

CharitéCentrum 1 für Human- und Gesundheitswissenschaften (ZHGB)

Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Direktor: Prof. Dr. med. Stefan N. Willich

Habilitationsschrift

Zur Bedeutung Adipositas assoziierter Biomarker in der Herz-Kreislauf- Epidemiologie

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Epidemiologie und Sozialmedizin
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Tobias Pischon
geboren am 11.2.1972 in Berlin

Eingereicht am: 16.10.2006

Datum der Habilitation: 19.11.2007

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Hans Hauner
2. Prof. Dr. med. Hans-Werner Hense

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. Forschungsansatz und formaler Aufbau der Arbeit	4
1.2. Risikofaktoren von Herz-Kreislauf-Erkrankungen	5
1.2.1. Definition des Begriffs Risikofaktor	5
1.2.2. Bedeutung von Risikofaktoren in der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen	6
1.2.3. Übersicht der etablierten Herz-Kreislauf-Risikofaktoren	6
1.2.4. Adipositas und Herz-Kreislauf-Erkrankungen	8
1.2.5. Ernährung, körperliche Aktivität und Herz-Kreislauf-Erkrankungen	10
1.3. Biomarker in der Epidemiologie	12
1.3.1. Definition und Klassifikation von Biomarkern	12
1.3.2. Voraussetzung zur Nutzung von Biomarkern	13
1.4. Adipositas assoziierte Biomarker	14
1.4.1. Das Fettgewebe als endokrines Organ	14
1.4.2. Inflammatorische Marker (CRP, IL-6, sTNF-R1 und sTNF-R2)	15
1.4.3. Adiponectin	15
1.4.4. Resistin	16
1.4.5. <i>PPARG2</i> Pro12Ala Polymorphismus	16
2. Fragestellungen der vorgestellten Arbeiten	18
2.1. Beziehung Adipositas assoziierter Biomarker zur koronaren Herzkrankheit	18
2.2. Determinanten Adipositas assoziierter Biomarker	19
2.3. Stabilität und Variabilität Adipositas assoziierter Biomarker	22
3. Relevante Originalarbeiten	23
3.1. Beziehung Adipositas assoziierter Biomarker zur koronaren Herzkrankheit	23
3.2. Determinanten Adipositas assoziierter Biomarker	28
3.3. Stabilität und Variabilität Adipositas assoziierter Biomarker	34
4. Diskussion	36
4.1. Beziehung Adipositas assoziierter Biomarker zur koronaren Herzkrankheit	36
4.1.1. Aufklärung biologischer Mechanismen	36
4.1.2. Verbesserung der Prädiktion von Herz-Kreislauf-Erkrankungen	41
4.2. Determinanten Adipositas assoziierter Biomarker	44

4.3.	Stabilität und Variabilität Adipositas assoziierter Biomarker.....	47
4.4.	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	48
5.	Zusammenfassung.....	51
6.	Glossar.....	53
7.	Abkürzungsverzeichnis.....	56
8.	Literaturverzeichnis.....	58
9.	Danksagung.....	78

1. Einleitung

1.1. Forschungsansatz und formaler Aufbau der Arbeit

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems sind weltweit die häufigsten Todesursachen (World Health Organization 2003). Dabei ist die koronare Herzkrankheit für den Großteil dieser Todesfälle verantwortlich. So starben im Jahr 2003 in Deutschland 163.445 Personen an einer koronaren Herzkrankheit; dies entspricht 19,1% aller Todesfälle (Robert Koch Institut 2006). Kardiovaskuläre Erkrankungen werden in erheblichem Maß durch Ernährung und Lebensstil in den westlichen Industrienationen begünstigt. In prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass zwischen 60 und 75% aller koronaren Ereignisse durch ungesunde Ernährung, Übergewicht und Adipositas, körperliche Inaktivität, Rauchen und inadäquaten Alkoholkonsum erklärt werden können (Chiuve 2006; Stampfer 2000). Übergewicht und Adipositas zählen heutzutage weltweit zu den bedeutsamen Gesundheitsproblemen der Bevölkerung (World Health Organization 2000). So ist die Prävalenz der Adipositas in den letzten Jahrzehnten in den meisten Industrienationen auf rund 20% angestiegen, und ca. 50% der Bevölkerung sind bereits übergewichtig oder adipös (Ogden 2006; Robert Koch Institut 2003; Seidell 2000). Adipositas ist außerdem ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen. Obwohl arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes als Kernkomponenten des sogenannten Metabolischen Syndroms wahrscheinlich Schlüsselemente in der Pathogenese Adipositas assoziierter Herz-Kreislaferkrankungen sind, sind die zugrunde liegenden Mechanismen weitgehend unklar (Eckel 2005; Haslam 2005). Biomarker bieten in der Epidemiologie die Möglichkeit, Teilschritte auf dem pathogenetischen Kontinuum zwischen Exposition und Erkrankung zu messen und Suszeptibilitätsfaktoren zu identifizieren. In den letzten Jahren ist deutlich geworden, dass das Fettgewebe eine Vielzahl von Zytokinen und Hormonen produziert, ins Blut sezerniert und damit als endokrines Organ aktiv den Metabolismus beeinflusst (Lau 2005). Darüber hinaus sind Adipositas assoziierte genetische Polymorphismen identifiziert worden (Rosmond 2003). Die Relevanz dieser Adipositas assoziierten Biomarker in der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen ist jedoch unklar. Die vorliegende Arbeit befasst sich daher mit der Bedeutung dieser Biomarker in der Herz-Kreislauf-Epidemiologie. Dabei wurden solche Biomarker ausgewählt, für die es aus der Literatur Hinweise darauf gab, dass sie an der Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit beteiligt sein könnten. Die Habilitationsschrift basiert auf eigenen Originalarbeiten, in denen die Rolle der Biomarker bei der Entstehung der koronaren Herzkrankheit sowie Determinanten der Biomarker und Voraussetzungen für deren Messung untersucht wurden, und diskutiert diese im wissenschaftlichen Kontext. Insbesondere wird erörtert, ob Ernährung und körperliche Aktivität neben dem Körpergewicht als mögliche Determinanten in Frage kommen. Die Identifizierung von Biomarkern als kardiovaskuläre Risikofaktoren und die Bestimmung ihrer Determinanten ist aus mehreren Gründen relevant: Erstens kann dies die Aufklärung physiologischer und pathophysiologischer Prozesse beim Menschen unterstützen. Zweitens kann die Identifizierung von Risikofaktoren potentiell die Prädiktion von Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbessern. Letztlich bietet die Identifizierung der Determinanten die Möglichkeit, im Rahmen potentieller Interventions- oder Präventionsmaßnahmen positiv auf die nichtgenetischen Biomarker Einfluss zu nehmen.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine kumulative Habilitationsschrift. In der Einleitung (Kapitel 1) wird der Forschungsansatz erklärt und ein Überblick über dessen wissenschaftlichen Hintergrund gegeben. Um Adipositas assoziierte Biomarker als kardiovaskuläre Risikofaktoren zu erörtern wird der Begriff Risikofaktor definiert und es werden bereits etablierte Risikofaktoren und deren Bedeutung für die Herz-Kreislauf-Prävention vorgestellt. Für die Diskussion der Determinanten nichtgenetischer Adipositas assoziierter Biomarker wird ein Überblick über die Beziehung von Adipositas, Ernährung und körperlicher Aktivität zum kardiovaskulären Risiko gegeben. Darauf folgend werden die Bedeutung von Biomarkern und die Voraussetzung für deren Nutzung in der Epidemiologie erörtert und es werden daran anknüpfend die relevanten Adipositas assoziierten Biomarker vorgestellt. Anschließend folgt die Formulierung der Fragestellungen der vorgestellten Arbeiten (Kapitel 2) und die Vorstellung der relevanten Originalarbeiten (Kapitel 3). Danach werden die Ergebnisse im gemeinsamen wissenschaftlichen Kontext diskutiert, Schlussfolgerungen gezogen und ein Ausblick gegeben (Kapitel 4) und schließlich eine Zusammenfassung der Arbeit präsentiert (Kapitel 5). Auf Details der einzelnen Arbeiten wird in Einleitung, Fragestellung und Diskussion nur insoweit eingegangen, als sie zum allgemeinen Verständnis der Gesamtarbeit erforderlich sind. Detaillierte Angaben zu wissenschaftlichem Hintergrund, Fragestellung und Diskussion finden sich in den entsprechenden Originalarbeiten. Für Begriffsbestimmungen sei auf Glossar (Kapitel 6) und Abkürzungsverzeichnis (Kapitel 7) am Ende der Arbeit verwiesen.

1.2. Risikofaktoren von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

1.2.1. Definition des Begriffs Risikofaktor

Zu dem Begriff *Risikofaktor* gibt es unterschiedliche Definitionen, die in ihrer Spezifität variieren. Nach dem *Dictionary of Epidemiology* ist ein Risikofaktor „an aspect of personal behavior or lifestyle, an environmental exposure, or an inborn or inherited characteristic, which on the basis of epidemiologic evidence is known to be associated with health-related condition(s) considered important to prevent“ (Last 1995). Entsprechend dieser Definition reicht eine Assoziation des Faktors mit einer Gesundheitsgefährdung aus, ohne dass diese Beziehung kausal sein muss, weswegen auch der Begriff *Risikomarker* verwendet wird. Um eine Kausalität hervorzuheben wird häufig der Begriff *kausaler Risikofaktor* verwendet. Ferner ist für die Assoziation in dieser Definition keine Richtung vorgegeben, d.h. sie kann positiv oder negativ sein. Hingegen wird in einigen Definitionen und häufig auch umgangssprachlich eine positive Richtung angenommen und der Risikofaktor als „Umstand“ verstanden, der „eine besondere Gesundheitsgefährdung begründet“ (Roche Lexikon Medizin 2003) und damit den *protektiven Faktoren* gegenüber gestellt. Um hervorzuheben, dass ein Risikofaktor durch Intervention beeinflussbar ist, wird dieser als *modifizierbarer Risikofaktor* bezeichnet. Von einem *unabhängigen Risikofaktor* spricht man im Allgemeinen, wenn dieser unabhängig von etablierten Risikofaktoren (d.h. i.d.R. nach Adjustierung für die etablierten Risikofaktoren) signifikant mit einer Gesundheitsgefährdung assoziiert ist. Dieser Begriff ist also statistisch definiert; entsprechend muss die Beziehung eines signifikanten Risikofaktors mit einer Gesundheitsgefährdung keineswegs kausal sein, und umgekehrt müssen sich kausale Risikofaktoren nicht notwendiger Weise als statistisch unabhängig herausstellen (Brotman 2005). Obwohl es entsprechende Vorschläge gibt, hat sich bisher keine einheitliche Termini-

nologie zur Verwendung der genannten Begriffe durchgesetzt (Kraemer 1997). Die vorliegende Arbeit folgt der Definition des *Dictionary of Epidemiology* (Last 1995).

1.2.2. Bedeutung von Risikofaktoren in der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Unter *primärer Prävention* versteht man das Verhüten des erstmaligen Auftretens spezifischer Krankheiten. Auf Populationsebene bedeutet dies eine Reduktion von Inzidenz und Prävalenz und auf Individualebene das Verhindern des Erstauftretens oder das zeitliche Hinauszögern einer entsprechenden Erkrankung. Allerdings ist häufig nicht bekannt, welche Individuen von einer Intervention profitieren und bei welchen diese überflüssig ist. Darüber hinaus kann der Erfolg einer Intervention zwar auf Populationsebene, nicht aber auf Individualebene gemessen werden. Das Messen von Risikofaktoren bringt hier zum einen die Möglichkeit, Personen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko zu identifizieren, zum anderen aber auch, die Wirksamkeit einer Präventionsmaßnahme zu evaluieren. Entsprechend kann der Begriff primäre Prävention noch weiter unterteilt und spezifiziert werden. Im „Public Health Action Plan to Prevent Heart Disease and Stroke“ (2003), herausgegeben vom U.S. Department of Health and Human Services des Centers for Disease Control and Prevention und der American Heart Association, wird *primäre Herz-Kreislauf-Prävention* im engeren Sinne definiert als „Menge von Interventionen, einschließlich des Erkennens und der Behandlung von Risikofaktoren, mit dem Ziel, das erste Auftreten von Herzinfarkt, Herzinsuffizienz oder Schlaganfall bei Personen mit identifizierbaren Risikofaktoren zu verhindern“ (US Department of Health and Human Services 2003). Demgegenüber steht die *primordiale Herz-Kreislauf-Prävention* als „Menge von Interventionen, einschließlich des Erhalts oder der Wiederherstellung günstiger Sozial- und Umweltbedingungen und der Förderung gesunder Verhaltensweisen, mit dem Ziel, das Entstehen von Risikofaktoren bei Personen ohne Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder bestehenden Risikofaktoren zu verhindern“ (US Department of Health and Human Services 2003). Dieser Begriff wird teilweise äquivalent zu *Herz-Kreislauf-Gesundheitsförderung* (*Cardiovascular Health Promotion*) verwendet (US Department of Health and Human Services 2003). Zu beachten ist dabei, dass die Präventionsebene (primordial, primär, sekundär) nicht von der Art der Intervention sondern von der Zielpopulation abhängig ist (Personen ohne Risikofaktoren, Personen ohne Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Personen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen). Eine spezifische Intervention kann entsprechend auf allen Ebenen der Prävention wirksam sein. Eine besondere Bedeutung kommen bei der primären Prävention Risikofaktoren zu, die bereits eine abnorme Veränderung des Stoffwechsels im Sinne einer Reaktion auf ungünstige Umwelteinflüsse reflektieren. So versteht beispielsweise das American College of Cardiology unter Primärprävention „Maßnahmen zur Verhütung klinischer Ereignisse nach dem Auftreten von Risikofaktoren, die eine medikamentöse Behandlung notwendig machen“ (American College of Cardiology 2002).

1.2.3. Übersicht der etablierten Herz-Kreislauf-Risikofaktoren

Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen können nach unterschiedlichen Gesichtspunkten klassifiziert werden. Die American Heart Association (AHA) unterteilt sie aufgrund ihrer Bedeutung in Hauptrisikofaktoren (major risk factors), prädisponierende Risikofaktoren (predisposing risk factors) und bedingte Risikofaktoren (conditional risk factors) (Tabelle 1) (Grundy 1999). Die Bedeutung der Risikofaktoren wird dabei im Wesentlichen danach abgeschätzt, wie stark diese mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert sind, ob diese Beziehungen kausal und unabhängig von anderen

Risikofaktoren sind und in welchem Ausmaß die Risikofaktoren die Krankheitsprädiktion verbessern. Entsprechend sind die kausale Wirkung der Hauptrisikofaktoren, ihre Unabhängigkeit von anderen Risikofaktoren sowie ihr starker Einfluss auf kardiovaskuläres Risiko und Verbesserung der Krankheitsprädiktion weitgehend etabliert. Prädisponierende Risikofaktoren sind hingegen solche, die das Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen bei Vorliegen von Hauptrisikofaktoren verschlechtern. Bedingte Risikofaktoren sind solche, die mit Herz-Kreislauferkrankungen assoziiert sind, deren kausale Beziehung, Unabhängigkeit und quantitativer Beitrag zu diesen jedoch noch nicht ausreichend untersucht sind.

Tabelle 1: Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen gemäß American Heart Association

Hauptrisikofaktoren	Prädisponierende Risikofaktoren	Bedingte Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Rauchen • Erhöhter Blutdruck • Erhöhtes Gesamt- und LDL-Cholesterin • Niedriges HDL-Cholesterin • Diabetes mellitus • Alter 	<ul style="list-style-type: none"> • Adipositas • Abdominale Adipositas • Körperliche Inaktivität • Familiäre Belastung • Ethnische Zugehörigkeit • Psychosoziale Faktoren 	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Triglyzeride • Kleine LDL Partikel • Erhöhtes Homocystein • Erhöhtes Lipoprotein(a) • Prothrombotische Faktoren (z.B. Fibrinogen) • Entzündungsmarker (z.B. CRP)

Abkürzungen: LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; CRP, C-reaktives Protein
(Tabelle modifiziert nach: Grundy 1999)

Die Bedeutung der Hauptrisikofaktoren ist international weitgehend anerkannt und diese finden sich auch in den europäischen und deutschen Leitlinien zur Herz-Kreislaufprävention sowie im Framingham-Risk-Score und im europäischen SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) Projekt zur Berechnung des absoluten Risikos kardiovaskulärer Ereignisse (koronare Herzerkrankung bzw. und koronare Mortalität) wieder (Conroy 2003; De Backer 2003; Gohlke 2005a; Gohlke 2005b; Keil 2005; Wilson 1998). Erkenntnisse über Risikofaktoren von Herz-Kreislauf-Erkrankungen stammen in der Regel aus der Analyse langfristiger Kohortenstudien wie beispielsweise der Framingham Heart Study in den USA oder der PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster) Studie in Deutschland (Assmann 2002; Wilson 1998), deren Ergebnisse dann in Interventionsstudien überprüft werden. Die Abschätzung der Bedeutung der Risikofaktoren unterliegt allerdings subjektiven Aspekten, so dass sich in der Literatur unterschiedliche und teilweise sogar widersprüchliche Bewertungen von Risikofaktoren finden. Beispielsweise hat die AHA bereits 1996 und 1998 Stellungnahmen herausgegeben, in denen sie – im Gegensatz zu der oben dargestellten Klassifikation von 1999 – Adipositas und körperliche Inaktivität als Hauptrisikofaktoren der koronaren Herzkrankheit ansieht (Eckel 1997; Fletcher 1996; Grundy 1999). Hinzu kommt, dass der klinische Endpunkt häufig nicht klar beschrieben ist. So werden in der entsprechenden Literatur insbesondere die Begriffe *koronare Herzkrankheit*, *ischämi-*

sche Herzkrankheit und *kardiovaskuläre Erkrankung* häufig synonym verwendet. Dabei bezeichnet *ischämische Herzkrankheit* alle Krankheitsbilder, „die auf einem vaskulär, kardiogen, hämatogen oder funktionell bedingten Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot (= Blutversorgung) und Sauerstoffbedarf des Myokards beruhen“ (Riede 1995), *koronare Herzkrankheit* hingegen nur die Fälle, „bei denen die mangelhafte Sauerstoffversorgung des Myokards auf einer stenosierenden Erkrankung der Herzkranzgefäße beruht“ (Riede 1995). *Kardiovaskuläre Erkrankungen* schließlich bezeichnen alle Erkrankungen, die das Herz-Kreislaufsystem betreffen, also beispielsweise auch zerebrovaskuläre Erkrankungen (Hirnfarkte, intrakranielle Blutungen etc.) und die arterielle Verschlusskrankheit. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Stärke der Beziehung der Risikofaktoren zu den verschiedenen kardiovaskulären Endpunkten durchaus variiert. So ist beispielsweise die Dyslipidämie ein starker Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit, aber nur ein sehr schwacher Risikofaktor für den Hirnfarkt (Goldstein 2001; National Cholesterol Education Program 2002).

Die European Society of Cardiology unterteilt Herz-Kreislauf-Risikofaktoren in Charakteristika des Lebensstils (Ernährung, Rauchen, körperliche Aktivität) sowie in persönliche (Alter, Geschlecht, familiäre Vorbelastung durch Herz-Kreislaufkrankungen, Genetik) und biochemische bzw. physiologische Charakteristika (Blutdruck, Gesamt- bzw. LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, Blutzuckerstatus/Diabetes, Übergewicht/Adipositas, prothrombotische Faktoren, chronische Entzündung) (De Backer 2003). Diese Einteilung unterstreicht, dass die genannten Risikofaktoren im Kontinuum zwischen Ursache (Exposition) und Wirkung (Krankheit) unterschiedliche Teilschritte repräsentieren. So handelt es sich bei den aufgeführten Charakteristika des Lebensstils um exogene, modifizierbare Risikofaktoren und bei den genannten persönlichen Eigenschaften um endogene, nicht modifizierbare Risikofaktoren. Die biochemischen oder physiologischen Charakteristika hingegen können bereits als Reaktion des Körpers auf endogene oder exogene Einflüsse, wie Ernährung oder Genetik, aufgefasst werden.

1.2.4. Adipositas und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Konzeptionell versteht man unter Übergewicht eine abnorme Erhöhung des Körpergewichtes und unter Adipositas (im Deutschen auch als „Fettsucht“ bezeichnet) eine abnorme Erhöhung des Körperfettanteils. Die gegenwärtige – im Gegensatz zur konzeptionellen Überlegung eher pragmatische – Definition basiert auf dem Body Mass Index (BMI, auch Quetelet Index bezeichnet) als Verhältnis des Körpergewichtes (gemessen in Kilogramm) zum Quadrat der Körpergröße (gemessen in Metern) (Expert Panel on the Identification Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults 1998). Entsprechend werden Personen mit einem BMI zwischen 25,0 und 29,9 kg/m² als übergewichtig und solche mit einem BMI $\geq 30,0$ kg/m² als adipös klassifiziert (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Definition und Klassifikation von Übergewicht und Adipositas*

Klassifikation	BMI (kg/m ²)	Erkrankungsrisiko relativ zum Normalgewicht und zu normalem Taillenumfang†	
		Männer ≤ 102 cm Frauen ≤ 88 cm	Männer > 102 cm Frauen > 88 cm
Untergewicht	< 18,5	-	-
Normalgewicht	18,5-24,9	-	-
Übergewicht	25,0-29,9	Erhöht	hoch
Adipositas			
Grad I	30,0-34,9	Hoch	sehr hoch
Grad II	35,0-39,9	sehr hoch	sehr hoch
Grad III	≥ 40,0	extrem hoch	extrem hoch

*Etabliert für nicht-asiatische Populationen. Die vorgeschlagene Klassifikation für asiatische Populationen ist: BMI <18,5: Untergewicht; 18,5-22,9: Normalgewicht; 23,0-24,9: Übergewicht; 25,0-29,9: Adipositas Grad I; ≥ 30,0: Adipositas Grad II (WHO/IASO/IOTF 2000).

†Das Erkrankungsrisiko bezieht sich auf Typ-2-Diabetes, Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen

(Tabelle modifiziert nach: Expert Panel on the Identification Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults 1998)

Der BMI zeigt mit einigen Einschränkungen (siehe dazu: Choo 2002; Heymsfield 1998; Rimm 1995; Willett 1998) eine enge Korrelation mit Fettmasse, Morbidität und Mortalität, hat aber den Nachteil, dass er nicht die Körperfettverteilung erfasst. So ist die üblicherweise bei Männern häufiger vorkommende abdominale (zentrale, viszerale oder androide) Adipositas mit einer höheren Morbidität assoziiert als die typischerweise bei Frauen vorkommende gluteofemorale (periphere oder gynoide) Adipositas (Expert Panel on the Identification Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults 1998). Die Körperfettverteilung kann durch Messung des Taillenumfanges erfasst werden, wobei bei Männern ab einem Umfang von 102 cm und bei Frauen ab einem Umfang von 88 cm von abdominaler Adipositas gesprochen wird (siehe **Tabelle 2**) (Expert Panel on the Identification Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults 1998). Für die Erfassung der Körperfettverteilung und der Fettmasse stehen darüber hinaus noch andere diagnostische Methoden bereit (für eine Übersicht siehe: Heymsfield 1998), allerdings sind die meisten dieser Methoden für den Routineeinsatz im klinischen Alltag ungeeignet und bringen nur eine geringe Verbesserung der Risikoabschätzung gegenüber BMI und Taillenumfang.

Adipositas ist ein wichtiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Man schätzt, dass adipöse im Vergleich zu normalgewichtigen Personen ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrän-

kungen (koronare Herzkrankheit und zerebrovaskuläre Erkrankungen) haben und dass zwischen 10 und 15% aller kardiovaskulären Erkrankungen auf Adipositas zurückzuführen sind (Wilson 2002). Die Assoziation ist etwas stärker und das populationsbezogene attributable Risiko (PAF) etwas größer für die koronare Herzkrankheit (relatives Risiko [RR] 1,5 bis 2,0; PAF 15 bis 20%), als für zerebrovaskuläre Erkrankungen (RR 1,2 bis 1,8; PAF 5 bis 15%) (Manson 1990; Wilson 2002). Adipositas ist auch mit einem ca. 2-fach erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz und einem 50%-ig erhöhtem Risiko für Vorhofflimmern assoziiert (Kenchaiiah 2002; Wang 2004).

Bei adipösen Menschen liegt häufig ein sog. Metabolisches Syndrom vor. Unter dem Metabolischen Syndrom versteht man das über den Zufall hinaus gehende gleichzeitige Vorliegen metabolischer Abnormalitäten, die das Herz-Kreislauf-Risiko erhöhen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO), das US-amerikanische National Cholesterol Education Program (NCEP) und die Internationale Diabetes Föderation (IDF) haben Algorithmen zur Definition des Metabolischen Syndroms vorgeschlagen (International Diabetes Federation 2005; National Cholesterol Education Program 2002; World Health Organization 1999). Obwohl diese sich im Detail leicht unterscheiden, stimmen sie darin überein, dass zu den essentiellen Komponenten Glukoseintoleranz, abdominale Adipositas, Hypertonie und Dyslipidämie gehören. Basierend auf der NCEP-ATPIII Definition (siehe: National Cholesterol Education Program 2002), die zurzeit in den meisten Studien verwendet wird, lag die Häufigkeit des Metabolischen Syndroms in den USA basierend auf dem dritten National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994 bei 23% (Ford 2002). In Deutschland geht man auf Grundlage des Bundesgesundheits surveys 1998 von einer ähnlichen Größenordnung aus (Neuhauser 2005). Obwohl die zugrunde liegende Ursache des Metabolischen Syndroms unbekannt ist, betonen die neueren Definitionen die Bedeutung der abdominalen Adipositas als Kernkomponente (International Diabetes Federation 2005). Dieser Ansatz wird durch Beobachtungen gestützt, die zeigen, dass das Fettgewebe in der Lage ist, stoffwechselaktive Hormone und Proteine zu produzieren, die bei der Entstehung Adipositas assoziierter Erkrankungen eine Rolle spielen (siehe 1.4.1).

1.2.5. Ernährung, körperliche Aktivität und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Die Weltgesundheitsorganisation hat 2003 einen Bericht eines Expertenkomitees veröffentlicht, in dem der Zusammenhang zwischen Ernährung, körperlicher Aktivität und Inzidenz chronischer Erkrankungen beurteilt wird (Joint WHO/FAO Expert Consultation 2003). Die zugrunde liegende Evidenz wurde dabei durch systematische Auswertung von Metaanalysen und Originalarbeiten epidemiologischer Studien beurteilt und umfasste sowohl Beobachtungs- als auch Interventionsstudien. Wichtige Kriterien waren neben dem Studiendesign die Konsistenz der Ergebnisse und die biologische Plausibilität (Joint WHO/FAO Expert Consultation 2003; World Cancer Research Fund 1997). Zu den Ernährungsfaktoren, für die laut Joint WHO/FAO Expert Consultation (2003) eine aus wissenschaftlicher Sicht überzeugende Evidenz für einen protektiven kardiovaskulären Effekt vorliegt, gehören der Verzehr von Obst und Gemüse, Fisch und Fischölen (Eicosapentaen- und Docosahexaensäure, EPA und DHA), von Lebensmitteln mit hohem Linolsäure- und Kaliumgehalt und ein niedriger bis moderater Alkoholenuss (Tabelle 3). Zudem ist die wissenschaftliche Evidenz für einen protektiven Effekt von körperlicher Aktivität auf das kardiovaskuläre Risiko ebenfalls überzeugend. Umgekehrt bestehen überzeugende wissenschaftliche Belege dafür, dass gesättigte Fettsäuren (vor allem Myristin- und

Palmitinsäure), *trans*-Fettsäuren, hoher Kochsalzkonsum, Übergewicht und hoher Alkoholkonsum das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöhen. Vitamin E hat mit überzeugender Evidenz keinen Einfluss auf das Herz-Kreislauf-Risiko. Ein wahrscheinlich erniedrigtes kardiovaskuläres Risiko geht mit der Aufnahme von α -Linolensäure, Ölsäure, Ballaststoffen, Folsäure, pflanzlichen Sterolen und Stanolen und dem Verzehr von Vollkorngetreideprodukten und ungesalzenen Nüssen einher; ein wahrscheinlich erhöhtes Risiko hingegen mit der Aufnahme von Cholesterin und dem Konsum ungefilterten Kaffees. Stearinsäure hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko. Einen möglicherweise risikoreduzierenden Effekt haben Flavonoide und Sojaprodukte; mögliche Risiken gehen hingegen von Laurinsäure und Beta-Carotinsupplementen aus.

Tabelle 3: Einfluss von Ernährung und Lebensstil auf das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen

Evidenz	Gesenktes Risiko	Kein Einfluss	Erhöhtes Risiko
Überzeugend	<ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Aktivität • Fisch und Fischöle (EPA, DHA*) • Gemüse und Obst (inkl. Beeren) • Kalium • Niedriger bis moderater Alkoholkonsum (für koronare Herzerkrankungen) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamin E-Supplemente 	<ul style="list-style-type: none"> • Gesättigte Fettsäuren (v. a. Myristin- und Palmitinsäure) • Transfettsäuren • Hohe Natriumaufnahme • Übergewicht • Hoher Alkoholkonsum (für Schlaganfall)
Wahrscheinlich	<ul style="list-style-type: none"> • α-Linolensäure • Ölsäure • Ballaststoffe • Vollkornprodukte • Nüsse (ungesalzen) • Pflanzensterine/-stanole • Folsäure 	<ul style="list-style-type: none"> • Stearinsäure 	<ul style="list-style-type: none"> • Nahrungscholesterin • Ungefilterter Brühkaffee
Möglich	<ul style="list-style-type: none"> • Flavonoide • Sojaprodukte 		<ul style="list-style-type: none"> • Laurinsäure • Beta-Carotin-Supplemente • mangelhafte fetale Versorgung
Unzureichend	<ul style="list-style-type: none"> • Kalzium • Magnesium • Vitamin C 		<ul style="list-style-type: none"> • Kohlenhydrate • Eisen

Abkürzungen: EPA, Eicosapentaensäure; DHA, Docosahexaensäure
(Tabelle modifiziert nach: Joint WHO/FAO Expert Consultation 2003)

1.3. Biomarker in der Epidemiologie

1.3.1. Definition und Klassifikation von Biomarkern

Unter einem Biomarker versteht man einen (bio-) chemischen, zellulären oder molekularen Parameter, der als Indikator für Exposition, Gesundheitseffekte oder Suszeptibilität dient (Last 1995). Kennzeichen eines Biomarkers ist, dass dieser nicht nur durch ein Laborverfahren gemessen, sondern auch operationalisiert und im Kontext einer wissenschaftlichen Fragestellung im Rahmen eines biologischen Konzeptes verwendet wird. Biomarker können nach unterschiedlichen Gesichtspunkten klassifiziert werden, beispielsweise gemäß ihrer Funktion in Marker der Exposition (interne/biologisch effektive Dosis), der biologischen Antwort (frühe biologische Effekte, veränderte Struktur/Funktion, Krankheit) und der Suszeptibilität (vererbte/erworbene Krankheitsempfänglichkeit). Weitere Klassifikationen können nach Stoffgruppen (gemäß der biochemischen Eigenschaften, z.B. unverändert oder metabolisierte exogene Stoffe, endogene Moleküle und deren molekulare Veränderungen, zelluläre Veränderungen) und Krankheitsgruppen (z.B. Biomarker für Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystems, der Atmungsorgane, des Immunsystems oder von Krebs- bzw. Infektionskrankheiten) erfolgen (Boffetta 2000; Bonassi 2002; Chen 2005; Hoffmann 2002b; Schulte 1993). Neben dieser am häufigsten verwendeten spezifischen Definition von Biomarkern, die sich auf biochemische, zelluläre oder molekulare Parameter (d.h., im weitesten Sinne auf im Körper vorhandene messbare Substanzen) beschränkt, gibt es auch weiter gefasste Definitionen, die jegliche mess- und quantifizierbaren biologischen Parameter einschließen, d.h. zum Beispiel auch solche, die durch bildgebende (z.B. Echokardiographie oder Computertomographie), elektrophysiologische (z.B. Elektrokardiographie oder Elektroenzephalographie) oder sonstige Verfahren (z.B. Blutdruckmessung) erhoben wurden (Biomarkers Definitions Working Group 2001; Vasan 2006). Biomarker bieten insgesamt die Möglichkeit, Teilschritte auf dem pathogenetischen Kontinuum zwischen Exposition und Erkrankung zu messen, um so biologische Vorgänge und Mechanismen abzubilden bzw. zu untersuchen (Abbildung 1). Aus der Definition der Biomarker wird deutlich, dass deren Klassifikation vom zugrunde liegenden biologisch-wissenschaftlichen Konzept abhängig ist. So können beispielsweise das LDL- und HDL-Cholesterin als Biomarker für Herz-Kreislaufkrankungen sowohl als Marker der Exposition (beispielsweise bei der Abschätzung des Risikos für einen Herzinfarkt) als auch als Marker der biologischen Antwort (beispielsweise bei der Untersuchung der Auswirkungen einer medikamentösen Therapie) aufgefasst werden. Genetische Marker nehmen unter den Biomarkern eine Sonderstellung ein. Unter einem genetischen Marker versteht man eine DNA Sequenz, die aus einer nichtvariablen Komponente besteht, die ausreichend spezifisch ist, um sie einem einzigen genomischen Locus zuzuordnen, und aus einer variablen Komponente, die ausreichende Heterogenität zeigt, um Unterschiede zwischen Individuen und zwischen homologen Chromosomen innerhalb eines Individuums zu identifizieren (Burton 2005). Da eine Beeinflussung genetischer Marker auf Individualebene nicht ohne weiteres möglich ist, werden diese auch als nichtmodifizierbare Suszeptibilitäts- oder „Wirtsfaktoren“ bezeichnet (Hoffmann 2002a). Im Gegensatz dazu sind nichtgenetische Biomarker potentiell modifizierbar.

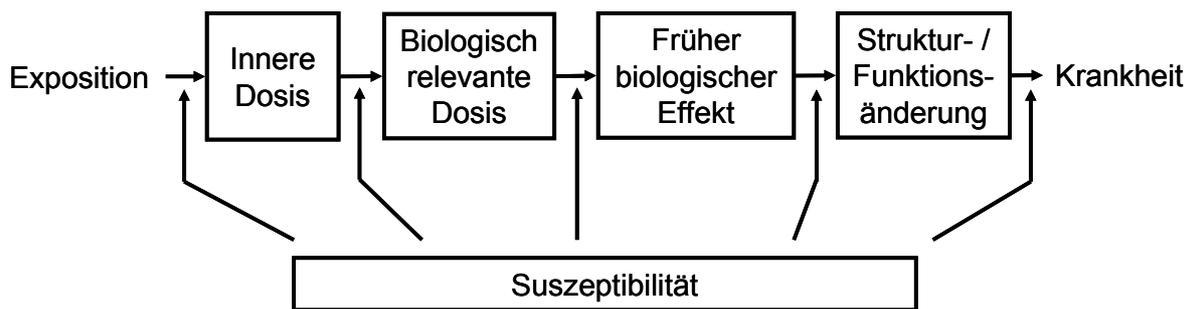


Abbildung 1: Teilschritte auf dem pathogenetischen Kontinuum zwischen Exposition und Erkrankung gemäß erweitertem Krankheitsmodell der molekularen Epidemiologie

(Abbildung modifiziert nach: Hoffmann 2002b; Schulte 1993)

1.3.2. Voraussetzung zur Nutzung von Biomarkern

Voraussetzung zur Nutzung von Biomarkern ist zunächst, dass der entsprechende Marker durch einen geeigneten Labortest gemessen werden kann. Hierfür müssen Genauigkeit und Präzision des eingesetzten Testverfahrens gewährleistet und nach Möglichkeit quantifizierbar sein. Weiterhin müssen die Biomarker im zu analysierenden Medium über die Zeit ausreichend stabil sein. Insbesondere in groß angelegten epidemiologischen Studien werden beispielsweise Blutproben häufig nicht sofort analysiert, sondern zunächst in ein Zentrallabor geliefert, dort aufgearbeitet und dann in flüssigem Stickstoff bis zur späteren Untersuchung eingefroren. Dabei muss gewährleistet sein, dass Struktur bzw. Konzentration des zu messenden Biomarkers durch die Transport- und Lagerungsbedingungen nicht beeinträchtigt wird. Entsprechend der wissenschaftlichen Fragestellung müssen weiterhin Sensitivität und Spezifität des Biomarker abgeschätzt werden, um zu untersuchen, inwiefern der Biomarker das zugrunde liegende biologische Konzept widerspiegelt. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Reliabilität der Messung, die von intra- und interindividueller Variabilität des Biomarkers bestimmt wird. Wenn beispielsweise die Triglyzeridkonzentration im Plasma als Marker zur Abschätzung des Herz-Kreislauf-Risikos herangezogen werden soll, so muss berücksichtigt werden, dass diese eine hohe intraindividuelle Variabilität aufweist, da sie von der Nahrungsaufnahme abhängig ist. Entsprechend spiegelt eine einmalige Messung die Langzeitexposition möglicherweise nur unzureichend wider. Ein Maß zur Abschätzung der Reliabilität der Biomarkermessung ist der Intraclass-Correlation-Coefficient (ICC), der die interindividuelle Varianz in Bezug zur Gesamtvarianz setzt und zwischen 0 und 1 liegt (die Gesamtvarianz ergibt sich aus intra- und interindividueller Varianz) (Fleiss 1986). Ein hoher ICC deutet entsprechend darauf hin, dass die intraindividuelle im Vergleich zur interindividuellen Varianz gering ist. Der ICC muss wiederum im Kontext der wissenschaftlichen Fragestellung bewertet werden. Beispielsweise sollte – wie schon oben angedeutet – bei einer einmaligen Messung eines Biomarkers zur Abschätzung des Herz-Kreislauf-Risikos die intraindividuelle Varianz des Markers gering sein.

1.4. Adipositas assoziierte Biomarker

1.4.1. Das Fettgewebe als endokrines Organ

Das Fettgewebe wurde lange Zeit lediglich als passives Reservoir angesehen, das primär der Energiespeicherung dient. Schon seit Ende der 1980er Jahre war jedoch bekannt, dass das Fettgewebe beispielsweise wesentlich an der Metabolisierung der Geschlechtshormone, insbesondere bei postmenopausalen Frauen, teilnimmt (Siiteri 1987). Spätestens die im Jahr 1994 erfolgte Identifizierung und Charakterisierung von Leptin, als einem vom Fettgewebe in die Blutbahn freigesetzten Hormon mit zentralen und peripheren Wirkungen, etablierte das Fettgewebe als endokrines Organ (Zhang 1994). Heute ist klar, dass das Fettgewebe eine Vielzahl bioaktiver Peptide sezerniert, die lokale (autokrine und parakrine) und systemische (endokrine) Wirkungen entfalten und die zusammenfassend als Adipokine oder Adipozytokine bezeichnet werden (Kershaw 2004). Die Begriffe „Adipokin“ und „Adipozytokin“ sind bisher nicht einheitlich definiert. So existieren Hormone wie Adiponectin oder Leptin, die exklusiv im Fettgewebe produziert werden, andererseits aber auch Zytokine wie IL-6, TNF- α und die löslichen TNF Rezeptoren, die nicht nur vom Fettgewebe, sondern auch von anderen Geweben im Körper sezerniert werden (Kershaw 2004). Darüber hinaus variiert der Syntheseort der verschiedenen Zytokine innerhalb des Fettgewebes. So wird Leptin beispielsweise exklusiv von Adipozyten sezerniert, wohingegen vom Fettgewebes produziertes IL-6 und TNF- α zum Großteil aus gewebsständigen Makrophagen stammt (Fain 2004). Der Begriff „Adipozytokin“ kann daher irreführend sein, da er suggeriert, dass die entsprechenden Substanzen primär aus den Adipozyten stammen. Daneben existieren Substanzen wie CRP, das primär von der Leber produziert, dessen Synthese aber indirekt von der Fettgewebsmasse beeinflusst und das von einigen Autoren ebenfalls als „Adipokin“ bezeichnet wird (Lau 2005). In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff „Adipositas assoziierte Biomarker“ verwendet. Dabei handelt es sich entsprechend um eine relativ heterogene Gruppe von Substanzen, deren gemeinsames Merkmal die Assoziation mit Adipositas ist. Gemäß dem in Kapitel 1.3.1 beschriebenen Biomarker Konzept können die genannten Substanzen auch nach anderen Kriterien klassifiziert werden (z.B. CRP als akute Phase Protein; IL-6, TNF- α und CRP als inflammatorische Marker etc.), allerdings unterstreicht die Bezeichnung „Adipositas assoziierte Biomarker“, dass Übergewicht bzw. Adipositas eine der wesentlichen Determinanten dieser Substanzgruppe ist.

Die Wirkungen und potentielle Rolle vieler Adipositas assoziierter Biomarker bei der Entstehung von Stoffwechselstörungen und chronischen Erkrankungen sind bis heute unklar. Aber auch ihre Regulation ist komplex. Zwar sind diese Biomarker mit dem Körperfettgehalt und der Körperfettverteilung assoziiert, weswegen sie als potentielles Bindeglied zwischen der Adipositas und der Entstehung Adipositas assoziierter Erkrankungen in Frage kommen. Andererseits gibt es aber Hinweise dafür, dass ihre Plasmakonzentrationen auch von anderen inneren (Alter, Geschlecht, genetischer Hintergrund) und äußeren Faktoren (Medikamente, Ernährung, körperlicher Aktivität, Lebensstil) beeinflusst werden.

Die Bezeichnung „Adipositas assoziierte Biomarker“ schließt neben den genannten nichtgenetischen Markern auch mit Adipositas einhergehende genetische Polymorphismen mit ein (für eine Übersicht siehe: Rosmond 2003).

1.4.2. Inflammatorische Marker (CRP, IL-6, sTNF-R1 und sTNF-R2)

Die meisten Herz-Kreislauf-Erkrankungen entstehen auf dem Boden der Atherosklerose. Die Atherosklerose wurde lange Zeit im Wesentlichen als blande Akkumulation von Lipiden in den Arterienwänden (in den Atheromen) angesehen. In den letzten Jahren ist jedoch klar geworden, dass entzündliche und immunologische Prozesse bei der Atheroskleroseinitiierung und -progression und auch bei der Entstehung von Komplikationen, wie beispielsweise der Plaqueruptur, eine wesentliche Rolle spielen. So führt die Aktivierung von Endothelzellen durch zirkulierende Lipoproteinpartikel und proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-1 β oder Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α) zur verstärkten Expression von Adhäsionsmolekülen wie z.B. Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1), die die Adhäsion zirkulierender Leukozyten fördern (Hansson 2005; Libby 2002). Insbesondere Monozyten (aber auch Lymphozyten) gelangen durch die durch diesen Prozess initiierte Diapedese in die Tunica intima der Arterienwände, werden dort zu gewebständigen Makrophagen und diese über die durch Scavenger Rezeptoren vermittelte Internalisierung von Lipoproteinpartikeln zu Schaumzellen. Schaumzellen produzieren ihrerseits proinflammatorische Zytokine und Chemokine, die den entzündlichen Prozess weiter unterhalten (Libby 2002). Obwohl bereits in den 1970er Jahren gezeigt werden konnte, dass die Leukozytenkonzentration im Blut ein Prädiktor für Herzinfarkt ist, wurden die entzündlichen Prozesse lange Zeit als lokale sekundäre Phänomene angesehen, deren primäre Ursache die Hyper- bzw. Dyslipidämie ist (Berg 2005; Friedman 1974). Mit der Verbesserung der Laboratoriumsdiagnostik in den letzten Jahren ist jedoch klar geworden, dass systemisch messbare subklinische Entzündungsprozesse mit einem erhöhten Herzinfarkttrisiko einhergehen (Libby 2002). Diese subklinische Entzündung scheint insbesondere durch die Sekretion proinflammatorischer Zytokine durch das Fettgewebe gefördert zu werden (Hansson 2005).

Interleukin-6 (IL-6) und Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α) sind die wesentlichen proinflammatorischen Zytokine, die in der Leber die Sekretion der Akute Phase Proteine, zu deren wichtigstem Vertreter das C-reaktive Protein (CRP) gehört, induzieren (Yudkin 2000). IL-6 und TNF- α werden von einer Reihe von Zellen produziert, darunter vor allem Monozyten und Makrophagen, aber auch Adipozyten (Hotamisligil 1999; Kern 2001). Die Wirkungen von TNF- α werden von zwei Rezeptoren (TNF-R1 und TNF-R2) vermittelt, die in löslicher Form auch im Blut zirkulieren (sTNF-R1 und sTNF-R2) und mit größerer Sensitivität und Reliabilität gemessen werden können als TNF- α selbst (Aderka 1996; Diez-Ruiz 1995). Die löslichen Rezeptoren im Blut können einerseits die Bioverfügbarkeit von TNF- α regulieren, andererseits als Reservoir dienen und darüber hinaus auch unabhängig vom Liganden entzündliche Prozesse fördern (Aderka 1992; Aderka 1996; Aderka 1998). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Plasmaspiegel von IL-6, sTNF-R1, sTNF-R2 und CRP mit dem Körpergewicht assoziiert sind (Hauner 1998; Pannacciulli 2001; Vozarova 2001).

1.4.3. Adiponectin

Adiponectin ist ein vorwiegend von den Adipozyten sezerniertes Peptidhormon, das, verglichen mit anderen Hormonen und Zytokinen, in relativ hohen Konzentrationen im Blut zirkuliert und dort rund 0,05% der Gesamtproteinfraktion ausmacht (Hu 1996; Maeda 1996; Nakano 1996; Scherer 1995). Adiponectin wird schon in relativ frühen Stadien der Adipozytendifferenzierung exprimiert, besteht aus

einer N-terminalen kollagenen und einer C-terminalen globulären Domäne und weist Ähnlichkeit mit Untereinheiten des Komplementfaktors C1q auf (Hu 1996; Scherer 1995). Im Gegensatz zu anderen Adipositas assoziierten Biomarkern ist die Adiponectinexpression bei Vorliegen von Adipositas, Insulinresistenz oder Typ-2-Diabetes reduziert, und die Plasmakonzentrationen sind invers mit Körpergewicht und Insulinspiegeln assoziiert und reflektieren die Aktivierung des Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ (PPAR γ) (Berg 2002; Chandran 2003; Combs 2002; Hu 1996; Maeda 1996; Nakano 1996; Scherer 1995). In Tiermodellen der Insulinresistenz verbessert eine Behandlung mit Adiponectin die Insulinsensitivität (Berg 2001; Yamauchi 2001b). Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass niedrige Adiponectinspiegel im Blut mit einem erhöhten Risiko des Typ-2-Diabetes assoziiert, und die Adiponectinspiegel invers mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Blutdruck, Herzfrequenz, Gesamt- und LDL-Cholesterin- und Triglyzeridkonzentrationen und positiv mit den HDL-Cholesterinspiegeln assoziiert sind (Cnop 2003; Kazumi 2002; Lindsay 2002; Matsubara 2002; Spranger 2003). Darüber hinaus konnten für Adiponectin in Tierversuchen antiatherogene und antiinflammatorische Wirkungen nachgewiesen werden (Arita 2002; Kubota 2002; Ouchi 1999; Ouchi 2001).

1.4.4. Resistin

Resistin ist ein vom Fettgewebe sezerniertes Polypeptid und gehört zur Familie der Resistin-ähnlichen Moleküle (resistin-like molecules, RELM), zu denen beim Menschen neben Resistin auch RELM β gehört (Steppan 2001a; Steppan 2001b). In vielen Tiermodellen ist Adipositas mit hohen Resistinspiegeln assoziiert und in Interventionsstudien konnte an Tiermodellen gezeigt werden, dass Resistin eine Ursache der Insulinresistenz ist (Fujita 2002; Fukui 2002; Steppan 2001a; Way 2001). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Aminosäuresequenzen von Resistin, RELM α und RELM β identisch sind mit den Entzündungsmediatoren FIZZ3, FIZZ1 und FIZZ2 (FIZZ steht für „found in inflammatory zone“) (Gomez-Ambrosi 2001; Holcomb 2000). Beim Menschen wird Resistin nicht nur im Fettgewebe, sondern vor allem auch in den mononukleären Blutzellen exprimiert (Nagaev 2001; Savage 2001), was wiederum auf die mögliche Verbindung zwischen Übergewicht und Entzündung hinweist. Mit einigen Ausnahmen fanden die meisten Studien, in denen die Resistinspiegel beim Menschen gemessen wurden, bei Individuen mit Übergewicht, Insulinresistenz oder Typ 2 Diabetes erhöhte Resistinkonzentrationen (Azuma 2003; Degawa-Yamauchi 2003; Fujinami 2004; Lee 2003; Silha 2003; Silha 2004a; Silha 2004b; Yannakoulia 2003; Youn 2004). Neuere Arbeiten weisen außerdem darauf hin, dass Resistin beim Menschen – im Gegensatz zum Mausmodell – stärker mit dem Entzündungs geschehen assoziiert ist (Lehrke 2004; Verma 2003). Resistin könnte damit beim Menschen für Adipositas, Insulinresistenz, Entzündung und Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine bedeutende Rolle spielen und als potentielles Bindeglied in Frage kommen.

1.4.5. PPAR γ Pro12Ala Polymorphismus

Der Peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) gehört zu einer Gruppe von Transkriptionsfaktoren, die in die Regulation von Lipid- und Glukosestoffwechsel, zellulärer Proliferation und Differenzierung und Entzündung involviert sind (Hsueh 2004). Aktivierung von PPAR γ führt zur Adipozytendifferenzierung und zu einer Reihe metabolischer Effekte, die sich in Zell- und Tierversuchen güns-

tig auf das kardiovaskuläre System auswirken (Hsueh 2004). Klinisch werden die Thiazolidinedione (TZD) als PPAR γ Liganden zur Therapie des Typ-2-Diabetes eingesetzt. TZD steigern durch Bindung an PPAR γ die Insulinsensitivität. Paradoxe Weise jedoch führt eine Hemmung von PPAR γ im Tierversuch ebenfalls zur Steigerung der Insulinsensitivität (Yamauchi 2001a). Beim Menschen existiert PPAR γ in 2 Isoformen (Stumvoll 2002). Während PPAR γ 1 in den meisten Geweben exprimiert wird, wird PPAR γ 2 praktisch nur im Fettgewebe exprimiert (Stumvoll 2002). Im Codon 12 des *PPARG2* Gen wurde ein in menschlichen Populationen relativ häufiger Single Nucleotide Polymorphism (SNP) identifiziert, bei dem die Base Prolin durch Alanin ersetzt ist. Dieser SNP ist mit einer verminderten PPAR γ 2 Aktivität assoziiert (Deeb 1998). In der initialen Studie über diesen SNP konnte bei Trägern des varianten Alleles ein um 75% erniedrigtes Typ-2-Diabetesrisiko nachgewiesen werden (Deeb 1998). Eine später publizierte Meta-Analyse hingegen zeigte eine 21%-ige Risikoreduktion (Altshuler 2000), wobei die Ergebnisse in den einzelnen Studien erheblich variierten: In vielen konnte kein oder nur ein leicht erniedrigtes, in einigen sogar ein erhöhtes Typ-2-Diabetesrisiko nachgewiesen werden (Altshuler 2000; Doney 2004; Hegele 2000; Lindi 2002; Memisoglu 2003; Mori 2001; Sramkova 2002). Paradoxe Weise scheint der *PPARG2* Pro12Ala Polymorphismus eher mit erhöhtem Körpergewicht und Gewichtszunahme assoziiert zu sein (Lindi 2001; Masud 2003).

2. Fragestellungen der vorgestellten Arbeiten

2.1. Beziehung Adipositas assoziierter Biomarker zur koronaren Herzkrankheit

Adipositas ist mit einem erhöhten Risiko der koronaren Herzkrankheit assoziiert, ohne dass die zugrunde liegenden Mechanismen vollständig geklärt sind. Adipositas assoziierte Biomarker kommen als Suszeptibilitätsfaktoren bzw. Mediatoren dieser Beziehung und damit als kardiovaskuläre Risikofaktoren in Frage. Gestützt wird diese Hypothese durch Observations- und Interventionsstudien, die zeigen, dass Adipositas assoziierte Biomarker in pathophysiologische Prozesse involviert sind, die für die Entstehung der koronaren Herzkrankheit relevant sein könnten (siehe 1.4). Um diese Hypothese zu überprüfen sind zunächst Beobachtungsstudien notwendig, in denen untersucht wird, ob diese Biomarker mit dem Risiko der koronaren Herzkrankheit assoziiert sind. Besonders berücksichtigt werden müssen dabei potentielle Störgrößen (Confounder), d.h. Variablen, die mit den Biomarkern assoziiert sind und ihrerseits das Risiko der koronaren Herzkrankheit beeinflussen. Stellen sich die Biomarker in Beobachtungsstudien als signifikante Prädiktoren der koronaren Herzkrankheit heraus, so kann die Kausalität dieser Beziehung anschließend in Interventionsstudien überprüft werden.

Insbesondere für CRP konnte in prospektiven Studien eine Assoziation mit kardiovaskulären Ereignissen nachgewiesen werden (Danesh 2004; Ridker 2002). Allerdings wird der prädiktive Wert von CRP kontrovers diskutiert, da nicht in allen Studien für etablierte Risikofaktoren adjustiert wurde. Darüber hinaus ist die kausale Bedeutung von CRP für die Atheroskleroseentstehung unklar (Hackam 2003). Die Beziehung von IL-6 und den löslichen TNF-Rezeptoren zum Risiko kardiovaskulärer Ereignisse wurde bisher nur in wenigen prospektiven Studien untersucht (Benjafeld 2001; Cesari 2003a; Pradhan 2002; Ridker 2000a). In Fall-Kontroll-Studien konnte gezeigt werden, dass bei Personen mit koronarer Herzkrankheit die Adiponectinspiegel niedriger sind als bei Individuen ohne diese Erkrankung (Hotta 2000; Kojima 2003; Kumada 2003; Zoccali 2002). Es ist aber aufgrund des Studiendesigns unklar, ob die niedrigen Adiponectinspiegel Ursache oder Folge der koronaren Herzkrankheit sind. Dies kann nur in prospektiven Untersuchungen geklärt werden, bei denen die Adiponectinkonzentration vor Eintritt der Erkrankung gemessen werden. Es gibt Hinweise darauf, dass auch Resistin in die Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit involviert sein könnte (siehe 1.4.4), allerdings gibt es kaum Untersuchungen darüber, ob die Resistinspiegel im Blut beim Menschen mit der koronaren Herzkrankheit assoziiert sind. Über die Assoziation des *PPARG* P12A Polymorphismus mit dem Risiko der koronaren Herzerkrankung gibt es nur wenige Studien mit inkonsistenten Ergebnissen. In einer prospektiven Studie konnte für die A12-Allelvariante ein erniedrigtes Risiko für die koronare Herzerkrankung, in einer Querschnittsstudie hingegen keine Assoziation mit der koronaren Herzerkrankung nachgewiesen werden (Blüher 2002; Ridker 2003).

Ziel der vorgelegten Arbeiten war daher, die Assoziation der beschriebenen Biomarker mit dem Risiko der koronaren Herzerkrankung zu untersuchen. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Rolle potentieller Mediatoren gelegt. So sind die beschriebenen Biomarker wahrscheinlich auch in die Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes und der Dyslipidämie involviert, die ihrerseits wiederum Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit sind. Es sollte daher auch geklärt werden, ob die Beziehungen der Biomarker mit dem Risiko der koronaren Herzkrankheit durch das Vorliegen anderer Risikofakto-

ren erklärt werden können oder unabhängig von diesen sind. Da $PPAR\gamma$ eine zentrale Rolle in der Regulation metabolischer Prozesse einnimmt (siehe 1.4.5), wurde auch untersucht, ob der *PPARG* Pro12Ala Polymorphismus die beschriebenen nichtgenetischen Biomarker determiniert. Die Untersuchungen erfolgten vorwiegend in prospektiven "nested case control"-Designs in der Health Professionals Follow-up Study (Männer) und der Nurses' Health Study (Frauen); lediglich die Analysen zu Resistin erfolgten in der Coronary Risk Factors for Atherosclerosis in Women (CORA) Studie, einer populationsbezogenen Fall-Kontroll-Studie. Aufgrund pathophysiologischer Überlegungen (siehe 1.4) waren die Hypothesen, dass 1) erhöhte Konzentrationen von CRP, IL-6, und löslichen TNF Rezeptoren und niedrige Adiponectinspiegel mit einem erhöhten Risiko der koronaren Herzkrankheit assoziiert sind, 2) Träger des *PPARG2* Ala12 Allels ein geringeres Risiko der koronaren Herzkrankheit haben und 3) Personen mit koronarer Herzkrankheit höhere Resistinspiegel aufweisen als Individuen ohne koronare Herzkrankheit.

2.2. Determinanten Adipositas assoziierter Biomarker

Obwohl die meisten der hier beschriebenen nichtgenetischen Biomarker vom Fettgewebe sezerniert werden, können Fettgewebsmasse und Körpergewicht die Variation der Biomarker im Plasma nicht vollständig erklären. Bei Leptin handelt es sich um das Fettgewebsprodukt, das wahrscheinlich am stärksten mit dem Körpergewicht assoziiert ist; dabei liegen die Korrelationskoeffizienten mit dem Body Mass Index bei rund 60% (Pischon 2003a). Die Korrelationskoeffizienten von CRP, IL-6, den löslichen TNF Rezeptoren, Adiponectin (hier angenommen als absoluter Betrag, da die Beziehung zum BMI negativ ist) und Resistin mit dem Body Mass Index liegen zwischen 0,20 und 0,30, und damit deutlich niedriger (Pai 2004; Pischon 2003a; Pischon 2004a; Pischon 2005a). Die Gründe dafür sind vielfältig: Zum einen werden einige der Marker, wie z.B. IL-6, sTNF-R und Resistin auch außerhalb des Fettgewebes sezerniert. Bei CRP handelt es sich um einen Marker der hauptsächlich in der Leber produziert und dessen Sekretion erst durch proinflammatorische Zytokine wie IL-6 und TNF- α induziert wird. Schließlich muss die Tatsache, dass ein Marker im Fettgewebe produziert wird, nicht zwangsläufig zur Folge haben, dass seine Regulation nur durch das Körpergewicht oder die Fettgewebsmasse erfolgt, sondern es sind – wie bei anderen endokrinen Organen auch – andere Regulatoren vorstellbar und wahrscheinlich. Dabei kommen genetische und nicht-genetische Determinanten in Frage (die Bedeutung des *PPARG2* Pro12Ala Polymorphismus' als Beispiel einer möglichen genetischen Determinante der Konzentration der Plasmabiomarker wurde im Zusammenhang mit dessen Beziehung zur koronaren Herzkrankheit untersucht; siehe dazu Kapitel 2.1). Insbesondere die Identifikation nichtgenetischer Determinanten ist bedeutsam, um abschätzen zu können, ob (und durch welche Maßnahmen) eine Beeinflussung der Biomarker möglich ist, um so ggf. das kardiovaskuläre Risiko zu modifizieren. Unter den nichtgenetischen Determinanten sind im Rahmen der primären Prävention vor allem Ernährungs- und Lebensstilfaktoren interessant, da diese durch Verhaltens- und Verhältnisänderungen gegebenenfalls beeinflusst werden können. Umgekehrt sind bereits eine Reihe von Ernährungs- und Lebensstilfaktoren bekannt, die sich auf das kardiovaskuläre Risiko auswirken (siehe 1.2.5), ohne dass die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen vollständig geklärt sind. Das Aufdecken von Assoziationen zwischen Ernährungs- und Lebensstilfaktoren, Biomarkern und Herz-Kreislauf-Erkrankungen kann daher auch zum Verständnis dieser biologischen Mechanismen beitra-

gen (siehe dazu 1.3.1 und Abbildung 1). Schließlich könnten die nichtgenetischen Biomarker im Rahmen eines „Monitoring“ eingesetzt werden, um die Effektivität von Präventionsmaßnahmen abzuschätzen. Zur Erforschung der Assoziation von Ernährung und Lebensstil mit nichtgenetischen Adipositas assoziierten Biomarkern kommen vor allem solche Faktoren in Frage, für die bekannt ist, dass sie mit der koronaren Herzkrankheit assoziiert sind (siehe 1.2.5) und/oder für die experimentelle Arbeiten biologische Mechanismen plausibel erscheinen lassen.

Die Aufnahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren wirkt sich günstig auf das kardiovaskuläre Risiko aus (Hu 2001). Insbesondere für die langkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA wird die Evidenz als überzeugend angesehen (siehe 1.2.5). Die Verbesserung des Lipidstoffwechsels durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren kann diese Beziehung nur teilweise erklären. Die Entzündung spielt neben den Lipiden eine entscheidende Rolle bei der Atheroskleroseentstehung (siehe 1.4.2). Omega-3-Fettsäuren haben durch Konkurrenz mit Omega-6-Fettsäuren antiinflammatorische Eigenschaften und werden häufig zur symptomatischen Therapie bei entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt (Connor 2000). Bisher wurde der Einfluss der Omega-3-Fettsäureaufnahme auf die Plasmaspiegel der Entzündungsmarker IL-6, TNF- α und CRP nur in wenigen kleinen Studien mit inkonsistenten Ergebnissen untersucht (Blok 1997; Espersen 1992; Holm 2001). Die Konkurrenz mit den Omega-6-Fettsäuren könnte ein Grund für die Diskrepanz der Ergebnisse sein (Linscheer 1994). Sowohl Omega-3- als auch Omega-6-Fettsäuren sind Substrate für die Eicosanoidproduktion beim Menschen und werden von den gleichen Enzymen zur Synthese der Prostaglandine und Leukotriene umgesetzt (Pischon 2003b). Die Eicosanoide der Omega-3-Fettsäuren haben geringere inflammatorische Eigenschaften als die der Omega-6-Fettsäuren. Das Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäureaufnahme könnte daher für entzündliche Prozesse entscheidend sein.

Trans-Fettsäuren sind ungesättigte Fettsäuren, bei denen sich mindestens eine der Doppelbindungen in *trans*-Konfiguration befindet. Sie entstehen durch industrielle Hydrogenierung von Gemüseölen bei der Lebensmittelherstellung und befinden sich vor allem in Fast-Food-Gerichten, Backprodukten, industriell gefertigten Snacks und Margarine. *Trans*-Fettsäuren machen in Industrieländern 4-7% der Gesamtfettsäureaufnahme aus (Allison 1999; Hulshof 1999). Eine hohe *trans*-Fettsäureaufnahme ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert; die Evidenz für diese Beziehung wird als überzeugend angesehen (siehe 1.2.5). Die Aufnahme von *trans*-Fettsäuren führt zum Anstieg der LDL- und Abfall der HDL-Cholesterinkonzentration, allerdings können die Änderungen der Lipidspiegel im Blut die Beziehung zu kardiovaskulären Ereignissen wiederum nur unvollständig erklären (Ascherio 1999; Katan 1995; Mozaffarian 2004a; Mozaffarian 2006).

Moderater Alkoholkonsum ist mit einem reduzierten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert; die Evidenz dieser Beziehung wird als überzeugend angesehen (siehe 1.2.5). Die Verbesserung des Lipidstoffwechsels durch moderaten Alkoholkonsum kann ungefähr die Hälfte dieser Beziehung erklären (Gaziano 1996; Langer 1992; Suh 1992). In Interventionsstudien konnte gezeigt werden, dass moderater Alkoholkonsum (insbesondere in Form roten Weines) die Aktivierung des nukleären Transkriptionsfaktors (NF)- κ B hemmt und die Insulinsensitivität verbessert (Avogaro 2004; Blanco-Colio 2000). NF- κ B ist ein Transkriptionsfaktor, der die Expression von Adhäsionsmolekülen und

proinflammatorischen Zytokinen fördert (Grimm 1993). Damit kommen die zirkulierenden Entzündungsmarker, aber auch Adiponectin, als Mediatoren der Beziehung zwischen moderatem Alkoholkonsum und erniedrigtem Risiko der koronaren Herzkrankheit in Frage (Pai 2006; Pischon 2005b).

Körperliche Aktivität ist mit einem reduzierten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen, einer Erhöhung der Insulinsensitivität und einer Reduktion des Risikos des Typ-2-Diabetes assoziiert. Die Evidenz für diese Beziehungen wird als überzeugend angesehen [siehe 1.2.5 und Joint WHO/FAO Expert Consultation, 2003 #3459]. Die mögliche Reduktion des Risikos der Entstehung der erwähnten Erkrankungen durch körperlicher Aktivität könnte durch günstige Beeinflussung proinflammatorische Zytokine, wie IL-6 und TNF- α mediert werden (Halle 1998). Bei der Untersuchung der Determinanten Adipositas assoziierter Biomarker stellt sich insbesondere für körperliche Aktivität die Frage, ob die Determinanten „direkt“ die Konzentration der Biomarker beeinflussen oder ob die Assoziation „indirekt“ durch Änderung des Körpergewichtes oder der Fettmasse zustande kommt (siehe dazu Abbildung 2). Insofern müssen Änderungen von Körpergewicht/Fettmasse als möglichem Bindeglied zwischen körperlicher Aktivität und Biomarker besonders berücksichtigt werden (Pischon 2003a).

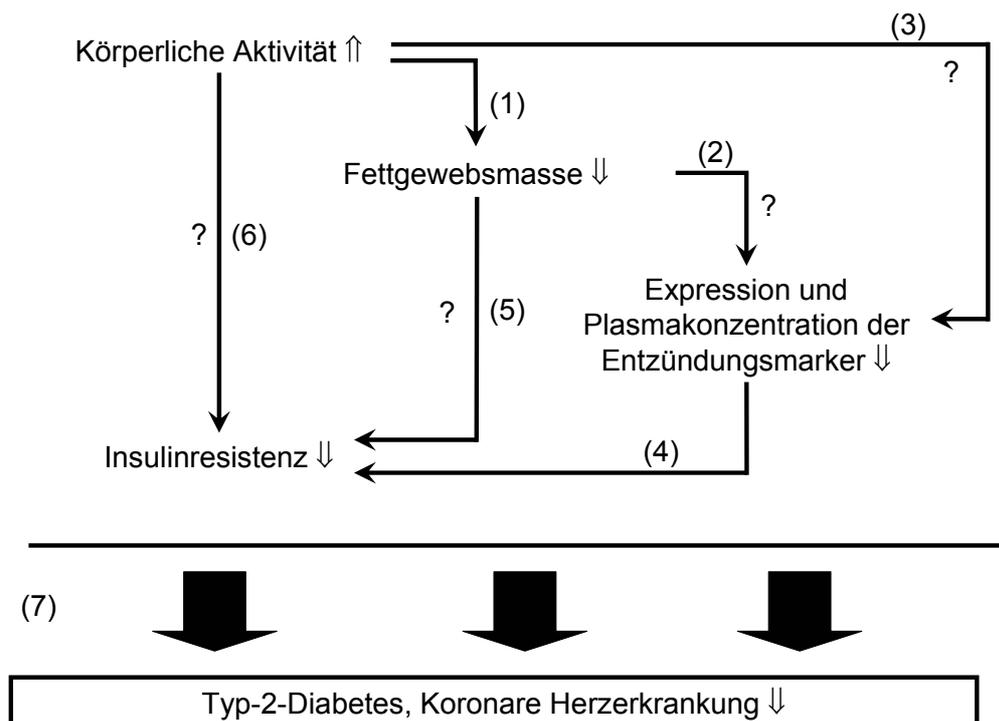


Abbildung 2: Möglicher Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität, Insulinresistenz, und Risiko des Typ-2-Diabetes und der koronaren Herzkrankheit

Körperliche Aktivität führt zu einer Reduktion der Fettgewebssmasse (1). Über die Reduktion der Fettgewebssmasse (1,2), aber auch unabhängig davon (3), könnte körperliche Aktivität auch zur Verminderung der Expression und Plasmakonzentration von Entzündungsmarkern führen. Die Reduktion der Fettgewebssmasse könnte damit über die Verminderung der Expression und Konzentration der Entzündungsmarker (4), aber auch unabhängig davon (5) die Insulinresistenz verringern. Letztlich kann die Reduktion der Insulinresistenz durch körperliche Aktivität aber auch unabhängig von diesen Me-

chanismen erfolgen (6). Die geschilderten Veränderungen könnten schließlich eine Erklärung für die Reduktion des Risikos des Typ-2-Diabetes und der koronaren Herzkrankheit durch körperliche Aktivität sein (7).

Gewichtsreduktion und PPAR γ -Aktivierung durch Thiazolidinedione ist mit einer Erhöhung der Adiponectinkonzentration im Plasma assoziiert (Combs 2002; Esposito 2003). Allerdings gibt es bisher kaum Untersuchungen über die Beziehung der Adiponectinspiegel zur Nährstoffaufnahme (Pischon 2005b).

Ziel der vorliegenden Arbeiten war es, die Assoziation der oben genannten Faktoren mit den entsprechend aufgeführten nichtgenetischen Adipositas assoziierten Biomarkern zu untersuchen. Diese Untersuchungen erfolgten in Querschnittsanalysen an Teilnehmern der Health Professionals Follow-up Study (Männer), der Nurses' Health Study (Frauen) und der Nurses' Health Study II (Frauen).

2.3. Stabilität und Variabilität Adipositas assoziierter Biomarker

Eine der Voraussetzungen dafür, dass die einmalige Bestimmung eines Biomarkers im Blut als zuverlässiger Risikoschätzer eingesetzt werden kann, ist die Reliabilität der Messung, d.h. dass die zeitliche intraindividuelle Variabilität gegenüber der interindividuellen Variabilität klein ist (siehe 1.3.2). Weiterhin sollte die Stabilität des Biomarkers nur wenig von Lagerungsdauer oder -temperatur beeinflusst werden. Idealerweise werden Serum- oder Plasmaproben nach der Blutentnahme sofort tiefgefroren. In großen epidemiologischen Studien ist dies allerdings oft nicht möglich. Häufig werden die Blutproben zu unterschiedlichen Zeitpunkten an unterschiedlichen Orten gesammelt und dann – über mehrere Stunden oder Tage – tiefgekühlt an ein Zentrallabor zum weiteren Prozessieren und Einfrieren geliefert. In der Nurses' Health Study, der Nurses' Health Study II und der Health Professionals Follow-up Study erfolgten die Blutabnahmen der Studienteilnehmer vor Ort und wurden dann – mit Eis gekühlt – per Kurierdienst meist innerhalb von 24 Stunden, maximal innerhalb von 36 Stunden, an das Zentrallabor geliefert, dort verarbeitet und eingefroren. Für die inflammatorischen Marker CRP, IL-6 und die löslichen TNF Rezeptoren konnte gezeigt werden, dass diese eine ausreichend Stabilität und Reproduzierbarkeit aufweisen (Pai 2002; Pischon 2003b). In der vorliegenden Arbeit wurde die Stabilität der Adiponectinkonzentration in Blutproben untersucht, die nach Abnahme für bis zu 36 Stunden auf Eis gelagert wurden, bevor sie weiterverarbeitet und tiefgefroren wurden. Darüber hinaus wurde die zeitliche intraindividuelle Variation der Adiponectinkonzentration über ein Jahr untersucht und in Bezug zur interindividuellen Variabilität gesetzt, um das Ausmaß der Reproduzierbarkeit einer einmaligen Adiponectinmessung zu bestimmen.

3. Relevante Originalarbeiten

3.1. Beziehung Adipositas assoziierter Biomarker zur koronaren Herzkrankheit

- Pai JK*, Pischon T*, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, Curhan GC, Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ, Rimm EB. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med.* 2004;351(25):2599-610.
*Gemeinsame Erstautorenschaft
- Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA.* 2004;291(14):1730-7
- Pischon T, Bamberger CM, Kratzsch J, Zyriax BC, Algenstaedt P, Boeing H, Windler E. Association of plasma resistin levels with coronary heart disease in women. *Obes Res.* 2005;13(10):1764-71.
- Pischon T, Pai JK, Manson JE, Hu FB, Rexrode KM, Hunter D, Rimm EB. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-G2 P12A Polymorphism and Risk of Coronary Heart Disease in US Men and Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Aug;25(8):1654-8.

Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women

Pai JK*, Pischon T*, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, Curhan GC, Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ, Rimm EB

*These authors contributed equally to the manuscript

N Engl J Med. 2004 Dec 16;351(25):2599-610

BACKGROUND: Few studies have simultaneously investigated the role of soluble tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) receptors types 1 and 2 (sTNF-R1 and sTNF-R2), C-reactive protein, and interleukin-6 as predictors of cardiovascular events. The value of these inflammatory markers as independent predictors remains controversial. **METHODS:** We examined plasma levels of sTNF-R1, sTNF-R2, interleukin-6, and C-reactive protein as markers of risk for coronary heart disease among women participating in the Nurses' Health Study and men participating in the Health Professionals Follow-up Study in nested case-control analyses. Among participants who provided a blood sample and who were free of cardiovascular disease at baseline, 239 women and 265 men had a nonfatal myocardial infarction or fatal coronary heart disease during eight years and six years of follow-up, respectively. Using risk-set sampling, we selected controls in a 2:1 ratio with matching for age, smoking status, and date of blood sampling. **RESULTS:** After adjustment for matching factors, high levels of interleukin-6 and C-reactive protein were significantly related to an increased risk of coronary heart disease in both sexes, whereas high levels of soluble TNF-alpha receptors were significant only among women. Further adjustment for lipid and nonlipid factors attenuated all associations; only C-reactive protein levels remained significant. The relative risk among all participants was 1.79 for those with C-reactive protein levels of at least 3.0 mg per liter, as compared with those with levels of less than 1.0 mg per liter (95 percent confidence interval, 1.27 to 2.51; P for trend <0.001). Additional adjustment for the presence or absence of diabetes and hypertension moderately attenuated the relative risk to 1.68 (95 percent confidence interval, 1.18 to 2.38; P for trend = 0.008). **CONCLUSIONS:** Elevated levels of inflammatory markers, particularly C-reactive protein, indicate an increased risk of coronary heart disease. Although plasma lipid levels were more strongly associated with an increased risk than were inflammatory markers, the level of C-reactive protein remained a significant contributor to the prediction of coronary heart disease.

Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men

Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB

JAMA. 2004 Apr 14;291(14):1730-7

CONTEXT: Adiponectin, a recently discovered adipocyte-derived peptide, is involved in the regulation of insulin sensitivity and lipid oxidation and, purportedly, in the development of atherosclerosis and coronary heart disease in humans. OBJECTIVE: To assess prospectively whether plasma adiponectin concentrations are associated with risk of myocardial infarction (MI). DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: Nested case-control study among 18 225 male participants of the Health Professionals Follow-up Study aged 40 to 75 years who were free of diagnosed cardiovascular disease at the time of blood draw (1993-1995). During 6 years of follow-up through January 31, 2000, 266 men subsequently developed nonfatal MI or fatal coronary heart disease. Using risk set sampling, controls were selected in a 2:1 ratio matched for age, date of blood draw, and smoking status (n = 532). MAIN OUTCOME MEASURE: Incidence of nonfatal MI and fatal coronary heart disease by adiponectin level. RESULTS: After adjustment for matched variables, participants in the highest compared with the lowest quintile of adiponectin levels had a significantly decreased risk of MI (relative risk [RR], 0.39; 95% confidence interval [CI], 0.23-0.64; P for trend <.001). Additional adjustment for family history of MI, body mass index, alcohol consumption, physical activity, and history of diabetes and hypertension did not substantively affect this relationship (RR, 0.41; 95% CI, 0.24-0.70; P for trend <.001). Further adjustment for hemoglobin A1c or C-reactive protein levels also had little impact, but additional adjustment for low- and high-density lipoprotein cholesterol levels modestly attenuated this association (RR, 0.56; 95% CI, 0.32-0.99; P for trend =.02). CONCLUSIONS: High plasma adiponectin concentrations are associated with lower risk of MI in men. This relationship can be only partly explained by differences in blood lipids and is independent of inflammation and glycemic status.

Association of plasma resistin levels with coronary heart disease in women

Pischon T, Bamberger CM, Kratzsch J, Zyriax BC, Algenstaedt P, Boeing H, Windler E

Obes Res. 2005 Oct;13(10):1764-71

OBJECTIVE: To examine the association between plasma resistin levels and the presence of coronary heart disease (CHD) in women. **RESEARCH METHODS AND PROCEDURES:** Plasma resistin levels were measured in a case-control study including 185 women with angiographically confirmed CHD and 227 population-based female controls from the Coronary Risk Factors for Atherosclerosis in Women (CORA) study. **RESULTS:** After adjustment for age, smoking, family history of myocardial infarction, retirement, education, physical activity, menopausal status, hormone replacement use, BMI, hypertension, diabetes, and dyslipidemia, the odds ratio for CHD for women in the highest compared with lowest quintile of plasma resistin levels was 3.19 (95% confidence interval, 1.44 to 7.10; p log trend, 0.001). After additional adjustment for plasma C-reactive protein levels, this association was substantially attenuated and no longer significant (odds ratio, 1.80; 95% confidence interval, 0.69 to 4.69; p trend = 0.23). **DISCUSSION:** These results suggest that plasma resistin levels are significantly associated with the presence of CHD in women; however, this association can largely be explained by concomitant inflammatory processes. Further studies are needed to determine the causal role of resistin in the development of CHD in humans.

Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 P12A polymorphism and risk of coronary heart disease in US men and women

Pischon T, Pai JK, Manson JE, Hu FB, Rexrode KM, Hunter D, Rimm EB

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005 Aug;25(8):1654-8. Epub 2005 May 26

OBJECTIVE: Activation of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) improves insulin sensitivity and exerts antiatherogenic effects. A common alanine for proline substitution at codon 12 in the PPARG2 gene is related to lower receptor activity. Studies suggest that the A12 allele is associated with reduced risk of type 2 diabetes; however, data on the risk of coronary heart disease (CHD) are scarce and controversial. **METHODS AND RESULTS:** We examined the relationship between PPARG2 P12A and CHD risk in women (Nurses' Health Study) and men (Health Professionals Follow-Up Study) in nested case control settings. Among participants free of cardiovascular disease at baseline, 249 women and 266 men developed nonfatal myocardial infarction (MI) or fatal CHD during 8 and 6 years of follow-up, respectively. Using risk-set sampling, controls were selected 2:1 matched on age, smoking, and date of blood draw. The relative risk (RR) of nonfatal MI or fatal CHD of carriers compared with noncarriers of the A12 allele was 1.17 (95% CI, 0.82 to 1.68) among women and 1.44 (95% CI, 1.00 to 2.07) among men (pooled RR, 1.30 [95% CI, 1.00 to 1.67]). We found a significantly increased risk associated with the A12 allele among individuals with a body mass index ≥ 25 kg/m² (women: RR, 1.88; 95% CI, 1.01 to 3.50; men: RR, 1.55; 95% CI, 0.92 to 2.60; pooled: RR, 1.68; 95% CI, 1.13 to 2.50) but not among those < 25 kg/m² (pooled RR, 0.86; 95% CI, 0.37 to 1.97; P heterogeneity overweight versus nonoverweight 0.16). **CONCLUSIONS:** These data do not support the hypothesis that the A12 allele is associated with a decreased risk of CHD. The potential interaction between PPARG2 P12A, overweight, and increased CHD risk needs further evaluation.

3.2. Determinanten Adipositas assoziierter Biomarker

- Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC, Rimm EB. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation*. 2003;108(2):155-60.
- Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Joshipura K, Willett WC, Rimm EB. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr*. 2004 Apr;79(4):606-12.
- Pai JK, Hankinson SE, Thadhani R, Rifai N, Pischon T, Rimm EB. Moderate alcohol consumption and lower levels of inflammatory markers in US men and women. *Atherosclerosis* 186(1):113-20.
- Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Rimm EB. Leisure-Time Physical Activity and Reduced Plasma Levels of Obesity-Related Inflammatory Markers. *Obes Res*. 2003;11(9):1055-64.
- Pischon T, Girman CJ, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB. Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(4):780-6.

Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women

Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC, Rimm EB

Circulation. 2003 Jul 15;108(2):155-60. Epub 2003 Jun 23

BACKGROUND: Polyunsaturated fatty acid intake favorably affects chronic inflammatory-related diseases such as cardiovascular disease; however, high intake of n-6 fatty acids may attenuate the known beneficial effects of n-3 fatty acids. **METHODS AND RESULTS:** We investigated habitual dietary n-3 fatty acid intake and its interaction with n-6 fatty acids in relation to the plasma inflammatory markers C-reactive protein, interleukin 6, and soluble tumor necrosis factor receptors 1 and 2 (sTNF-R1 and R2) among 405 healthy men and 454 healthy women. After adjustment for other predictors of inflammation, intake of the n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) was inversely associated with plasma levels of sTNF-R1 and sTNF-R2 ($P=0.03$ and $P<0.001$, respectively) and somewhat less so for C-reactive protein ($P=0.08$). n-3 alpha-linolenic acid and n-6 cis-linoleic acid were not significantly related to the inflammatory markers. We found little if any association between n-3 fatty acid (EPA+DHA) intake and tumor necrosis factor receptors among participants with low intake of n-6 but a strong inverse association among those with high n-6 intake ($P=0.04$ and 0.002 for interaction of n-3 with n-6 on sTNF-R1 and sTNF-R2, respectively). **CONCLUSIONS:** These results suggest that n-6 fatty acids do not inhibit the antiinflammatory effects of n-3 fatty acids and that the combination of both types of fatty acids is associated with the lowest levels of inflammation. The inhibition of inflammatory cytokines may be one possible mechanism for the observed beneficial effects of these fatty acids on chronic inflammatory-related diseases.

Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women

Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Joshipura K, Willett WC, Rimm EB

Am J Clin Nutr. 2004 Apr;79(4):606-12

BACKGROUND: trans Fatty acid (TFA) intake predicts risks of coronary artery disease and diabetes. Systemic inflammation may be involved in the pathogenesis of such conditions; however, relations between TFA intake and systemic inflammation are not well established. **OBJECTIVE:** We investigated the relations between TFA intake and inflammatory markers. **DESIGN:** In 823 generally healthy women in the Nurses' Health Study I and II, concentrations of soluble tumor necrosis factor alpha receptors 1 and 2 (sTNF-R1, sTNF-R2), interleukin 6 (IL-6), and C-reactive protein (CRP) were measured. Usual dietary intakes assessed from 2 semiquantitative food-frequency questionnaires were averaged for each subject. **RESULTS:** In age-adjusted analyses, TFA intake was positively associated with sTNF-R1 and sTNF-R2 (P for trend < 0.001 for each): sTNF-R1 and sTNF-R2 concentrations were 10% (+108 pg/mL; 95% CI: 50, 167 pg/mL) and 12% (+258 pg/mL; 138, 377 pg/mL) higher, respectively, in the highest intake quintile than in the lowest. These associations were not appreciably altered by adjustment for body mass index, smoking, physical activity, aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use, alcohol consumption, and intakes of saturated fat, protein, n-6 and n-3 fatty acids, fiber, and total energy. Adjustment for serum lipid concentrations partly attenuated these associations, which suggests that they may be partly mediated by effects of TFAs on serum lipids. TFA intake was not associated with IL-6 or CRP concentrations overall but was positively associated with IL-6 and CRP in women with higher body mass index (P for interaction = 0.03 for each). **CONCLUSIONS:** TFA intake is positively associated with markers of systemic inflammation in women. Further investigation of the influences of TFAs on inflammation and of implications for coronary disease, diabetes, and other conditions is warranted.

Moderate alcohol consumption and lower levels of inflammatory markers in US men and women

Pai JK, Hankinson SE, Thadhani R, Rifai N, Pischon T, Rimm EB

Atherosclerosis. 2006 May;186(1):113-20. Epub 2005 Aug 1

OBJECTIVE: Moderate alcohol consumption is associated with substantially lower risk of cardiovascular disease (CVD). We assessed the relationship between alcohol intake and inflammatory markers to partially explain this beneficial effect. **METHODS AND RESULTS:** From two large prospective studies, we sampled 959 healthy male and 473 healthy female health professionals with reported alcohol intake. Markers of inflammation were soluble tumor necrosis factor-alpha receptors 1 and 2 (sTNF-R1 and sTNF-R2), C-reactive protein (CRP), and interleukin-6 (IL-6). We found significant inverse linear trends for sTNF-R1 (p-trend<0.001 men; 0.03 women) and sTNF-R2 (p-trend=0.002 men; 0.08 women) with increasing alcohol intake. Compared to non-drinkers, men who consumed on average 1-2 drinks/day had 26% lower CRP (-0.66 mg/L, p=0.13), and 36% lower IL-6 (-1.12 pg/ml, p=0.02) levels. Among women, a similar though stronger association was observed at half drink per day. Compared to non-drinkers, both men and women who consumed 1-2 drinks/drinking day had significantly lower sTNF-R1 (-9% in men, -6% in women) and sTNF-R2 (-7% in men, -6% in women) levels as well as lower CRP (-10% in men, -32% in women) and IL-6 (-45% in men, -27% in women) levels. **CONCLUSIONS:** Alcohol in moderation is associated with lower levels of inflammatory markers and may lower risk of CVD through these mechanisms.

Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers

Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Rimm EB

Obes Res. 2003 Sep;11(9):1055-64

OBJECTIVE: This study investigated the relationship between physical activity and the obesity-related inflammatory markers C-reactive protein, interleukin-6, and soluble tumor necrosis factor receptors (sTNF-Rs) 1 and 2. Furthermore, we examined the relationship between physical activity and insulin sensitivity (insulin, C-peptide, and hemoglobin A(1c) levels) and whether inflammatory markers mediate this association. **RESEARCH METHODS AND PROCEDURES:** Biomarkers were measured in 405 healthy men and 454 healthy women from two large ongoing prospective studies. Information about physical activity and other variables was assessed by questionnaires. **RESULTS:** After adjustment for other predictors of inflammation, physical activity was inversely associated with plasma levels of sTNF-R1, sTNF-R2, interleukin-6, and C-reactive protein ($p = 0.07$, $p = 0.004$, $p = 0.04$, and $p = 0.009$). After further adjustment for BMI and leptin, as a surrogate for fat mass, most of these associations were no longer significant. Physical activity was also inversely related to insulin and C-peptide levels ($p = 0.008$ and $p < 0.001$); however, in contrast to BMI and leptin, levels of inflammatory markers explained only very little of this inverse relationship. **DISCUSSION:** These results suggest that frequent physical activity is associated with lower systemic inflammation and improved insulin sensitivity. These associations can partially be explained by a lower degree of obesity in physically active subjects. Although inflammatory markers may mediate obesity-dependent effects of physical activity on inflammatory related diseases such as type 2 diabetes or coronary heart disease, our study suggests that they do not directly account for the beneficial effects of physical activity on insulin resistance.

Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men

Pischon T, Girman CJ, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB.

Am J Clin Nutr. 2005 Apr;81(4):780-6.

BACKGROUND: Adiponectin, an adipocyte-derived peptide, improves insulin sensitivity, has anti-inflammatory and antiatherogenic effects, and is associated with a lower risk of ischemic heart disease (IHD) and type 2 diabetes. However, little is known about dietary predictors of plasma adiponectin concentrations in humans. **OBJECTIVE:** Our objective was to examine cross-sectionally the association between dietary factors and plasma adiponectin in men. **DESIGN:** Our study included 532 male participants of the Health Professionals Follow-Up Study who were selected as control subjects for an investigation of biological predictors of IHD. Diet, lifestyle, and anthropometric data were assessed by questionnaires. **RESULTS:** After multivariable adjustment, adiponectin was significantly inversely related to glycemic load (-1.3 mg/L per 1-SD increase; $P = 0.02$) and tended to be positively associated with total fat intake (0.7 mg/L per 0.5% of energy from fat instead of carbohydrates; $P = 0.06$). We also found a significant nonlinear association between plasma adiponectin concentrations and alcohol intake (P for quadratic trend = 0.01). Thus, whereas nondrinkers had mean plasma adiponectin concentrations of 16.48 mg/L, those who consumed 0.1-4.9, 5.0-14.9, 15.0-29.9, or ≥ 30 g alcohol/d had mean concentrations of 16.79 ($P = 0.77$ compared with nondrinkers), 18.97 ($P = 0.02$), 19.11 ($P = 0.01$), and 18.39 ($P = 0.10$) mg/L, respectively. **CONCLUSIONS:** Moderate alcohol intake is associated with higher adiponectin concentrations, whereas a carbohydrate-rich diet with a high glycemic load is associated with lower adiponectin concentrations in men with no history of cardiovascular disease. Although the strength of these associations was modest, our observations highlight the hypothesis that dietary factors may modulate plasma adiponectin concentrations—a potential mediator related to a reduced IHD risk.

3.3. Stabilität und Variabilität Adipositas assoziierter Biomarker

- Pischon T, Hotamisligil GS, Rimm EB. Adiponectin: Stability in Plasma over 36 Hours and Within-Person Variation over 1 Year. Clin Chem. 2003;49(4):650-2.

Adiponectin: stability in plasma over 36 hours and within-person variation over 1 year.

Pischon T, Hotamisligil GS, Rimm EB.

Clin Chem. 2003 Apr;49(4):650-2

Background: Adiponectin (Arcp30, AdipoQ, apM1, or GBP28) is a novel peptide, which is primarily secreted by adipocytes and accounts for about 0.05% of total serum proteins. Plasma concentrations are inversely related to body weight and insulin levels, and adiponectin may improve insulin sensitivity and may have anti-inflammatory and anti-atherogenic effects. Methods: We evaluated the stability of human adiponectin concentrations, measured by radioimmunoassay, in EDTA and sodium heparin blood samples from 12 healthy volunteers each under time and temperature conditions that simulated sample transport by mail for up to 36 hours, and assessed the reproducibility of human adiponectin levels over a period of one year in a cohort of 20 men. Results: Adiponectin levels were not significantly different in those samples analyzed immediately, after 24 hours, or 36 hours. The overall intra-class correlation coefficients (ICC) of the samples processed at the three different time periods was 0.85. Adiponectin levels showed a high degree of reproducibility over one year (ICC=0.85), although there was a slight decrease in mean adiponectin levels over one year ($p=0.09$ after adjustment for changes in body mass index). Conclusions: These results indicate that human adiponectin is stable when packed on ice for up to 36 hours after collection. Furthermore, our study suggests that adiponectin levels are highly reproducible and thus, a single measurement of adiponectin levels may be sufficient for risk assessment in epidemiologic studies.

4. Diskussion

4.1. Beziehung Adipositas assoziierter Biomarker zur koronaren Herzkrankheit

Die Identifizierung von Biomarkern als kardiovaskuläre Risikofaktoren kann zum einen der Aufklärung biologischer (physiologischer und pathophysiologischer) Mechanismen, zum anderen der Verbesserung der Prädiktion von Herz-Kreislauf-Erkrankungen dienen. Obwohl sich beide Ziele überschneiden, ist es doch wichtig, diese bei der Interpretation der Ergebnisse gesondert zu betrachten. Darüber hinaus müssen methodische Probleme berücksichtigt werden.

4.1.1. Aufklärung biologischer Mechanismen

Zur Erforschung biologischer Mechanismen kommen mehrere Forschungsansätze in Frage, die sich gegenseitig ergänzen. Zum einen können diese nach Art des Untersuchungsobjektes oder -objektes als Untersuchungen an Zellen oder Zellkulturen (*in vitro*) oder als Untersuchungen am Tier oder am Menschen (*in vivo*) erfolgen, zum anderen nach dem Design als Beobachtungs- (Observations-) oder Interventionsstudien (Experimente). Im Gegensatz zu Beobachtungsstudien, die nur Assoziationen aufzeigen können, ist es in Interventionsstudien möglich, Kausalität wissenschaftlich nachzuweisen. Interventionsstudien werfen aber in der Regel ethische Probleme auf, da Nutzen und Risiko der Intervention abgewogen werden müssen, so dass entsprechende Studien am Menschen häufig nicht durchführbar sind und deswegen auf Zell- oder Tiermodelle ausgewichen werden muss. Die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Zell- oder Tiermodellen auf den Menschen ist aber wiederum fraglich. Letztlich stehen sich also Güte des wissenschaftlichen Designs (Observation vs. Intervention) und Güte des Modells (Zell-/Tiermodell vs. Mensch) in der Regel reziprok gegenüber.

In den hier vorgelegten relevanten Originalarbeiten (Pai 2004; Pischon 2004a; Pischon 2005a; Pischon 2005c) wurden Observationsstudien verwendet, um die Beziehung Adipositas assoziierter Biomarker mit dem Auftreten der koronaren Herzkrankheit zu untersuchen. Vorteil dieser Studien ist, dass sie direkt am Menschen durchgeführt wurden und dass ein klinisch relevanter Endpunkt, nämlich die koronare Herzkrankheit untersucht wurde (im Gegensatz zu vielen Tierversuchen, in denen häufig sog. Surrogatendpunkte verwendet werden, z.B. Änderung des Lipid- oder Glukosestoffwechsels). Nachteil der Studien ist, dass – wie bei allen Observationsstudien – keine Kausalität bewiesen werden kann. Die Ergebnisse müssen daher im Kontext mit anderen wissenschaftlichen Arbeiten diskutiert werden (für Einzelheiten siehe dazu die Diskussionen in Kapitel 3, Relevante Originalarbeiten). Um die Kausalität einer Beziehung zu beurteilen, wurden von HILL 1965 eine Reihe von zu überprüfenden Aspekten vorgeschlagen, die heute als *Hill-Kriterien* bekannt sind (siehe Tabelle 4) (Hill 1965; Rothman 1998b). Allerdings stand schon HILL diesen „Kriterien“ relativ kritisch gegenüber (er selbst hat sie in seinem Originalartikel nicht als *Kriterien*, sondern als *Aspekte* bezeichnet) und wies darauf hin, dass mit Ausnahme der zeitlichen Reihenfolge keines der genannten Kriterien notwendig oder hinreichend für eine kausale Beziehung ist. Die zeitliche Reihenfolge ist zwar ein notwendiges, aber kein hinreichendes Kriterium. Darüber hinaus sind viele der von HILL genannten Punkte nicht klar von einander abgegrenzt (bspw. Plausibilität und Kohärenz). Insofern werden die Kriterien relativ kritisch diskutiert (Rothman 1998b).

Tabelle 4: Kausalitätskriterien nach HILL (1965)

-
1. Stärke der Assoziation
(stärkere Assoziationen sind eher kausal verknüpft als schwache)
 2. Konsistenz/Reproduzierbarkeit der Ergebnisse
(kausale Assoziationen sollten in unterschiedlichen Populationen und Settings reproduzierbar sein)
 3. Spezifität der Assoziation
(kausale Assoziationen sollten spezifische Effekte hervorrufen)
 4. Zeitliche Reihenfolge
(bei kausalen Assoziationen sollte die Ursache vor der Wirkung kommen)
 5. Biologischer Gradient
(bei kausalen Assoziationen sollte eine Verstärkung der Exposition zu einer Verstärkung der Wirkung führen)
 6. Plausibilität
(die Assoziation sollte biologisch plausibel sein)
 7. Kohärenz
(die Assoziation sollte nicht in Konflikt mit bekanntem Wissen über die Erkrankung stehen)
 8. Experimentelle Evidenz
(Beseitigung der Exposition sollte die Inzidenz der Erkrankung verringern)
 9. Analogie
(die beobachtete Assoziation verläuft analog zu bekannten kausalen Verknüpfungen)
-

Die aufgeführten Aspekte einer Assoziation sollten überprüft werden, um deren Kausalität zu beurteilen.

(Tabelle modifiziert nach: Hill 1965; Rothman 1998b)

Neben den genannten Kausalitätskriterien nach HILL gibt es, weitgehend angelehnt an das Konzept der Evidence Based Medicine, hierarchische Schemata, die die Evidenz einer Assoziation entsprechend der zugrunde liegenden Qualität der Studien klassifizieren (Kroke 2004; Rosenberg 1995). Bekannt ist das Klassifizierungssystem der US Preventive Services Task Force, dem auch das gemeinsame System des American College of Cardiology und der American Heart Association entspricht (siehe Tabelle 5) (Pearson 2003; US Preventive Services Task Force 1996).

Tabelle 5: Evidenz-Klassifizierungssystem der US Preventive Services Task Force

Evidenzklasse	Beschreibung
I	Evidenz auf Grundlage mindestens einer regelrechten randomisierten kontrollierten Studie
II.1	Evidenz auf Grundlage adäquater kontrollierter Studien ohne Randomisierung
II.2	Evidenz auf Grundlage adäquater Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien, bevorzugt von verschiedenen Zentren oder Forschergruppen
II.3	Evidenz auf Grundlage mehrerer beobachteter historischer/zeitlicher Veränderungen mit oder ohne Intervention. Dramatische Ergebnisse unkontrollierter Experimente (wie beispielsweise die Einführung des Penicillins in den 1940er Jahren) entsprechen auch diesem Evidenzgrad
III	Meinung respektierter Autoritäten bzw. Experten, basierend auf deskriptiven Studien klinischer Erfahrung und Fallberichten oder Berichten von Expertenkomitees

(Tabelle modifiziert nach: US Preventive Services Task Force 1996)

Eine positive Assoziation der Plasma-CRP-Spiegel mit der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit konnte inzwischen in einer Reihe prospektiver Studien in verschiedenen Populationen und auch in entsprechenden Meta-Analysen nachgewiesen werden (Kriterien „Konsistenz“ und „zeitliche Reihenfolge“ sind gegeben) (Danesh 2004; Pai 2004; Ridker 2002). Dabei folgt die Assoziation weitgehend einer Dosis-Wirkungs-Beziehung (Kriterium „biologischer Gradient“) (Pai 2004). Die Stärke der Assoziation entspricht ungefähr der Stärke der Beziehung zwischen den LDL-Cholesterinspiegeln und dem Risiko der koronaren Herzkrankheit (Kriterium „Stärke der Assoziation“) (Ridker 2002). Neben der koronaren Herzkrankheit gehen hohe CRP Konzentrationen auch mit einem erhöhten Risiko anderer kardiovaskulärer Erkrankungen, wie Hirninfarkt oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit, aber auch mit einem erhöhten Typ-2-Diabetesrisiko einher (Di Napoli 2005; Pradhan 2001). In einigen Studien war CRP auch mit einem erhöhten Risiko maligner Tumoren (speziell kolorektales Karzinom) assoziiert (Erlinger 2004; Rifai 2002), so dass hohe CRP-Spiegel nicht spezifisch für die koronare Herzkrankheit sind (Kriterium „Spezifität“). Ob CRP direkt proatherogene Wirkungen hat, oder lediglich Indikator einer subklinischen Entzündung ist, die über andere Mediatoren das kardiovaskuläre Risiko erhöht, wird kontrovers diskutiert (Kriterien „Plausibilität“, „Kohärenz“ und „Analogie“) (Cook 2006; Lloyd-Jones 2006). Eine Senkung der CRP-Spiegel ist mit einem verminderten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert (Kriterium „Experimentelle Evidenz“) (Ridker 2005), allerdings werden zur Senkung der CRP-Spiegel in der Regel Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A-Reductase Inhibitoren (Statine) eingesetzt, die auch die LDL-Cholesterinspiegel senken und die HDL-Cholesterinkonzentration erhöhen. Es ist daher nicht klar, ob die Senkung des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen auf die Änderung der CRP- oder der Lipidspiegel zurückzuführen ist. Aufgrund der derzeitigen Studienlage kann die Evidenz für eine kausale Beziehung zwischen CRP und dem Risiko

der koronaren Herzkrankheit als wahrscheinlich (Evidenzgrad II.2, siehe Tabelle 5) angesehen werden.

Wie bereits eingangs erwähnt (siehe 1.4.2), wird die Produktion von CRP in der Leber vor allem durch die proinflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF- α induziert. In vitro führt TNF- α zur Endothelzellaktivierung, induziert die Expression von Adhäsionsmolekülen und fördert die lokale Entzündung und Schaumzellbildung (Berg 2005). Darüber hinaus beeinträchtigt TNF- α die Insulinsensitivität (Hotamisligil 1999, 2003). Tierversuche zu TNF- α in der Atheroskleroseentstehung haben aber widersprüchliche Ergebnisse geliefert (Berg 2005). IL-6 reduziert die Aktivität der Lipoproteinlipase und führt zur vermehrten Aufnahme von Lipiden durch Makrophagen (Berg 2005). Ebenso wie TNF- α kann auch IL-6 die Insulinresistenz begünstigen (Rotter 2002). Trotzdem existieren auch für IL-6 widersprüchliche Befunde, so dass insgesamt die Bedeutung von IL-6 und TNF- α für die Entstehung von Atherosklerose und koronarer Herzkrankheit unklar ist. Auch Observationsstudien lieferten bezüglich der Assoziation zwischen den Plasma IL-6 Konzentrationen und dem Risiko der koronaren Herzkrankheit inkonsistente Ergebnisse (Pradhan 2002; Ridker 2000a; Ridker 2000c). In der hier vorgelegten Arbeit (Pai 2004) war die Beziehung zwischen den IL-6 Konzentrationen und dem Risiko der koronaren Herzkrankheit nach Adjustierung für traditionelle Risikofaktoren nicht signifikant, was dafür spricht, dass das im Blut zirkulierende IL-6 das koronare Risiko nicht direkt beeinflusst. TNF- α hat nur eine sehr kurze Halbwertszeit und ist relativ instabil (Aderka 1996; Diez-Ruiz 1995). Deswegen eignet es sich kaum für die Messung in groß angelegten Observationsstudien (Ridker 2000b). Die löslichen TNF Rezeptoren hingegen sind stabiler und reflektieren die Aktivität des TNF-Systems über längere Zeiträume (Aderka 1996; Diez-Ruiz 1995). Allerdings wurde die Assoziation zwischen der Konzentration der löslichen TNF Rezeptoren im Blut und dem Risiko der koronaren Herzkrankheit bisher nur in wenigen Fall-Kontroll-Studien untersucht, in denen Personen mit koronarer Herzkrankheit höhere Plasmaspiegel der löslichen TNF Rezeptoren aufwiesen als Individuen ohne diese Erkrankung (Benjafield 2001; Cesari 2003b). In der hier vorgelegten Originalarbeit (Pai 2004) konnte erstmalig gezeigt werden, dass die löslichen TNF Rezeptoren prospektiv nach Berücksichtigung traditioneller Risikofaktoren nicht signifikant mit dem Risiko der koronaren Herzkrankheit assoziiert sind. Zusammenfassend scheinen die im Blut zirkulierenden Zytokine IL-6 und lösliche TNF Rezeptoren in der Allgemeinpopulation keine direkte Beziehung zur Inzidenz der koronaren Herzkrankheit zu haben (Evidenzgrad II.2, siehe Tabelle 5). Dies schließt aber nicht aus, dass diese Moleküle auf lokaler Ebene (autokrin oder parakrin) oder bei Personen mit Vorerkrankungen eine Rolle bei der Entstehung der koronaren Herzkrankheit spielen. So konnten beispielsweise Shai et al. (2005) in einer Studienpopulation, die exklusiv aus Typ-2-Diabetikern bestand, eine signifikante Assoziation zwischen den sTNF-R2 Plasmakonzentrationen und dem Risiko der koronaren Herzkrankheit nachweisen.

In Fall-Kontroll-Studien konnte gezeigt werden, dass bei Personen mit koronarer Herzkrankheit die Adiponectinspiegel im Plasma niedriger sind als bei Individuen ohne diese Erkrankung (Hotta 2000; Kojima 2003; Kumada 2003; Zoccali 2002). Es war aber aufgrund des Studiendesigns unklar, ob die niedrigen Adiponectinspiegel Ursache oder Folge der koronaren Herzkrankheit sind. In der hier vorgelegten Arbeit (Pischon 2004a) konnte erstmalig gezeigt werden, dass niedrige Adiponectinspiegel prospektiv mit einem erhöhten Risiko der koronaren Herzkrankheit assoziiert sind. Dies konnte aller-

dings nicht in allen nachfolgend durchgeführten prospektiven Studien bestätigt werden (Kriterium „Konsistenz“, Evidenzgrad II.2, siehe Tabelle 5) (Costacou 2005; Lawlor 2005; Lindsay 2005; Schulze 2005). Diese Inkonsistenz könnte unter anderem daran liegen, dass Adiponectin im Plasma in unterschiedlicher Quartärstruktur vorliegt. So haben neuere Studien zeigen können, dass zirkulierendes Adiponectin mit höherem Molekulargewicht (high molecular weight adiponectin) beispielsweise stärker mit der Insulinsensitivität assoziiert ist als die Gesamtadiponectinkonzentration, die in bisherigen Studien gemessen wurde (Hara 2006; Pajvani 2003; Pajvani 2004). Entsprechende Studien, die die Assoziation der verschiedenen Adiponectinfraktionen mit dem Risiko der koronaren Herzkrankheit untersucht haben, liegen bisher nicht vor (Pischon 2004b; Schlegel 2004). Darüber hinaus ist die Bedeutung der zirkulierenden Lipoproteine für die Analyse der Assoziation zwischen Adiponectinkonzentration und Risiko der koronaren Herzkrankheit bisher unklar. Die Plasmaadiponectinspiegel zeigen eine hohe Korrelation mit dem HDL-Cholesterin, und experimentelle Studien weisen darauf hin, dass Adiponectin den Lipidstoffwechsel beeinflusst (Berg 2001; Cnop 2003; Maeda 2002; Matsubara 2002; Yamauchi 2001b). In Observationsstudien wird die Assoziation zwischen Adiponectin und Risiko der koronaren Herzkrankheit durch Adjustierung für HDL-Cholesterin attenuiert (Pischon 2004a; Schulze 2005). Dies stützt die Hypothese, dass die Effekte von Adiponectin auf das Risiko der koronaren Herzkrankheit unter anderem durch Änderungen des Lipidmetabolismus mediiert werden, bedeutet aber gleichzeitig, dass die Adjustierung für HDL-Cholesterin möglicherweise inadäquat ist, da dies die Stärke der Assoziation unterschätzen würde („overadjustment“) (Breslow 1982; Last 1995). Neben den Effekten auf den Lipidmetabolismus wurden in experimentellen Studien auch direkte inhibitorische Wirkungen von Adiponectin auf die Atheroskleroseentstehung nachgewiesen (Kriterien „Plausibilität“ / „Kohärenz“ / „Analogie“) (Hug 2005). Die Assoziation zwischen Adiponectinspiegeln und Risiko der koronaren Herzkrankheit folgt einem biologischen Gradienten und ist relativ stark ausgeprägt (Personen im höchsten Quintil haben verglichen mit Individuen im niedrigsten Quintil eine 40-50%ige Verminderung des Risikos der koronaren Herzkrankheit) (Pischon 2004a). Neuere Studien weisen darauf hin, dass Adiponectin auch in die Entstehung von Krebserkrankungen involviert ist, so dass die Assoziation nicht spezifisch ist für die koronare Herzkrankheit (Brakenhielm 2004; Wei 2005). Letztlich gibt es beim Menschen bisher keine Interventionsstudien, die untersucht haben, ob eine Erhöhung der Adiponectinspiegel das Risiko der koronaren Herzkrankheit senkt (Kriterium „Experimentelle Evidenz“).

Resistin wurde ursprünglich – basierend auf Ergebnissen aus Tierversuchen – als Adipokin beschrieben, dass primär die Insulinsensitivität beeinträchtigt (Steppan 2001a; Steppan 2001b). Studien am Menschen weisen jedoch darauf hin, dass Resistin stärker in entzündliche Prozesse als in die Entstehung der Insulinresistenz involviert ist (siehe 1.4.4) (Lehrke 2004; Verma 2003). Dabei konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Resistin zur Endothelzellaktivierung mit Freisetzung von Adhäsionsmolekülen führt (Verma 2003). Damit scheint es plausibel, dass Resistin auch in der Pathogenese der koronaren Herzkrankheit eine Rolle spielen könnte. In den hier vorgelegten eigenen Studie konnte erstmalig gezeigt werden, dass die Resistinspiegel bei Frauen mit koronarer Herzkrankheit deutlich höher als bei Frauen ohne koronare Herzkrankheit (Pischon 2005a). Nach Berücksichtigung der bei Frauen mit koronarer Herzkrankheit ebenfalls erhöhten CRP Konzentrationen war diese Beziehung jedoch nicht mehr signifikant, was die Hypothese stützt, dass die Assoziation zwischen Resistin und

Vorliegen der koronaren Herzkrankheit durch entzündliche Prozesse erklärt werden kann (Evidenzgrad II.2, siehe Tabelle 5) (Pischon 2005a). Es ist allerdings unklar, ob die erhöhten Resistinspiegel diese entzündlichen Prozesse lediglich reflektieren oder ob erhöhte Resistinkonzentrationen aktiv die Entstehung der koronaren Herzkrankheit fördern. Zur Beantwortung dieser Frage sind weitergehende, insbesondere prospektive Studien am Menschen erforderlich.

In der Assoziation zwischen Adipositas und Risiko der koronaren Herzkrankheit spielen auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle. Diese können sowohl das Körpergewicht als auch metabolische Prozesse, die das Risiko der koronaren Herzkrankheit beeinflussen, determinieren. Darüber hinaus sind aber auch Interaktionen zwischen genetischen und nicht-genetischen Faktoren wahrscheinlich (Nabel 2003; Stephens 2003). PPAR γ ist ein Transkriptionsfaktor, der eine zentrale Rolle in der Regulation von Adipozytendifferenzierung und Lipid- und Glukosestoffwechsel spielt (siehe 1.4.5) (Hsueh 2004). Da PPAR γ in eine Vielzahl von Stoffwechselprozessen involviert ist, hat eine Aktivierung oder Hemmung von PPAR γ komplexe Folgen, die nur begrenzt vorhersagbar sind. In der hier vorgelegten Arbeit war der *PPARG2* Pro12Ala Polymorphismus, der mit einer verminderten PPAR γ 2 Aktivität einhergeht, nicht signifikant mit dem Risiko der koronaren Herzkrankheit assoziiert (Pischon 2005c). Es zeigte sich allerdings eine Interaktion in dem Sinne, dass der SNP bei übergewichtigen oder adipösen, nicht aber bei normalgewichtigen Menschen mit einer Erhöhung des Risikos der koronaren Herzkrankheit assoziiert war (Pischon 2005c). Da in Beobachtungsstudien gezeigt werden konnte, dass der *PPARG2* Pro12Ala Polymorphismus, der die Insulinsensitivität steigert, mit einer Gewichtszunahme assoziiert ist (Lindi 2001; Masud 2003), kann man annehmen, dass dieser Polymorphismus durch langfristige Gewichtszunahme eher zu einer Erhöhung des koronaren Risikos führt. Hier sind weitergehende Studien, insbesondere mit größerer Fallzahl, notwendig, um zu untersuchen, ob die genannten Ergebnisse bestätigt werden können.

4.1.2. Verbesserung der Prädiktion von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Zur Beurteilung der Frage, ob ein Faktor die Prädiktion einer Erkrankung verbessert, gibt es verschiedene Ansätze. Der am häufigsten – und auch in den hier vorgelegten relevanten Originalarbeiten (Pai 2004; Pischon 2004a; Pischon 2005a; Pischon 2005c) – verwendete Ansatz ist die Untersuchung, ob der Faktor unabhängig von bereits bekannten und etablierten Risikofaktoren signifikant mit der Erkrankung assoziiert ist. Dabei spielt die kausale Beziehung der einzelnen Risikofaktoren untereinander nur eine untergeordnete Rolle. In den vorliegenden Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Plasma CRP- und Adiponectinspiegel unabhängig von den etablierten Risikofaktoren (siehe 1.2.3) signifikant mit dem Risiko der inzidenten koronaren Herzkrankheit assoziiert sind. Die Biomarker IL-6 und sTNF-R1 und -R2 waren hingegen nach Adjustierung nicht signifikant mit dem Risiko der inzidenten koronaren Herzerkrankung assoziiert. Die Plasmaresistinspiegel waren nach Adjustierung nicht mit der prävalenten koronaren Herzerkrankung assoziiert. Die Frage, ob die Resistinspiegel prospektiv mit der koronaren Herzerkrankung assoziiert sind, ist bisher nicht untersucht worden. Daraus kann geschlossen werden, dass CRP und Adiponectin als signifikante Risikofaktoren die Prädiktion der koronaren Herzerkrankung verbessern.

CRP hat sich inzwischen in vielen prospektiven Studien als signifikanter Prädiktor herausgestellt und die American Heart Association und die Centers for Disease Control and Prevention in den USA haben Empfehlungen zur Messung von CRP publiziert (Pearson 2003). Danach sollte ein Risikofaktor eine Reihe von Eigenschaften besitzen, bevor dessen Messung zur Risikoabschätzung empfohlen werden kann (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Anforderungen an einen Biomarker als Prädiktor von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

1. Möglichkeit der Standardisierung der Assays und der Kontrolle der Messvariabilität
2. Unabhängigkeit von etablierten Risikofaktoren
3. Assoziation mit kardiovaskulären Endpunkten in Observations- und Interventionsstudien
4. Vorhandensein von populationsbasierten Normwerten
5. Verbesserung der Krankheitsprädiktion über traditionelle Risikofaktoren hinaus
6. Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf verschiedene Populationen
7. Akzeptable Kosten der Messung

Tabelle modifiziert nach AHA/CDC (Pearson 2003)

Nach Einschätzung der AHA/CDC besteht Evidenz dafür, dass CRP ein unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit ist. Der Grad der Evidenz wird als „wahrscheinlich“ angegeben (Pearson 2003). Die Assays für CRP sind inzwischen standardisiert und es wurden Normwerte empfohlen (niedriges Risiko, <1.0 mg/L; mittleres Risiko, 1.0 bis 3.0 mg/L; hohes Risiko, >3.0 mg/L). Trotzdem wird ein CRP-Screening auf Populationsebene (noch) nicht empfohlen. Hauptgrund dafür ist, dass es bisher keine Studien gibt, die Nutzen und Risiken eines solchen Screenings prospektiv in einer randomisierten kontrollierten Studie untersucht haben. Nach den Empfehlungen der AHA/CDC könnte aber die CRP-Messung bei Patienten mit intermediärem kardiovaskulären Risiko (10-Jahresrisiko der koronaren Herzkrankheit zwischen 10 und 20%) dem Arzt bei der Entscheidung über weitere Diagnostik und Therapie behilflich sein. Für Adiponectin gibt es hingegen bisher nur wenige vergleichbare Arbeiten zum koronaren Risiko und viele der in Tabelle 6 geforderten Kriterien sind bisher nicht ausreichend untersucht, so dass weitere Studien abgewartet werden müssen, bevor Empfehlungen zur Messung von Adiponectin zur Verbesserung der Risikoprädiktion gegeben werden können.

Obwohl Plasma CRP- und Adiponectinspiegel signifikant mit dem Risiko der koronaren Herzkrankheit assoziiert sind und daraus geschlossen werden kann, dass die Risikoprädiktion verbessert wird, ist das Ausmaß der Verbesserung der Risikoprädiktion bisher nur unzureichend quantifiziert worden. In den meisten Studien wird die Assoziation der Biomarker mit der koronaren Herzkrankheit durch Quantifizierung des relativen Risikos und der Signifikanz beurteilt. Das relative Risiko beschreibt die Stärke der Assoziation des Biomarkers mit der Krankheit unter Adjustierung anderer Risikofaktoren. Zur Beurteilung der Güte der Prädiktion wurden andere Maßzahlen vorgeschlagen, die jedoch nur mit

Einschränkungen verwendet werden können, so dass hier intensiver Forschungsbedarf besteht. Klassischerweise wird die Güte der Prädiktion durch Sensitivität und Spezifität eines Testverfahrens beurteilt (Gordis 2000). Im klinischen Sinne versteht man unter Sensitivität die Fähigkeit eines diagnostischen Tests, Personen mit einer fraglichen Krankheit als solche zu erkennen und unter Spezifität entsprechend die Fähigkeit, Personen ohne fragliche Krankheit als solche zu erkennen. Sensitivität und Spezifität werden üblicher Weise für einzelne Tests angegeben. Die Güte eines komplexen Risikoprädiktionsmodelles, das aus mehreren Parametern besteht, erfolgt durch Berechnung der Fläche unter der Receiver Operating Characteristics (ROC) Kurve (engl. area under the ROC curve, AUC), die, graphisch betrachtet, Sensitivität über 1-Spezifität eines logistischen Regressionsmodells zur Vorhersage einer Erkrankung für das Überschreiten steigender Wahrscheinlichkeitsschwellenwerte darstellt (Hosmer 2000). Die AUC kann theoretisch Werte zwischen 0,5 (Vorhersage entspricht dem Zufall) und 1,0 (perfekte Vorhersage) annehmen; in der Praxis werden jedoch selten Werte über 0,9 erreicht (Hosmer 2000). Aufgrund einiger Nachteile ist die AUC nur eingeschränkt zur Beurteilung neuer Risikofaktoren geeignet. Die AUC beurteilt stets das gesamte Prädiktionsmodell und reflektiert eine asymptotische Funktion. Somit ist die AUC einerseits von der Gesamtzahl der Parameter im Regressionsmodell abhängig und steigt selbst bei Hinzunahme unbedeutender Faktoren zwangsläufig asymptotisch an. Daraus folgt andererseits, dass die Zunahme der AUC durch Hinzunahme eines Markers stets von der Gesamtmodellgüte abhängig ist. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass für die Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Frauen die AUC eines Regressionsmodells, das CRP isoliert betrachtet, bei 0,64 liegt und damit etwas höher als die AUC von 0,60 eines Regressionsmodells, das LDL isoliert betrachtet (Ridker 2002). Werden weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Alter, Rauchstatus, Vorliegen eines Diabetes, Blutdruck und Nutzung einer Hormonersatztherapie, berücksichtigt, so liegt die AUC eines Modells das CRP einschließt bei 0,81 und unterscheidet sich damit nicht von einem entsprechendem Modell das statt CRP die LDL-Cholesterinkonzentrationen einschließt (Ridker 2002). In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass CRP die AUC eines Regressionsmodells, das bereits traditionelle Risikofaktoren, wie Alter, Geschlecht, Blutdruck, Lipidwerte, Vorliegen eines Diabetes und Rauchstatus enthält, nicht wesentlich erhöht (van der Meer 2003; Wilson 2005). Diese Studien stützen die von einigen Autoren vorgebrachte Hypothese, dass der Großteil kardiovaskulärer Erkrankungen durch traditionelle Risikofaktoren erklärt werden kann und entsprechend neue Risikofaktoren nur wenig zur Prädiktion beitragen können (Canto 2003; Folsom 2006; Greenland 2003; Keil 1998; Khot 2003). Es muss aber berücksichtigt werden, dass die AUC aufgrund ihres asymptotischen Verhaltens ein wenig sensitives Maß, das sich selbst bei Hinzunahme etablierter kardiovaskulärer Risikofaktoren (wie beispielsweise das Lebensalter) in ein Modell, das bereits eine Reihe anderer Prädiktoren enthält, nicht substantiell ändert (Chambless 2003). Schließlich sind Verfahren zur Berechnung der AUC für zeitabhängige (zensierte) Beobachtungszeiträume bisher wenig etabliert, so dass in den entsprechenden Studien in der Regel auf logistische Regression zurückgegriffen wird, die zensierte Beobachtungszeiträume nur bedingt berücksichtigen (Ridker 2002; van der Meer 2003).

4.2. Determinanten Adipositas assoziierter Biomarker

Da die hier beschriebenen Marker mit Adipositas assoziiert sind bzw. zum Großteil vom Fettgewebe sezerniert werden, ist das Körpergewicht bzw. der Body Mass Index eine wichtige Determinante dieser Biomarker. In randomisierten kontrollierten Interventionsstudien konnte bestätigt werden, dass eine Gewichtsreduktion zur Senkung der Plasma CRP- und IL-6-Konzentrationen und zum Anstieg der Adiponectinspiegel führt (Esposito 2003). Für die löslichen TNF Rezeptoren und Resistin liegen entsprechende Interventionsstudien bisher nicht vor.

Wie aber bereits in Kapitel 2.2 erwähnt, kann der Body Mass Index die Varianz dieser Biomarker nicht vollständig erklären. Bei Annahme von Korrelationskoeffizienten zwischen 0,20 und 0,30 für die Assoziation des Body Mass Index mit den beschriebenen Biomarkern (siehe 2.2) (bzw. für Adiponectin aufgrund der inversen Assoziation mit dem BMI zwischen $-0,20$ und $-0,30$) bedeutet dies eine Varianzaufklärung von 4 bis 9%. Wie in Kapitel 1.2.4 dargestellt, ist der BMI ein indirektes Maß für die Fettmasse, der zudem die Fettverteilung nicht berücksichtigt. Allerdings kann auch bei Erhebung von Parametern, die die Fettmasse detaillierter erfassen bzw. auch die Fettverteilung einbeziehen, ein Großteil der Varianz der Biomarker im Blut nicht erklärt werden. So liegen beispielsweise die Korrelationskoeffizienten von Adiponectin, als einem Hormon, das nur vom Fettgewebe gebildet wird, mit dem prozentualen Fettanteil (gemessen durch Magnet-Resonanz-Tomographie), dem Taille-/ Hüftumfangquotienten oder Parametern der Insulinsensitivität ebenfalls in einer Größenordnung von $-0,21$ bis $-0,33$ (Staiger 2003). Dies stützt die Hypothese, dass die beschriebenen Biomarker auch von anderen genetischen und nicht-genetischen Faktoren beeinflusst werden. Im Rahmen der Prävention ist insbesondere die Identifizierung modifizierbarer Determinanten bedeutsam, um so ggf. das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen zu können.

In den hier vorgelegten relevanten Originalarbeiten (Mozaffarian 2004a; Pai 2006; Pischon 2003a; Pischon 2003b; Pischon 2005b) wurde die Beziehung zwischen Ernährungs- und Lebensstilfaktoren und den Konzentrationen nichtgenetischer Adipositas assoziierter Biomarker in Querschnittstudien untersucht. Vorteil dieser Studien ist, dass sie direkt am Menschen durchgeführt wurden und die Ergebnisse daher leichter generalisierbar sind als solche, die an Tieren oder Zellkulturen gewonnen wurden. Sowohl Ernährung und Lebensstil als auch Adipositas assoziierte Biomarker können eine zeitliche intraindividuelle Variabilität aufweisen, und eine einmalige Messung dieser Faktoren könnte daher zu einer Unterschätzung der untersuchten Assoziation führen. Dem wurde dadurch Rechnung getragen, dass in den vorgelegten Arbeiten die durchschnittliche Exposition über ein Jahr erhoben wurde. Außerdem wiesen die untersuchten Biomarker eine hohe Reliabilität auf (siehe 2.3). Nachteil von Querschnittstudien ist, dass die zeitliche Beziehung zwischen den gemessenen Variablen (Ernährung und Lebensstil einerseits und Biomarker andererseits) nicht untersucht und nur eingeschränkte Aussagen über die Kausalität der aufgedeckten Assoziation gemacht werden kann. Allerdings wurden in den vorgelegten Arbeiten die Ernährungs- und Lebensstilfaktoren vor der Blutentnahme gewonnen und es ist unwahrscheinlich, dass die Konzentration der Biomarker einen Einfluss auf Ernährung und Lebensstil hat, so dass eine sogenannte „reverse causality“, d.h. Austausch von Ursache und Wirkung (Keavney 2004), unwahrscheinlich ist. Darüber hinaus können die beobachteten Assoziationen durch Störgrößen (Confounder) beeinflusst bzw. hervorgerufen sein. Dem wurde durch statistische Adjustie-

rung Rechnung getragen (siehe dazu die Beschreibung der Methoden in den relevanten Originalarbeiten). Trotzdem können Observationsstudien keine Kausalität nachweisen, und daher müssen die Ergebnisse im Kontext mit experimentellen Arbeiten diskutiert werden (siehe dazu die Diskussionen in den relevanten Originalarbeiten).

Die Aufnahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren, speziell Omega-3-Fettsäuren, ist mit einem reduzierten Risiko der koronaren Herzkrankheit assoziiert (siehe 1.2.5) (Joint WHO/FAO Expert Consultation 2003; Kris-Etherton 2002). In der hier vorgelegten Originalarbeit (Pischon 2003b) konnte gezeigt werden, dass die Omega-3-Fettsäureaufnahme invers mit den Konzentrationen der Entzündungsmarker sTNF-R1, sTNF-R2 und CRP assoziiert ist, was die Hypothese unterstützt, dass diese Biomarker als Mediatoren in Frage kommen. Andere Observations- und Interventionsstudien zeigten teilweise eine Reduktion, teilweise aber auch keinen Effekt der Omega-3-Fettsäuren auf die Entzündungsmarker (Madsen 2001; Madsen 2003). Die Gründe für diese inkonsistenten Ergebnisse sind unklar, könnten aber unter anderem auf methodische Probleme im Studiendesign zurückzuführen sein. So hängen die Effekte der Nährstoffkomponenten wahrscheinlich von der Ausgangs- bzw. „Hintergrund-“ Diät der Studienteilnehmer ab. In der vorgelegten eigenen Arbeit konnte eine Interaktion zwischen Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren nachgewiesen werden, die zeigte, dass Omega-3-Fettsäuren nur bei gleichzeitiger hoher Einnahme von Omega-6-Fettsäuren mit niedrigen Entzündungsmarkerspiegeln assoziiert sind (Pischon 2003b). Weiterhin könnten die Ergebnisse von den Beobachtungszeiträumen (kurzfristige versus längerfristige Intervention) und den verwendeten Ernährungserhebungsinstrumenten (Food Frequency Questionnaire versus 24-Stunden-Erinnerungsprotokoll) beeinflusst werden. Schließlich führt in Interventionsstudien die Umstellung der Ernährung häufig zu einer Gewichtsreduktion der Studienteilnehmer, so dass es zu einer Überlappung spezifischer Effekte der Fettsäuren mit denen einer reduzierten Energiezufuhr kommen kann.

Eine Erhöhung der Entzündungsmarkerkonzentration im Blut durch Aufnahme von *trans*-Fettsäuren, konnte, im Einklang mit den Beobachtungen in der hier vorgelegten Originalarbeit (Mozaffarian 2004a), in mehreren Observation- und Interventionsstudien bestätigt werden (Baer 2004; Lopez-Garcia 2005; Mozaffarian 2004b). Damit kommen inflammatorische Biomarker als potentielle Mediatoren zwischen der *trans*-Fettsäureaufnahme und dem Risiko der koronaren Herzkrankheit in Frage (siehe 1.2.5). Die zugrunde liegenden Mechanismen sind noch unklar, allerdings werden *trans*-Fettsäuren wie andere Fettsäuren auch in die Zellmembranen eingebaut und können auf diese Weise intrazelluläre Prozesse beeinflussen. Aufgrund der negativen Effekte der *trans*-Fettsäuren auf das kardiovaskuläre System sind die Lebensmittelherstellungsverfahren inzwischen in vielen Ländern geändert worden, so dass die Aufnahmemenge an *trans*-Fettsäuren in den meisten Ländern in Europa rückläufig ist (European Food Safety Authority (EFSA) 2004). In den USA muss seit 1. Januar 2006 der *trans*-Fettsäuregehalt auf Lebensmitteln angegeben sein (FDA Press Office 2003).

In der hier vorgelegten Originalarbeit (Pai 2006) konnte, in Übereinstimmung mit anderen Observationsstudien, gezeigt werden, dass moderater Alkoholkonsum mit geringeren Entzündungsmarkerkonzentrationen im Plasma assoziiert ist (Albert 2003; Imhof 2001; Imhof 2004; Mukamal 2004; Shai 2004; Thamer 2004; Volpato 2004). Moderater Alkoholkonsum ist mit einem verminderten Risiko der Entstehung der koronaren Herzkrankheit assoziiert. Interventionsstudien, die den Einfluss des Alko-

hols auf die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit untersuchen, sind kaum durchführbar, da eine studienbedingte lang andauernde Alkoholexposition der Studienteilnehmer ethisch nicht vertretbar wäre. Die Identifizierung von Biomarkern als Mediatoren der Beziehung zur Entstehung der koronaren Herzkrankheit ist daher gerade für Alkoholkonsum als Expositionsgröße relevant, da die Messung von Biomarkern als Surrogatendpunkten die Möglichkeit bietet, die Auswirkungen des Alkoholkonsums in kürzer andauernden, und damit ethisch vertretbaren, Interventionsstudien zu untersuchen. Entsprechend konnte inzwischen auch in Interventionsstudien bestätigt werden, dass moderater Alkoholkonsum zu einem Absinken der Entzündungsmarker im Blut führt (Avogaro 2003; Greenfield 2005; Sierksma 2002; Sierksma 2004). Dies stützt die Plausibilität der Assoziation zwischen moderatem Alkoholkonsum und vermindertem koronarem Risiko aus Observationsstudien. In einer prospektiven Studie konnte abgeschätzt werden, dass Entzündungsmarker sowohl bei Männern als auch bei Frauen rund 30% der inversen Beziehung zwischen Alkoholkonsum und koronarem Risiko erklären (Mukamal 2005).

Adiponectin ist ein Adipokin, dessen Bedeutung für die Herz-Kreislauf-Epidemiologie erst seit relativ kurzer Zeit erforscht wird (Pischon 2006). Entsprechend gibt es bisher nur wenige Studien, die den Zusammenhang zwischen Ernährung und Lebensstil einerseits und den Adiponectinkonzentrationen im Blut andererseits untersucht haben (für Einzelheiten dazu siehe die relevante Originalarbeit in Kapitel 3.2) (Pischon 2005b). In der hier vorgelegten Originalarbeit (Pischon 2005b) konnte gezeigt werden, dass moderater Alkoholkonsum mit erhöhten und eine Ernährung mit einer hohen glykämischen Last mit verminderten Adiponectinkonzentrationen assoziiert ist. Die Beziehung moderaten Alkoholkonsums mit erhöhten Adiponectinspiegeln konnte inzwischen in Observations- und Interventionsstudien bestätigt werden, so dass auch Adiponectin als Mediator zum verminderten koronaren Risiko in Frage kommt (Avogaro 2003; Beulens 2006; Mukamal 2005; Shai 2004; Sierksma 2004; Thamer 2004). Die Bedeutung der Kohlenhydrataufnahme für das kardiovaskuläre Risiko wird in letzter Zeit zunehmend kontrovers diskutiert (Ludwig 2002). Mit der Nahrung zugeführten Kohlenhydrate werden im Körper durch entsprechende Enzyme letztlich in Glukose umgewandelt und in dieser Form im Blut transportiert. Aufgrund der Geschwindigkeit des Blutzuckeranstiegs nach Kohlenhydrataufnahme werden diese in solche mit niedrigem und solche mit hohem glykämischen Index eingeteilt. Als Referenz (d.h. entsprechend einem glykämischen Index von 100%) wird i.d.R. eine definierte Menge an Kohlenhydraten in Form von Glukose oder Weißbrot verwendet. Die Blutzuckerantwort auf eine entsprechende Testmahlzeit wird dann auf die Antwort auf die Referenzmahlzeit gleicher Kohlenhydratmenge bezogen. Die glykämische Last ergibt sich als Produkt aus glykämischen Index einer Mahlzeit oder eines Lebensmittels und der Kohlenhydratmenge dieser Mahlzeit (in Gramm, dividiert durch 100%) (Ludwig 2002). Lebensmittel mit hohem glykämischen Index sind i.d.R. solche, die ballaststoffarm und/oder industriell raffiniert sind, z.B. Weißbrot oder Corn Flakes. In Observationsstudien war der Konsum von Mahlzeiten mit hohem glykämischen Index bzw. hoher glykämischer Last mit erhöhten CRP-Spiegeln und einem erhöhten Risiko der koronaren Herzkrankheit assoziiert (Liu 2000; Liu 2002). In eigenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass der Konsum von Mahlzeiten mit hoher glykämischer Last mit niedrigen Adiponectinspiegeln im Blut assoziiert ist (Pischon 2005b). Es gibt bisher keine Interventionsstudien, die die langfristigen Effekte einer Diät mit niedrigem glykämischen Index bzw. niedriger glykämischer Last auf die beschriebenen Adipositas assoziierten Biomarker oder auf

das Risiko der koronaren Herzkrankheit unter kontrollierten Bedingungen untersucht haben. Allerdings konnte gezeigt werden, dass sich bei adipösen Menschen eine energiereduzierte Diät mit niedrigem Kohlenhydratanteil im Vergleich zu hohem Kohlenhydratanteil über einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten bei gleichzeitiger Gewichtsreduktion günstiger auf das HDL-Cholesterin und die Triglyzeridspiegel auswirkt (Foster 2003; Samaha 2003).

Körperliche Aktivität wird neben einer kalorienreduzierten Ernährung zur Gewichtsreduktion empfohlen. In mehreren Observations- und Interventionsstudien konnte nachgewiesen werden, dass körperliche Aktivität die Konzentration inflammatorischer Biomarker im Blut senkt und die Adiponectinkonzentration erhöht (Esposito 2003; Wannamethee 2002). Fraglich ist aber, ob die Änderung der Biomarkerkonzentration lediglich durch Reduktion von Körpergewicht und Fettgewebsmasse erreicht wird oder ob körperliche Aktivität auch davon unabhängige Wirkungen auf die Biomarker hat (siehe 2.2). Beispielsweise führte in einer randomisierten kontrollierten Studie von Esposito et al. (2003) eine Intervention, bestehend aus einer Reduktion der Energiezufuhr, einer Umstellung der Ernährung auf eine von der AHA empfohlene „Mittelmeardiät“ (Robertson 2001) und eine Erhöhung der körperlichen Aktivität, bei adipösen Frauen im Vergleich zur Kontrollgruppe über einen Zeitraum von zwei Jahren zu einer Reduktion des BMI von rund 4 kg/m^2 bei gleichzeitiger Senkung der CRP- und IL-6 Spiegel um $0,8 \text{ mg/L}$ bzw. $1,1 \text{ pg/mL}$ und einem Anstieg der Adiponectinspiegel um $2,2 \text{ µg/mL}$. Es ist aber unklar, ob die Änderung der Biomarkerkonzentrationen nur durch Reduktion des Körpergewichtes erklärt werden kann oder ob die Intervention davon unabhängige Effekte hat. In eigenen Arbeiten wurde die inverse Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und inflammatorischen Markern im Blut durch Adjustierung für den BMI und die zirkulierenden Leptinspiegel, die als Surrogat der Fettgewebsmasse verwendet wurden, deutlich attenuiert, was darauf hinweist, dass diese Beziehung größtenteils durch ein vermindertes Körpergewicht bzw. einen verminderten Körperfettanteil bei körperlich aktiven Personen erklärt werden kann (Pischoon 2003a).

4.3. Stabilität und Variabilität Adipositas assoziierter Biomarker

Die Nutzung von Biomarkern setzt voraus, dass diese der wissenschaftlichen Fragestellung entsprechend ausreichend präzise und valide gemessen werden können (siehe 1.3.2). Die Validität gibt in diesem Fall an, ob durch ein Messverfahren tatsächlich der relevante Biomarker gemessen wird. Zur Messung nichtgenetischer Adipositas assoziierter Biomarker werden überwiegend Methoden verwendet, bei denen Reaktionen zwischen den Biomarkern und entsprechenden Antikörpern ausgenutzt werden. Da es sich dabei um charakteristische Antigen-Antikörper-Reaktionen handelt, sind die Messmethoden in der Regel sehr spezifisch. Eingeschränkte Validität kann unter anderem daraus resultieren, dass der verwendete Antikörper in einem Tiermodell gezüchtet wurde und nur eine eingeschränkte Kreuzreaktivität mit dem entsprechenden menschlichen Antigen aufweist oder dass im Blut verschiedene Substanzen mit ähnlichen Antigenepitopen zirkulieren. Die Präzision der Analyse kann durch wiederholte Messung der Konzentration der Biomarker in den gleichen Blutproben zu verschiedenen Zeitpunkten und/oder mit unterschiedlichen Analyseplatten erfolgen. Dabei liegen die Variationskoeffizienten der beschriebenen Adipositas assoziierten Biomarker weit unter 10%, so dass eine ausreichend hohe Messpräzision angenommen werden kann (Pai 2004; Pischoon 2003b; Pischoon 2004a).

Die Konzentration der Biomarker kann aber auch von Transport- und Lagerungsbedingungen beeinflusst werden. Dies kann, insbesondere wenn beispielsweise Blutproben nicht einheitlich gehandhabt wurden, bei der Untersuchung von Assoziationen in epidemiologischen Untersuchungen zu systematischen und nicht-systematischen Fehlern führen. Insgesamt weisen die hier beschriebenen Adipositas assoziierten Biomarker bei simulierten Transportbedingungen auf Trockeneis über einen Zeitraum von 36 Stunden eine ausreichende Stabilität auf, so dass entsprechender kurzfristiger Transport keinen wesentlichen Einfluss auf die Konzentration dieser Biomarker hat (Pai 2002; Pischon 2003c). Auch zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Dauer der Lagerung der Blutproben und der Konzentration der Biomarker (Pischon 2005b).

Das Aufdecken signifikanter Assoziationen zwischen Biomarkern und koronarer Herzkrankheit hängt aber auch von der zeitlichen intraindividuellen Variabilität der Biomarker ab. Diese sollte, unter der Annahme dass die einmalige Messung des Biomarkers einer langfristigen Exposition entspricht, möglichst gering sein. Mit Intraclass-Korrelationskoeffizienten um 0,80 kann die intraindividuelle zeitliche Variabilität der meisten hier beschriebenen Adipositas assoziierten Biomarker als relativ gering angesehen werden (Pischon 2003b; Pischon 2003c). Lediglich die IL-6-Werte zeigen eine höhere Variabilität (ICC 0,47) und dies könnte für die fehlende signifikante Assoziation der IL-6-Spiegel zum koronaren Risiko mitverantwortlich sein.

4.4. Schlussfolgerungen und Ausblick

In den vorliegenden Arbeiten wurde die Beziehung Adipositas assoziierter Biomarker zum Risiko der koronaren Herzkrankheit einerseits und zu Ernährungs- und Lebensstilfaktoren andererseits untersucht. Die Ergebnisse stützen die Hypothese, dass Adipositas assoziierte Biomarker, insbesondere CRP und Adiponectin, in die Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit involviert sind. Darüber hinaus sprechen die Ergebnisse dafür, dass diese Biomarker als Mediatoren nicht nur für Effekte von Adipositas, sondern auch von Ernährungs- und Lebensstilfaktoren, auf das Risiko der koronaren Herzkrankheit in Frage kommen. Damit liefern diese Arbeiten einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung pathophysiologischer Mechanismen der koronaren Herzkrankheit am Menschen.

Darüber hinaus zeigen die vorliegenden Arbeiten, dass Adipositas assoziierte Biomarker potentiell zur Identifizierung von Personen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko in Frage kommen. Wie eingangs erwähnt, ist das Ziel der primären Herz-Kreislauf-Prävention das Verhindern des Erstauftretens kardiovaskulärer Ereignisse bei Personen mit Risikofaktoren. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeiten sprechen dafür, dass durch entsprechende Ernährungs- und Lebensweise (wie hohe Aufnahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren, moderater Alkoholkonsum, geringe Aufnahme von *trans*-Fettsäuren und raffinierten Kohlenhydraten, Einhalten des Normalgewichts und gesteigerte körperlicher Aktivität) ein ungünstiges Risikoprofil nichtgenetischer Adipositas assoziierter Biomarker günstig beeinflusst bzw. im Sinne der primordialen Prävention die Entstehung eines ungünstigen Risikoprofils verhindert werden kann.

In Abbildung 3 ist die Bedeutung von Biomarkern in der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen noch einmal auf Individualebene dargestellt. Bei Personen mit erhöhtem Risikoprofil (abnorme Biomarkerkonzentrationen im Blut) können Maßnahmen der primären Prävention selektiv eingesetzt wer-

den, um der Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse vorzubeugen. Die hier vorgelegten relevanten Originalarbeiten weisen darauf hin, dass die Messung Adipositas assozierte Biomarker die Identifikation von Personen mit erhöhtem Herz-Kreislauf-Risiko über die Erhebung klassischer Biomarker wie LDL- und HDL-Cholesterin hinaus verbessern könnte. Darüber hinaus kann bei diesen Personen auch die Wirksamkeit der Intervention durch Messung der Änderung des Risikoprofils überprüft werden. Im Sinne der Primordialprävention kann aber auch bei gesunden Personen das Auftreten eines erhöhten Risikoprofils verhindert werden.

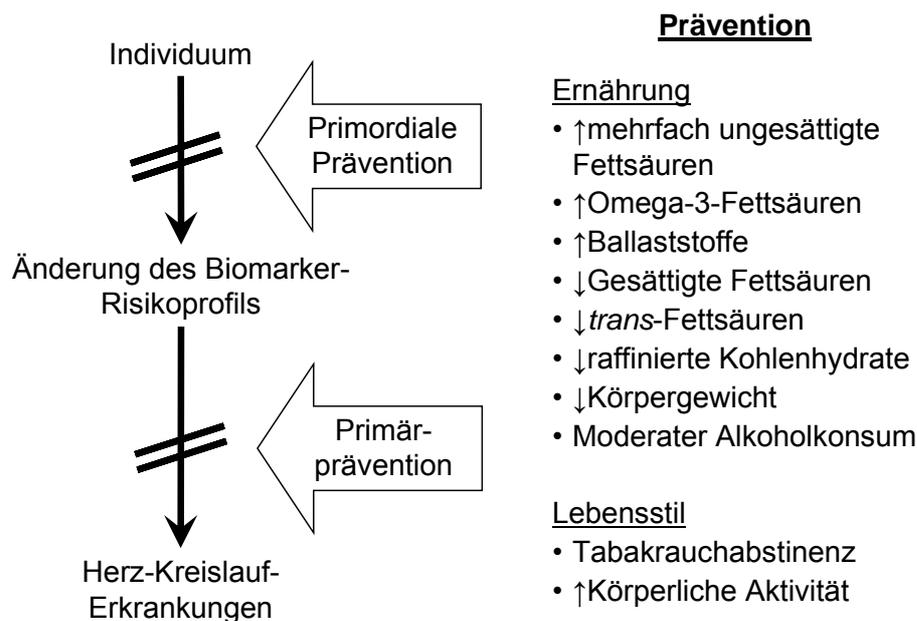


Abbildung 3: Bedeutung von Biomarkern in der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Sowohl was die Aufklärung pathophysiologischer Mechanismen als auch den potentiellen Einsatz der beschriebenen Biomarker zur Identifikation von Risikopersonen angeht sind weitergehende Studien notwendig. So muss die Bedeutung von Resistin für die Entstehung der koronaren Herzkrankheit in prospektiven Studien untersucht werden. Ferner muss geklärt werden, ob sich die beobachtete inverse Assoziation zwischen Adiponektinspiegeln und koronarer Herzkrankheit in anderen Studienpopulationen mit unterschiedlicher ethnischer Herkunft bestätigen lässt. Künftige Studien sollten insbesondere die Verbesserung der Risikoprädiktion durch die untersuchten Biomarker neben den traditionellen Risikofaktoren quantifizieren. Auch stellt sich die Frage, ob die gewonnenen Erkenntnisse spezifisch für die koronare Herzkrankheit sind (die quantitativ den Großteil der Herz-Kreislauf-Erkrankungen ausmacht) oder auch für andere kardiovaskuläre Endpunkte gelten. Die epidemiologischen Erkenntnisse müssen gestützt werden durch laborexperimentelle Studien, die die metabolischen Auswirkungen der Biomarker genauer charakterisieren. Schließlich sind Interventionsstudien wünschenswert, in denen die Konzentrationen der Adipositas assoziierter Biomarker spezifisch beeinflusst werden (z.B. durch entsprechende Agonisten oder Antagonisten), um so die Auswirkungen auf die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit zu untersuchen. Die weitere Erforschung Adipositas assoziierter Biomarker

bietet schließlich die Möglichkeit, einen umfassenden Überblick über das pathophysiologische Kontinuum von Exposition zu Erkrankung zu bekommen.

5. Zusammenfassung

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems sind weltweit die häufigsten Todesursachen (World Health Organization 2003), wobei die koronare Herzkrankheit für den Großteil dieser Todesfälle verantwortlich ist. Kardiovaskuläre Erkrankungen werden in erheblichem Maß durch Ernährung und Lebensstil in den westlichen Industrienationen begünstigt. Insbesondere Übergewicht und Adipositas zählen heutzutage weltweit zu den bedeutsamen Gesundheitsproblemen der Bevölkerung (World Health Organization 2000). Adipositas ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, ohne dass die zugrunde liegenden Mechanismen vollständig geklärt sind. Biomarker bieten in der Epidemiologie die Möglichkeit, Teilschritte auf dem pathogenetischen Kontinuum zwischen Exposition und Erkrankung zu messen und Suszeptibilitätsfaktoren zu identifizieren. In den vorliegenden Arbeiten wurde die Beziehung Adipositas assoziierter Biomarker zur Entstehung der koronaren Herzkrankheit am Menschen untersucht. Dabei wurden Biomarker ausgewählt, für die es aus der wissenschaftlichen Literatur Hinweise darauf gab, dass sie an der Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit beteiligt sind. IL-6 und TNF- α sind die wesentlichen proinflammatorischen Zytokine, die vom Fettgewebe sezerniert werden, in der Blutbahn zirkulieren und in der Leber die Sekretion der Akute Phase Protein, zu deren wichtigstem Vertreter das CRP gehört, induzieren. Die Wirkungen von TNF- α werden von zwei Rezeptoren vermittelt, die in löslicher Form im Blut zirkulieren (sTNF-R1 und -R2) und mit größerer Sensitivität und Reliabilität als TNF- α gemessen werden können. Adiponectin ist ein von den Adipozyten sezerniertes Hormon, das – im Gegensatz zu anderen Substanzen die vom Fettgewebe freigesetzt werden, invers mit Adipositas, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes assoziiert ist, die Insulinsensitivität verbessert und wahrscheinlich antiinflammatorische und antiatherogene Eigenschaften besitzt. Resistin wird von Adipozyten und mononukleären Zellen gebildet und ist in die Entstehung von Insulinresistenz und Entzündungsprozessen involviert. Der Pro12Ala Polymorphismus im *PPARG2* Gen des Peroxisome proliferator activated receptor γ 2 (PPAR γ 2) ist ein in menschlichen Populationen häufig auftretender Single Nucleotide Polymorphism (SNP), der mit einer verminderten Aktivität des Transkriptionsfaktor PPAR γ 2 einhergeht. PPAR γ 2 spielt eine Schlüsselrolle bei der Regulation des Lipid- und Glukosestoffwechsels, der zellulären Proliferation und Differenzierung und der Entzündung.

Es konnte gezeigt werden, dass die Konzentration einiger der direkt oder indirekt vom Fettgewebe beeinflussten Biomarker mit dem Risiko der Entstehung der koronaren Herzkrankheit assoziiert ist. So waren nach Adjustierung für traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren die Plasma-CRP-Spiegel direkt und die Adiponectinspiegel invers mit dem Risiko der koronaren Herzkrankheit assoziiert. Dies stützt die Hypothese, dass diese Biomarker wichtige Mediatoren der Beziehung zwischen Exposition und Krankheit sein könnten. IL-6 und die löslichen TNF Rezeptoren waren keine signifikante Prädiktoren der koronaren Herzkrankheit. In einer Fall-Kontroll-Studie war die Resistinkonzentration mit dem Vorliegen der koronaren Herzkrankheit assoziiert, allerdings ließ sich dies durch die gleichzeitig vorliegenden entzündlichen Prozesse erklären. Der *PPARG2* Pro12Ala Polymorphismus war in der Gesamtpopulation nicht mit dem Risiko der koronaren Herzkrankheit oder mit den Plasmakonzentrationen des beschriebenen Biomarker assoziiert, allerdings deutete sich eine Interaktion an, in dem Sin-

ne, dass übergewichtige oder adipöse, nicht aber normalgewichtige, Träger des 12Ala Allels ein erhöhtes Risiko der koronaren Herzkrankheit hatten.

Darüber hinaus wurde in den vorgelegten Arbeiten untersucht, inwieweit die Variabilität der Konzentrationen der nicht-genetischen Adipositas assoziierten Biomarker CRP, IL-6, sTNF-R1, sTNF-R2 und Adiponectin über Körpergewicht und Fettmasse hinaus durch Ernährung und Lebensstil erklärt werden kann. Es konnte gezeigt werden, dass Faktoren, von denen bekannt ist, dass sie mit einem geringeren kardiovaskulären Risiko assoziiert sind, auch mit metabolisch günstigeren Konzentrationen dieser Adipositas assoziierten Biomarker einher gehen. So waren eine hohe Aufnahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren, moderater Alkoholkonsum und eine geringe Aufnahme von trans-Fettsäuren unabhängig vom Körpergewicht mit niedrigen Entzündungsmarker-Konzentrationen assoziiert. Körperliche Aktivität war ebenfalls mit geringen Spiegeln dieser Marker verbunden, allerdings lies sich dies größtenteils durch eine verminderte Fettmasse bei körperlich aktiven Menschen erklären. Moderater Alkoholkonsum und eine geringe glykämische Last (d.h. geringe Zufuhr raffinierter Kohlenhydrate) waren mit hohen Adiponectinkonzentrationen assoziiert. Zusammenfassend stützen diese Beobachtungen die Hypothese, dass die genannten Biomarker auch als Mediatoren der Beziehung entsprechender Ernährungs- und Lebensstilfaktoren mit der koronaren Herzkrankheit in Frage kommen.

Voraussetzung zur Nutzung Adipositas assoziierter Biomarker als Prädiktoren der koronaren Herzkrankheit ist, dass diese im Blut ausreichend stabil sind und dass die einmalige Messung eine hohe Reliabilität aufweist. In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss auf die Adiponectinkonzentration von simulierten Transportbedingungen auf Trockeneis über einen Zeitraum von 36 Stunden und die zeitliche Wiederholbarkeit einer Adiponectinmessung aus Blutproben, die im Abstand von einem Jahr gewonnen wurden, untersucht. Dabei wies Adiponectin eine hohe Stabilität und die einmalige Messung eine hohe Reliabilität auf. Auch die meisten anderen der hier beschriebenen Adipositas assoziierten Biomarker weisen eine hohe Stabilität und Reliabilität auf.

Ziel der primären Herz-Kreislauf-Prävention ist das Verhindern des Erstauftretens kardiovaskulärer Ereignisse bei Personen mit Risikofaktoren. Die vorgelegten Originalarbeiten zeigen, dass Adipositas assoziierte Biomarker potentiell zur Identifizierung von Personen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko in Frage kommen. Darüber hinaus sprechen die Ergebnisse der vorgelegten Arbeiten dafür, dass im Rahmen der Primärprävention durch entsprechende Ernährungs- und Lebensweise (wie hohe Aufnahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren, moderater Alkoholkonsum, geringe Aufnahme von trans-Fettsäuren und raffinierten Kohlenhydraten, Einhalten des Normalgewichts und gesteigerte körperlicher Aktivität) ein ungünstiges Risikoprofil nichtgenetischer Adipositas assoziierter Biomarker günstig beeinflusst bzw. im Sinne der primordialen Prävention die Entstehung eines ungünstigen Risikoprofils verhindert werden kann. Die Arbeiten unterstreichen damit die Bedeutung Adipositas assoziierter Biomarker in der Herz-Kreislauf-Epidemiologie.

6. Glossar

Beobachtungsstudien

Siehe Observationsstudien

Coronary Risk Factors for Atherosclerosis in Women (CORA) Studie

Die Coronary Risk Factors for Atherosclerosis in Women (CORA) Studie ist eine deutsche Fall-Kontroll-Studie, die 200 Frauen mit inzidenter koronarer Herzkrankheit und 255 populationsbasierte Kontrollen einschließt. Ziel der Studie ist die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Ernährung, Lebensstil und dem Risiko der koronaren Herzkrankheit (Zyriax 2002).

Eingebettete Fall-Kontroll-Studie (nested case control study)

Eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie basiert auf einer Kohorten-Studie. Hierbei werden die in einer Kohortenstudie in einem bestimmten Zeitraum erkrankten Personen (Fälle) identifiziert und einer definierten Zahl in diesem Zeitraum nicht erkrankter Personen (Kontrollen) gegenüber gestellt. Da die Studie auf einem Kohortendesign basiert, erfolgt die Erhebung der Exposition der identifizierten Fälle und Kontrollen unabhängig und vor dem Eintreten der Erkrankung. Entsprechend handelt es sich bei eingebetteten Fall-Kontroll-Studien um prospektive Studien. Eingebettete Fall-Kontroll-Studien werden eingesetzt, wenn die Messung der Exposition sehr aufwendig oder teuer ist. Bei der Untersuchung von Biomarkern ist es beispielsweise weitaus effizienter, die Messung der Biomarker nicht in der gesamten Kohorte durchzuführen, sondern nur bei den inzidenten Fällen und entsprechend ausgewählten Kontrollen. Die Kontrollen repräsentieren dann die zugrunde liegende Kohorte (Rothman 1998a).

Fall-Kontroll-Studie (case control study)

Bei einer Fall-Kontroll-Studie werden aus einer definierten Basispopulation Personen mit (Fälle) und ohne die betreffende Erkrankung (Kontrollen) ausgewählt. Anschließend wird der frühere Expositionsstatus der Fälle und Kontrollen erhoben (d.h. retrospektiv), um so den Anteil exponierter Fälle mit dem Anteil exponierter Kontrollen zu vergleichen (Rothman 1998a).

Genauigkeit (accuracy)

Die Genauigkeit gibt an, zu welchem Grad ein gemessener Wert dem wahren Wert entspricht. Dabei wird der durch ein Testverfahren gemessene Wert mit einem zweiten, durch ein bereits etabliertes und in der Regel höherwertiges Testverfahren („Goldstandard“) verglichen (Streiner 2006).

Health Professionals Follow-up Study (HPFS)

Die Health Professionals Follow-up Study (HPFS) ist eine andauernde US-amerikanische prospektive Kohortenstudie mit 51.529 männlichen Teilnehmern im Alter zwischen 40 und 75 Jahren, die 1986 initiiert wurde. Primäres Ziel der Studie ist die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Ernährung, Lebensstil und der Inzidenz chronischer Erkrankungen (Rimm 1991).

Interventionsstudie

Eine epidemiologische Studie, bei der eine hypothetische Ursache-Wirkungsbeziehung durch Modifikation der angenommenen Ursache in einer Population überprüft wird (Last 1995).

Kohortenstudie (cohort study)

Bei einer Kohortenstudie wird eine Studienpopulation ausgewählt (rekrutiert), entsprechend der wissenschaftlichen Fragestellung in exponierte und nicht exponierte Personen eingeteilt und über die Zeit beobachtet, um die Inzidenz einer (oder mehrerer) Erkrankung(en) in den beiden Gruppen zu vergleichen. Kohortenstudien sind in der Regel prospektiv (Rothman 1998c).

Nested case control study

Siehe eingebettete Fall-Kontroll-Studie

Nurses' Health Study (NHS) / Nurses' Health Study II (NHSII)

Die Nurses' Health Study (NHS) und die Nurses' Health Study II (NHSII) sind andauernde US-amerikanische prospektive Kohortenstudien mit 121.700 (NHS) bzw. 116.671 (NHSII) Teilnehmerinnen im Alter zwischen 30 und 55 (NHS) bzw. 25 und 42 (NHSII) Jahren, die 1976 (NHS) bzw. 1989 (NHSII) initiiert wurden. Primäres Ziel der Studien ist die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Ernährung, Lebensstil und der Inzidenz chronischer Erkrankungen (Colditz 1997; Garland 1999; Hankinson 1995).

Observationsstudien

Epidemiologische Studien, bei denen keine Intervention erfolgt, sondern lediglich der "natürliche" Verlauf beobachtet wird (Synonym: nichtexperimentelle Studien). Dabei werden üblicherweise Veränderungen verschiedener Charakteristika untereinander in Bezug gesetzt (Last 1995).

Präzision

Die Präzision gibt an, zu welchem Grad ein gemessener Wert durch wiederholte Messung reproduziert werden kann. Sie wird durch die Fehlervarianz bei einer Messung erhoben und üblicherweise durch den Variationskoeffizienten als Quotient von Standardabweichung und Mittelwert ausgedrückt (Streiner 2006).

Prospektive Studie (prospective study)

Bei prospektiven Studien wird die Exposition in einer definierten Studienpopulation (Kohorte) erhoben und anschließend beobachtet, wie viele der exponierten und nicht exponierten Individuen eine in Frage stehende Erkrankung entwickeln (Rothman 1998d). Siehe Kohortenstudien.

Querschnittsstudie (cross-sectional study)

Bei einer Querschnittsstudie werden Expositions- und Krankheitsstatus in einer definierten Population simultan erhoben. Anschließend kann der Anteil gegenwärtiger exponierter Erkrankter mit dem Anteil gegenwärtig exponierter Nichterkrankter verglichen werden (Rothman 1998d).

Reliabilität

Die Reliabilität beschreibt zu welchem Grad die Ergebnisse eines Experimentes reproduziert werden können (Last 1995). Epidemiologisch wird die Reliabilität als Quotient der wahren zur beobachteten Varianz ausgedrückt. Dabei setzt sich die beobachtete Varianz aus wahrer und Fehlervarianz zusammen. Entsprechend kann die Reliabilität durch Reduktion der Fehlervarianz (d.h. Steigerung der Präzision) oder durch Steigerung der wahren Varianz verbessert werden (Streiner 2006).

Retrospektive Studie (retrospective study)

Bei retrospektiven Studien wird zu einem gegebenen Zeitpunkt die frühere, d.h. vor diesem Zeitpunkt liegende, Exposition erhoben. In der Regel liegt also bei einem Teil der Population einer retrospektiven Studie zum Zeitpunkt der Expositionserhebung die interessierende Erkrankung bereits vor (Last 1995; Rothman 1998d). Siehe Fall-Kontroll-Studien.

Validität

Zur Validität gibt es verschiedene Definitionen. Bezüglich eines Testverfahrens beschreibt die Validität die Güte, mit der dieses Verfahren das misst, was es vorgibt zu messen. Die Validität ist damit nicht die Eigenschaft eines Testes als solchem sondern die Bedeutung des Testergebnisses (Streiner 2006). Die Validität eines Studienergebnisses beschreibt dessen Gültigkeit. Sie kann unterteilt werden in die interne Validität, die sich auf die Studie (bzw. Experiment) als solche bezieht und die externe Validität, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie (bzw. des Experimentes) auf andere Situationen (Generalisierbarkeit) beschreibt (Rothman 1998e).

7. Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
ATPIII	Adult Treatment Panel III
AUC	Area under the ROC curve
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CORA	Coronary risk factors for atherosclerosis in women
CRP	C-reaktives Protein
DHA	Docosahexaenoic acid (Docosahexaensäure)
EPA	Eicosapentaenoic acid (Eicosapentaensäure)
FIZZ	Found in inflammatory zone
HDL	High-density lipoprotein
ICC	Intraclass correlation coefficient
IDF	International Diabetes Federation
IL-6	Interleukin-6
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low-density lipoprotein
NCEP	National Cholesterol Education Program
NF- κ B	Nukleärer Transkriptionsfaktor- κ B
PAF	Populationsbezogene attributable Risikofraktion
<i>PPARG</i>	Nomenklatur für das Gen des Peroxisome proliferator activated receptor γ
PPAR γ	Peroxisome proliferator activated receptor γ
RELM	Resistin-like molecules
ROC	Receiver Operating Characteristics
SNP	Single nucleotide polymorphism
sTNF-R1, -R2	Soluble tumor necrosis factor- α receptor-1, receptor-2
TNF- α	Tumor necrosis factor- α (Tumor Nekrose Faktor- α)

TZD	Thiazolidinedione
WHO	World Health Organization

8. Literaturverzeichnis

- Aderka D, Engelmann H, Maor Y, Brakebusch C and Wallach D (1992). Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med* 175(2): 323-9.
- Aderka D (1996). The potential biological and clinical significance of the soluble tumor necrosis factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 7(3): 231-40.
- Aderka D, Sorkine P, Abu-Abid S, Lev D, Setton A, Cope AP, Wallach D and Klausner J (1998). Shedding kinetics of soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors after systemic TNF leaking during isolated limb perfusion. Relevance to the pathophysiology of septic shock. *J Clin Invest* 101(3): 650-9.
- Albert MA, Glynn RJ and Ridker PM (2003). Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 107(3): 443-7.
- Allison DB, Egan SK, Barraj LM, Caughman C, Infante M and Heimbach JT (1999). Estimated intakes of trans fatty and other fatty acids in the US population. *J Am Diet Assoc* 99(2): 166-74; quiz 175-6.
- Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, Lane CR, Schaffner SF, Bolk S, Brewer C, Tuomi T, Gaudet D, Hudson TJ, Daly M, Groop L and Lander ES (2000). The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 26(1): 76-80.
- American College of Cardiology (2002). 33rd Bethesda Conference: Preventive cardiology: how can we do better? *J Am Coll Cardiol* 40(4): 579-651.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Shimomura I, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T and Matsuzawa Y (2002). Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 105(24): 2893-8.
- Ascherio A, Katan MB, Zock PL, Stampfer MJ and Willett WC (1999). Trans fatty acids and coronary heart disease. *N Engl J Med* 340(25): 1994-8.
- Assmann G, Cullen P and Schulte H (2002). Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 105(3): 310-5.
- Avogaro A, Sambataro M, Marangoni A, Pianta A, Vettor R, Pagano C, Marescotti MC, Tiengo A and Beltramello G (2003). Moderate alcohol consumption, glucose metabolism and lipolysis: the effect on adiponectin and tumor necrosis factor alpha. *J Endocrinol Invest* 26(12): 1213-8.
- Avogaro A, Watanabe RM, Dall'Arche A, De Kreutzenberg SV, Tiengo A and Pacini G (2004). Acute alcohol consumption improves insulin action without affecting insulin secretion in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 27(6): 1369-74.

- Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A and Saruta T (2003). Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res* 11(8): 997-1001.
- Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA and Tracy RP (2004). Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr* 79(6): 969-73.
- Benjafeld AV, Wang XL and Morris BJ (2001). Tumor necrosis factor receptor 2 gene (TNFRSF1B) in genetic basis of coronary artery disease. *J Mol Med* 79(2-3): 109-15.
- Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M and Scherer PE (2001). The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 7(8): 947-53.
- Berg AH, Combs TP and Scherer PE (2002). ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 13(2): 84-9.
- Berg AH and Scherer PE (2005). Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 96(9): 939-49.
- Beulens JW, van Beers RM, Stolk RP, Schaafsma G and Hendriks HF (2006). The effect of moderate alcohol consumption on fat distribution and adipocytokines. *Obesity (Silver Spring)* 14(1): 60-6.
- Biomarkers Definitions Working Group (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69(3): 89-95.
- Blanco-Colio LM, Valderrama M, Alvarez-Sala LA, Bustos C, Ortego M, Hernandez-Presa MA, Canelas P, Gomez-Gerique J, Millan J and Egido J (2000). Red wine intake prevents nuclear factor-kappaB activation in peripheral blood mononuclear cells of healthy volunteers during postprandial lipemia. *Circulation* 102(9): 1020-6.
- Blok WL, Deslypere JP, Demacker PN, van der Ven-Jongekrijg J, Hectors MP, van der Meer JW and Katan MB (1997). Pro- and anti-inflammatory cytokines in healthy volunteers fed various doses of fish oil for 1 year. *Eur J Clin Invest* 27(12): 1003-8.
- Bluher M, Klemm T, Gerike T, Krankenberg H, Schuler G and Paschke R (2002). Lack of association between peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-2 gene variants and the occurrence of coronary heart disease in patients with diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 146(4): 545-51.
- Boffetta P (2000). Molecular epidemiology. *J Intern Med* 248(6): 447-54.
- Bonassi S and Au WW (2002). Biomarkers in molecular epidemiology studies for health risk prediction. *Mutat Res* 511(1): 73-86.
- Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, Funahashi T and Cao Y (2004). Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(8): 2476-81.

- Breslow N (1982). Design and analysis of case-control studies. *Annu Rev Public Health* 3: 29-54.
- Brotman DJ, Walker E, Lauer MS and O'Brien RG (2005). In search of fewer independent risk factors. *Arch Intern Med* 165(2): 138-45.
- Burton PR, Tobin MD and Hopper JL (2005). Key concepts in genetic epidemiology. *Lancet* 366(9489): 941-51.
- Canto JG and Iskandrian AE (2003). Major risk factors for cardiovascular disease: debunking the "only 50%" myth. *Jama* 290(7): 947-9.
- Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, Rubin SM, Ding J, Simonsick EM, Harris TB and Pahor M (2003a). Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 108(19): 2317-22.
- Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, Tracy RP, Rubin SM, Harris TB and Pahor M (2003b). Inflammatory markers and cardiovascular disease (The Health, Aging and Body Composition [Health ABC] Study). *Am J Cardiol* 92(5): 522-8.
- Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, Sorlie P, Couper D, Szklo M and Nieto FJ (2003). Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Clin Epidemiol* 56(9): 880-90.
- Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T and Henry RR (2003). Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 26(8): 2442-50.
- Chen YC and Hunter DJ (2005). Molecular epidemiology of cancer. *CA Cancer J Clin* 55(1): 45-54; quiz 57.
- Chiuve SE, McCullough ML, Sacks FM and Rimm EB (2006). Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease among men: benefits among users and nonusers of lipid-lowering and antihypertensive medications. *Circulation* 114(2): 160-7.
- Choo V (2002). WHO reassesses appropriate body-mass index for Asian populations. *Lancet* 360(9328): 235.
- Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD and Kahn SE (2003). Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 46(4): 459-69.
- Colditz GA, Manson JE and Hankinson SE (1997). The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. *J Womens Health* 6(1): 49-62.
- Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang WJ, Zhang BB, Tanen M, Berg AH, O'Rahilly S, Savage DB, Chatterjee K, Weiss S, Larson PJ, Gottesdiener KM, Gertz BJ, Charron MJ, Scherer PE and Moller DE (2002). Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 143(3): 998-1007.

- Connor WE (2000). Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 71(1 Suppl): 171S-5S.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L and Graham IM (2003). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 24(11): 987-1003.
- Cook NR, Buring JE and Ridker PM (2006). The Effect of Including C-Reactive Protein in Cardiovascular Risk Prediction Models for Women. *Ann Intern Med*.
- Costacou T, Zgibor JC, Evans RW, Otvos J, Lopes-Virella MF, Tracy RP and Orchard TJ (2005). The prospective association between adiponectin and coronary artery disease among individuals with type 1 diabetes. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 48(1): 41-8.
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB and Gudnason V (2004). C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 350(14): 1387-97.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T and Wood D (2003). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 10(4): S1-S10.
- Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J, Laakso M, Fujimoto W and Auwerx J (1998). A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 20(3): 284-7.
- Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, Zhu Q and Considine RV (2003). Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88(11): 5452-5.
- Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, Di Gianfilippo G, Donati C, Emsley HC, Forconi S, Hopkins SJ, Masotti L, Muir KW, Paciucci A, Papa F, Roncacci S, Sander D, Sander K, Smith CJ, Stefanini A and Weber D (2005). Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. *Stroke* 36(6): 1316-29.
- Diez-Ruiz A, Tilz GP, Zangerle R, Baier-Bitterlich G, Wachter H and Fuchs D (1995). Soluble receptors for tumour necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. *Eur J Haematol* 54(1): 1-8.
- Doney AS, Fischer B, Cecil JE, Boylan K, McGuigan FE, Ralston SH, Morris AD and Palmer CN (2004). Association of the Pro12Ala and C1431T variants of PPARG and their haplotypes with susceptibility to Type 2 diabetes. *Diabetologia* 47(3): 555-8.

- Eckel RH (1997). Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 96(9): 3248-50.
- Eckel RH, Grundy SM and Zimmet PZ (2005). The metabolic syndrome. *Lancet* 365(9468): 1415-28.
- Erlinger TP, Platz EA, Rifai N and Helzlsouer KJ (2004). C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *Jama* 291(5): 585-90.
- Espersen GT, Grunnet N, Lervang HH, Nielsen GL, Thomsen BS, Faarvang KL, Dyerberg J and Ernst Eif (1992). Decreased interleukin-1 beta levels in plasma from rheumatoid arthritis patients after dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Clin Rheumatol* 11(3): 393-5.
- Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R and Giugliano D (2003). Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *Jama* 289(14): 1799-804.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2004). Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the presence of trans fatty acids in foods and the effect on human health of the consumption of trans fatty acids (Request N° EFSA-Q-2003-022) (adopted on 8 July 2004). *The EFSA Journal* 81: 1-49.
- Expert Panel on the Identification Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults (1998). Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 158(17): 1855-67.
- Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P and Bahouth SW (2004). Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 145(5): 2273-82.
- FDA Press Office (2003). HHS to require food labels to include trans fat contents. Improved Labels Will Help Consumers Choose Heart-Healthy Foods. Press Release Wednesday, July 9, 2003, U.S. Department of Health & Human Services, Washington, DC.
- Fleiss JL (1986). Reliability of measurement. In: *The design and analysis of clinical experiments*. Fleiss JL. New York, Wiley and Sons: 1-32.
- Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S, Sivarajan Froelicher ES, Froelicher VF, Pina IL and Pollock ML (1996). Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 94(4): 857-62.
- Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, Coresh J, Heiss G, Wu KK, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Sorlie P, Diao G and Sharrett AR (2006). An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 166(13): 1368-73.
- Ford ES, Giles WH and Dietz WH (2002). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama* 287(3): 356-9.

- Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, Szapary PO, Rader DJ, Edman JS and Klein S (2003). A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 348(21): 2082-90.
- Friedman GD, Klatsky AL and Siegelab AB (1974). The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med* 290(23): 1275-8.
- Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, Ichimura T, Nishimura M, Matsui H, Kawahara Y, Yamazaki M, Ogata M, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshikawa T, Nakano K and Ohta M (2004). Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 339(1-2): 57-63.
- Fujita H, Fujishima H, Morii T, Koshimura J, Narita T, Takei M and Ito S (2002). Effect of metformin on adipose tissue resistin expression in db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun* 298(3): 345-9.
- Fukui Y and Motojima K (2002). Expression of resistin in the adipose tissue is modulated by various factors including peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Diabetes Obes Metab* 4(5): 342-5.
- Garland M, Hunter DJ, Colditz GA, Spiegelman DL, Manson JE, Stampfer MJ and Willett WC (1999). Alcohol consumption in relation to breast cancer risk in a cohort of United States women 25-42 years of age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8(11): 1017-21.
- Gaziano JM and Manson JE (1996). Diet and heart disease. The role of fat, alcohol, and antioxidants. *Cardiol Clin* 14(1): 69-83.
- Gohlke H, Kubler W, Mathes P, Meinertz T, Schuler G, Gysan DB and Sauer G (2005a). [Position paper on the primary prevention of cardiovascular diseases. Current position of the 25.3.2003 Statement of the Board of the German Society of Cardiology--heart and circulatory research work commissioned by for the board by Project Group on Prevention]. *Z Kardiol* 94 Suppl 3: III/113-5.
- Gohlke H and von Schacky C (2005b). [Total risk for cardiovascular disease. At what point is medical prophylactic medication useful?]. *Z Kardiol* 94 Suppl 3: III/6-10.
- Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, Levine SR, Mosca L, Sacco RL, Sherman DG, Wolf PA and del Zoppo GJ (2001). Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 103(1): 163-82.
- Gomez-Ambrosi J and Fruhbeck G (2001). Do resistin and resistin-like molecules also link obesity to inflammatory diseases? *Ann Intern Med* 135(4): 306-7.
- Gordis L (2000). *Epidemiology*. Philadelphia, W. B. Saunders.
- Greenfield JR, Samaras K, Hayward CS, Chisholm DJ and Campbell LV (2005). Beneficial postprandial effect of a small amount of alcohol on diabetes and cardiovascular risk factors: modification by insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 90(2): 661-72.

- Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB and Wilson PW (2003). Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *Jama* 290(7): 891-7.
- Grimm S and Baeuerle PA (1993). The inducible transcription factor NF-kappa B: structure-function relationship of its protein subunits. *Biochem J* 290 (Pt 2): 297-308.
- Grundey SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Jr. and Fuster V (1999). Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 100(13): 1481-92.
- Hackam DG and Anand SS (2003). Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *Jama* 290(7): 932-40.
- Halle M, Berg A, Northoff H and Keul J (1998). Importance of TNF-alpha and leptin in obesity and insulin resistance: a hypothesis on the impact of physical exercise. *Exerc Immunol Rev* 4: 77-94.
- Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Longcope C and Speizer FE (1995). Reproductive factors and family history of breast cancer in relation to plasma estrogen and prolactin levels in postmenopausal women in the Nurses' Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 6(3): 217-24.
- Hansson GK (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 352(16): 1685-95.
- Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, Imai Y, Nagai R and Kadowaki T (2006). Measurement of the High-Molecular Weight Form of Adiponectin in Plasma Is Useful for the Prediction of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 29(6): 1357-1362.
- Haslam DW and James WP (2005). Obesity. *Lancet* 366(9492): 1197-209.
- Hauner H, Bender M, Haastert B and Hube F (1998). Plasma concentrations of soluble TNF-alpha receptors in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22(12): 1239-43.
- Hegele RA, Cao H, Harris SB, Zinman B, Hanley AJ and Anderson CM (2000). Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 P12A and type 2 diabetes in Canadian Ojibwe. *J Clin Endocrinol Metab* 85(5): 2014-9.
- Heymsfield SB, Allison DB, Wang Z, Baumgartner RN and Ross R (1998). Evaluation of total and regional body composition. In: *Handbook of obesity*. Bray G, Bouchard C and James W. New York, Marcel Dekker: 41-77.
- Hill AB (1965). The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* 58: 295-300.

- Hoffmann W, Latza U, Ahrens W, Greiser KH, Kroke A, Nieters A, Schulze MB, Steiner M, Terschuren C and Wjst M (2002a). [Biological Markers in Epidemiology: Concepts, applications, Perspectives (Part II)]. *Gesundheitswesen* 64(3): 145-52.
- Hoffmann W, Latza U, Ahrens W, Greiser KH, Kroke A, Nieters A, Schulze MB, Steiner M, Terschuren C and Wjst M (2002b). [Biological markers in epidemiology: concepts, applications, perspectives (part I)]. *Gesundheitswesen* 64(2): 99-107.
- Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, Baker TW, Gurney A, Henzel W, Nelson C, Lowman HB, Wright BD, Skelton NJ, Frantz GD, Tumas DB, Peale FV, Jr., Shelton DL and Hebert CC (2000). FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *Embo J* 19(15): 4046-55.
- Holm T, Berge RK, Andreassen AK, Ueland T, Kjekshus J, Simonsen S, Froland S, Gullestad L and Aukrust P (2001). Omega-3 fatty acids enhance tumor necrosis factor-alpha levels in heart transplant recipients. *Transplantation* 72(4): 706-11.
- Hosmer DW and Lemeshow S (2000). *Applied logistic regression*. New York, John Wiley & Sons, Inc.
- Hotamisligil GS (1999). The role of TNFalpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 245(6): 621-5.
- Hotamisligil GS (2003). Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27 Suppl 3: S53-5.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T and Matsuzawa Y (2000). Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20(6): 1595-9.
- Hsueh WA and Bruemmer D (2004). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma: implications for cardiovascular disease. *Hypertension* 43(2): 297-305.
- Hu E, Liang P and Spiegelman BM (1996). AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 271(18): 10697-703.
- Hu FB, Manson JE and Willett WC (2001). Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *J Am Coll Nutr* 20(1): 5-19.
- Hug C and Lodish HF (2005). The role of the adipocyte hormone adiponectin in cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol* 5(2): 129-34.
- Hulshof KF, van Erp-Baart MA, Anttolainen M, Becker W, Church SM, Couet C, Hermann-Kunz E, Kesteloot H, Leth T, Martins I, Moreiras O, Moschandreas J, Pizzoferrato L, Rimestad AH, Thorgeirsdottir H, van Amelsvoort JM, Aro A, Kafatos AG, Lanzmann-Petithory D and van Poppel G (1999). Intake of fatty acids in western Europe with emphasis on trans fatty acids: the TRANSFAIR Study. *Eur J Clin Nutr* 53(2): 143-57.

- Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB and Koenig W (2001). Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet* 357(9258): 763-7.
- Imhof A, Woodward M, Doering A, Helbecque N, Loewel H, Amouyel P, Lowe GD and Koenig W (2004). Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers of inflammation in western Europe: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille). *Eur Heart J* 25(23): 2092-100.
- International Diabetes Federation (2005). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 1st International Congress on "Prediabetes" & the Metabolic Syndrome, Berlin.
- Joint WHO/FAO Expert Consultation (2003). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organ Tech Rep Ser 916: i-viii, 1-149, backcover.
- Katan MB, Zock PL and Mensink RP (1995). Trans fatty acids and their effects on lipoproteins in humans. *Annu Rev Nutr* 15: 473-93.
- Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T and Yoshino G (2002). Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 25(6): 971-6.
- Keavney B (2004). Commentary: Katan's remarkable foresight: genes and causality 18 years on. *Int J Epidemiol* 33(1): 11-4.
- Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Doring A, Stieber J and Lowel H (1998). Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1992. *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Eur Heart J* 19(8): 1197-207.
- Keil U, Fitzgerald AP, Gohlke H, Wellmann J and Hense HW (2005). Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention. *Deutsches Ärzteblatt* 102(25): A1808-1812.
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB and Vasan RS (2002). Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 347(5): 305-13.
- Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L and Ranganathan G (2001). Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280(5): E745-51.
- Kershaw EE and Flier JS (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 89(6): 2548-56.
- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, Ellis SG, Lincoff AM and Topol EJ (2003). Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *Jama* 290(7): 898-904.
- Kojima S, Funahashi T, Sakamoto T, Miyamoto S, Soejima H, Hokamaki J, Kajiwara I, Sugiyama S, Yoshimura M, Fujimoto K, Miyao Y, Suefuji H, Kitagawa A, Ouchi N, Kihara S, Matsuzawa Y

- and Ogawa H (2003). The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 89(6): 667.
- Kraemer HC, Kazdin AE, Offord DR, Kessler RC, Jensen PS and Kupfer DJ (1997). Coming to terms with the terms of risk. *Arch Gen Psychiatry* 54(4): 337-43.
- Kris-Etherton PM, Harris WS and Appel LJ (2002). Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 106(21): 2747-57.
- Kroke A, Boeing H, Rossnagel K and Willich SN (2004). History of the concept of 'levels of evidence' and their current status in relation to primary prevention through lifestyle interventions. *Public Health Nutr* 7(2): 279-84.
- Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, Eto K, Yamashita T, Kamon J, Satoh H, Yano W, Froguel P, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T and Noda T (2002). Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 277(29): 25863-6.
- Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T and Matsuzawa Y (2003). Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23(1): 85-9.
- Langer RD, Criqui MH and Reed DM (1992). Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease. *Circulation* 85(3): 910-5.
- Last JM (1995). *A Dictionary of Epidemiology*. New York, Oxford University Press.
- Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE and Verma S (2005). Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288(5): H2031-41.
- Lawlor DA, Davey Smith G, Ebrahim S, Thompson C and Sattar N (2005). Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 90(10): 5677-83.
- Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R, Orlova C and Mantzoros CS (2003). Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 88(10): 4848-56.
- Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ and Lazar MA (2004). An Inflammatory Cascade Leading to Hyperresistinemia in Humans. *Plos Med* 1(2): e45.
- Libby P (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420(6917): 868-74.
- Lindi V, Sivenius K, Niskanen L, Laakso M and Uusitupa MI (2001). Effect of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma2 gene on long-term weight change in Finnish non-diabetic subjects. *Diabetologia* 44(7): 925-6.

- Lindi VI, Uusitupa MI, Lindstrom J, Louheranta A, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M and Tuomilehto J (2002). Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR-gamma2 gene with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 51(8): 2581-6.
- Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC and Krakoff J (2002). Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 360(9326): 57-8.
- Lindsay RS, Resnick HE, Zhu J, Tun ML, Howard BV, Zhang Y, Yeh J and Best LG (2005). Adiponectin and coronary heart disease: the Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25(3): e15-6.
- Linscheer WG and Vergroesen J (1994). Lipids. In: *Modern nutrition in health and disease*. Shils ME, Olson JA and Shike M. Philadelphia, Lea & Febiger. 1: 47-88.
- Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB, Franz M, Sampson L, Hennekens CH and Manson JE (2000). A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr* 71(6): 1455-61.
- Liu S, Manson JE, Buring JE, Stampfer MJ, Willett WC and Ridker PM (2002). Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 75(3): 492-8.
- Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L and Greenland P (2006). Narrative Review: Assessment of C-Reactive Protein in Risk Prediction for Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med*.
- Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, Willett WC and Hu FB (2005). Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr* 135(3): 562-6.
- Ludwig DS (2002). The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *Jama* 287(18): 2414-23.
- Madsen T, Skou HA, Hansen VE, Fog L, Christensen JH, Toft E and Schmidt EB (2001). C-reactive protein, dietary n-3 fatty acids, and the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 88(10): 1139-42.
- Madsen T, Christensen JH, Blom M and Schmidt EB (2003). The effect of dietary n-3 fatty acids on serum concentrations of C-reactive protein: a dose-response study. *Br J Nutr* 89(4): 517-22.
- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y and Matsubara K (1996). cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 221(2): 286-9.
- Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T and Matsuzawa Y (2002). Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 8(7): 731-7.

- Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE and Hennekens CH (1990). A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 322(13): 882-9.
- Masud S and Ye S (2003). Effect of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. *J Med Genet* 40(10): 773-80.
- Matsubara M, Maruoka S and Katayose S (2002). Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 87(6): 2764-9.
- Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE, Liu S, Meigs JB, Altshuler DM, Hunter DJ and Manson JE (2003). Prospective study of the association between the proline to alanine codon 12 polymorphism in the PPARgamma gene and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26(10): 2915-7.
- Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, Seino S, Yokoi N, Takeda J, Inoue I, Seino Y, Yasuda K, Hanafusa T, Yamagata K, Awata T, Kadowaki T, Hara K, Yamada N, Gotoda T, Iwasaki N, Iwamoto Y, Sanke T, Nanjo K, Oka Y, Matsutani A, Maeda E and Kasuga M (2001). The Pro12 -->Ala substitution in PPAR-gamma is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 50(4): 891-4.
- Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Joshipura K, Willett WC and Rimm EB (2004a). Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr* 79(4): 606-612.
- Mozaffarian D, Rimm EB, King IB, Lawler RL, McDonald GB and Levy WC (2004b). trans fatty acids and systemic inflammation in heart failure. *Am J Clin Nutr* 80(6): 1521-5.
- Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ and Willett WC (2006). Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 354(15): 1601-13.
- Mukamal KJ, Cushman M, Mittleman MA, Tracy RP and Siscovick DS (2004). Alcohol consumption and inflammatory markers in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* 173(1): 79-87.
- Mukamal KJ, Jensen MK, Gronbaek M, Stampfer MJ, Manson JE, Pischon T and Rimm EB (2005). Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men. *Circulation* 112(10): 1406-13.
- Nabel EG (2003). Cardiovascular disease. *N Engl J Med* 349(1): 60-72.
- Nagaev I and Smith U (2001). Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 285(2): 561-4.
- Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T and Tomita M (1996). Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem (Tokyo)* 120(4): 803-12.

- National Cholesterol Education Program (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106(25): 3143-421.
- Neuhauser H and Ellert U (2005). Prävalenz der metabolischen Syndroms in Deutschland: eine Sensitivitätsanalyse (Abstract). 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (gmds) und 12. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (dae), Freiburg im Breisgau, Albert-Ludwigs-Universität.
- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ and Flegal KM (2006). Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *Jama* 295(13): 1549-55.
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T and Matsuzawa Y (1999). Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 100(25): 2473-6.
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T and Matsuzawa Y (2001). Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 103(8): 1057-63.
- Pai JK, Curhan GC, Cannuscio CC, Rifai N, Ridker PM and Rimm EB (2002). Stability of novel plasma markers associated with cardiovascular disease: processing within 36 hours of specimen collection. *Clin Chem* 48(10): 1781-4.
- Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, Curhan GC, Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ and Rimm EB (2004). Inflammatory Markers and the Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women. *N Engl J Med* 351(25): 2599-2610.
- Pai JK, Hankinson SE, Thadhani R, Rifai N, Pischon T and Rimm EB (2006). Moderate alcohol consumption and lower levels of inflammatory markers in US men and women. *Atherosclerosis* 186(1): 113-20.
- Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M and Scherer PE (2003). Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 278(11): 9073-85.
- Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, Wagner JA, Wu M, Knopps A, Xiang AH, Utzschneider KM, Kahn SE, Olefsky JM, Buchanan TA and Scherer PE (2004). Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 279(13): 12152-62.
- Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R and De Pergola G (2001). C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25(10): 1416-20.

- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Jr., Taubert K, Tracy RP and Vinicor F (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107(3): 499-511.
- Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N and Rimm EB (2003a). Leisure-Time Physical Activity and Reduced Plasma Levels of Obesity-Related Inflammatory Markers. *Obes Res* 11(9): 1055-1064.
- Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC and Rimm EB (2003b). Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation* 108(2): 155-60.
- Pischon T, Hotamisligil GS and Rimm EB (2003c). Adiponectin: Stability in Plasma over 36 Hours and Within-Person Variation over 1 Year. *Clin Chem* 49(4): 650-652.
- Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB and Rimm EB (2004a). Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *Jama* 291(14): 1730-7.
- Pischon T, Hotamisligil GS and Rimm EB (2004b). Adiponectin and Risk of Coronary Heart Disease--Reply. *JAMA* 292(1): 40.
- Pischon T, Bamberger CM, Kratzsch J, Zyriax BC, Algenstaedt P, Boeing H and Windler E (2005a). Association of plasma resistin levels with coronary heart disease in women. *Obes Res* 13(10): 1764-71.
- Pischon T, Girman CJ, Rifai N, Hotamisligil GS and Rimm EB (2005b). Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men. *Am J Clin Nutr* 81(4): 780-6.
- Pischon T, Pai JK, Manson JE, Hu FB, Rexrode KM, Hunter D and Rimm EB (2005c). Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 P12A polymorphism and risk of coronary heart disease in US men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25(8): 1654-8.
- Pischon T and Rimm EB (2006). Adiponectin: a promising marker for cardiovascular disease. *Clin Chem* 52(5): 797-9.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE and Ridker PM (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama* 286(3): 327-34.
- Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, Wallace RB, Jackson RD, Pettinger MB and Ridker PM (2002). Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *Jama* 288(8): 980-7.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE and Rifai N (2000a). C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 342(12): 836-43.

- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S and Braunwald E (2000b). Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 101(18): 2149-53.
- Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ and Hennekens CH (2000c). Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 101(15): 1767-72.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE and Cook NR (2002). Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347(20): 1557-65.
- Ridker PM, Cook NR, Cheng S, Erlich HA, Lindpaintner K, Plutzky J and Zee RY (2003). Alanine for Proline Substitution in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma-2 (PPARG2) Gene and the Risk of Incident Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23(5): 859-63.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA and Braunwald E (2005). C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 352(1): 20-8.
- Riede U-N and Drexler H (1995). Herzleistungsstörungen. In: Allgemeine und spezielle Pathologie. Riede U-N and Schaefer H-E. Stuttgart, Georg Thieme: 480-495.
- Rifai N, Buring JE, Lee IM, Manson JE and Ridker PM (2002). Is C-reactive protein specific for vascular disease in women? *Ann Intern Med* 136(7): 529-33.
- Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B and Stampfer MJ (1991). Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 338(8765): 464-8.
- Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA and Willett WC (1995). Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol* 141(12): 1117-27.
- Robert Koch Institut (2003). Uebergewicht und Adipositas. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Heft 16). Berlin, Robert Koch Institut.
- Robert Koch Institut (2006). Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Heft 33). Berlin, Robert Koch Institut.
- Robertson RM and Smaha L (2001). Can a Mediterranean-style diet reduce heart disease? *Circulation* 103(13): 1821-2.
- Roche Lexikon Medizin (2003). München, Jena, Elsevier GmbH, Urban & Fischer.
- Rosenberg W and Donald A (1995). Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *Bmj* 310(6987): 1122-6.

- Rosmond R (2003). Association studies of genetic polymorphisms in central obesity: a critical review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27(10): 1141-51.
- Rothman KJ and Greenland S (1998a). Case-control studies. In: *Modern epidemiology*. Rothman KJ and Greenland S. Philadelphia, Lippincott-Raven: 93-114.
- Rothman KJ and Greenland S (1998b). Causation and Causal Inference. In: *Modern epidemiology*. Rothman KJ and Greenland S. Philadelphia, Lippincott-Raven: 7-28.
- Rothman KJ and Greenland S (1998c). Cohort studies. In: *Modern epidemiology*. Rothman KJ and Greenland S. Philadelphia, Lippincott-Raven: 79-91.
- Rothman KJ and Greenland S (1998d). Types of epidemiologic studies. In: *Modern epidemiology*. Rothman KJ and Greenland S. Philadelphia, Lippincott-Raven: 67-78.
- Rothman KJ and Greenland S (1998e). Precision and Validity in Epidemiologic Studies. In: *Modern epidemiology*. Rothman KJ and Greenland S. Philadelphia, Lippincott-Raven: 115-134.
- Rotter V, Nagev I and Smith U (2002). Interleukin-6 (IL-6) Reduces Gene and Protein Expression of IRS-1 and GLUT4 and Is Overexpressed in Human Fat Cells from Insulin-Resistant Subjects. *Diabetes* 51 (Suppl. 2): A303.
- Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams T, Williams M, Gracely EJ and Stern L (2003). A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 348(21): 2074-81.
- Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV and O'Rahilly S (2001). Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 50(10): 2199-202.
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G and Lodish HF (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 270(45): 26746-9.
- Schlegel A (2004). Adiponectin and Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA* 292(1): 40.
- Schulte PA (1993). A conceptual and historical framework for molecular epidemiology. In: *Molecular epidemiology: principles and practices*. Schulte PA and Perera FP. San Diego, Academic Press: 3-44.
- Schulze MB, Shai I, Rimm EB, Li T, Rifai N and Hu FB (2005). Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes* 54(2): 534-9.
- Seidell JC (2000). Obesity, insulin resistance and diabetes--a worldwide epidemic. *Br J Nutr* 83 Suppl 1: S5-8.
- Shai I, Rimm EB, Schulze MB, Rifai N, Stampfer MJ and Hu FB (2004). Moderate alcohol intake and markers of inflammation and endothelial dysfunction among diabetic men. *Diabetologia* 47(10): 1760-7.

- Shai I, Schulze MB, Manson JE, Rexrode KM, Stampfer MJ, Mantzoros C and Hu FB (2005). A prospective study of soluble tumor necrosis factor-alpha receptor II (sTNF-RII) and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28(6): 1376-82.
- Sierksma A, van der Gaag MS, Klufft C and Hendriks HF (2002). Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels; a randomized, diet-controlled intervention study. *Eur J Clin Nutr* 56(11): 1130-6.
- Sierksma A, Patel H, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Heine RJ, Grobbee DE, Klufft C and Hendriks HF (2004). Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 27(1): 184-9.
- Siiteri PK (1987). Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 45(1 Suppl): 277-82.
- Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL and Murphy LJ (2003). Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 149(4): 331-5.
- Silha JV, Krsek M, Skrha J, Sucharda P, Nyomba BL and Murphy LJ (2004a). Plasma resistin, leptin and adiponectin levels in non-diabetic and diabetic obese subjects. *Diabet Med* 21(5): 497-9.
- Silha JV and Murphy LJ (2004b). Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 89(4): 1977; author reply 1977-8.
- Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H and Pfeiffer AF (2003). Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 361(9353): 226-8.
- Sramkova D, Kunesova M, Hainer V, Hill M, Vcelak J and Bendlova B (2002). Is a Pro12Ala polymorphism of the PPARgamma2 gene related to obesity and type 2 diabetes mellitus in the Czech population? *Ann N Y Acad Sci* 967: 265-73.
- Staiger H, Tschrutter O, Machann J, Thamer C, Fritsche A, Maerker E, Schick F, Haring HU and Stumvoll M (2003). Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans. *Obes Res* 11(3): 368-72.
- Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB and Willett WC (2000). Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 343(1): 16-22.
- Stephens JW and Humphries SE (2003). The molecular genetics of cardiovascular disease: clinical implications. *J Intern Med* 253(2): 120-7.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS and Lazar MA (2001a). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409(6818): 307-12.
- Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY, Enders GH, Silberg DG, Wen X, Wu GD and Lazar MA (2001b). A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(2): 502-6.
- Streiner DL and Norman GR (2006). "Precision" and "accuracy": two terms that are neither. *J Clin Epidemiol* 59(4): 327-30.

- Stumvoll M and Haring H (2002). The Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma2 Pro12Ala Polymorphism. *Diabetes* 51(8): 2341-7.
- Suh I, Shaten BJ, Cutler JA and Kuller LH (1992). Alcohol use and mortality from coronary heart disease: the role of high-density lipoprotein cholesterol. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Ann Intern Med* 116(11): 881-7.
- Thamer C, Haap M, Fritsche A, Haering H and Stumvoll M (2004). Relationship between moderate alcohol consumption and adiponectin and insulin sensitivity in a large heterogeneous population. *Diabetes Care* 27(5): 1240.
- US Department of Health and Human Services (2003). A Public Health Action Plan to Prevent Heart Disease and Stroke. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.
- US Preventive Services Task Force (1996). Guide to Clinical Preventive Services. Washington, DC, US Department of Health and Human Services.
- van der Meer IM, de Maat MP, Kiliaan AJ, van der Kuip DA, Hofman A and Witteman JC (2003). The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 163(11): 1323-8.
- Vasan RS (2006). Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 113(19): 2335-62.
- Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD and Mickle DA (2003). Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 108(6): 736-40.
- Volpato S, Pahor M, Ferrucci L, Simonsick EM, Guralnik JM, Kritchevsky SB, Fellin R and Harris TB (2004). Relationship of alcohol intake with inflammatory markers and plasminogen activator inhibitor-1 in well-functioning older adults: the Health, Aging, and Body Composition study. *Circulation* 109(5): 607-12.
- Vojarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C and Pratley RE (2001). Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res* 9(7): 414-7.
- Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS and Benjamin EJ (2004). Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama* 292(20): 2471-7.
- Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH, Rumley A, Walker M and Lennon L (2002). Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 105(15): 1785-90.
- Way JM, Gorgun CZ, Tong Q, Uysal KT, Brown KK, Harrington WW, Oliver WR, Jr., Willson TM, Kliwer SA and Hotamisligil GS (2001). Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem* 276(28): 25651-3.

- Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC and Mantzoros CS (2005). Low Plasma Adiponectin Levels and Risk of Colorectal Cancer in Men: A Prospective Study. *J Natl Cancer Inst* 97(22): 1688-1694.
- WHO/IASO/IOTF (2000). The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and its Treatment, Health Communications Australia Pty Limited. (full document available from: http://www.idi.org.au/downloads/obesity_report.pdf).
- Willett W (1998). Anthropometric measures and body composition. In: *Nutritional Epidemiology*. Willett W. New York, Oxford University Press: 244-272.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H and Kannel WB (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97(18): 1837-47.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H and Kannel WB (2002). Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 162(16): 1867-72.
- Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D'Agostino RB, Sr., Benjamin EJ and O'Donnell CJ (2005). C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 165(21): 2473-8.
- World Cancer Research Fund (1997). *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A global perspective*. Washington, DC, American Institute for Cancer Research.
- World Health Organization (1999). *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. Geneva.
- World Health Organization (2000). *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. World Health Organ Tech Rep Ser 894: 1-253.
- World Health Organization (2003). *The world health report 2003: shaping the future*. Geneva, World Health Organization.
- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Murakami K, Motojima K, Komeda K, Ide T, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Miki H, Tsuchida A, Akanuma Y, Nagai R, Kimura S and Kadowaki T (2001a). The mechanisms by which both heterozygous peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) deficiency and PPARgamma agonist improve insulin resistance. *J Biol Chem* 276(44): 41245-54.
- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P and Kadowaki T (2001b). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 7(8): 941-6.
- Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D and Mantzoros CS (2003). Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free

- leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88(4): 1730-6.
- Youn BS, Yu KY, Park HJ, Lee NS, Min SS, Youn MY, Cho YM, Park YJ, Kim SY, Lee HK and Park KS (2004). Plasma resistin concentrations measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed monoclonal antibody are elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 89(1): 150-6.
- Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE and Mohamed-Ali V (2000). Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 148(2): 209-14.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L and Friedman JM (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372(6505): 425-32.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, Bonanno G, Seminara G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Buemi M, Nicocia G, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T and Matsuzawa Y (2002). Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13(1): 134-41.
- Zyriax BC (2002). Die CORA-Studie: Ernährungs- und Lebensstil-bedingte Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit bei Frauen. 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. Hamburg, Gießen / Hamburg.

9. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Stefan N. Willich, Direktor des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité in Berlin, für die Unterstützung und Förderung bei der Erstellung der Arbeit bedanken. Gleichzeitig bedanke ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Heiner Boeing, Leiter der Abteilung Epidemiologie des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke, der die Erstellung der Habilitation ermöglichte und mich stets unkompliziert und mit neuen Ideen bei meiner Arbeit und meinem wissenschaftlichen Werdegang unterstützt hat. Außerdem danke ich dem Vorstand des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke für die Unterstützung bei der Durchführung der Habilitation.

Großer Dank gilt meinen früheren Mentoren, Dr. Eric B. Rimm, Associate Professor of Epidemiology and Nutrition in the Departments of Epidemiology and Nutrition at Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA, und Prof. Dr. Arya M. Sharma, Canada Research Chair in Cardiovascular Obesity Research and Management at McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada, die mich mit freundschaftlichem und unkompliziertem Engagement unterstützt und damit wesentlich zu meinem beruflichen Werdegang beigetragen haben.

Bedanken möchte ich mich ferner bei allen Kooperationspartnern und Koautoren, die die Durchführung der hier beschriebenen Forschungsprojekte unterstützt haben.

Danken möchte ich auch allen Kollegen am Deutschen Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke und am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité in Berlin, die mir bei Fragen und Problemen hilfreich zur Seite gestanden haben.

Schließlich möchte ich besonders meiner Familie für die Unterstützung und den Rückhalt bei meinem wissenschaftlichen Werdegang und dem Erstellen dieser Arbeit danken.

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

16.10.06
.....
Datum

T. R. C.
.....
Unterschrift