietary intake by food frequency questionnaire and odds ratios for coronary heart disease risk. II. The antioxidant vitamins and fibre. *Eur J Clin Nutr* 46: 85-93, 1992
- 48) Bolton-Smith C, Woodward M: Dietary composition and fat to sugar ratios in relation to obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 18: 820-828, 1994
- 49) Bonanome A, Grundy SM: Effect of stearic acid on plasma lipoproteins and apolipoproteins C-II and C-III patients affected by familial combined hyperlipoproteinemia. *N Engl J Med* 318: 1244-1248, 1988
- 50) Bonithon-Koop C, Scarabin P-Y, Darne B, Malmejak A, Guize L: Menopause related Changes in Lipoproteins and Some Other Cardiovascular Risk Factors. *Int J Epidemiol* 19: 42-48, 1990
- 51) Bosma H, Marmot MG, Hemingway H, Nicholson AC, Brunner E, Stansfeld SA : Low job control and risk of coronary heart disease in Whitehall II (prospective cohort) study. *BMJ* 314: 558-65, 1997
- 52) Boston AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PWF, Schaefer EJ, Castelli WP: Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 276: 544-548, 1996
- 53) Bouchard C, Tremblay A, Després JP, Nadeau A, Lupien PJ, Theriault G, Dussault J, Moorjani S, Pinault S, Fournier G: The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 322: 1477-1482, 1990
- 54) Bouchard C, Tremblay A: Genetic influences on the response of body fat and fat distribution to positive and negative energy balances in human identical twins. *J Nutr* 127 (Suppl): 943S-947S, 1997
- 55) Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 274: 1049-1057, 1995

- 56) Brancati FL, Wang NY, Mead LA, Liang KY, Klag MJ: Body weight patterns from 20 to 49 years of age and subsequent risk for diabetes mellitus: the Johns Hopkins Precursor Study. *Arch Intern Med* 159: 957-963, 1999
- 57) Brandstetter BR, Korfmann A, Kroke A, Becker N, Schulze MB, Boeing H: Dietary Habits in the German EPIC-Cohorts: Food Group Intake Estimated with the Food Frequency Questionnaire. *Ann Nutr Metab* 43: 246-257, 1999
- 58) Bray GA, Popkin BM: Dietary fat intake does affect obesity. *Am J Clin Nutr* 68: 1149-1150, 1998
- 59) Breslow NE and Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research II*, IARC Lyon, 1987, S. 297-298
- 60) Brönstrup A, Pietrzik K: Bedeutung von Homocystein bei der Entstehung der Arteriosklerose – ist eine Supplementierung von Vitaminen sinnvoll? *Ernähr Umsch* 43: 80-87, 1996
- 61) Brousseau ME, Schaefer EJ: Diet and Coronary Heart Disease: Clinical Trials. *Current Atherosclerosis Reports* 2: 487-493, 2000
- 62) Brown L, Rosner B, Willett WC, Sacks FM: Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 69: 30-42, 1999
- 63) Buchwalsky R: Neue Aspekte zur Epidemiologie des Herzinfarktes. *Ztschr. Allgemeinmed* 51: 259, 1975
- 64) Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Seetnam PM, Elwood PC, Deadman NM: Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* ii: 757-761, 1989
- 65) Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW: Body-Mass Index and Mortality in a Prospective Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med* 341: 1097-1105, 1999
- 66) Camargo CA Jr, Hennekens CH, Gaziano JM, Glynn RJ, Manson JE, Stampfer MJ: Prospective study of moderate alcohol consumption and mortality in US male physicians. *Arch Intern Med* 157: 79-85, 1997
- 67) Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Glynn RJ, Grodstein F, Gaziano JM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH: Moderate alcohol consumption and risk for angina pectoris or myocardial infarction in U.S. male physicians. *Ann Intern Med* 126: 372-375, 1997
- 68) Carey VJ, Walters EE, Colditz GA et al: Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 145: 614-619, 1997
- 69) Catapano AL, Tragni E: Antioxidants and coronary artery disease. *Current Atherosclerosis Reports* 1: 221-229, 1999
- 70) Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Witworth J, Beilin L, Hansson L, Neal B, Rodgers A, Ni Mhurchu, Clark T: 1999 World Hypertension Organisation-International Society of Hypertension Guidelines subcommittee of the World Health Organization. *Clin Exp Hypertens* 21: 1009-1060, 1999
- 71) Chambless L, Keil U, Dobson A, Mahonen M, Kuulasmaa D, Rajakangas AM, Loewel H, Tunstall-Pedoe-H: Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985-1990. *Multinational MONItoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Circulation* 96: 3849-3859, 1997
- 72) Chisholm A, Mann J, Sutherland W, Duncan A, Skeaff M, Frampton C: Effect on lipoprotein profile of replacing butter with margarine in a low fat diet: randomised crossover study with hypercholesterolaemic subjects. *BMJ* 312: 931-934, 1996
- 73) Christensen B, Mosdol A, Retterstol L, Landaas S, Thelle DS: Abstention from filtered coffee reduces the concentrations of plasma homocysteine and serum cholesterol – a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 74: 302-307, 2001
- 74) Clarke R, Frost C, Collins R, Appleby P, Peto R: Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *Brit Med J* 314: 112-117, 1997

- 75) Clevidence BA, Reichman ME, Judd JT, Muesing RA, Schatzkin A, Schaefer EJ, Li Z, Jenner J, Brown CC, Sunkin M, Campbell WS, Taylor PR: Effects of Alcohol Consumption on Lipoproteins of Premenopausal Women. A Controlled Diet Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 179-184, 1995
- 76) Clifton PM, Nestel PJ: Influence on gender, body mass index, and age on response of plasma lipids to dietary fat plus cholesterol. *Arteriosclerosis Thromb* 12: 955-962, 1992
- 77) Cominacini L, Zocca I, Garbin U et al: Long-term effect of a low-fat, high-carbohydrate diet on plasma lipids of patients affected by familial endogenous hypertriglyceridemia. *Am J Clin Nutr* 48: 57-65, 1988
- 78) Connor WE, Connor RW: Importance of diet in the treatment of familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 72: 42-45, 1993
- 79) Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Fields TS, Wallace RB, Berkman LF, Seeman TE, Glynn RJ, Hennekens CH, et al: HDL cholesterol predicts coronary heart disease in older persons. *JAMA* 274: 539-544, 1995
- 80) Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE: Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 298: 784-788, 1989
- 81) Crawford RS, Kirk EA, Rosenfeld ME, LeBoeuf RC, Chait A: Dietary Antioxidants inhibit Development of Fatty Streak Lesions in the LDL Receptor-Deficient Mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 1506-1513, 1998
- 82) Cremer P, Nagel D, Mann H, Labrot B, Müller-Berninger R, Elster H, Seidel D: 10-year follow-up results from the Göttingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis* 129: 221-230, 1997
- 83) Crouse J: Gender, lipoproteins, diet, and cardiovascular risk. *Lancet* I: 745-748, 1989
- 84) Cullen P: Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol* 86: 943-949, 2000
- 85) Cutler JA, Stamler J: Chapter 1. Introduction and summary of the dietary and nutritional methods and findings in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 65: 184S-190S, 1997
- 86) Danesh J, Appleby P: Coronary heart disease and iron status: meta-analyses of prospective studies. *Circulation* 99: 852-854, 1999
- 87) Daten des Gesundheitswesens. Der Bundesminister für Gesundheit (Hrsg.). Ausgabe 1999, Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit. Bd. 122 Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden, 1999
- 88) Daviglius ML, Stamler J, Orenca AJ et al: Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 336: 1046-1053, 1997
- 89) Davignon J, Cohn JS: Triglycerides: a risk factor for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 124: S57-S64, 1996
- 90) Dawber TR, Nickerson RJ, Brand FN, Pool J: Eggs, serum cholesterol, and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 36: 617-25, 1982
- 91) de Logeril M, Renaud S, Malle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delye J: Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 343: 1454-1459, 1994
- 92) de Logeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Malle N: Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction. *Circulation* 99: 779-785, 1999
- 93) de Lorenzo A, Altberti A, Andreoli A, Lacopino L, Serrano PG: Food habits in a southern Italian town (Nicotera) in 1960 and 1996: still a reference Italian Mediterranean diet? *Diabetes Nutr Metab* 14: 121-125, 2001

- 94) Deprés JP, Lamarche B, Maurige P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 334: 952-957, 1996
- 95) Després JP, Lemieux I, Prud'homme D: Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 322: 716-720, 2001
- 96) Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Ernährungsbericht 2000, Frankfurt am Main, 2000
- 97) Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403 , 2002
- 98) Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF: Antioxidants and Atherosclerotic Heart Disease. *N Engl J Med* 337: 408-416, 1997
- 99) Dietz Roux AV, Stein Merkin S, Arnett D, Chambless L, Massing M, Nieto FJ, Sorlie P, Szklo M, Tyroler HA, Watson RL: Neighborhood of residence and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 345: 99-106, 2001
- 100) Dinkel RH, Lebok U: Die zukünftige Entwicklung der Diabetesprävalenz in Deutschland. *Z. f. Gesundheitswiss.* 6: 145-165, 1998
- 101) Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I: Mortality in relation to smoking: 40 years' observation on male British doctors. *BMJ* 309: 901-911, 1994
- 102) Dorn J, Naughton J, Imamura D, Trevisan M. results of a multicenter clinical trial of exercise and long-term survival in myocardial infarction. *Circulation* 100: 1764-1769, 1999
- 103) Duncan BB, Chambless LE, Schmidt MI, Szklo M, Folsom AR, Carpenter MA, Crouse JR 3rd: Correlates of body fat distribution. Variation across categories of race, sex, and body mass in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ann Epidemiol* 5: 192-200, 1995
- 104) Eckel RH, Krauss RM, AHA Nutrition Committee: American Heart Association Call to Action: Obesity as the Major Risk Factor for Coronary Heart Disease. *Circulation* 97: 2099-2100, 1998
- 105) Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U: The insulin resistance syndrom in smokers is related to smoking habits. *Arterioscler Thromb* 14: 1946-1950, 1994
- 106) Eliasson B, Mero N, Taskinen MR, Smith U: The insulin resistance syndrome and postprandial lipid intolerance in smokers. *Atherosclerosis* 129: 79-88, 1997
- 107) Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA: Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. *Epidemiology* 3: 194-202, 1992
- 108) Erdmann T: Statistik des Herzinfarktes in Hamburg: Aufbau und Ergebnisse der Krankenhausdiagnostik. *Hamburger Ärzteblatt* 4: 161-164, 1999
- 109) Erkkila AT, Sarkkinen ES, Letho S, Pyorala K, Uusitupa MI: Diet in relation to socioeconomic status in patients with coronary heart disease. *Eur J Clin Nutr* 53: 662-668, 1999
- 110) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 269: 3015-3023, 1993
- 111) Facchini F, Chen YDI, Reaven GM: Light to moderate alcohol intake is associated with enhanced insulin sensitivity. *Diabetes Care* 17: 115-119, 1994
- 112) Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP: Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 34: 416-422, 1991
- 113) Ferrara CM, Kumar M, Nicklas B, McCrone S; Goldberg AP: Weight gain and adipose tissue metabolism after smoking cessation in women. *Int J Obes Relat Metabol Disord* 25: 1322-1326, 2001
- 114) Feskens EJ, Kromhout D: Habitual dietary intake and glucose tolerance in euglycaemic men: the Zutphen study. *Int J Epidemiol* 19: 953-959, 1990

- 115) Feskens EJ, Virtanen SM, Rasanen L, Tuomilehto J, Stengard J, Pekkanen J, Nissinen A, Kromhout D: Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance : a 20-year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetes Care* 18: 1104-1112, 1995
- 116) Feskens EJM: Can Diabetes Be Prevented by Vegetable Fat? *Diabetes Care* 24: 1517-1518, 2001
- 117) Finanzbehörde: Hamburg Handbuch 2000/2001. Hrsg: Finanzbehörde, Amt für Organisation und zentrale Dienste in Zusammenarbeit mit der staatlichen Pressestelle.
- 118) Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, Hong CP, Cerhan JR, Potter JD, Prineas RJ : Body Fat Distribution and 5-Year Risk of Death in Older Women. *JAMA* 269: 483-487, 1993
- 119) Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, Sellers CP, Lazovich D, Prineas RJ : Association of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: The Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 160: 2117-2128, 2000
- 120) Folsom AR, Ma J, McGovern PG, Eckfeldt JH: Relation between plasma phospholipid saturated fatty acids and hyperinsulinemia. *Metabolism* 45: 223-228, 1995
- 121) Folsom AR, Prineas RJ, Kaye SA, Munger RG: Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. *Stroke* 21: 701-706, 1990
- 122) Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. Findings From the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 287: 356-359, 2002
- 123) Ford ES, Mokdad AH: Fruit and vegetable consumption and diabetes mellitus incidence among U.S. adults. *Prev Med* 32: 33-39, 2001
- 124) Frager G, Wiklund O: Cholesterol Reduction and Clinical Benefit. Are There Limits to Our Expectations? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 1-7, 1997
- 125) Fraser GE, Sabate J, Beeson WL, et al: A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med* 152: 1416-1424, 1992
- 126) French SA, Folsom AR, Jeffery RW, Zheng W, Mink PJ, Baxter JE: Weight variability and incident disease in older women: the Iowa Women's Health Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21: 217-223, 1997
- 127) Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, Giovannucci EL, Manson JE, Kawachi I, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE, Willett WC: Alcohol consumption and mortality among women. *N Engl J Med* 332: 1245-1250, 1995
- 128) Fukagawa NK, Anderson JW, Hageman G et al: High-carbohydrate, high-fiber diets increases peripheral insulin sensitivity in healthy young and old adults. *Am J Clin Nutr* 52: 524-528, 1990
- 129) Fulton JE, Shekelle RB : cigarette smoking, weight gain, and coronary mortality – results from the Chicago Western Electic Study. *Circulation* 96: 1438, 1997
- 130) Fung TT, Hu FB, YU J Chu NF, Spiegelman D, Tofler GH, Willett WC, Rimm EB : Leisure-time physical activity, television watching, and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Epidemiol* 152: 1171-1178, 2000
- 131) Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N, Tofler GH, Willett WC, Hu FB: Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 73: 61-67, 2001
- 132) Gaziano JM, Hennekens CH, Godfried SL, Sesso HD, Glynn RJ, Breslow JL, Buring JE: Type of Alcoholic Beverage and Risk of Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 83: 52-57, 1999
- 133) Gaziano JM, Manson JE, Branch LG, Colditz GA, Willett WC, Buring JE: a prospective study of consumption of carotenoids in fruits and vegetables and decreased cardiovascular mortality in the elderly. *Ann Epidemiol* 5: 255-260, 1995
- 134) Gerstein HC, Yusuf S: Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 347: 949-950, 1996

- 135) Gesundheitsbericht für Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes/Statistisches Bundesamtes. Metzler-Poeschel, Stuttgart, 1998
- 136) Gey KF, Puska P, Jordan P, Moser U: Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 53: 326S-334S, 1991
- 137) Gey KF, Stähelin HB, Eichholzer M: Poor plasma status of carotene and vitamin C is associated with higher mortality from ischemic heart disease and stroke: Basel prospective study. *Clin Invest*. 71: 3-6, 1993
- 138) Gill TP: Cardiovascular risk in the Asia Pacific region from nutrition and metabolic point of view: abdominal obesity. *Asia Pac J Clin Nutr* 10: 85-89, 2001
- 139) Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D, Millen BE, Ellison RC, Castelli WP : Margarine intake and subsequent coronary heart disease in men. *Epidemiology* 8: 122-123, 1997
- 140) Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B, Elmer PJ, Ershow A, Lefevre M, Pearson T, Roheim P, Ramakrishnan R, Reed R, Stewart K, Stewart P, Phillips K, Anderson N: Effects of Reducing Dietary Saturated Fatty Acids on Plasma Lipids and Lipoproteins in Healthy Subjects. The Delta Study Protocol 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 441-449, 1998
- 141) GISSI – Prevenzione Investigators: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 354: 447-455, 1999
- 142) Glatz JFC, Katan MB: Dietary saturated fatty acids increase cholesterol synthesis and fecal steroid excretion in healthy man and women. *Europ J Clin Invest* 23: 648-655, 1993
- 143) Goldbourt U, Shlomit Y, Medalie JH: Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 107-113, 1997
- 144) Gordon DJ, Knoke J, Probstfield JL, Superko R, Tyroler HA: High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Circulation* 74: 1217-1225, 1986
- 145) Goris AHC, Westerterp-Plantenga MS, Westerterp KR: Undereating and underreporting of habitual food intake in obese men: selective underreporting of fat intake. *Am J Clin Nutr* 71: 130-134, 2000
- 146) Gotto Jr AM, LaRosa JC, Hunninghake D, Grundy SM, Wilson PW, Clarkson TB, Hay JW, Goodmann DeWittS: The Cholesterol facts. A Summary of the Evidence Relating Dietary Fats, Serum Cholesterol, and Coronary Heart Disease. A joint Statement by the American Heart Association and the National Heart, lung, and Blood Institute. *Circulation* 81: 1721-1733, 1990
- 147) Gramenzi A, Gentile A, Fasoli M, Negri E, Parazzini F, La Vecchia C: Association between certain foods and risk of acute myocardial infarction in women. *BMJ* 300: 771-773, 1990
- 148) Grande F, Anderson JT, Keys A : Comparison of effects of palmitic and stearic acids in the diet on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 23: 1184-1191, 1970
- 149) Grant WB: Milk and other dietary influences on coronary heart disease. *Altern Med Rev* 3: 281-294, 1998
- 150) Greenland S: A meta-analysis of coffee, myocardial infarction, and coronary death. *Epidemiology* 4: 366-374, 1993
- 151) Grubben MJ, Boers GH, Blom HJ, et al: Unfiltered coffee increases homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 71: 480-484, 2000
- 152) Guallar E, Hennekens CH, Sacks FM et al: A prospective study of plasma fish oil levels and incidence of myocardial infarction in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardiol* 25: 387-394, 1995
- 153) Gullette EC, Blumenthal JA, Babyak M, Jiang W, Waugh RA, Frid DJ, O'Connor CM, Morris JJ, Krantz DS : Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. *JAMA* 277: 1521-1526, 1997

- 154) Haapanen N, Miilunpalo S, Vuori I, Oja P, Pasanen M : Association of leisure time physical activity with the risk of coronary heart disease, hypertension and diabetes in middle-aged men and women. *Int J Epidemiol* 26: 739-47, 1997
- 155) Haduzda HP, Haffner SM, Stern MP, et al.: Employment status and women's protection against coronary heart disease: findings from the Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 123: 623-640, 1986
- 156) Haenszel W, Kurihara M: Studies on japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among japanese in the United States. *J Natl. Cancer Institut* 40: 43-68, 1968
- 157) Hallman T, Burell G, Setterlind S, Oden A, Lisspers J: Psychosocial risk factors for coronary heart disease their importance compared with other risk factors and gender differences in sensitivity. *J Cardiovasc Risk* 8: 39-49, 2001
- 158) Han TS, Bijnen FC, Lean ME, Seidell JC: Separate association of waist und hip circumference with lifestyle factors. *Int J Epidemiol* 27: 422-430, 1998
- 159) Han TS, Feskens EJ, Lean ME, Seidell JC: Association of body composition with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 15: 129-135, 1998
- 160) Han TS, van Lee EM, Seidell JC, Lean ME: Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 311: 1401-1405, 1995
- 161) Hanefeld M, Breidert M: Das metabolische Syndrom – Adipositas und Hypertonie. In (Hrsg): Wechsler JG: Adipositas: Ursachen und Therapie. Blackwell Wissenschafts-Verlag: 131-145, 1998
- 162) Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelasch HJ, Lindner J and the DIS Group: Risk factor for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 39: 1577-1583, 1996
- 163) Hanefeld M, Leonhardt W: Das metabolische Syndrom. *Dtsch. Gesundheitswesen* 35: 454-551, 1981
- 164) Harding AH, Sargeant LA, Welch A, Oakes S, Luben RN, Bingham S, Day NE, Khaw KT, Wareham NJ : Fat Consumption and HbA_{1c} Levels. The EPIC-Norfolk Study. *Diabetes Care* 24: 1911-1916, 2001
- 165) Harris BH, Launer LJ, Madans J, Feldman JJ: Cohort study of effect of being overweight and change in weight on risk of coronary heart disease in old age. *BMJ* 314: 1791-1794, 1997
- 166) Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20-74 yr. *Diabetes* 36: 523-534, 1987
- 167) Harris WS, Isley WL: Clinical Trial Evidence for the Cardioprotective Effects of Omega-3 Fatty Acids. *Current Atherosclerosis Reports* 3: 174-179, 2001
- 168) Härtel U, Heiss G, Filipiak B, Döring A: Cross-sectional and Longitudinal Associations between High Density Lipoprotein cholesterol and Womens's Employment. *Am J Epidemiol* 135: 68-78, 1992
- 169) Härtel U, Keil U: Psychozioziale Faktoren und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Fortschritte der Medizin* 104: 943-947, 1986
- 170) Härtel U, Löwel H: Familienstand und Überleben nach Herzinfarkt. Ergebnisse des MONICA-Augsburg-Herzinfarktregisters. *Münch med Wschr.* 133: 464-468, 1991
- 171) Härtel U, Stieber J, Keil U: Social Relations and Smoking behavior: Results from the First MONICA Survey Augsburg. *Sozial- und Präventivmedizin* 33: 27-31, 1988
- 172) Hartz A, Grubb B, Wild R, Van Nort JJ, Kuhn E, Freedman D, Rimm a: the association of waist hip ratio and angiographically determined coronary artery disease. *International Journal of Obesity* 14: 657-665, 1990
- 173) Hauner H, Ditschuneit HH, Pal SB, Moncayo R, Pfeiffer EF: Fat distribution, endocrine and metabolic profile in obese women with and without hirsutism. *Metabolism* 37: 281-286, 1988

- 174) Hauner H, Kurnaz AA, Haastert B, Groschopp C, Feldhoff K-H: Undiagnosed diabetes mellitus and metabolic control assessed by HbA_{1c} among residents of nursing homes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109: 326-329, 2001
- 175) Hays JT, Hurt RD, Dale LC: Smoking cessation. In: Manson JE, Ridker PM, Gaziano JM, Hennekens CH, eds. *Prevention of myocardial infarction*. New York: Oxford University Press: 99-129, 1996
- 176) Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J* 1999
- 177) Hecker KD: Effects of dietary animal and soy protein on cardiovascular risk factors. *Curr Atheroscler Rep* 3: 471-478, 2001
- 178) Hegstedt DM, Ausman LM, Johnson JA, Dallal GE: Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr* 57: 875-883, 1993
- 179) Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F: Alcohol consumption, serum lipoproteins cholesterol concentration, and risk of ischemic heart disease: six year follow-up in the Copenhagen male study. *BMJ* 312: 736-741, 1996
- 180) Heitmann BL, Erikson H, Ellsinger BM, Mikkelsen KL, Larsson B: Mortality associated with body fat, fat-free mass and body mass index among 60-year old Swedish men – a 22 year follow up. The study of men born in 1913. *Int J Obes Relat Metab disord* 24: 33-37, 2000
- 181) Hennekens CH, Buring JE, Manson JE et al: Lack of effect of long-term supplementation with beta carotin on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 334: 1145-1149, 1996
- 182) Heynes SG, Feinleib M: Women, work, and coronary heart disease: prospective findings from the Framingham heart Study. *Am J Public Health* 70: 133-141, 1980
- 183) Hill JO, Prentice AM: Sugar and body weight regulation. *Am J Clin Nutr* 62: 264S-273S, 1995
- 184) Hochman J, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, Aylward P, Topol EJ, Califf RM: Sex, Clinical Presentaion, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 341: 226-32, 1999
- 185) Hodge AM, Dowse GK, Gareeboo H, Tuomilehto J, Alberti KGMM, Zimmet PZ: Incidence, increasing prevalence, and predictors of change in obesity and fat distribution over 5 years in the rapidly developing population of Mauritius. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20: 137-146, 1996
- 186) Holman CD, English DR, Milne E, Winter MG: Meta-analysis of alcohol and all-cause mortality: a validation of NHMRC recommendations. *Med J Aust* 164: 141-145, 1996
- 187) Hoogwerf BJ, Young JB: the HOPE study. Ramipril lowered cardiovascular risk, but vitamin E did not. *Cleve Clin J Med* 67: 287-293, 2000
- 188) Hooper L, Summerbell CD, Higgins JPT, Thompson RL, Capps NE, Smith GD, Riemersma RA, Ebrahim S: Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *BMJ* 322: 757-763, 2001
- 189) Hornstra G, Chait A, Karvonen MJ, Lewis B, Turpeinen O, Vergroesen AJ: Influence of dietary fat on platelet function in men. *Lancet* I: 1155-1157, 1973
- 190) Howard BV, Hannah JS, Heisser CC, Jablonski KA, Paidi MC, Alarif L, Robbins DC, Howard WJ: Polyunsaturated fatty acids result in greater cholesterol lowering and less triaglycerol elevation than do monounsaturated fatty acids in a dose-response comparison in a multiracial study group. *Am J Clin Nutr* 62: 392-402, 1995
- 191) Howard BV, Magee MF: Diabetes and Cardiovascular Disease. *Current Atheroscler Rep* 2: 476-481, 2000

- 192) Hu FB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rimm EB: Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med* 161: 1542-1548, 2001
- 193) Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Liu S, Solomon CG, Willett WC: Diet, Lifestyle, and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Women. *N Engl J Med*: 345: 790-797, 2001
- 194) Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Spiegelman D, Willett WC: Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr* 72: 912-921, 2000
- 195) Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH, Willett W: Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 70: 1001-1008, 1999
- 196) Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Grodstein F, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC: Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in lifestyle in women. *N Engl J Med* 343: 530-537, 2000
- 197) Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Willett WC: Dietary Fat Intake and the Risk of Coronary Heart Disease in Women. *N Engl J Med* 337: 1491-1499, 1997
- 198) Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC: Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 317: 1341-1345, 1998
- 199) Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC: Dietary protein and risk of ischaemic heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 70: 221-227, 1999
- 200) Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk A, Colditz GA, Hennekens CH, Willett WC: Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr* 69: 890-897, 1999
- 201) Hu FB, Stampfer MJ, Rimm EB, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, Rosner BA, Spiegelman D, Speizer FE, Sacks FM, Hennekens CH, Willett WC: A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women. *JAMA* 281: 1387-1394, 1999
- 202) Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, Nathan DM, Manson JE: The Impact of Diabetes Mellitus on Mortality: From All Causes and Coronary Heart Disease in Women: 20 Years of Follow-up. *Arch Intern Med* 161: 1717-1723, 2001
- 203) Hu FB, Stampfer MJ: Nut consumption and risk of coronary heart disease: a review of epidemiologic evidence. *Curr Atheroscler Rep* 1: 204-209, 1999
- 204) Hu FB: Dietary pattern analysis: a new direction in nutrition epidemiology. *Current Opinion in Lipidology* 13: 3-9, 2000
- 205) Huang B, Rodreiguez BL, Burchfield CM, Cyyou PH, Curb JD, Sharp DS: Associations of adiposity with prevalent coronary heart disease among elderly men: the Honolulu Heart Program. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21: 340-348, 1997
- 206) Hubert HB, Feinlieb M, McNamara PM, Castelli WP: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 67: 968-976, 1983
- 207) Huijbregts P, Feskens E, Räsänen L, Fidanza F, Nissinen A, Menotti A, Kromhout D: Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and the Netherlands: longitudinal cohort. *BMJ* 315: 13-17, 1997
- 208) Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lathi K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L: Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 24: 683-689, 2001
- 209) Iwao S, Iwao N, Muller DC, Elahi D, Shimokata H, Andres R: Does Waist Circumference Add to the Predictive Power of the Body Mass Index for Coronary Risk? *Obesity Research* 9: 685-695, 2001

- 210) Jacobs DR, Meyer KA, Kushi LH, Folsom AR: Whole-grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women: The Iowa Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 68: 248-257, 1998
- 211) Jacques PF, Selhub J, Vostom AG, Wilson PWF, Fosenberg ICH: The Effect of Folic Acid Fortification on Plasma Folate and Total Homocysteine Concentrations. *N Engl J Med* 340: 1449-1454, 1999
- 212) Janka HU: Metabolisches Syndrom und Typ-II Diabetes. *Fortschr Med* 34: 637-641, 1992
- 213) Jenkins DJA, Popovich DG, Kendall CWC, Vidgen E, Tariuq N, TPP Ransom, Wolever TMS, Vuksan V, Mehling CC, Boctor DL, Bolognesi C, Huang J, Patten R: Effect of a diet high in vegetables, fruits, and nuts on serum lipids. *Metabolism* 46: 530-537, 1997
- 214) Jeppesen J, Jein HO, Suadicani P, Gyntelberg F : Triglyceride concentration and ischaemic heart disease : an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 97: 1029-1036, 1998
- 215) Jiang HE, Vupputuri S, Allen K, Prerost M, Hughes J, Whelton PK: Passive smoking and the risk of coronary heart disease - a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 340: 920-926, 1999
- 216) Jiang W, Babyak M, Krantz DS, Waugh RA, Coleman RE, Hanson MM, Frid DJ, McNulty S, Morris JJ, O'Connor CM, Blumenthal JA: Mental stress-induced myocardial ischemia predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *JAMA* 275: 1651-1656, 1996
- 217) Jones PJH, Pappu AS, Hatcher L, Li ZC, Illingworth DR, Connor WE: Dietary cholesterol feeding suppresses human cholesterol synthesis measured by deuterium incorporation and urinary mevalonic acid levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16: 1222-1228, 1996
- 218) Jonsson D, Rosengren A, Dotevall A, Lappas G, Wilhelmse L: Job control, job demands and social support at work in relation to cardiovascular risk factors in MONICA 1995, Goteborg. *J Cardiovasc Risk* 6: 379-385, 1999
- 219) JSHIPURA KL, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, Spiegelmann D, Willett WC: The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 134: 1106-1114, 2001
- 220) Jousilhti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, Pekkanen J, Puska P: Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15-year follow-up of middle aged men and women in Eastern Finland. *Circulation* 93: 1372-1379, 1996
- 221) Jucker BM, Cline GW, Barucci M, Shulman GI: Differential effects of safflower oil versus fish oil feeding on insulin-stimulated glycogen synthesis, glycolysis, and pyruvate dehydrogenase flux in skeletal muscle. *Diabetes* 48: 134-140, 1999
- 222) Judd JT, Clevidence BA, Muesing RA, Wittes J, Sunkin ME, Podczasy JJ: Dietary trans fatty acids: effects on plasma lipids and lipoproteins of healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 59: 861-868, 1994
- 223) Junge B, Nagel M: Das Rauchverhalten in Deutschland. *Gesundheitswesen* 61, Sonderheft 2: S121-S125, 1999
- 224) Kafatos A, Diacatou A, Voukiklaris G, Nikolakakis N, Vlachonikolis J, Kounali D, Mamalakis G, Donatas AS: Heart disease risk-factor status and dietary changes in the Cretan population over the past 30 years: The Seven Countries Study. *Am J Clin Nutr* 65: 1882-1886, 1997
- 225) Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM: Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 74: 1-12, 1971
- 226) Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA* 241: 2035-2038, 1979
- 227) Kannel WB: Blood pressure as a Cardiovascular Risk Factor. Prevention and Treatment. *JAMA* 275: 1571-1576, 1996
- 228) Kannel WB: High-density lipoproteins: Epidemiologic profile and risks of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 52: 9b-12b, 1983

- 229) Kannel WB: Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 13: 3S-10S, 2000
- 230) Kant AK, Schatzkin A, Fraubard BI, Schairer C: A prospective study of diet quality and mortality in women. *JAMA* 283: 2109-2115, 2000
- 231) Kao I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig KL, Shore R, Zeleniuch-Jacquotte A: Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause. *J Clin Epidemiol* 51: 1271-1276, 1998
- 232) Kato H, Tillotson J, Nichamen MZ, Rhodas GG, Hamilton HB : Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California : Serum lipids and diet. *Am J Epidemiol* 97: 372-385, 1973
- 233) Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH : A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. *Circulation* 95: 2374-2379, 1997
- 234) Kaye SA, Folsom AR, Prineas RJ, Potter JD, Gapstur SM : The association of body fat distribution with lifestyle and reproductive factors in a population study of postmenopausal women. *Int J Obes* 14: 583-591, 1990
- 235) Kaye SA, Folsom AR, Sprafka JM, Prineas RJ, Wallace RB: Increased incidence of diabetes mellitus in relation to abdominal adiposity in older women. *J Clin Epidemiol* 44: 329-334, 1991
- 236) Keil U: Coronary artery disease: the role of lipids, hypertension and smoking. *Basic Res Cardiol* 95 (Suppl 1): I52-I58, 2000
- 237) Keil U: Rückgang der Mortalität an Herz-Kreislauf-Erkrankungen im süddeutschen Raum. Hängt dies mit Präventionsmaßnahmen zusammen? In: Krasemann EO (Hrsg.). Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen – Ein Irrweg? 7. Wedeler Gespräch zur Sozialmedizin, Wedel, 1992
- 238) Kenny SJ, Aubert RF, Geiss LS: Prevalence and incidence of non-insulin-dependent diabetes. In *Diabetes in America*, edn 2. Edited by Harris MI, Cowie CC, Stern MP, et al. Washington, DC: US Government printing Office: 47-68, 1995
- 239) Key TJA, Thorogood M, Appleby PN, Burr ML: Dietary habits and mortality in 11000 vegetarians and health conscious people: results of a 17 year follow up. *Brit Med J* 313: 775-779, 1996
- 240) Keys A, Anderson JT, Grande F: Serum cholesterol responses to changes in the diet. III. Differences among individuals. *Metabolism* 14: 766-775, 1965
- 241) Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R, Donats AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Mohacek I, Nedeljkovic S, Puddu V, Punsar S, Taylor HL, Conti S, Kromhout D, Toshima H: The seven countries study: 2.289 deaths in 15 Years. *Preventive Med* 13: 141-154, 1984
- 242) Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Keys MH: The diet and 15-year death rate in the Seven Countries study. *Am J Epidemiol* 124: 903-915, 1986
- 243) Kilander L, Berglund L, Boberg M, Vessby B, Lithell H: Education, lifestyle factors and mortality from cardiovascular disease and cancer. A 25-year follow-up of Swedish 50-year-old men. *Int J Epidemiol* 30: 1119-1126, 2001
- 244) Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW : Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary angioplasty Registry. *Circulation* 94: 1818-1825, 1996
- 245) Klatzky AL: Diet, alcohol, and health: a story of connections, confounders, and cofactors. *Am J Clin Nutr* 74: 279-280, 2001
- 246) Kleemola P; Jousilahti P, Pietinen P, Vartiainen E, Tuomilehto J: Coffee consumption and risk of coronary heart disease and death. *Arch Intern Med* 160: 3393-3400, 2000

- 247) Klipstein-Grobusch K, Geleijnse JM, den Breeijen JH, Boeing H, Hofman A, Grobbee DE, Witteman JC: Dietary antioxidants and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 69: 261-266, 1999
- 248) Klipstein-Grobusch K, Grobbee DE, den Breeijen JH, Boeing H, Hofman A, witteman JC: Dietary iron and risk of myocardial infarction in the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 149: 421-428, 1999
- 249) Knekt P, Reunanen A, Järvinen R, Seppänen R, Heliövaara M, Aromaa A: Antioxidant Vitamin Intake and Coronary Mortality in a Longitudinal Population Study. *Am J Clin Nutr* 139: 1180-1189, 1994
- 250) Kris-Etherton PM, Krummel D: Role of nutrition in the prevention and treatment of coronary heart disease in women. *J Am Diet Assoc* 93: 987-993, 1993
- 251) Kris-Etherton PM: A New Role for Diet in Reducing the Incidence of Cardiovascular Disease: Evidence from Recent Studies. *Current Atherosclerosis Report*: 188-187, 1999
- 252) Kris-Etherton PM: Monounsaturated Fatty Acids and Risk of Cardiovascular Disease. *AHA Science Advisory. Circulation* 100: 1253-1258, 1999
- 253) Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C: The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 312: 1205-1209, 1985
- 254) Kromhout WC, Menotti A, Bloemberg B, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R., Dontas AS, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A, Karvonen, Katan M, Nissinen A, Nedeljkovic S, Pekkarinen M., Punsar S., Rasanen L, Simic B, Toshima H: Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Preventive Medicine* 24: 308-315, 1995
- 255) Kübler W, Anders HJ, Heeschen W, Kohlmeier M: Nationale Verzehrsstudie (NVS), Verbundstudie Ernährungserhebung und Risikofaktoren Analytik (VERA), VERA Schriftenreihe Bd. III und VII, Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen (Germany), 1993
- 256) Kushi LH, Fee RM, Folsom AR, Mink PJ, Anderson KE, Sellers TA: Physical activity and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 277: 1286-1292, 1997
- 257) Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM: Dietary antioxidants vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 334: 1156-1162, 1996
- 258) Kushi LH, Lenart EB, Willett WC: Health implications of Mediterranean diets in light of contemporary knowledge. 1. Plant foods and dairy products. *Am J Clin Nutr* 61 (Suppl): 1407S-1415S, 1995
- 259) Kushi LH, Lenart EB, Willett WC: Health implications of Mediterranean diets in light of contemporary knowledge. 2. Meat, wine, fats, and oils. *Am J Clin Nutr* 61 (Suppl): 1416S-1427S, 1995
- 260) Kußmaul B, Döring A, Stender M, Winkler G, Keil U: Zusammenhang zwischen Ernährungsverhalten und Bildungsstand: Ergebnisse der Ernährungserhebung 1984/85 des MONICA-Projektes Augsburg. *Z Ernährungswiss* 34: 177-182, 1995
- 261) Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, Evans A, Ferrario M, Tuomilehto J: Estimation of contribution of changes in classical risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 355: 675-687, 2000
- 262) Lachtermann E, Turjanoca L, Rodziewicz M, Stein-Hammer C, Schicketanz KH, Nagel D, Franz H, Jung K: Veränderungen des KHK-Risikoprofils durch moderaten Rotwein – im Vergleich zu Weißweinkonsum. *Herz/Kreisl* 31: 25-31, 1999
- 263) Ladwig KH, Röhl G, Breithardt G, Budde T, Borggrefe M: Post-Infarction Depression and Incomplete Recovery 6 Months after Acute Myocardial Infarction. *Lancet* 343: 20-33, 1994
- 264) Lakier JB: Smoking and cardiovascular disease. *Am J Med* 93 (suppl 1A): 8S-12S, 1992

- 265) Lakka TA, Juha M, Venäläinen M, Raurmaa R, Salonen R, Tuomilehto J, Lalonen JT: Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction in men. *N Engl J Med* 330: 1549-1554, 1994
- 266) Lakka TA, Lakka HM, Salonen R, Kaplan GA, Solonen JT: Abdominal obesity is associated with accelerated progression of carotid atherosclerosis in men. *Atherosclerosis* 154: 497-504, 2001
- 267) Lamon-Fava St, Wilson PWF, Schaefer EJ: Impact of Body Mass Index on Coronary Heart Disease Risk Factors in Men and Women, The Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16: 1509-1515, 1996
- 268) Larsson B, Bengtsson C, Bjorntorp P et al: Is abdominal fat distribution a major explanation for the sex differences in the incidence of myocardial infarction? *Am J Epidemiol* 135: 266-273, 1992
- 269) Lathi-Koski M, Pietinen P, Männistö S, Vartiainen E: Trends in waist-to-hip ratio and its determinants in adults in Finland from 1987 to 1997. *Am J Clin Nutr* 72: 1436-1444, 2000
- 270) Law M, Wald N: Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation. *BMJ* 318: 1471-1480, 1999
- 271) Law MR, Morris JK, Wald NJ: Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 315: 973-980, 1997
- 272) Law MR, Morris JK: By how much does fruit and vegetable consumption reduce the risk of ischaemic heart disease? *Eur J Clin Nutr* 52: 549-556, 1998
- 273) Law MR, Wald NJ, Thompson SG: By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 308: 367-372, 1994
- 274) Laws A, Terry RB, Barrett-Connor E: Behavioral covariates of waist-to-hip ratio in Rancho Bernardo. *Am J Public Health* 80: 1358-1362, 1990
- 275) Lee IM, Hsieh Ch, Paffenbarger RS: Exercise Intensity and Longevity in Men. The Harvard Alumni Health Study. *JAMA* 273: 1179-1184, 1995
- 276) Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS: Physical activity and coronary heart disease risk in men: does the duration of exercise episodes predict risk? *Circulation* 102: 981-986, 2000
- 277) Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS: Physical activity and coronary heart disease risk in men: does the duration of exercise episodes predict risk? *Circulation* 102: 981-986, 2000
- 278) Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Depres J: A single threshold value of waist girth identifies normal weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 64: 685-93, 1996
- 279) Lemieux S, Prud'homme D, Moorjani S, Tremblay A, Bouchard C, Lupien PJ, Depres J: Do elevated levels of abdominal visceral adipose tissue contribute to age-related differences in plasma lipoprotein concentrations. *Atherosclerosis* 118: 155-164, 1995
- 280) Leonetti DL, Tsunehara CH, Wahl PW, Fujimoto WY: Baseline dietary intake and physical activity of Japanese American men in relation to glucose intolerance at 5-year-follow-up. *Am J Hum Biol* 8: 55-67, 1996
- 281) Lichtenstein AH, Ausman LM, Jalbert SM, Schaefer EJ: Effects of different forms of dietary hydrogenated fats on serum lipoprotein cholesterol levels. *N Engl J Med* 340: 1933-1940, 1999
- 282) Lichtman SW, Pisarska K, Raynes Berman E, Pestone M, Dowling H, Offenbacher E, Weisel H, Heshkas S, Matthews DE & Heymsfield SB: Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. *N Engl J Med*: 327: 1893-1898, 1992
- 283) Lindberg UB, Crona N, Silferstolpe G, Björntorp P, Rebuffe-Scrive M: Regional adipose tissue metabolism in postmenopausal women after treatment with exogenous sex steroids. *Horm Metab Res* 22: 345-351, 1990
- 284) Lindstedt K, Tonstad S, Kuzma JW: Body mass index and patterns of mortality among Seven day Adventist men. *Int J Obes* 15: 397-406, 1991

- 285) Lissner L, Bjorkelund C, Heitmann BL, Lapidus L, Bjorntorp P, Bengtsson C: Secular increases in waist-hip ratio among Swedish women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22: 1116-1120, 1998
- 286) Lissner L, Odell PM, D'Agostino RB, Stokes III J, Kreger BE, Belanger AJ, Brownell KD: Variability of Body weight and health outcomes in the Framingham Population. *N Engl J Med* 324: 1839-1844, 1991
- 287) Liu S, Manson JE, Stampfer MJ et al : A prospective study of whole-grain intake and risk of type 2 diabetes mellitus in US women. *Am J Public Health* 90: 1409-1415, 2000
- 288) Liu S, Manson JE: What is the optimal weight for cardiovascular health? *BMJ* 322: 631-632, 2001
- 289) Liu S, Stampfer MJ, Hu FB, Giovannucci E, Rimm E, Manson JE, Hennekens CH, Willett WC: Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease results from the Nurses' Health study. *Am J Clin Nutr* 70: 412-419, 1999
- 290) Lovejoy JC, DiGirolamo M: Habitual dietary intake and insulin sensitivity in lean and obese adults. *Am J Clin Nutr* 55: 1174-1179, 1992
- 291) Lovejoy JC, Champagne C, DeLany JP et al : Dietary trans fatty acid intake does not correlate with markers of insulin resistance in subjects with a range of glucose tolerance. *Diabetes* 47 (Suppl1): A311, 1998
- 292) Lovejoy JC, Windhauser MM, Rood JC, de la Bretonne JA : Effect of a controlled high-fat diet on insulin sensitivity and leptin levels in African-American and Caucasian women. *Metabolism* 47: 1520-1524, 1998
- 293) Lovejoy JC: Dietary Fatty Acids and Insulin Resistance. *Current Atherosclerosis Reports* 1: 215-220, 1999
- 294) Löwel H, Dobson A, Keil U, Herman B, Hubbs MST, Stewart A, Arstila M, Miettinen H, Mustaniemi H, Tuomilehto J: Coronary heart disease case fatality in four countries. *Circulation* 88: 2524-2531, 1993
- 295) Löwel H, Koenig W, Engel S, Hörmann A, Keil U: The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population-based myocardial infarction follow-up study. *Diabetologia* 43: 218-226, 2000
- 296) Löwel H, Lewin M, Keil U, Hörmann A, Bolte H-D, Willich S, Gostomzyk J: Zeitliche Trends von Herzinfarkt-morbidität, -mortalität, 28-Tage-Letalität und medizinische Versorgung. *Z. Kardiol.* 84:596-605, 1995
- 297) Löwel H, Lewis M, Härtel U, Hörmann A: Herzinfarkt-Patienten ein Jahr nach dem Ereignis. *Münch. Med. Wschr.* 136: 29-34, 1994
- 298) Löwel H, Meisinger C, Schneider A, Trentinaglia I, Heier M, Hörmann A, Kuch B, Thorand B: Diabetiker als Hochrisikogruppe für Herzinfarkt. *Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studien.* *CardioVasc* 1: 14-25, 2001
- 299) Löwel H: Langzeitprognose nach Herzinfarkt: Ergebnisse des Augsburger Herzinfarktregisters. *DBI Der Bay. Int.* 17 2. Sonderausgabe „35. Bay. Internisten-Kongreß“. 17: 78-80, 1997
- 300) Luhrmann PM, Herbert BM, Neuhäuser-Berthold M : Underreporting of energy intake in an elderly German population. *Nutrition* 17: 912-916, 2001
- 301) Lynch J, Kaplan GA, Salonen R, Salonen JT: Socioeconomic Status and Progression of Carotid Atherosclerosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 17: 513-519, 1997
- 302) MacMahon S: Antihypertensive drug treatment: the potential. Expected and observed effects on vascular disease. *J Hypertens Suppl* 8: S239-244, 1990
- 303) Malcolm JA, Dobson AJ: Marriage is associated with a lower risk of ischaemic heart disease in men. *Med J Aust* 151: 185-188, 1989
- 304) Mann JI: Dietary effects on plasma LDL and HDL. *Current opinion in Lipidology* 8: 35-38, 1997

- 305) Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH: A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 322: 882-889, 1990
- 306) Manson JE, Hu FB, Rich-Ewards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH: A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 341: 650-658, 1999
- 307) Manson JE, Lee IM: Exercise for women – how much pain for optimal gain? *N Engl J Med* 334: 1325-1327, 1996
- 308) Manson JE, Selsberg A: risk modification in the diabetic patient. In: Manson JE, Ridker PM, Gaziano JM, Hennekens CH, eds. *Prevention of Myocardial Infarction*. New York, NY: Oxford University Press; 1996: 241-273, 1996
- 309) Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: A prospective study of antioxidant vitamins and incidence of coronary heart disease in women. *Circulation* 84 (Suppl III): 2168, 1991
- 310) Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE: Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 333: 677-685, 1995
- 311) Marchioli R: Antioxidant vitamins and prevention of cardiovascular disease: Laboratory, epidemiological and clinical trial data. *Pharmacol Res* 40: 227-238, 1999
- 312) Marmot MG, Bosma H, Hemingway H, Brunner E, Stansfeld S: Contribution of job control and other risk factors to social variations in coronary heart disease incidence. *Lancet* 350: 235-239, 1997
- 313) Marrugat J, Anto JM, Sala J, Masia R: Influence of gender in acute and long-term cardiac mortality after first myocardial infarction. REGICOR Investigators. *J Clin Epidemiol* 47 (2): 111-118, 1994
- 314) Marrugat J, Sala J, Masia R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, Molina L, Seres L, Elosua R: Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. RESCATE Investigators. *JAMA* 280 (16): 1405-9, 1998
- 315) Marshall JA, Hamman RF, Baxter J: high-fat, low-carbohydrate diet and the etiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus: the San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 134: 590-603, 1991
- 316) Marshall JA, Hoag S, Shetterly S, Hamman RF: Dietary fat predicts conversion from impaired glucose tolerance to NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 17: 50-56, 1994
- 317) Marti B, Tomilehto J, Salomaa V, Kartovaara L, Korhonen HJ, Pietinen P: Body fat distribution in the Finnish population: environmental determinants and predictive power for cardiovascular risk factor levels. *J Epidemiol Commun Health* 45: 131-137, 1991
- 318) Martikainen PT, Marmot MG: Socioeconomic differences in weight gain and determinants and consequences of coronary risk factors. *Am J Clin Nutr* 69: 719-26, 1999
- 319) Mattson FH, Grundy SM: Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 26: 194-202, 1985
- 320) Mayer-Davis EF, Monaco JH, Cormichael S, Vitolins MZ, Rewers MJ, Haffner SM, Ayad MF, Bergman RN, Karter KJ: Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Am J Clin Nutr* 65: 79-87, 1997
- 321) McElduff P, Dobson AJ: How much alcohol and how often? Population based case-control study of alcohol consumption and risk of a major coronary event. *BMJ* 314: 1159-1164, 1997
- 322) McGee DL, Reed DM, Yano K, Kagan A, Tillotson J: Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to nutrient intake. *Am J Epidemiol* 119: 667-676, 1984

- 323) McKeigue PM, Shah B, Marmot MG: Relationship of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet* 337: 382-386, 1991
- 324) McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S: Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet* 359: 46-47, 2002
- 325) Meilahn EN, Becker RC, Corrao JM: Primary Prevention of Coronary Heart Disease in Women. *Cardiology* 86: 286-298, 1995
- 326) Meninsk GBM, Thamm M, Haas K: Die Ernährung in Deutschland 1998. *Gesundheitswesen* 61 Sonderheft 2: S200-S206, 1999
- 327) Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Fidanza F, Buzina R, Nissinen A: Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: cross-cultural correlations in the Seven Countries Study Research Group. *Eur J Epidemiol* 15: 507-515, 1999
- 328) Mensink GBM, Deketh M, Mul MD, Schuit AJ, Hoffmeister H: Physical activity and its association with cardiovascular risk factors and mortality. *Epidemiology* 7: 391-397, 1996
- 329) Mensink GBM: Körperliche Aktivität. *Gesundheitswesen* 61, Sonderheft 2: S126-S131, 1999
- 330) Mensink RP, Katan MB: Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 12: 911-919, 1992
- 331) Merkus MP, Lathus-Veliegen LMH, Broekhoff C, Heijnen AMP: Extreme obesity: sociodemographic, familial and behavior correlates in The Netherlands. *J Epidemiol Commun Health* 49: 22-27, 1995
- 332) Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR Jr, Folsom AR: Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa Women. *Diabetes Care* 24: 1528-1535, 2001
- 333) Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR Jr, Salvin J, Sellers TA, Folsom AR: Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr* 71: 921-930, 2000
- 334) Miettinen H, Leto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner SM, Pyorala K, Tuomilehto J: Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 21: 69-75, 1998
- 335) Miller GJ, Cruickshank JK, Ellis IJ, Thompson RL, Wilkes HC, Stirling Y, Mitropoulos KA, Allison JV, Fox TE, Walker AD: Fat consumption and factor VII coagulant activity in middle-aged men. An association between dietary and thrombogenic coronary risk factor. *Atherosclerosis* 78: 19-24, 1989
- 336) Miller M: Differentiating the effects of raising low levels of high-density lipoprotein cholesterol versus lowering normal triglycerides: further insights from the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol* 86: 23L-27L, 2000
- 337) Miller VT: Lipids, lipoproteins, women and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*: 108: 73-82, 1994
- 338) Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa P: Waist and hip circumferences, and waist-hip ratio in 19 populations of the WHO MONICA Project. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23: 116-125, 1999
- 339) Mooy JM, de Vries H, Grootenhuys PA, Bouter LM, Heine RJ: Major stressful Life Events in Relation to Prevalence of Undetected Type 2 Diabetes – The Hoorn Study. *Diabetes Care* 23: 197-201, 2000
- 340) Morris JN, Clayton DG, Everitt MG, Semmence AM, Burgess EH: Exercise in leisure time: Coronary attack and death rates. *Br Heart J* 63: 325-334, 1990
- 341) Morris MC, Manson JE, Rosner B, Buring JE, Willett WC, Hennekens CH: Fish consumption and cardiovascular disease in the physician health study: a prospective study. *Am J Epidemiol* 142: 166-175, 1995
- 342) Morrison C, Woodward M, Leslie W, Tunndall-Pedoe H: Effect of socioeconomic group on incidence of, management of, and survival after myocardial infarction and coronary death: analysis of community coronary event register. *BMJ* 314: 541-546, 1997

- 343) Mortensen EL, Jensen HH, Sanders SA, Reinisch JM: Better psychological functioning and higher social status may largely explain the apparent health benefits of wine: a study of wine and beer drinking in young Danish adults. *Arch Intern Med* 161: 1844-1848, 2001
- 344) Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E: Cardiovascular Disease in Women. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation* 96: 2468-2482, 1997
- 345) Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB, Mittleman MA: Impact of Diabetes on Long-Term Survival After acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care* 24: 1422-1427, 2001
- 346) Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: risk factor changes and mortality results. *JAMA* 248: 1465-1477, 1982
- 347) Nabel EG: Coronary Heart Disease in Women – an Ounce of Prevention. *N Engl J Med* 343: 572-574, 2000
- 348) Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H: Association of diet with the onset of menopause in Japanese women. *Am J Epidemiol* 152: 863-867, 2000
- 349) Ness AR, Powels JW: Fruit and vegetables, and cardiovascular disease: a review. *Int J Epidemiol* 26: 1-13, 1997
- 350) Niebauer J, Hambrecht R, Schlierf G, Marburger C, Kalberer B, Kubler W, Schuler G: Five years of physical exercise and low fat diet: effects on progression of coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil* 15: 47-64, 1995
- 351) Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, Kalberer B, Weiss C, Hodenberg E von, Schlierf G, Schuler G, Zimmermann R, Kübler W: Attenuate progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 96: 2531-43, 1997
- 352) NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health: Physical Activity and Cardiovascular Health. *JAMA* 276: 241-246, 1996
- 353) Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG: Smoking, Serum Lipids, Blood Pressure, and Sex Differences in Myocardial Infarction. A 12-Year Follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* 93: 450-456, 1996
- 354) Noakes M, Clifton PM: Changes in plasma lipids and other cardiovascular risk factors during 3 energy-restricted diets differing in total fat and fatty acids composition at constant caloric intake. *Am J Clin Nutr* 71: 706-712, 2000
- 355) Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 337: 230-236, 1997
- 356) Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Stenvold I, Nordrehaug JE, Krale G, Vollset SE: Coffee consumption and plasma total homocysteine: The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 65: 136-143, 1997
- 357) Nygard O, Vollet SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, Ueland M, Kvale G: Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 274: 1526-1533, 1995
- 358) Nyssönen K, Parviainen MT, Salonen R, Tuolmilehto J, Salonen JT: Vitamin C deficiency and risk of myocardial infarction: prospective population study of men from eastern Finland. *BMJ* 314: 634-638, 1997
- 359) Ockene IS, Miller NH: Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association: American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 96: 3243-3247, 1997
- 360) Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G: The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus: 13,5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 34: 1055-1058, 1985

- 361) Omenn G, Goodman G, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glas A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S: Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 334: 1150-1155, 1996
- 362) Ordovas JM, Galluzzi JR: Genetic predictors of plasma lipid response to diet intervention. *Current Atherosclerosis Reports* 1: 196-203, 1999
- 363) Orenca A, Bailey K, Yawn BP, Kottke TE: Effect of Gender on Long-term Outcome of Angina Pectoris and Myocardial Infarction/Sudden Unexpected Death. *JAMA* 269: 2329-2397, 1993
- 364) Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, McLanahan SM, Kirkeeide RL, Brand RJ, Gould KL: Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? – The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 336: 129-133, 1990
- 365) Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Gould KL, Merritt TA, Sparler S, Armstrong WT, Ports TA, McLanahan SM, Kirkeeide RL, Hogeboom C, Brand RJ: Intensive Lifestyle Changes for Reversal Coronary Heart Disease. *JAMA* 280: 2001-2007, 1998
- 366) Orth-Gomer K, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Wamala SP, Eriksson M, Belkic K, Kirkheeide R, Svane B, Ryden L: Lipoprotein (a) as a determinant of coronary heart disease in young women. *Circulation* 95: 329-334, 1997
- 367) Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, Scheck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA: Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA* 284: 3008-3014, 2000
- 368) Oster G, Thompson D: Estimated effects of reducing dietary saturated fat intake on the incidence and cost of coronary heart disease in the United States. *J Am Diet Assoc* 96 (2): 127-131, 1996
- 369) Paasilta M, Kervinen K, Rantala AO, Savolainen MJ, Lilja M, Reunanen A, Kesaniemi YA: Social alcohol consumption and low Lp(a) lipoprotein concentrations in middle aged Finnish men: population based study. *BMJ* 316: 594-595, 1998
- 370) Palitzsch KD, Nusser J, Arndt H, Enger I, Zietz B, Hügl S, Cuk A, Schäffler A, Büttner R, Frick E, Rath H, Schölmerich J, die Diabetomobil-Studiengruppe: Die Prävalenz des Diabetes mellitus wird in Deutschland deutlich unterschätzt – eine bundesweite epidemiologische Studie auf der Basis einer HbA_{1c}-Analyse. *Diab Stoffw* 8: 189, 1999
- 371) Pandey DK, Shekelle R, Selwyn BJ, Tangney C, Stmler J: Dietary Vitamin C and β -Carotin and Risk of Death in Middle-aged Men. The Western Electric Study. *Am J Epidemiol* 142: 1269-1278, 1995
- 372) Parillo M, Rivellese AA, Ciardullo AV, Capaldo B, Giacco A, Genovese S, Riccardi G: A high-monounsaturated-fat/low-carbohydrate diet improves peripheral insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 41: 1373-1378, 1992
- 373) Parish S, Collins R, Peto R, Youngman L, Barton J, Jayne K, Clarke R, Appleby P, Lyon V, Cederholm-Williams S, Marshall J, Sleight P for the International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators: Cigarette smoking, tar yields, and non-fatal myocardial infarction: 14000 cases and 32000 controls in the United Kingdom. *BMJ* 311: 471-477, 1995
- 374) Parker DR, Weiss ST, Troisi R, Cassano PA, Cokonas PS, Landsberg L: Relationship of dietary saturated fatty acids and body habitus to serum insulin concentration: The Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 58: 129-136, 1993
- 375) Pate PR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC, Kriska A, Leon AS, Marcus BH, Morris J, Paffenbarger Jr RS, Parick K, Pollock ML, Rippe JM, Sillis J, Wilmore JH: Physical activity and public health : a recommendation from the Centers for disease Control and Prevention and die American College of Sports Medicine. *JAMA* 273: 402-407, 1995
- 376) Pearson TA, Bloch R, Dorantes J, Gordian AL, Fang C, Swanson J, Brown K: The Rationale for Renewed Interest by Physicians in Nutrition. *Current Atherosclerosis Reports* 1: 173-175, 1999

- 377) Pedersen TR et al. for the 4S group: Lipoprotein Changes and reduction in the Incidence of major Coronary Heart Disease Events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 97: 1453-1460, 1998
- 378) Pereira MA, Pins JJ: Dietary Fiber and Cardiovascular Disease: Experimental and Epidemiologic Advances. *Current Atherosclerosis Reports* 2: 494-502, 2000
- 379) Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, Thomson AG, Wincup PH, Shaper AG: Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged men. *BMJ* 310: 560-564, 1995
- 380) Pietinen P, Rimm EB, Korhonen P et al.: Intake of dietary fiber and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish Men: the Alpha-Tocopherol, beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Circulation* 94: 2720-2727, 1996
- 381) Pouliot MC, Deprés JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ: Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 73: 460-468, 1994
- 382) Pryer JA, Vrijheid M, Nichols R, Kiggings M & Elliott P: Who are the 'low energy reporters' in the Dietary and Nutritional Survey of British Adults? *Int J Epidemiol* 26: 146-154, 1997
- 383) Purnell JQ, Brunzell JD: The central role of dietary fat, not carbohydrate, in the insulin resistance syndrom. *Current Opinion in Lipidology* 8: 17-22, 1997
- 384) Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, Huttunen JK, Albanes D, Taylor PR, Heinonen OP: Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 349: 1715-1720, 1997
- 385) Rasmussen OW, Thomsen C, Hansen KW, Vesterlund M, Winther E, Hermansen K: Effects on blood pressure, glucose, and lipid levels of a high-monounsaturated fat diet compared with a high-carbohydrate diet in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 16: 1565-1571, 1993
- 386) Razay G, Heaton KW, Bolton CH, Hughes AO: Alcohol consumption and its relation to cardiovascular risk in British women. *BMJ* 304: 80-83, 1992
- 387) Renaud SC: Dietary management of cardiovascular diseases. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 57: 423-427, 1997
- 388) Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE: Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 208: 1843-1848, 1998
- 389) Riboli E: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): Plans and Progress. *J Nutr* 131: 170S-175S, 2001
- 390) Rich-Ewards JW, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE: The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 332: 1758-1766, 1995
- 391) Richtlinien zur Therapie der Adipositas der Deutschen Adipositas-Gesellschaft 1995. *Mitteilungen der DAG*. Demeter Verlag, Balingen 9: 7, 1995
- 392) Riemersma RA, Wood DA, Macintyre CCH, Elton RA, Gey KF, Oliver MF: Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C, and E, and carotene. *Lancet* 337: 1-5, 1991
- 393) Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC: Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA* 275: 447-451, 1996
- 394) Rimm EB, Klatsky AL, Grobbee D, Stampfer MJ: Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits? *BMJ* 312: 731-736, 1996
- 395) Rimm EB, Stampfer JM, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC: Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 328: 1450-1456, 1993

- 396) Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, Hennekens C, Stampfer MJ: Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 279: 359-364, 1998
- 397) Rimm EB: Alcohol and Cardiovascular Disease. *Current Atherosclerosis Reports* 2: 529-535, 2000
- 398) Roeters van Lennep JE, Westerveld HT, Erkelens DW, van der Wall EE: Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovasc Res* 53: 538-549, 2000
- 399) Rose G: Incubation period of coronary heart disease. *BMJ* 284: 1600-1601, 1982
- 400) Rose KM: Genetic and behavioral determinants of waist-to-hip ratio and waist circumference in women twins. *Obes Res* 6: 383-392, 1998
- 401) Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S: Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med* 322: 213-217, 1990
- 402) Rottka HE, Hermann-Kunz E, Hahn B et al: Berliner Vegetarier Studie – Erste Mitteilung. *Akt Ernähr Med* 13: 161-170, 1988
- 403) Rumsey SC, Galeano NF, Lipschitz B, Deckelbaum RJ: Oleate and other long chain fatty acids stimulate low density lipoprotein receptor activity by enhancing acyl coenzyme A: cholesterol acyltransferase activity and altering intracellular regulatory cholesterol pools in cultured cells. *J Biol Chem* 270: 10008-10016, 1995
- 404) Sabate J: Nut consumption, vegetarian diets, ischemic heart disease risk, and all-cause mortality: evidence from epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 70 (3 Suppl): 500S-503S, 1999
- 405) Sacks FM, Castelli WP, Donner A, Kass EH: Plasma lipids and lipoproteins in vegetarian and controls. *N Engl J Med* 292: 1148-1151, 1975
- 406) Salmerón J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, Stampfer MJ, Wing AL, Willett WC: Dietary fibre, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 20: 545-550, 1997
- 407) Salmerón J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC: Dietary fat intake and risk of type 2 in diabetes women. *Am J Clin Nutr* 73: 1019-1026, 2001
- 408) Salmerón J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC: Dietary fibre, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 277: 472-477, 1997
- 409) Salonen JT, Nyyssonen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppanen R, Salonen R: High stores iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in Eastern Finnish men. *Circulation* 86: 803-811, 1992
- 410) Sandker GW, Kromhout D, Aravanis C, Bloemberg BPM, Mensink RP, Karalias N, Katan MB: Serum cholesteryl ester fatty acids and their relation with serum lipids in elderly men in Crete and The Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 47: 201-208, 1993
- 411) Sasaki A, Kamado K, Horiuchi N: A Changing Pattern of Causes of Death in Japanese Diabetics. Observation over Fifteen Years. *J Chron Dis* 31: 433-444, 1978
- 412) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344: 1383-1389, 1994
- 413) Schaefer EJ, Augustin JL, Schaefer MM, Rasmussen H, Ordovas JM, Dallal GE, Dwyer JT: Lack of efficacy of a food-frequency questionnaire in assessing dietary macronutrient intakes in subjects consuming diets of known composition. *Am J Clin Nutr* 72: 1234-1236, 2000
- 414) Schaefer EJ: Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 75: 191-212, 2002
- 415) Schenck-Gustavsson K: Risk factors for cardiovascular disease in women: assessment and management. *Eur Heart J* 17: 2-8, 1996

- 416) Schneider R: Vom Umgang mit Zahlen und Daten. Eine praxisnahe Einführung in die Statistik und Ernährungsepidemiologie. Umschau Zeitschriftenverlag Breidenstein GmbH, Frankfurt am Main, 1997
- 417) Schoeller DA: Limitations in assessment of dietary energy intake by self-report. *Metabolism* 44 (suppl): 18-22, 1995
- 418) Schulte H, Cullen P, Assmann G: Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Münster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis* 144: 199-209, 1999
- 419) Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H: Dietary patterns with food and nutrient intake in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Br J Nutr* 85: 363-373, 2001
- 420) Schulze MB, Linseisen J, Kroke A, Boeing H: Macronutrient, Vitamin, and Mineral Intakes in the EPIC-Germany Cohorts. *Ann Nutr Metab* 45: 181-189, 2001
- 421) Scientific Sessions, American Heart Association, 2001
- 422) Seidel D: Risikofaktoren der Atherogenese, Mechanismen ihrer Wirkung und klinische Bewertung. *Deutsches Ärzteblatt* 90: B-1714-1732, 1993
- 423) Seidell JC, Cigolini M, Després JP, Charzewska J, Ellsinger BM, Cruz A: Body fat distribution in relation to serum lipids and blood pressure in 38-year-old European men: the European fat distribution study. *Atherosclerosis* 86: 251-260, 1991
- 424) Seidell JC, Pérusse L, Després JP, Bouchard C: Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr* 74: 315-321, 2001
- 425) Seidell JC: Obesity in Europe. *Obes Res* 3(Suppl2): 89s-93s, 1995
- 426) Seman LJ, DeLuca C, Jenner JL, Cupples LA, McNamara JR, Wilson PW, Castelli WP, Ordovas JM, Schaefer EJ: Lipoprotein(a)-cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem* 45: 1039-1046, 1999
- 427) Sesso HD, Paffenbarger RS Jr, Lee IM: Physical activity and cardiovascular disease risk in middle-aged and older women. *A J Epidemiol* 150: 408-416, 1999
- 428) Sesso HD, Paffenbarger RS Jr, Lee IM: Physical activity and coronary heart disease in men. The Harvard Men Alumni Health Study. *Circulation* 102: 975-980, 2000
- 429) Shaper AG, Wannamethee SG, Walker M: Body weight: implications for the prevention of coronary heart disease, stroke, and diabetes in a cohort study of middle aged men. *BMJ* 314: 1311-1317, 1997
- 430) Shekelle RB, Stamler J: Dietary cholesterol and ischaemic heart disease. *Lancet* 1: 1177-1179, 1989
- 431) Shimokata H, Muller DC, Andres R: Studies in the distribution of body fat. III Effects of smoking. *JAMA* 261: 1169-1173, 1989
- 432) Siegrist J, Peter R, Cremer P, Seidel D: Chronic work stress is associated with atherogenic lipids and elevated fibrinogen in middle-aged men. *J Intern Medicine* 242: 149-156, 1997
- 433) Silver DL, Jiang XC, Arai T, Bruce C, Tall AR: Receptors and lipid transfer proteins in HDL metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 902: 103-111, 2000
- 434) Simopoulos AP: Evolutionary aspects of diet, essential fatty acids and cardiovascular disease. *Eur Heart J (suppl D)*: D(-D21), 2001
- 435) Simopoulos AP: Genetic variation and evolutionary aspects of diet. In: Papas A, ed. *Antioxidants in Nutrition and Health*. Boca Raton: CRC Press: 65-88, 1999
- 436) Smith U: Carbohydrates, fat, and insulin action. *Am J Clin Nutr* 59 (Suppl): 686S-689S, 1994
- 437) Smith U: Smoking elicits the insulin resistance syndrome: new aspects of the harmful effect of smoking. *J Intern med* 237: 449-455, 1995

- 438) Snowden DA: Animal product consumption and mortality because of all cause combined coronary heart disease, stroke, diabetes and cancer in seventh-day Adventists. *Am J Clin Nutr* 48: 739-748, 1988
- 439) Snowdon DA, Phillips RL: Does a vegetarian diet reduce the occurrence of diabetes? *Am J Publ Health* 75: 507-512, 1985
- 440) Solomon CG, Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, Speizer FE, Rimm EB, Willett WC, Manson JE: Moderate alcohol consumption and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 102: 494-499, 2000
- 441) Spertus JA, McDonell M, Woodman CL, Fihn S: Association between depression and worse disease-specific functional status in outpatients with coronary heart disease. *Am Heart J* 140: 105-110, 2000
- 442) Stamler J: Population studies. In: Öevy R, Dennis BR, Ernst N, eds. *Nutrition, lipids, and coronary heart disease*. New York: Raven: 25-88, 1979
- 443) Stamler J, Daviglius ML, Gardside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD: Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA* 284: 311-318, 2000
- 444) Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglius ML, Garside D, Dyer AR, Liu K, Greenland P: Low Risk-Factor Profile and Long-term Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality and Life Expectancy. *JAMA* 282: 2012-2018, 1999
- 445) Stamler J: Nutrition-related risk factors for the atherosclerotic diseases – present status. *Prog Biochem Pharmacol* 19: 245-308, 1983
- 446) Stamler J: The marked decline in coronary heart disease mortality rates in the United States, 1968-1981; summary of findings and possible explanations. *Cardiology* 72: 11-22, 1985
- 447) Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JA, Colditz GA, Rosner B, Willett WC: Vitamin E Consumption and The Risk of Coronary Heart Disease in Women. *N Engl J Med* 328: 1444-1449, 1993
- 448) Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC: Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 343: 16-22, 2000
- 449) Statistical Abstract of the United States 1997. 117th Edition. The National Data Book. US Department of Commerce, Economics and Statistics Administration. Bureau of the Census. Washington DC: US Government Printing Office: 100-101, 1998
- 450) Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Bevölkerungsfortschreibung, persönliche Mitteilung, 31. Juli 2001
- 451) Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Todesursachen in Deutschland 1999, Fachserie 12, Reihe 4. Metzler-Poeschel, Stuttgart, 2001
- 452) Steenland K, Thun M, Lally C, Health C Jr: Environmental tobacco smoke and coronary heart disease in the American Cancer Society CPS-II cohort. *Circulation* 94: 622-628, 1996
- 453) Stehouwer CDA, Weienberg MU, Van den Bergh M, Jakobs C, Feskens EJM, Kromhout D: Serum Homocysteine and Risk of Coronary Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Elderly Men - A 10-year-Follow-Up. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 1895-1901, 1998
- 454) Stensvold I, Tverdal A, Jacobsen BK: Cohort study of coffee intake and death from coronary heart disease over 12 years. *BMJ* 312: 544-545, 1996
- 455) Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheesman K, Michinson MJ: Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 347: 781-786, 1996
- 456) Stern MP, Gonzalez C, Mitchell BD, Villalpando E, Haffner SM, Hazuda HP: Genetic and environmental determinants of type II diabetes in Mexico City and San Antonio. *Diabetes* 41: 484-492, 1992

- 457) Stevens J, Tyroler HA, Cai J, Paton CC, Folsom AR, Tell GS, Schreiner PJ, Chambless LE: Body weight change and carotid artery wall thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 147: 563-573, 1998
- 458) Storlein LH, Jenkins AB, Chrisholm DJ, Pascoe WS, Khouri S, Kraegen EW: Influence of dietary fat composition on the development of insulin resistance in rats: Relationship to muscle triglyceride and w-3 fatty acids in muscle phospholipid. *Diabetes* 40: 280-289, 1991
- 459) Stunkard AJ, Sorensen TIA, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, Schulsinger FS: An adaption study of human obesity. *N Engl J Med* 314: 193-198, 1986
- 460) Suadcani P, Hein HO, Gyntelberg F: Strong mediators of social inequalities in risk of ischaemic heart disease: a six-year follow-up in the Copenhagen male study. *Int J Epidemiol* 26: 516-522, 1997
- 461) Svetkey LP, Simons-Morton D, Vollmer WM, Appel LJ, Conlin PR, Ryan DH, Ard J, Kennedy BM: Effects of dietary patterns on blood pressure: subgroup analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (Dash) randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 159 : 285-293, 1999
- 462) Tardif JC, Cote G, Lesoerance J: Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Multivitamins and Probucol Study Group: *N Engl J Med* 337: 365-372, 1997
- 463) Thamm M: Blutdruck in Deutschland – Zustandsbeschreibung und Trends. *Gesundheitswesen* 61. Sonderheft 2: S90-S93, 1999
- 464) The International Taskforce for Prevention of Coronary Heart Disease: Coronary Heart Disease: Reducing the Risk. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 8: 205-271, 1998
- 465) The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Mortality after 16 Years for participants Randomized to the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 94: 946-951, 1996
- 466) The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; and The American Heart Association: Diabetes Mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 100: 1132-1133, 1999
- 467) Thefeld W: Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. *Gesundheitswesen* 61 Sonderheft 2: S85-S89, 1999
- 468) Thelle DS: Coffee, tea, and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 6: 25-27, 1995
- 469) Tholstrup T, Marckmann P, Vessby B, Sandström B: Effect of fats high in individual saturated fatty acids on plasma lipoprotein(a) levels in young healthy men. *J Lipid Res* 36: 14447-1452, 1995
- 470) Thompson CJ, Ryu JE, Craven TE, Kahl FR, Crouse III JR: Central Adipose Distribution Is Related to Coronary Atherosclerosis. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 11: 327-333, 1991
- 471) Thuesen L, Henriksen LB, Engby B: One-Year experience with low-fat, low-cholesterol diet in patients with coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 44: 1986
- 472) Trenkwalder P: Arterielle Hypertonie. Teil 1: Definition - Pathogenese - Diagnose. *Der Internist* 41: 42-55, 2000
- 473) Trichopoulou A, Gnardellis C, Lagiou A, Benetou V, Naska A, Trichopoulos D: Physical activity and energy intake selectively predict the waist-to-hip ratio in men but not in women. *Am J Clin Nutr* 74: 574-578, 2001
- 474) Tuomilehto J, Korhonen HJ, Kartovaara L, Salomaa V, Stengard JH, Pitkänen M, Aro A, Javela K, Uusitupa M, Pitkaniemi J: Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the middle-aged population of three areas in Finland. *Int J Epidemiol* 20: 1010-1017, 1991
- 475) Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 344:1343-50, 2001

- 476) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998
- 477) Ulbricht TLV, Southgate DAT: Coronary heart disease: seven dietary factors. *Lancet* 338: 985-992, 1991
- 478) Uusitupa M, Schwab U, Makimattila S et al: Effects of two high-fat diets with different fatty acid composition on glucose and lipid metabolism in healthy young women. *Am J Clin Nutr* 50: 11310-11316, 1994
- 479) v d Schouw YT, v d Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJC, Banga JD: Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 347: 714-718, 1996
- 480) Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ: Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med* 134: 173-181, 2001
- 481) Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM: Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 341: 217-25, 1999
- 482) Vague J: La différenciation sexuelle facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Méd* 55 : 339-340, 1947
- 483) Valmadrid CT, Klein R, Mos SE, Klein BEK, Cruickshanks KJ : Alcohol Intake and the Risk of Coronary Heart Disease Mortality in Persons With Older-Onset Diabetes Mellitus. *JAMA* 282: 239-246, 1999
- 484) Valsta LM, Jauhiainen M, Aro A, Katan MB, Mutanen M: Effects of a monounsaturated rapeseed oil and a polyunsaturated sunflower oil diet on lipoprotein levels in human. *Arterioscler Thromb* 12: 50-59, 1992
- 485) Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D: The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 342: 1-8, 2000
- 486) Vartiainen E, Seppala T, Lillsunde P, Puska P: Validation of self reported smoking by serum cotinine measurement in a community-based study. *J Epidemiol Community Health* 56: 167-170, 2002
- 487) Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 345: 1291-1297, 2001
- 488) Villeneuve PJ, Morrison HI, Craig CL, Schaubel DE: Physical activity, physical fitness, and risk of dying. *Epidemiology* 9: 626-631, 1998
- 489) Vita AJ, Terry RB, Hubert HB, Fries JF: Aging, health risks, and cumulative disability. *N Engl J Med* 338: 1035-1041, 1998
- 490) von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G: High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:13-27, 2001
- 491) von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G: Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll. Cardiol* 37: 434-439, 2001
- 492) von Schacky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H: The Effect of Dietary ω -3 Fatty Acids on Coronary Atherosclerosis. *Ann Intern Med* 130: 554-562, 1999
- 493) Vorster HH, Benade AJ, Barnard HC, Locke MM, Silvis N, Venter CS, Smuts CM, Engelbrecht GP, Marais MP: Egg intake does not change plasma lipoprotein and coagulation profile. *Am J Clin Nutr* 55: 400-410, 1992
- 494) Voss S, Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Boeing H: Is macronutrient composition of dietary intake data affected by underreporting? Results from the EPIC-Potsdam study. *Eur J Clin Nutr* 52 : 119-126, 1998
- 495) Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, Lakka TA, Salonen JT: Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of coronary events: the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation* 103: 2674-2680, 2001

- 496) Walden CE, Retzlaff BL, Buck BS, McCann, Knopp RH: Lipoprotein Lipid Response to the National Education Program Step II Diet by Hypercholesterolemic and Combined Hyperlipidemic Women and Men. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 17: 375-382, 1997
- 497) Wamala SP, Lynch J, Kaplan GA: women's exposure to early life socioeconomic disadvantage and coronary heart disease risk: the Stockholm Female Coronary Risk Study. *Int J Epidemiol* 30: 275-84, 2001
- 498) Wamala SP, Mittleman MA, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K: Job stress and the occupational gradient in coronary heart disease risk in women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Soc Sci Med* 51: 481-489, 2000
- 499) Wamala SP, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K: Potential explanations for the educational gradient in coronary heart disease: a population-based case-control study of Swedish women. *Am J Public Health* 89: 315-321, 1999
- 500) Wamala SP, Murray MA, Horsten M, Eriksson M, Schenck-Gustafsson K, Hamsten A, Silveira A, Orth-Gomer K: Socioeconomic status and determinants of hemostatic function in healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*: 19: 485-92, 1999
- 501) Wamala SP, Wolk A, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K: Lipid profile and socioeconomic status in healthy middle aged women in Sweden. *J Epidemiol Community Health* 51: 400-407, 1997
- 502) Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M: Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men. *Lancet* 351: 1603-1608, 1998
- 503) Wardlaw GM, Snook JT: Effects of diets high in butter, corn oil, or high-oleic acid sunflower oil on serum lipids and apolipoproteins in men. *Am J Clin Nutr* 51: 815-821, 1990
- 504) Watts GF, Jackson P, Mandalia S, Brunt JNH, Lewis ES, Coltart DJ, Lewis B: Nutrient Intake and Progression of Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 73: 328-332, 1994
- 505) Watts GF, Lewis B., Brunt JN, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LD, Man JI, Swan AV: Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 339: 563-569, 1992
- 506) Weggemans RM, Zock PL, Katan MB: Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 73: 885-891, 2001
- 507) Wenger NK, Soeroff L, Packard B: Cardiovascular Health and disease in women. *N Engl J Med* 329: 247-256, 1993
- 508) Wenger NK: Hypertension and other cardiovascular risk factors in women. *Am J Hypertens* 8: 94S-99S, 1995
- 509) Wenger NK: The High Risk of CHD for Women: Understanding Why Prevention is crucial. *Medscape Womens Health* 1 (11): 6, 1996
- 510) Weusten van der Wouw MPME: Identity of the cholesterol-raising factor from boiled coffee and its effects on liver function enzymes. *J Lipid Res* 35: 721-733, 1994
- 511) WHO Monica Project: Myocardial infarction and coronary deaths in the world health organisation MONICA project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 90: 583-612, 1994
- 512) Wiesner G, Grimm J, Bittner E: Zum Herzinfarktgeschehen in der Bundesrepublik Deutschland: Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West-Vergleich. *Gesundheitswesen* 61: Sonderheft 2 S72-S78, 1999
- 513) Wild SH, Fortmann SP, Marcovina SM: A prospective Case-Control Study of Lipoprotein(a) Levels and Apo(a) Size and Risk of Coronary Heart Disease in Stanford Five-City Project Participants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 239-245, 1997

- 514) Willett WC, Green A, Stampfer MJ, Soeizer FE, Colditz GA, Rosner B, Monson RR, Stason W, Hennekens CH: Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 317: 1303-1309, 1987
- 515) Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA* 273: 461-465, 1995
- 516) Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Rosner BA; Speizer FE, Hennekens CH: Coffee Consumption and coronary heart disease in women. A ten-year follow-up. *JAMA* 275: 458-462, 1996
- 517) Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Rosner BA, Sampson LA, Hennekens CH: Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet* 341: 581-585, 1993
- 518) Williams DE, Wareham NJ, Cox BD, Byrbe CD, Hales CN, Day NE: Frequent salad vegetable consumption is associated with a reduction in the risk of diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol* 52: 329-335, 1999
- 519) Williams MJ, Hunter GR, Kekes-Szabo T, Synder S, Treuth MS: Regional fat distribution in women and risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 65: 855-860, 1997
- 520) Williams PT: High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Engl J Med* 334: 1298-1303, 1996
- 521) Williamsson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, Byers T: Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med* 324: 739-745, 1991
- 522) Willich SN, Löwel H, Lewis M, Arntz R, Schubert F, Schröder R and the TRIMM Study Group: Unexplained gender differences in clinical symptoms of acute myocardial infarction. *J Am Col Cardiol* 21: Suppl. A 238, 1993
- 523) Wilson PW, Kannel WB: Hypercholesterolemia and Coronary Risk in the Elderly: The Framingham Study. *Am J Geriatr Cardiol* 2: 56, 1993
- 524) Windler E, Beil FU, Greten H: Lipidtherapie in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit. *Dtsch Ärzteblatt* 98: A691-A696 und B581-B586, 2001
- 525) Windler E, Greten H: Fettstoffwechsel. In: Schettler G, Greten H: Innere Medizin. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York: 677-694, 1998
- 526) Windler E, Rinninger F, Mann WA, Beil FU: Pathogenese und Therapie der Fettstoffwechselstörungen bei Diabetes mellitus Typ II. *Hamburger Ärzteblatt* 9: 390-392, 1997
- 527) Windler E, Thiery J, Walli A, Seidel D, Greten H: The prognostic value of hypocholesterolemia in hospitalized patients. *Clin Invest* Vol 72: 939-943, 1994
- 528) Windler E, Zyriax BC: Tertiärprävention der koronaren Herzkrankheit. Lipidtherapie und Lebensstil. *CARDIOVASC* 6: 28-34, 2001
- 529) Windler E: Das kardiovaskuläre Risiko - Ist die Frau im Vorteil? In: Bundesärztekammer (Hrsg.): Fortschritte und Fortbildung in der Medizin 22: 41-50, Deutscher Ärzte Verlag 1998
- 530) Windler E: Fettstoffwechselstörungen. *Internist* 42: 92-110, 2001
- 531) Windler E: Hormonersatztherapie und kardiovaskuläre Prävention – Chance oder Risiko? *J Menopause* 1: 32-40, 2002
- 532) Windler E: Messung der Serumlipoproteine. *Internist* 38: 876, 1998
- 533) Windler E: Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen durch Hormonsubstitution in der Postmenopause. *Zentrbl Gynakol* 118: 184-193 und *Frauenarzt* 37: 1635-1645, 1996
- 534) Wing RR, MathewsKA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga P: Waist-to-hip ratio in middle-aged women. Associations with behavioral and psychosocial factors and with changes in cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb* 11: 1250-1257, 1991

- 535) Wirth A: Gesundheitsrisiken der Adipositas. Klinische Bedeutung von Folge- und Begleitkrankheiten. *Akt Ernähr Med* 23: 172-177, 1998
- 536) Wolfram G: Diätetik bei Stoffwechselkrankheiten. *Akt Ernähr Med* 21: 277-283, 1996
- 537) Wolk A, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Hu FB, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC: Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 281: 1998-2004, 1999
- 538) Woollett LA, Spady DK, Dietschy JM: Saturated and unsaturated fatty acids independently regulate low density lipoprotein receptor activity and production rate. *J Lipid Res* 33: 77-88, 1992
- 539) World Health Organisation. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Reports Series, 1995
- 540) Yochum LA, Folsom AR, Kushi LH: Intake of antioxidant vitamins and risk of death from stroke in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 72: 476-483, 2000
- 541) Yu-Poth S, Deer J, Etherton TD, Kris-Etherton PM: Plasma cholesterol-predictive equations demonstrate that stearic acid is neutral and monounsaturated fatty acids are hypocholesteremic. *Am J Clin Nutr* 61: 1129-1139, 1995
- 542) Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P: Vitamin E supplementaion and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342: 154-160, 2000
- 543) Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA: Sudden Cardiac Death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 104: 2158, 2001
- 544) Zock PL, Katan MB: Butter, Margarine and serum lipoproteins. *Atherosclerosis* 131: 7-16, 1997
- 545) Zyriax B, Nielsen P, Fischer R, Boeing H, Windler E: Eisenparameter im Blut und Mutationen im Hämochromatose-Gen (HFE) bei Frauen mit koronarer Herzkrankheit (CORA Studie). In: Richter V, Reuther W, Rassoul F (Hrsg.): Aktuelle Aspekte der Lipoprotein- und Arterioskleroseforschung. Verlag Wissenschaftliche Scripten, Zwickau, S.282-288, 2000
- 546) Zyriax BC, Windler E: Dietary fat in the prevention of cardiovascular disease. *Europ J Lipid Sci Technol* 102:355-365, 2000

Danksagung

Allen Teilnehmerinnen der CORA-Studie bin ich zu besonderem Dank verpflichtet. Ohne ihre Bereitschaft zu den umfangreichen Interviews und Untersuchungen wären neue Erkenntnisse über die koronare Herzkrankheit bei Frauen nicht möglich gewesen. Das gilt auch für alle Mitarbeiter der beteiligten Stationen und Laboratorien der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, die für notwendige Rückfragen zur Verfügung standen und die Gewinnung der Blutproben für die Laborroutine unterstützten. In diesem Zusammenhang möchte ich vor allem das Engagement von Frau Bettina Schultz erwähnen, die mir bei der speziellen Aufbereitung und der Dokumentation der Proben jederzeit behilflich war.

Nur der Einsatz von validierten Erhebungsinstrumentarien, notwendigen kritischen Rückfragen zum Design, zur Rekrutierung und Auswertung haben die Durchführung der CORA-Studie auf dem vorliegenden Niveau möglich gemacht. Deshalb richtet sich mein besonderer Dank an Herrn PD Dr. Boeing, Leiter der Abteilung Epidemiologie am Deutschen Institut für Ernährungsforschung in Potsdam-Rehbrücke. Das gilt auch für die freundliche und engagierte Unterstützung seiner Mitarbeiter, insbesondere Frau Ellen Kohlsdorf und Herrn Wolfgang Bernigau, ohne deren Hilfe die statistische Auswertung aufgrund der Datenfülle nicht realisierbar gewesen wäre.

Frau Professor Neuhäuser-Berthold vom Institut für Ernährungswissenschaften an der Universität Gießen möchte ich für die Vertretung der Arbeit im Fachbereich sowie ihre Bereitschaft, dem Umfang der Arbeit und den daraus resultierenden Anforderungen als Gutachterin offen zu begegnen, sehr herzlich danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Windler vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf für die exzellente Betreuung der vorliegenden Dissertation. Seine ständige Gesprächsbereitschaft, Motivation und praktische Unterstützung bei aktuellen Problemen haben ebenso zum Gelingen der Studie beigetragen, wie sein persönliches Vertrauen in die Fertigstellung der Arbeit über einen Rekrutierungszeitraum von mehr als drei Jahren.

Für die finanzielle Unterstützung der CORA-Studie durch den Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft möchte ich mich ebenfalls bedanken.

Publikationsverzeichnis

1. Windler E, Zyriax B-Ch:
Menopause, Dyslipoproteinemias and Arteriosclerosis. In: Hanefeld M, Jaross W, Leonhardt W, Dude H (Hrsg.): *Advances in Lipoprotein and Atherosclerosis Research, Diagnostics and Treatment*.
Gustav Fischer Verlag, S. 25-31, 1998
2. Zyriax B, Boeing H, Beisiegel U, Fischer R, Windler E:
Das Design der CORA-Studie: Genetische und lebensstilbedingte Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit bei Frauen.
Akt Ernährungsmed 23: 202, 1998
3. Zyriax B, Boeing H, Fischer R, Windler E:
Design und Pilotphase der CORA-Studie zu genetischen und Lebensstil-bedingten Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit bei Frauen.
Das Gesundheitswesen 61: A220, 1999
4. Zyriax B, Boeing H, Fischer R, Windler E:
The CORA-Study: iron parameters and HFE-Mutations (C282Y, H63D) in women with coronary heart disease (CHD).
Atherosclerosis 147, Suppl 2: 39, 1999
5. Zyriax B, Boeing H, Fischer R, Windler E:
The CORA-Study: The metabolic syndrome in women with coronary heart disease.
Atherosclerosis 147, Suppl 2: 39, 1999
6. Zyriax BC, Windler E:
Dietary fat in the prevention of cardiovascular disease.
Europ J Lipid Sci Technol 102:355-365, 2000
7. Zyriax, B, Boeing H, Nielsen P, Fischer R, Windler E:
Genetische und Lebensstil-bedingte Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit bei Frauen.
Perfusion 13: 117, 2000
8. Zyriax, B, Nielsen P, Fischer R, Boeing H, Windler E:
Eisenparameter im Blut und Mutationen im Hämochromatose-Gen (HFE) bei Frauen mit koronarer Herzkrankheit (CORA-Studie, vorläufige Auswertung).
In V. Richter et al: *Aktuelle Aspekte der Lipoprotein- und Atheroskleroseforschung*.
Verlag Wissenschaftliche Scripten, Zwickau: 282-288, 2000
9. Zyriax B, Boeing H, Fischer R, Nielsen P, Windler E:
Coronary Risk Factors in Women (CORA) - a Case-Control Study.
Atherosclerosis 151: 243, 2000
10. Zyriax B, Boeing H, Fischer R, Nielsen P, Windler E:
Coronary risk factors for atherosclerosis in women (CORA) - a case-control study.
In: Stemme S, Olsson AG (Hrsg): *Atherosclerosis XII*.
Elsevier Science, Amsterdam, 2000

11. Nielsen P, Zyriax B, Boeing H, Windler E:
Mutationen (C282Y/H63D) im HFE-Gen und Serum Ferritin bei Frauen mit koronarer Herzkrankheit (CORA-Studie, vorläufige Auswertung). In Heinle H et al: Determinanten und Beeinflussung der Plaqueeentwicklung, Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung, Köhler Druck: 228-232, Tübingen, 2000
12. Windler E, Zyriax BC:
Lebensstiländerungen zur Prävention koronarer Herzkrankheit. Herz 26: 513-522, 2001
13. Windler E, Zyriax BC:
Tertiärprävention der koronaren Herzkrankheit. Lipidtherapie und Lebensstil. CARDIOVASC 6: 28-34, 2001
14. Windler E, Zyriax B, Boeing H, Nielsen P:
The Metabolic Syndrome is the Major Cause of Coronary Heart disease in Women: Data from the CORA-Study. Exp Clin Endocrinol Diabetes 110: S1-S98, 2002
15. Windler E, Zyriax BC:
Lipidtherapie orientiert sich am globalen kardiovaskulären Risiko. Wissenschaftsjournal der Ärzte Zeitung, Forschung und Praxis 340: 8-10, 2002
16. Windler E, Zyriax B-C, Greten H:
Rationale and effectiveness of lipid therapy. In: Jacotot, Mathé D, Fruchart J-C: Proceedings of the XIth International Symposium on Atherosclerosis. Elsevier Publisher im Druck
17. Zyriax, B, Boeing H, Fischer R, Nielsen P, Windler E: Genetische und Lebensstilbedingte Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit bei Frauen - Vorläufige Ergebnisse der CORA-Studie. In V. Richter et al: Lipoproteinmetabolismus und Atheroskleroseprävention. Verlag Wissenschaftliche Scripten, Zwickau: 303-311, 2002
18. Zyriax BC, Fischer R, Nielsen P, Boeing H, Windler E: Iron parameters and HFE-mutations (C282Y, H63D) in women with coronary heart disease. Preliminary data from the CORA-Study. In: Hanefeld M, Jaross W, Leonhardt W, Dude H (Hrsg.): Advances in Lipoprotein and Atherosclerosis Research, Diagnostics and Treatment. Gustav Fischer Verlag im Druck
19. Zyriax BC, Boeing H, Fischer R, Nielsen P, Windler E: The metabolic syndrome in women with coronary heart disease. Preliminary data from the CORA-Study. In: Hanefeld M, Jaross W, Leonhardt W, Dude H (Hrsg.): Advances in Lipoprotein and Atherosclerosis Research, Diagnostics and Treatment. Gustav Fischer Verlag im Druck

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Birgit-Christiane Zyriax (geb. König)
Steinwegel 4, 22393 Hamburg
geb. 20.07.63 in Kassel, verheiratet, ein Kind

Schulbildung:

Grundschule und Gymnasium in Kassel

1970 - 1974
1974 - 1983

Grundschule Katharinenhaus
Gymnasium Heinrich-Schütz-Schule,
Abschluss Abitur, Note: 1,9

Studium:

Studium der Haushalts- und Ernährungswissenschaften

1983 - 1989

Justus-Liebig-Universität in Gießen
Fachrichtung Ernährungswissenschaft
10 Monate Praktika im In- und Ausland

April 1989
Mai 1989

Abschluss: Dipl.-Ökotrophologe; Note: 1,8
Zusatzqualifikation: Kommunikations-/Beratungswesen

Berufspraxis:

August 1989 -
Dezember 1991

Redaktionelle Tätigkeit im Burda Verlag, München
Ressort: Ernährung, Gesundheit
Fortbildungsseminare Deutsche Journalistenschule

Januar 1992 -
September 1992

Media-/ Gesundheitsmarktforschung
Verlag und Institut Dallinger & Partner in München

Oktober 1992 -
September 1997

PR-Beraterin MasterMedia GmbH, Hamburg
seit August 1995 Leitung der Gesundheitsgruppe
Schwerpunkt: Ernährung und Herz-Kreislauf-Erkrankungen
regelmäßige Teilnahme an Fachkongressen

Oktober 1997 -
April 1998

Senior-Beraterin Edelman Public Relations Worldwide
Ressort: Ernährung, Gesundheit

seit Mai 1998

freiberufliche fachjournalistische Tätigkeit und Vorträge

Dissertation:

CORA-Studie, Hamburg

September 1997-
April 2002

regelmäßige Kongressteilnahmen, Vorträge/Poster,
Publikationen, Fortbildungsseminar Deutsches
Institut für Ernährungsforschung

Fremdsprachen:

Englisch und Französisch