

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Innere Medizin IV

**Bedeutung verschiedener perivaskulärer
Fettkompartimente als vaskulär-metabolische
Risikofaktoren**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Reis-Damaschke, geb. Reis, Nadja Vera

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. B. Balletshofer

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. K. Müller

Tag der Disputation: 26.08.2020

Marito, consorti vitae ac laboris

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abkürzungsverzeichnis	X
1 Einleitung	1
1.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen: Epidemiologie der Atherosklerose	1
1.2 Definition der Arteriosklerose/ Atherosklerose	3
1.3 Pathogenese und Risikofaktoren der Atherosklerose	4
1.3.1 Funktion der Endothelzellen und endotheliale Dysfunktion	5
1.3.2 Leukozytenadhäsion und –infiltration.....	5
1.3.3 Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen.....	6
1.3.4 Oxidative Modifikation von LDL-Cholesterin, Schaumzellbildung und chronische Inflammation	7
1.4 Risikofaktoren der Atherosklerose	7
1.4.1 Alter, Geschlechtszugehörigkeit und familiäre Disposition	8
1.4.2 Nikotinabusus und körperlich-sportliche Inaktivität	9
1.4.3 Hochsensitives C-reaktives Protein als Marker der subklinischen Inflammation.....	10
1.4.4 Hyperlipidämie	10
1.4.5 Arterieller Hypertonus	11
1.4.6 Diabetes mellitus Typ 2	11
1.4.7 Metabolisches Syndrom	12
1.4.8 Adipositas	13
1.5 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	15
2 Probanden und Methodik	18
2.1 Studienteilnehmer	18

2.1.1	Einschlusskriterien.....	18
2.1.2	Ausschlusskriterien.....	19
2.2	Klinische Untersuchungen.....	19
2.2.1	Arterieller Blutdruck	19
2.2.2	Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI)	19
2.2.3	Umfang von Taille und Hüfte, Waist-to-Hip-Ratio (WHR)	20
2.3	Laboruntersuchungen	21
2.3.1	Triglyzeride	21
2.3.2	HDL-Cholesterin	22
2.3.3	Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP).....	23
2.3.4	Nüchternglukose und Oraler Glukose-Toleranztest (oGTT)	24
2.3.5	Insulin und Insulin-Sensitivitäts-Index.....	25
2.3.6	Berechnete Werte: LDL-Cholesterin	27
2.4	Der Intima-Media-Komplex.....	27
2.4.1	Sonomorphologie der A. carotis communis	28
2.4.2	Sonographische Messung des Intima-Media-Komplexes	31
2.5	Körperfettverteilung	32
2.6	Statistische Analysemethoden	35
3	Ergebnisse	36
3.1	Klinisch erhobene Parameter des Studienkollektivs.....	36
3.1.1	Geschlechterverhältnis und Altersverteilung.....	37
3.1.2	Systolischer und diastolischer Blutdruck.....	37
3.1.3	Body-Mass-Index (BMI) und Körperfettanteil.....	38
3.2	Laborchemisch erhobene Parameter des Studienkollektivs.....	40
3.2.1	Blutfette	40
3.2.2	Hochsensitives C-reaktives Protein	42

3.2.3	Insulinsensitivitätsindex (ISI-OGTT)	43
3.3	Die Intima-Media-Dicke	44
3.4	Körperfett-Verteilung	45
3.4.1	Univariate Korrelationsanalysen der Fettkompartimente	46
3.4.2	Multivariate Korrelationsanalyse von Fettkompartimenten und Intima Media Dicke.....	48
3.4.3	Multivariate Korrelationsanalyse von Fettkompartimenten und Insulin-Sensitivitäts-Index.....	53
4	Diskussion.....	58
4.1	Periaortales Fett als kardiovaskulärer und metabolischer Risikofaktor	58
4.2	Peribrachiales Fett als kardiovaskulärer und metabolischer Risikofaktor	60
4.3	Fettkompartimente im Kontext mit weiterführender Literatur	63
4.4	Ausblick auf weiterführende Forschungsfelder.....	66
4.5	Einfluss der verschiedenen Fettkompartimente im kardiovaskulären Risikoassessment.....	67
4.6	Limitationen der Studie und Schlussfolgerung	69
5	Zusammenfassung.....	71
6	Literaturverzeichnis	73
	Abbildungsquellen	80
	Tabellenquellen	81
7	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	82
8	Veröffentlichung	83
	Danksagung	84

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Krankheitskosten nach Krankheitsklassen in Prozent	2
Abbildung 2: Prädilektionsstellen der Atherosklerose.....	4
Abbildung 3: Risikofaktoren für die Entstehung von Atherosklerose	8
Abbildung 4: Verknüpfung der Pathogenese von Diabetes und Atherosklerose	12
Abbildung 5: Sonographische Darstellung der A. carotis communis links mit dreifacher Messung der cIMD	29
Abbildung 6: Schema der Sonomorphologie der Gefäßwandschichten	30
Abbildung 7: T1-gewichtete Transversalebene zur Darstellung des periaortalen Fettgewebes.....	32
Abbildung 8: Bestimmung des periaortalen Fettgewebes	33
Abbildung 9: T1-gewichtete Transversalschnitt des Oberarms zur Darstellung des peribrachialen Fettgewebes.....	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des BMI-Wertes für Erwachsene nach der Deutschen Adipositas Gesellschaft (DAG)	20
Tabelle 2: Interpretation der Waist-to-Hip-Ratio gemäß der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP)	21
Tabelle 3: Referenzwert-Tabelle für Blutfette, UKT Tübingen, Stand 2009	23
Tabelle 4: Referenzbereich für CRP, UKT Tübingen, Stand 2009	24
Tabelle 5: Referenzwerte des oralen Glukose-Toleranztests (oGTT)	25
Tabelle 6: Referenzwerte für Insulin, UKT Tübingen, Stand 2009.....	26
Tabelle 7: Klinisch und laborchemisch erhobene Parameter des Probandenkollektivs	36
Tabelle 8: Altersverteilung Probandenkollektiv	37
Tabelle 9: Systolischer Blutdruck Probandenkollektiv	38
Tabelle 10: Diastolischer Blutdruck Probandenkollektiv	38
Tabelle 11: BMI-Verteilung Probandenkollektiv	39
Tabelle 12: BMI Probandenkollektiv	39
Tabelle 13: Körperfettanteil [%] Probandenkollektiv	40
Tabelle 14: Blutfette Probandenkollektiv	42
Tabelle 15: C-reaktives Protein Probandenkollektiv	43
Tabelle 16: Insulinsensitivitätsindex (ISI-OGTT) Probandenkollektiv	44
Tabelle 17: Intima-Media-Dicke Probandenkollektiv.....	45
Tabelle 18: Körperfettverteilung Probandenkollektiv	46
Tabelle 19: Univariate Korrelationsanalyse von Fettkompartimenten zu kardiovaskulären Risikofaktoren.....	47
Tabelle 20: Univariate Korrelationsanalyse der einzelnen Fettkompartimente zueinander.....	48
Tabelle 21: Multivariate schrittweise Korrelationsanalyse, Modell 1.1: Einfluss von PAF und PBF auf die cIMD.....	49
Tabelle 22: Multivariate schrittweise Korrelationsanalyse, Modell 1.2: Einfluss von Alter, PAF und PBF auf die cIMD	49
Tabelle 23: Multivariate schrittweise Korrelationsanalysen, Modelle 1.3-1.8: Einfluss der verschiedenen kardiovaskulären Covariablen auf die cIMD	52

Tabelle 24: Multivariate schrittweise Korrelationsanalyse, Modell 2.1: Einfluss von PBF und PAF auf den ISI-OGTT	54
Tabelle 25: Multivariate schrittweise Korrelationsanalyse, Modell 2.2: Einfluss von LF, PBF und PAF auf den ISI-OGTT	54
Tabelle 26: Multivariate Korrelationsanalyse, Modell 2.3-2.7: Einfluss der verschiedenen kardiovaskulären Covariablen auf den ISI-OGTT.....	57
Tabelle 27: Kardiovaskuläre Covariablen beispielhaft von PROCAM-, ESC- und Framingham-Score im Vergleich	68

Abkürzungsverzeichnis

¹ H –MRS	Protonen-Magnet-Resonanz-Spectroscopie
ACC	Arteria carotis communis
ADA	American Diabetes Association
BMI	Body Mass Index
EZ	Echozone(n)
FAI	Fett-Abschwächungs-Index
FPG	Nüchtern-Glukose-Wert (fasting plasma glucose)
FPI	Nüchtern-Insulin-Wert (fasting plasma insulin)
HDL-cholesterol	high density lipoprotein-Cholesterin
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
HsCRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
ICAM	intercellular adhesion molecule
IL	Interleukin
cIMD	Intima Media Dicke der A. carotis communis
ISI	Insulin-Sensitivitäts-Index
KG	Körpergewicht
LDL-cholesterol	Low density lipoprotein-Cholesterin
LF	Leberfettgewebe
LPS	Lipopolysaccharide
M-CSF	macrophage colony stimulating factor
MCP 1	Monocyte Chemoattractant Protein 1

MRA	Magnet-Resonanz-Angiographie
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NFκB	nuklearer Transkriptionsfaktor Kappa B
NO	Stickstoffmonoxid
oGTT	oraler Glukose Toleranztest
PAF	periaortales Fettgewebe
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBF	peribrachiales Fettgewebe
PDGF	Platelet derived Growth Factor
PVF	perivaskuläres Fettgewebe
SD	Standardabweichung
STEAM	single voxel stimulated echo acquisition mode
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF	Tumornekrosefaktor
TULIP	Tübinger Lifestyle Interventions-Programm
VF	Viszerales Fettgewebe
VCAM	vascular cell adhesion molecule
VLDL-cholesterol	very low density lipoprotein-Cholesterin
WHO	World Health Organization
WHR	Waist Hip Ratio

1 Einleitung

1.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen: Epidemiologie der Atherosklerose

Mit etwa 17,5 Mio. Todesfällen pro Jahr sind kardiovaskuläre Erkrankungen weltweit die führende Todesursache. Hierbei versterben die meisten Menschen an den Folgen einer arteriellen Verschlusskrankheit (AVK) – ursächlich führend sind hierbei die koronare Herzerkrankung und zerebrovaskuläre Ereignisse. Auch in Deutschland sind Herz-/ Kreislaufkrankungen mit 40,2% die häufigste Todesursache ⁽¹⁾. Die Inzidenz nimmt ebenfalls in den Schwellen- und Entwicklungsländern zu. Vor allem in den Schwellenländern zieht die massive Urbanisierung eine Anpassung an westliche Lifestyle-Faktoren nach sich, die als Risikofaktoren bekannt sind: ein übermäßiges, hochkalorisches Nahrungsangebot, der Konsum von Nikotin und Alkohol sowie Bewegungsmangel ⁽²⁾. Gemeinsam mit genetischen Faktoren und Umweltfaktoren – diese umfassen u. a. Stress durch Lärmbelastung oder Umweltgifte – führen die o.g. Lifestyle-Faktoren zu den sog. Wohlstandserkrankungen. Hierzu gehören nicht nur Herz- und Gefäßerkrankungen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas – zusammengefasst als „Metabolisches Syndrom“ – sondern auch allergische Erkrankungen, Tumorleiden bis hin zu psychischen Erkrankungen wie Depressionen und Angststörungen ⁽³⁾. Insgesamt liegt bei 2/3 der betroffenen AVK-Patienten ein noch asymptomatisches Krankheitsstadium vor. Sind im frühen Krankheitsstadium zunächst noch kostengünstige Maßnahmen wie etwa die Modifikation von Lifestyle-Faktoren möglich – etwa der Verzicht auf Nikotinkonsum, Gewichtsreduktion und Steigerung von Bewegung – müssen im weiteren Krankheitsverlauf therapeutische – häufig kostenintensive – Maßnahmen, eingeleitet werden. Diese reichen von medikamentöser Behandlung der Risikofaktoren – etwa einer suffizienten Blutdruck- oder Blutzuckereinstellung – bis hin zu invasiven Maßnahmen wie etwa einer arteriellen Rekonstruktion mittels endovaskulärer oder gefäßchirurgischer Maßnahmen. Hier entstehen nicht nur hohe ökonomische Kosten für das

Gesundheitssystem. Auch die individuellen Folgeschäden für die betroffenen Patienten sind mitunter gravierend und reichen von ungewünschter Arzneimittelwirkung im Rahmen der medikamentösen Therapie bis hin zu teils letalen Komplikationen bei interventionellen und operativen Herangehensweisen. 2015 wurden deutschlandweit insgesamt 338,2 Milliarden Euro Krankheitskosten verursacht. Hiervon entfallen 13,7 % allein auf die Prävention, Therapie und Rehabilitation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, was von allen gewerteten Krankheitskategorien mit 46,4 Milliarden Euro den größten Anteil ausmacht, vgl. Abb.1 (4).

Um betroffene Patienten frühzeitig zu identifizieren und im Sinne einer Primärprophylaxe zu therapieren, gewinnen Screeningmethoden zur Erkennung einer subklinischen Atherosklerose an Bedeutung. Die Ursachen für kardiovaskuläre Erkrankungen sind zwar vielfältig; unbestritten liegt aber in über 90% der Fälle pathophysiologisch eine Atherosklerose zu Grunde (5,6).

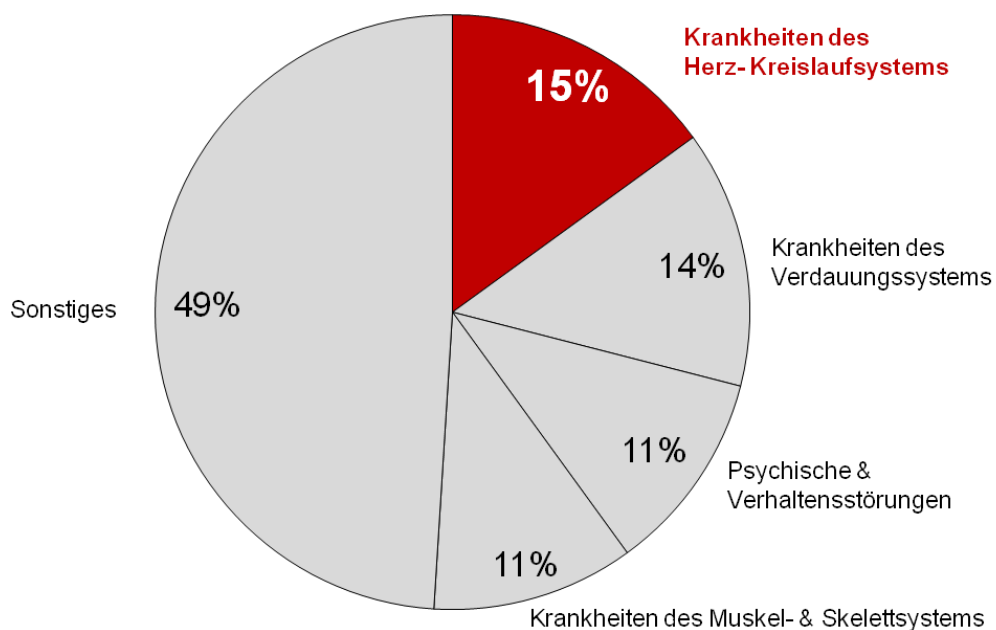


Abbildung 1: Krankheitskosten nach Krankheitsklassen in Prozent

1.2 Definition der Arteriosklerose/ Atherosklerose

„Atherosklerose“ und „Arteriosklerose“ werden im deutschen Sprachgebrauch häufig synonym verwendet. Fachlich wird aber differenziert: Arteriosklerose steht als Sammelbegriff für degenerative Veränderungen, die sich an der Arterienwand manifestieren und zu einer Verhärtung derselben führen. Ebenfalls unter diesen Begriff fällt die sog. Media- oder auch Mönckebergsklerose. Hier betreffen die Veränderungen die Mediaschicht von mittelkalibrigen Arterien in der Peripherie. Atherosklerose bezeichnet die häufigste Form der Arteriosklerose (7). Dabei handelt es sich um pathologische Veränderungen der Gefäßwand, welche die Media und die Intima arterieller Gefäße betreffen. Es kommt zu lokalen aber auch generalisierten Veränderungen durch Anhäufung von Lipiden, Kohlenhydraten, Blutbestandteilen sowie Calciumphosphatablagerungen. Diese Veränderungen können, wie aus Abb. 2 ersichtlich, an sämtlichen arteriellen Blutgefäßen auftreten und somit sämtliche Organe betreffen. Die Atherosklerose ist also eine Systemerkrankung (8). Im fortgeschrittenen Stadium der Atherosklerose kann es durch Gefäßverengungen oder lokal atherothrombotische Komplikationen zu Durchblutungsstörungen kommen.

Sind die Koronararterien atherosklerotisch verändert, entsteht eine sog. Koronare Herzerkrankung, die in einem Myokardinfarkt gipfeln kann. Sind die hirnversorgenden Gefäße betroffen, droht eine Transitorische Ischämische Attacke (TIA) bis hin zu einem Apoplex. Bei entsprechenden Veränderungen der peripheren arteriellen Gefäße – überwiegend der unteren Extremität, seltener auch der oberen Extremität liegt eine sog. periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) vor. Auch mesenteriale oder renale Gefäße können betroffen sein und so eine Mesenterialischämie oder eine Nierenarterienstenose verursachen.

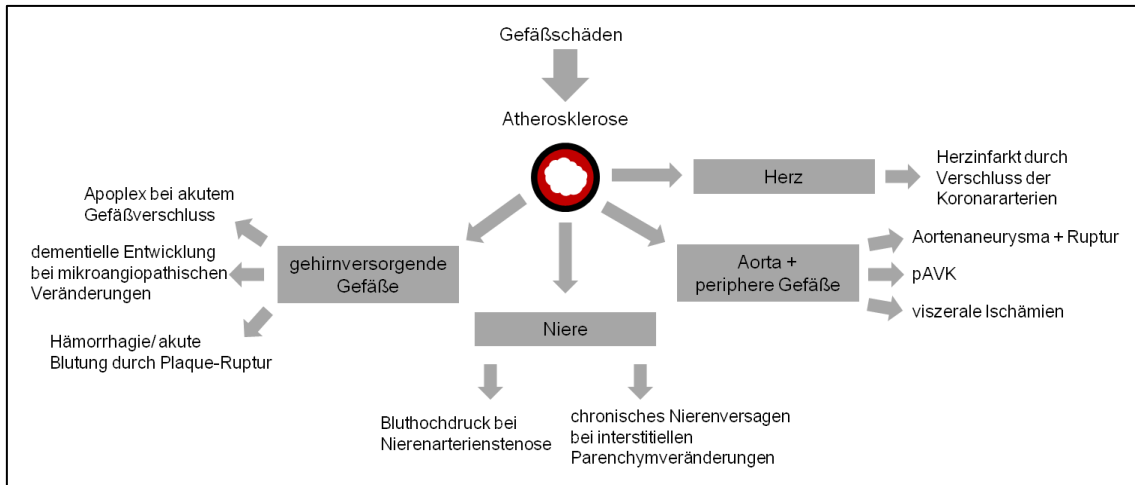


Abbildung 2: Prädispositionsstellen der Atherosklerose

1.3 Pathogenese und Risikofaktoren der Atherosklerose

Die Entstehung der Atherosklerose ist ein langsamer Prozess, der sich in mehrere Teilschritte untergliedern lässt. Dazu werden verschiedene Hypothesen vertreten. Die sog. „Response-to-Injury“-Hypothese nach Ross und Glomset besagt, dass eine Verletzung der inneren Arterienwand die Bildung der Atherosklerose initiiert ⁽⁹⁾. Die Art der Verletzung ist dabei zweitrangig: Das Endothel kann biochemisch durch Viren, bakterielle Toxine, erhöhtes Low density lipoprotein (LDL-) Cholesterin oder durch Einwirkung freier Radikale geschädigt werden. Auch biomechanische Ursachen wie ein arterieller Hypertonus oder Strömungsturbulenzen an Gefäßaufzweigungen kommen in Frage ⁽¹⁰⁾. An diesen Endothelschäden kommt es, so Ross und Glomset, zur Ablagerung von Thrombozyten. Diese produzieren den sog. Platelet derived Growth Factor (PDGF), was zur Proliferation der darunterliegenden myointimalen Zellen führt. Dadurch kommt es zur vermehrten Produktion von Kollagen und Proteoglykanen und gleichzeitig zur erleichterten Einlagerung von LDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin-beladenen Makrophagen in die Gefäßwand⁽¹¹⁾.

Die „Lipoprotein-induced-atherosclerosis“-Hypothese nach Brown und Goldstein geht davon aus, dass die Response-to-Injury-Hypothese lediglich einen

Teilschritt bei der Atherogenese darstellt. Als Hauptursache gilt hier die Hypercholesterinämie mit Aufnahme von acetyliertem LDL-Cholesterin und Beta-VLDL-Cholesterin durch Makrophagen sowie inflammatorische Prozesse (12).

1.3.1 Funktion der Endothelzellen und endotheliale Dysfunktion

Die Endothelzellen steuern verschiedene vaskuläre Funktionsbereiche über ein komplexes System verschiedener hormoneller, autonomer und hämodynamischer Einflüsse. Zu diesen Funktionsbereichen gehören physiologische Prozesse wie die Vasokonstriktion und Vasodilatation, die Regulation der Gefäßpermeabilität, die Thrombozytenaggregationshemmung sowie pro- und anti-inflammatorische Faktoren. Gesteuert werden diese Funktionen über endogene Mediatoren wie beispielsweise Prostaglandine, Endothelin, Angiotensin II und Stickstoffmonoxid (NO) (13). Gerade Stickstoffmonoxid spielt eine wichtige Rolle bei der Reduktion von Gefäßschäden. Es hemmt physiologisch die Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen, was die Leukozytenextravasation inhibiert. Ferner hemmt NO die Proliferation intimaler glatter Muskelzellen und wirkt der Thrombozytenaggregation entgegen (14). Einige Risikofaktoren der Atherosklerose führen, beispielsweise durch oxidativen Stress, zu einem endothelialen Mangel an Stickstoffmonoxid (15). Durch diesen Mangel an NO kann es zur sog. Endothelialen Dysfunktion kommen (16;17), die unter anderem die Endothelpermeabilität erhöht und die Einwanderung von LDL-Cholesterin in den subendothelialen Raum ermöglicht.

1.3.2 Leukozytenadhäsion und -infiltration

Die Anheftung von Leukozyten-, (Monozyten und T-Zellen) am Endothel steht am Anfang der Leukozytenemigration, also der Auswanderung aus dem Gefäß in die Gefäßwand. Pathologische Umstände, wie beispielsweise inflammatorische Prozesse oder die endotheliale Dysfunktion führen zu einer

Endothelaktivierung, wodurch vermehrt Adhäsionsmoleküle ausgeschüttet werden. Der nukleare Transkriptionsfaktor Kappa B (NFκB) wird in einem inflammatorischen Milieu verstärkt exprimiert und reguliert die Transkription der endothelialen Adhäsionsmoleküle (18). Zu diesen Adhäsionsmolekülen gehören P- und E-Selektine. Sie stellen den ersten Kontakt von Leukozyten und Endothel her und führen zum sog. „Rolling“. Dabei „rollen“ die Leukozyten an der inneren Gefäßwand entlang (19;20). Schließlich sorgen Adhäsionsmoleküle der Immunglobulinfamilie dafür, dass die Leukozyten fest an das Endothel binden können. Hierzu zählen das intercellular adhesion molecule (ICAM) und das vascular cell adhesion molecule (VCAM) (21). Das Chemokin MCP 1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) gehört zu den chemotaktischen Faktoren und wird von unterschiedlichen Zellen in allen Stadien der Atherosklerose gebildet. Dazu gehören u.a. Endothelzellen, glatte Muskelzellen und Makrophagen (22). Proinflammatorische Zytokine wie das Interleukin 8 (IL 8), Tumornekrosefaktor (TNF) oder Thrombozyten bewirken eine verstärkte Bildung von MCP 1, während antiinflammatorische Faktoren die Bildung hemmen (23). MCP 1 ermöglicht den Leukozyten die Einwanderung in die Intima und begünstigt die Rekrutierung von T-Zellen und Monozyten in den atherosklerotischen Läsionen (24).

1.3.3 Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen

Im entzündlichen Milieu der Intima erfolgt dann die Differenzierung der Monozyten zu Makrophagen. Erhöhte Spiegel von Lipopolysacchariden (LPS), Interleukin-1 alpha (IL-1 alpha) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) bewirken eine vermehrte Produktion von M-CSF (macrophage colony stimulating factor) mRNA. Dieses Zytokin bewirkt eine gesteigerte Expression von Scavenger-Rezeptoren, also ox-LDL-Cholesterin-Rezeptoren, die der Zelle die Phagozytose von LDL-Cholesterin erlauben (25;26).

1.3.4 Oxidative Modifikation von LDL-Cholesterin, Schaumzellbildung und chronische Inflammation

LDL-Cholesterin in seiner ursprünglichen Form hat kein atherosklerotisches Potential. Bei hohen Plasmaspiegeln tritt allerdings vermehrt LDL-Cholesterin in den subendothelialen Raum über. Hier werden die LDL-Cholesterin-Partikel durch freie Radikale in ihre oxidierte Form, sog. ox-LDL-Cholesterin überführt. Dieses oxidierte LDL-Cholesterin wird von Makrophagen aufgenommen, wodurch diese in Schaumzellen überführt werden ⁽²⁷⁾. Schaumzellen wirken proinflammatorisch und bilden ein entzündliches Milieu. Hierdurch wird der Umbau der Arterienwand begünstigt: in der Intima und Media der Arterienwand entsteht eine Kappe aus Bindegewebe, deren innerer Kern aus Schaumzellen besteht, die zuvor als Makrophagen oxidiertes LDL-Cholesterin phagozytiert haben. Dieser Lipidkern wird auch als atherosklerotisches Plaque bezeichnet. Zum einen wird hierdurch der Gefäßdurchmesser verringert; zum anderen führen aufgebrochene Plaques zu prokoagulativen Reaktionen, wodurch es zu einer weiteren Gefäßverengung kommt ⁽²⁸⁾. Auch kann eine Plaqueruptur lokal oder durch eine Embolie zu einem klinischen Ereignis führen.

1.4 Risikofaktoren der Atherosklerose

Die Atherosklerose ist eine systemische Erkrankung, für deren Entstehung nach derzeitigem Kenntnisstand sog. klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren kausal sind. Viele dieser Risikofaktoren wurden im Rahmen der Framingham-Studie identifiziert ⁽²⁹⁾. Zwischenzeitig sind weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt, die unter anderem einen Einfluss auf Menschen mit einer subklinischen Atherosklerose haben; hier muss etwa die Körperfettverteilung als eigenständiger Risikofaktor in Betracht gezogen werden ⁽³⁰⁾. Folgende Auflistung in Abb. 3 – sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, da viele Risikofaktoren aufgrund des rasch fortschreitenden Informationsgewinns in ihrer Bedeutung zu- oder auch abnehmen können – zeigt bedeutsame Risikofaktoren für das Entstehen einer Atherosklerose:

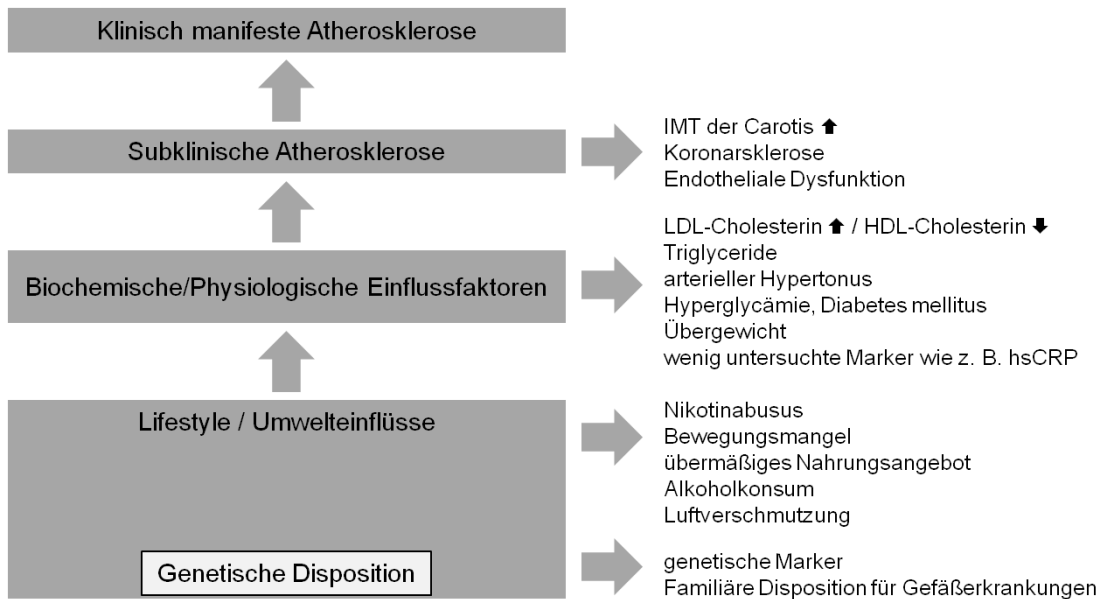


Abbildung 3: Risikofaktoren für die Entstehung von Atherosklerose

1.4.1 Alter, Geschlechtszugehörigkeit und familiäre Disposition

Das Alter gilt als ein eigenständiger und naturgemäß nicht beeinflussbarer kardiovaskulärer Risikofaktor. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für die Atherosklerose-Entstehung. Ebenfalls ein nicht beeinflussbarer Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen ist das männliche Geschlecht. Ursächlich scheint hier die erhöhte Prävalenz von risikoreichen Lifestyle-Faktoren wie etwa Nikotinabusus oder einer vermehrt fett- und cholesterinhaltigen Ernährung zu sein ^(31;32). Zudem scheinen Frauen bis zur Menopause durch einen erhöhten Östrogenspiegel besser vor kardiovaskulären Ereignissen geschützt zu sein. Kommt es im Rahmen der Postmenopause zu einem natürlichen Absinken des Östrogenspiegels, nähert sich das kardiovaskuläre Risikoprofil der Frauen dem der Männer an ⁽³³⁾. Weiter erhöht das gehäufte Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades das eigene Risiko für ebendiese Erkrankungen ⁽³⁴⁾. Die familiäre Disposition muss daher ebenfalls als eigenständiger Einflussfaktor gewertet werden, insbesondere wenn sich ein entsprechendes Krankheitsbild bereits in jungem Alter manifestiert.

1.4.2 Nikotinabusus und körperlich-sportliche Inaktivität

Nikotinabusus und sportliche Inaktivität zählen zu den beeinflussbaren Lifestyle-Faktoren, die die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen begünstigen. So wurde die Auswirkung von körperlichem Training als primäre und sekundäre Prävention in Bezug auf bestehende oder drohende kardiovaskuläre Erkrankungen bereits in großen Kohortenstudien untersucht ^(35;36). Die protektive Auswirkung auf das Gefäßsystem und die genauen Mechanismen hierzu sind noch nicht umfassend geklärt. Eine zusätzliche Erklärung bietet jedoch der positive Einfluss körperlicher Aktivität auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, etwa Übergewicht oder arteriellen Hypertonus ⁽³⁷⁾.

Auch der Nikotinkonsum ist ein vielfach untersuchter kardiovaskulärer Risikofaktor. Hier sind zahlreiche groß angelegte Studien – unter ihnen die Fall-Kontroll-Interheart-Studie, in die 15152 Fälle mit 14820 Follow-ups einfließen – anzuführen ⁽³⁸⁾. Nikotinkonsum ist demnach ein unabhängiger Risikofaktor, der mindestens zu einer Risikoerhöhung um den Faktor 2,87 der Inzidenz für das Auftreten einer koronaren Herz-Kreislaufkrankung führt. Anders herum nähert sich das kardiovaskuläre Risiko dem von Nichtrauchern an, wenn eine mehrjährige Rauchkarenz eingehalten wird. Je nach Quelle darf man davon ausgehen, dass sich das Risiko nach einem Jahr Nikotinabstinenz halbiert. Nach etwa 4 Jahren entspricht das Risiko dem eines Nichtrauchers ⁽³⁹⁾. Die pathophysiologischen Effekte von Nikotin auf das Gefäßsystem sind vielseitig. Als erstes ist hier der direkte Einfluss auf die Gefäßwand (z.B. auch der A. carotis; cIMD) durch eine direkte Schädigung des Gefäßendothels zu nennen. Neben der Endotheldysfunktion kommt es zu Gerinnungsstörungen mit einer erhöhten Thrombogenität sowie zu inflammatorischen Reaktionen mit oxidativen Schädigungsprozessen ⁽⁴⁰⁾. In der Folge ist auch der Lipid-Stoffwechsel betroffen: Es kommt zu einer relativen Abnahme des bislang als gefäßprotektiv bewerteten HDL-Cholesterins ^(38;41;42).

1.4.3 Hochsensitives C-reaktives Protein als Marker der subklinischen Inflammation

Die Atherosklerose wird zunehmend auch als entzündliche Erkrankung verstanden, und die Inflammation kann mit Hilfe ausgesprochen sensitiver Messverfahren – etwa mit einem ELISA oder einem Latex-Immuno-Assay – nachgewiesen werden. Ein typischer Marker ist beispielsweise das hochsensitive C-reaktive Protein (hsCRP) ^(43;44). Das hsCRP gehört zu den sog. Akute-Phase-Proteinen, die im Rahmen inflammatorischer Geschehen sezerniert werden. Es handelt sich hierbei um einen unspezifischen Entzündungsparameter, der IL-6-vermittelt primär hepatisch synthetisiert wird ⁽⁴³⁾. Erhöhte hsCRP-Werte sind hingegen nicht atherosklerosespezifisch und können z. B. auch bei bakteriellen Infektionen oder aseptischen Entzündungen, wie Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis, vorkommen. Auch schwere körperliche Arbeit oder übermäßiger Stress können eine moderate hsCRP-Erhöhung verursachen ⁽⁴⁵⁾.

Die pathophysiologische Bedeutung des hsCRP bei kardiovaskulären Erkrankungen ist noch nicht abschließend geklärt. HsCRP kann beispielsweise in atherosklerotischen Läsionen nachgewiesen werden ⁽⁴⁶⁾. Funktionell wird ihm eine Bedeutung in Bezug auf Progression oder Instabilität von atherosklerotischen Plaques beigemessen ⁽⁴⁷⁾.

1.4.4 Hyperlipidämie

Ebenso laborchemisch nachweisbar sind die sog. Blutfette. Hierzu zählen Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride und Lipoprotein a (Lpa), das strukturell dem LDL-Cholesterin sehr ähnlich ist. Cholesterin wird auf Grund seiner hydrophoben Eigenschaft im Blut in Verbindung mit Proteinen als sog. „Lipoprotein“ transportiert. Der größte Anteil liegt hier mit etwa 70% als LDL-Cholesterin (Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin) mit geringer Dichte vor. Das HDL-Cholesterin (High-Density-Lipoprotein-Cholesterin) nimmt nur einen geringen Anteil von etwa 25% ein.

Eine Hyperlipidämie liegt dann vor, wenn eine Erhöhung der Lipoproteine im Serum nachgewiesen werden kann. Meist wird hierfür das Gesamt-Cholesterin, welches sich aus LDL-, VLDL- und HDL-Cholesterin zusammensetzt, herangezogen. Eine Erhöhung des LDL-Cholesterins wirkt durch eine Hemmung der Zellmediatoren zytotoxisch auf das Gefäßendothel. Plaques entstehen, wenn die oxidierte Form des LDL-Cholesterins durch Makrophagen in die glatten Muskelzellen der Gefäßwand aufgenommen und gespeichert wird (48;49). Eine Dyslipoproteinämie liegt auch bei erniedrigten Werten des HDL-Cholesterins vor, welches generell als atheroprotektiv eingeschätzt wird (50). In Endpunktstudien hat sich jedoch herausgestellt, dass für Patienten mit bereits klinisch manifester Gefäßerkrankung kein erhöhtes vaskuläres Risiko besteht, wenn eine LDL-Cholesterinsenkende Therapie zusätzlich den HDL-Cholesterinspiegel senkt (51).

1.4.5 Arterieller Hypertonus

Als manifester arterieller Hypertonus werden Blutdruckwerte bezeichnet, die bei der Praxismessung nach Riva-Rocci systolisch höher als 140 mmHg und diastolisch über 90 mmHg liegen. Der Blutdruck ist direkt linear mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert. Dabei ist auch ein isolierter systolischer Hypertonus ein starker Vorhersagewert für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (52). In klinischen Versuchen konnte gezeigt werden, dass eine suffiziente Blutdruckeinstellung die Inzidenz solcher Ereignisse drastisch reduziert. So konnte beispielsweise die Inzidenz für Schlaganfälle um 35 – 40%, für Herzinfarkte um etwa 20 – 25% sowie das Auftreten einer Herzinsuffizienz um über 50 % reduziert werden (37).

1.4.6 Diabetes mellitus Typ 2

Nicht nur ein manifester Diabetes mellitus gilt als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor. Schon eine gestörte Nüchtern glukose oder eine gestörte Glukosetoleranz stellen bereits einen kardiovaskulären Risikofaktor für

atherosklerotische Veränderungen dar. Im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ist mit einem – je nach Quelle – bis zu 2-5-fach erhöhtem Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse zu rechnen ^(53;54). So steigt das Risiko für mikro- und makroangiopathische Erkrankungen, je ausgeprägter die hyperglykämische Stoffwechsellage ist ⁽⁵⁵⁾; einen Überblick hierüber bietet Abb. 4. Mikroangiopathische Komplikationen umfassen etwa die diabetische Retinopathie, Nephropathie oder Neuropathie. Zu den makroangiopathischen Komplikationen gehören die Koronare Herzerkrankung, cerebrovaskuläre Insuffizienz sowie die periphere arterielle Verschlusskrankheit. Liegt ein Diabetes mellitus Typ 2 vor, ist die Coinzidenz weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren im Sinne eines metabolischen Syndroms deutlich erhöht. ^(56;57).

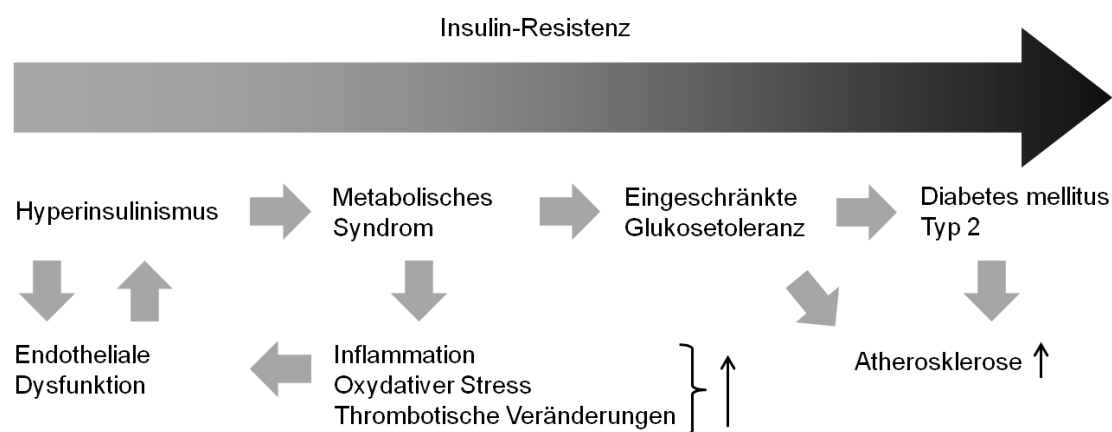


Abbildung 4: Verknüpfung der Pathogenese von Diabetes und Atherosklerose

1.4.7 Metabolisches Syndrom

Als metabolisches Syndrom wird das Zusammenspiel folgender kardiovaskulärer Risikofaktoren bezeichnet: arterieller Hypertonus, viszerale Adipositas, Hypertriglyzeridämie, erniedrigtes HDL-Cholesterin sowie eine gestörte Glukosetoleranz bzw. ein manifester Diabetes mellitus. Im Rahmen dieser Konstellation entstehen überdurchschnittlich häufig kardiovaskuläre Erkrankungen ⁽⁵⁸⁾.

Eine einheitliche Definition für das metabolische Syndrom gibt es nicht; gängig ist jedoch die Einteilung nach den Kriterien der Internationalen Diabetes Federation (IDF): Die notwendige Bedingung für Europäer stellt hier das Kriterium der viszeralen Adipositas mit einem Bauchumfang ≥ 94 cm bei Männern und ≥ 80 cm bei Frauen dar. Von den restlichen drei Risikofaktoren müssen mindestens zwei zutreffen ⁽⁵⁹⁾:

- ein arterieller Hypertonus mit systolischen Werten ≥ 130 mmHg und diastolischen Werten ≥ 85 mmHg
- eine gestörte Glukosetoleranz mit Nüchtern-Glukose-Werten ≥ 100 mg/dl oder einem bereits manifesten Diabetes mellitus Typ 2
- eine Dyslipoproteinämie mit erhöhten Triglyzeriden (≥ 150 mg/dl) oder vermindertem HDL-Cholesterin (≤ 40 mg/dl bei Männern und ≤ 50 mg/dl bei Frauen).

1.4.8 Adipositas

Adipositas stellt eine zunehmende Belastung für das Gesundheitssystem der westlichen Industrienationen aufgrund der assoziierten Folgeerkrankungen dar. Aber auch in Entwicklungsländern steigt – mit Zunahme von westlichen Lebens- und Lifestyleformen - die Prävalenz von Adipositas. Weltweit sind mehr als 1,1 Milliarden Menschen übergewichtig oder adipös. Mehr als 10% davon sind bereits im Kindesalter betroffen ⁽⁶⁰⁾. Die Inzidenz ist dabei steigend: Im 5-Jahreszeitraum von 2004 bis 2009 stieg die Zahl der vollstationär zu behandelnden Adipositas-Fälle um 12% ⁽⁶¹⁾. Dabei liegt in Deutschland die Adipositas-Prävalenz bei Männern mit 24,7% etwas höher als die von Frauen mit 23,3% ⁽⁶²⁾. Adipositas bezeichnet eine Zunahme von Körperfett, die über das Normalmaß hinausgeht und gesundheitsschädliche Folgen mit sich führt, so die Definition der Deutschen Adipositas Gesellschaft. Ob Adipositas vorliegt, wird mit Hilfe des Body Mass Index (BMI) ermittelt:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße [m}^2\text{]}}$$

Bei Normalgewichtigen liegt der BMI zwischen 18,5 – 24,9 kg/m². Bei einem BMI zwischen 25 – 29,9 kg/m² liegt Übergewicht, häufig auch als Präadipositas bezeichnet vor. Ab einem BMI \geq 30 spricht man von Adipositas, wobei noch einmal in die Grade I bis III unterteilt wird (⁶³):

30,0 – 34,9 \triangleq Adipositas °I

35,0 – 39,9 \triangleq Adipositas °II

\geq 40,0 \triangleq Adipositas °III

Hauptursächlich für die Entstehung von Adipositas ist zunächst ein Missverhältnis von Energiezufuhr bezogen auf den tatsächlichen Energieverbrauch. Langfristig kommt es hier zu einer positiven Bilanz des Energieumsatzes: ein Individuum nimmt dauerhaft mehr Kalorien auf als es für den täglichen Energiebedarf benötigt. Dies lässt sich zum einen durch veränderte Umwelt- und Lifestyle-Einflüsse erklären. Des Weiteren können genetische Faktoren in der Fetthomöostase eine Rolle spielen (⁶⁴). Wenn für Adipositas ursächlich auch seltener, kann es durch Chromosomenaberrationen oder Mutationen einzelner Gene zu syndromaler Adipositas kommen. So weisen bspw. vom Prader-Willi-Syndrom betroffene Individuen eine ausgeprägte stammbetonte Fettvermehrung auf. Genmutationen im Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R), im FTO-Gen, GNB3-825T-Gen oder im ob-Gen gehen ebenfalls mit deutlich erhöhtem Risiko für Adipositas einher. Das ob-Gen ist für die Kodierung des Hormons Leptin zuständig, welches durch Interaktion im Hypothalamus für ein Sättigungsgefühl sorgt. Da bei adipösen Patienten der Leptin-Spiegel erhöht ist, darf hier von einer Leptinresistenz ausgegangen werden (⁶⁵). Auch endokrinologische Erkrankungen wie Hypothyreose, Morbus Cushing oder Insulin-produzierende Tumore verursachen Adipositas (⁶⁶).

Insgesamt erhöht Adipositas das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Aber auch das Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren per se wird durch Adipositas beeinflusst: so weisen adipöse Personen häufig zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren wie einen arteriellen Hypertonus, einen Diabetes mellitus oder Dyslipoproteinämien auf (⁶⁷).

Neben der absoluten Fettmasse spielt auch die Fettverteilung eine erhebliche Rolle bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen. Vor allem das viszerale Fett (VF) wurde hinsichtlich seines kardiovaskulären Risikoprofils bereits ausführlich analysiert und wird zunehmend als kardiovaskulärer Risikofaktor verstanden, der mit anderen Risikofaktoren interagiert. Durch seine anatomische Lage können freigesetzte Hormone und Metabolite auf direktem Weg ins Pfortadersystem gelangen und unmittelbar auf die Leber einwirken ⁽⁶⁸⁾. Adipozyten sorgen mit ihrer endokrinen Aktivität – hier werden Stoffe wie TNF- α , IL-1, IL-6 oder CRP sezerniert – für ein chronisch inflammatorisches Entzündungsmilieu, und begünstigen so die Entstehung einer Atherosklerose. Weiter besitzen die Fettzellen des viszeralen Fettgewebes eine niedrige Insulinsensitivität. Ursächlich hierfür können erhöhte Spiegel von Entzündungsmediatoren wie TNF α oder IL-6 sein, die eine Insulinresistenz begünstigen. Zudem können erniedrigte Spiegel von Adiponektin gemessen werden, einem Hormon, das von Adipozyten gebildet wird und insulinsensitivierend, anti-inflammatorisch und anti-atherogen wirkt ⁽⁵⁶⁾. Durch die hohe Empfindlichkeit des VF gegenüber Katecholaminen kommt es zudem zu einer gesteigerten Lipolyse. Der Anteil an nicht-veresterten Fettsäuren und ihre hemmende Eigenschaft auf die Insulinwirkung an Leber- und Muskelzellen nehmen zu. Folglich kommt es zu einer verstärkten Glykogenolyse und Glukoneogenese in der Leber, wodurch wiederum der Blutzuckerspiegel ansteigt ⁽⁶⁹⁾.

1.5 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Übergewicht und Adipositas sind also in zahlreichen klinischen Studien bereits hinreichend als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, aber auch als Risikofaktoren für das metabolische Syndrom identifiziert. Hierbei scheint jedoch nicht die absolute Körperfettmasse, die sich beispielsweise anhand des BMI bemessen lässt, allein ausschlaggebend zu sein. Eine pathophysiologische Bedeutung wird v. a. der individuellen Körperfettverteilung beigemessen, wobei hier bisher das intraabdominelle/ viszerale Fettgewebe im Fokus steht ⁽⁷⁰⁾.

Um das „Syndrom Adipositas“ in seiner Bedeutung als vaskulären und metabolischen Risikofaktor genauer zu verstehen, scheint eine genaue Betrachtung verschiedener Fettkompartimente sinnvoll.

Das sog. viszerale Fett (VF) liegt intraabdominell und umgibt v.a. die Organe des Verdauungstraktes. Seine Bedeutung als kardiovaskulärer Risikofaktor wurde bereits umfassend untersucht und gilt als erheblich ⁽⁶⁸⁾. Durch eine hohe Hormonaktivität gilt das VF selbst als endokrines Organ mit beträchtlichem Einfluss auf die Pathogenese von kardiovaskulären Veränderungen ⁽⁵⁶⁾, vgl. Kapitel 1.4.8).

Auch ein erhöhter Leberfettgehalt gilt bereits als etablierter Risikofaktor sowohl für atherosklerotische als auch metabolische Veränderungen ⁽⁷¹⁾. So beschreiben Holland et al., wie vermehrtes Leberfettgewebe (LF) über Triglyzerid-Einlagerungen in die Hepatozyten zu einer gestörten Insulinwirkung führt, was schließlich in einer gesteigerten Insulinresistenz endet ⁽⁷²⁾.

Zum perivaskulären Fettgewebe (PVF) zählen Fettdepots, die entlang von arteriellen und venösen Gefäßen lokalisiert sind. So umgibt etwa das Fettgewebe entlang der Nieren-Hili die A. und V. renalis sowie das begeitende Lymphgewebe und den proximalen Abschnitt des Harnleitersystems. R. Wagner et al. ⁽⁷³⁾ zeigten, dass das perivaskuläre Fett der Nieren als unabhängiger Risikofaktor für das Vorliegen einer Mikroalbuminurie zu verstehen ist. Diese wiederum gilt als gesicherter Marker für die diagnostische Sicherung einer frühen diabetischen Nephropathie im Rahmen einer diabetischen Grunderkrankung.

Das sog. peribrachiale Fettgewebe (PBF) ist entlang der A. brachialis lokalisiert. Auch das PBF wurde schon hinreichend analysiert: Rittig et al. untersuchten dieses Fettdepot hinsichtlich seines kardiovaskulären Risikoprofils ⁽⁷⁴⁾. Hierbei stand der Einfluss des Fettgewebes entlang der A. brachialis auf die NO-Bioverfügbarkeit, welche in der Pathogenese von atherosklerotischen Veränderungen eine wichtige Rolle spielt, im Mittelpunkt. Dass das umgebende Fettgewebe auf die A. brachialis durch Beeinflussung der endothelialen

Funktion einen Einfluss hat, konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Weiterer Untersuchungsgegenstand war der Einfluss des PBF auf die Insulinsensitivität. Hier besteht eine streng negative Korrelation, was darauf schließen lässt, dass dieses Fettdepot als eigenständiger Risikofaktor bei der Entstehung einer diabetischen Erkrankung zu sehen ist.

Noch nicht hinreichend analysiert erscheint allerdings die Bedeutung des zentralen perivaskulären Fettes, also des sog. periaortalen Fetts (PAF). Die vorliegende Arbeit untersucht daher zum einen das Potential des PAF als selbstständigen kardiovaskulären Risikofaktor. Weiter möchte sie seinen Bezug auf traditionelle Risikofaktoren sowie auf die cIMT, einen validierten unabhängigen Prädiktionsfaktor für das Vorliegen einer subklinischen Atherosklerose, überprüfen.

Zudem soll der Frage nachgegangen werden, inwieweit das PAF die Insulinresistenz beeinflusst und somit ebenfalls als Risikofaktor für das metabolische Syndrom berücksichtigt werden muss. Bereits Wagner et al. schreiben dem PVF eine wichtige Rolle als „Bindeglied“ zwischen Fettleibigkeit und Insulinresistenz zu (⁷³). Als pathophysiologische Ursache nennen sie hierfür das wechselseitige Aufeinanderwirken parakriner Signalstoffe mit Immunzellen, glatten Muskelzellen oder Gefäßendothelzellen (⁷⁵). In der vorliegenden Arbeit wurde der Insulin-Sensitivitäts-Index als Marker für die Insulinresistenz verwendet, die mit einer gestörten Glukosetoleranz oder einem Diabetes mellitus im Rahmen eines metabolischen Syndroms assoziiert ist.

2 Probanden und Methodik

2.1 Studienteilnehmer

Dieser Arbeit liegen Daten zu Grunde, die im Rahmen des Tübinger Lebensstil Interventions-Programms (TULIP) erhoben wurden, einer über mehrere Jahre angelegten Studie. Ziel des Programms war der weitere Erkenntnisgewinn hinsichtlich der Pathophysiologie von Diabetes mellitus Typ 2 sowie von kardiovaskulären Folge- und Begleiterkrankungen. Ein weiteres Ziel der Studie war die Entwicklung von Langzeitprädiktoren, aus denen man ablesen kann, wer trotz Lebensstiländerung Diabetes bekommt, wer nicht und warum nicht. Die Probanden mussten mindestens einem der definierten (s.u., Kapitel 2.1.1) Einschlusskriterien entsprechen, durften keines der definierten (s.u., Kapitel 2.1.2) Ausschlusskriterien aufweisen und haben nach umfassender Aufklärung eine Einverständniserklärung unterzeichnet ⁽⁷⁶⁾. Da es sich um eine klinische Studie handelte, bei der Probanden zu Forschungszwecken untersucht wurden, wurde die Zustimmung der Tübinger Ethikkommission eingeholt.

2.1.1 Einschlusskriterien

Teilnahmekriterien waren:

- Verwandte ersten Grades mit Diabetes mellitus Typ 2
- Bei Frauen anamnestisch das Auftreten eines Gestationsdiabetes
- Eingeschränkte Glukosetoleranz (Blutzuckerwerte von 140 bis 200 mg/dl 120 Minuten nach Glucosebelastung durch einen oralen Glukose-Toleranztest, s.u.)
- Übergewicht (BMI >27 kg/m²)

Jeder Proband musste mindestens eines dieser Kriterien erfüllen.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen von der Studienteilnahme waren Probanden mit bekanntem Diabetes mellitus Typ 2 oder anderen bereits manifesten kardiovaskulären Erkrankungen. Probanden mit einer akuten Erkrankung, bestehender Schwangerschaft sowie mit sonstiger Kontraindikation hinsichtlich der vorgesehenen Untersuchungen (beispielsweise Metallimplantate als Kontraindikation bei geplanter Magnet-Resonanz-Tomographie) konnten ebenfalls nicht teilnehmen. Auch eine bekannte spezifische Erkrankung der Leber sowie überdurchschnittlicher Alkoholkonsum waren Ausschlusskriterien.

2.2 Klinische Untersuchungen

2.2.1 Arterieller Blutdruck

Die Messung des arteriellen Blutdrucks erfolgte indirekt nach Riva-Rocci beim ruhenden Patienten. Hierzu wurde die Blutdruckmanschette am Oberarm in Herzhöhe angelegt; die Korotkoff-Geräusche wurden auskultiert. Gemessen wurde sowohl am rechten als auch am linken Arm; das Ergebnis wurde in [mmHg] angegeben.

2.2.2 Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI)

Die Körpergröße wurde mit Hilfe eines flexiblen Maßbandes beim stehenden Patienten in [m] gemessen. Das Körpergewicht des Patienten in Unterkleidung wurde mit einer handelsüblichen Personenwaage in [kg] ermittelt. Aus Körpergewicht und Körpergröße lässt sich aus untenstehender Formel der BMI errechnen und entsprechend Tabelle 1 interpretieren.

$$\text{BMI} \left[\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right] = \frac{\text{Körpergewicht} [\text{kg}]}{\text{Körpergröße}^2 [\text{m}^2]}$$

Kategorie	BMI [kg/m ²]	Risiko für Begleiterkrankungen des Übergewichts
Untergewicht	< 18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5 – 24,9	durchschnittlich
Übergewicht	> 25,0	
Präadipositas	25,0 – 29,9	gering erhöht
Adipositas °I	30,0 – 34,9	erhöht
Adipositas °II	35,0 – 39,9	hoch
Adipositas °III	> 40,0	sehr hoch

Tabelle 1: Einteilung des BMI-Wertes für Erwachsene nach der Deutschen Adipositas Gesellschaft (DAG). [BMI = Body Mass Index]

2.2.3 Umfang von Taille und Hüfte, Waist-to-Hip-Ratio (WHR)

Schließlich wurden sowohl Taillen- als auch Hüftumfang mit einem flexiblen Maßband in [cm] bei entkleidetem Oberkörper im Stehen ermittelt. Der Taillenumfang wurde zwischen Unterrand der untersten Rippe und Beckenkamm in Atemmittellage gemessen, also in etwa auf Bauchnabelhöhe. Der Hüftumfang wurde auf Höhe des Trochanter major gemessen. Hieraus lässt sich nach folgender Formel die sog. Waist-to-Hip-Ratio errechnen, ein weiterer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (⁷⁷).

$$WHR = \frac{\text{Taillenumfang [cm]}}{\text{Hüftumfang [cm]}}$$

Die Waist-to-Hip-Ratio ist v. a. als Indikator für das abdominelle Fettgewebe zu sehen. Die jeweiligen Werte werden dabei wie folgt interpretiert (Tab. 2):

	Frauen	Männer
Normalgewicht	< 0,8	< 0,9
Übergewicht	0,8 – 0,84	0,9 – 0,99
Adipositas	> 0,85	> 1,0

Tabelle 2: Interpretation der Waist-to-Hip-Ratio gemäß der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP)

2.3 Laboruntersuchungen

Für die im Folgenden beschriebenen Laboruntersuchungen wurde jeweils Blut aus der Vena mediana cubiti entnommen. Zur Bestimmung von Nüchternblutwerten waren die Probanden im Vorfeld dazu angehalten, eine zwölfstündige Nahrungs- und Nikotinkarenz einzuhalten sowie schon vorher auf gesteigerte Alkoholfuhr zu verzichten. Die Blutentnahme wurde einheitlich zwischen 7.30 und 9.30 Uhr durchgeführt, um zirkadiane Hormonschwankungen zu vermeiden.

2.3.1 Triglyzeride

Der Triglyzerid-Gehalt im Serum der Studienteilnehmer wurde laborchemisch als vollenzymatischer Farbttest im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen mit dem ADVIA 1650 Chemistry System von BAYER Health Care bestimmt. In diesem System spalten zunächst spezielle Lipoproteinlipasen die Triglyzeride enzymatisch in Glycerin und freie Fettsäuren auf. Das hierdurch freigesetzte Glycerin wird mit Hilfe der Glycerokinase in Glycerin-3-Phosphat überführt. Im nächsten Schritt entsteht unter dem Einfluss der Glycerinphosphatoxidase Dihydroxyacetonphosphat sowie eine bestimmte Menge Wasserstoffperoxid. Dem entstandenen Wasserstoffperoxid werden Chlorphenol und

Aminophenazon zugesetzt. In einer durch Peroxidase katalysierten Reaktion bildet sich ein Farbkomplex, dessen Extinktion schließlich bei 505 nm gemessen wird. Sie ist der ursprünglichen Glycerin-Konzentration direkt proportional (^{78;79}).

2.3.2 HDL-Cholesterin

High density lipoprotein-Cholesterin (HDL-Cholesterin) wurde ebenfalls im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen mit dem ADVIA 1650 Chemistry System von BAYER Health Care bestimmt. Auch hier liegt der Untersuchung das o. b. Probenmaterial zu Grunde. Die Analyse selbst folgte Izawa: Zunächst wird das gesamte Cholesterin aus Nicht-HDL-Partikeln – also aus Chylomikronen, VLDL und LDL – aus der Verbindung gelöst. Es verbleibt anschließend das isolierte HDL-Cholesterin. Dann folgt eine mehrschrittige, enzymatisch getriggerte Verstoffwechslung: Das freigesetzte Cholesterin aus den HDL-Partikeln wird durch die Cholesterinoxidase in Cholestenon und Wasserstoffperoxid überführt. Wasserstoffperoxid wiederum reagiert mit N-(2-Hydroxy-3-sulfopropyl)-3,5-Dimethoxyanilin zu einem Chinon-Farbstoff. Dieser Chinon-Farbstoff wird Licht von 596 nm exponiert und photometrisch mit dem Trinder-Endpunktverfahren bestimmt (^{80;81}). Dabei verhält sich die Adsorption des Chinonpigments wiederum proportional zur ursprünglichen HDL-Cholesterin-Konzentration. Wie bei den Triglyceriden besteht zwischen der Adsorption des Chinonpigments und der ursprünglichen HDL-Konzentration direkte Proportionalität.

Tabelle 3 bietet eine Übersicht zur Interpretation sämtlicher ermittelter Blutfettwerte.

		mg/dl		mmol/l
Triglyceride (nüchtern)	< 200	mg/dl	< 2,26	mmol/l
- Graubereich	150 – 200	mg/dl	1,69 – 2,26	mmol/l
Cholesterin, gesamt, Risiko gering	130 – 190	mg/dl	3,4 – 5,0	mmol/l
Cholesterin-Differenzierung				
- HDL-Cholesterin				
Männer				
Risiko hoch	< 35	mg/dl	< 0,9	mmol/l
Risiko mäßig	35 – 55	mg/dl	0,9 – 1,4	mmol/l
Risiko gering	> 55	mg/dl	> 1,4	mmol/l
Frauen				
Risiko hoch	< 45	mg/dl	< 1,2	mmol/l
Risiko mäßig	45 – 65	mg/dl	1,2 – 1,7	mmol/l
Risiko gering	> 65	mg/dl	> 1,7	mmol/l
- LDL-Cholesterin				
Risiko gering	< 115	mg/dl	< 3	mmol/l
Risiko mäßig	115 – 160	mg/dl	3 – 4,2	mmol/l
Risiko hoch	> 160	mg/dl	> 4,2	mmol/l

Tabelle 3: Referenzwert-Tabelle für Blutfette, UKT Tübingen, Stand 2009

2.3.3 Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP)

Das hochsensitive C-reaktive Protein (hsCRP) wurde durch einen Latex-angereicherten turbidimetrischen Immunoassay bestimmt. Auch hier wurde als Probematerial Serum verwendet. Die Analyse erfolgte mit dem ADVIA 1650 Clinical Chemistry Analyzer von Siemens Medical Solutions, Fernwald, Germany. Das Wide Range C-reaktive Protein kit enthält Antikörper gegen hsCRP, die an Latexpartikel gebunden sind. In einer immunchemischen Reaktion werden nun diese Latexpartikel mit den hsCRP-Antigenen der Serumprobe zusammengebracht. Dadurch kommt eine sog. Agglutinationsreaktion zustande. Es bilden sich Immunkomplexe, die zu einer

Absorptionsminderung führen. Diese wiederum lässt durch Interpolation Rückschlüsse auf die tatsächliche hsCRP-Konzentration zu ⁽⁸²⁾.

CRP	Referenzbereich	Einheit
Erwachsene	< 0,5	mg/dl

Tabelle 4: Referenzbereich für C-reaktives Protein, UKT Tübingen, Stand 2009

2.3.4 Nüchternglukose und Orale Glukose-Toleranztest (oGTT)

Auch der orale Glukose-Toleranztest wurde morgens zwischen 7.30 und 9.00 Uhr beim nüchternen Probanden nach mindestens zwölfstündiger Nahrungs- und Nikotinkarenz gestartet. Vor der Glukoseaufnahme, also zum Zeitpunkt 0', wurde über einen venösen Zugang zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers sowie des Insulinspiegels Blut entnommen. Ergaben sich bereits hier pathologisch erhöhte Blutzuckerwerte, wurde eine gestörte Glukosetoleranz angenommen und auf die Durchführung des oGTT verzichtet. Lag der Nüchternblutzucker im Normbereich, konnte mit dem Glukose-Belastungstest begonnen werden. Hierzu erhielt jeder Proband 300 ml Roche Accu-Check Dextro-OGT[®] - Trinklösung, die er innerhalb von fünf Minuten einnehmen musste. Diese Lösung enthält Kohlenhydrate sowie Mono- und Oligosaccharide, die nach oraler Einnahme im Verdauungstrakt enzymatisch zu 75 g Glukose aufgespalten werden. Nach intestinaler Aufnahme kommt es zu einem Anstieg des Blutzuckers. Nach 120 Minuten körperlicher Schonung erfolgt die zweite Blutentnahme zur Bestimmung der Blutglukose sowie des Insulinspiegels.

Die oralen Glukose-Toleranztests wurden nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO), sowie der American Diabetes Association (ADA) ausgewertet ^(83;84). Nach diesen Kriterien liegt ein manifester Diabetes mellitus Typ 2 dann vor, wenn der nüchtern gemessene venöse Blutzuckerwert ≥ 126 mg/dl liegt oder der zwei Stunden nach der Glukosebelastung gemessene Blutzuckerwert über 200 mg/dl liegt. Befindet sich der

Blutzuckerspiegel zwei Stunden nach Testbeginn im Bereich von 140 – 200 mg/dl, liegt lediglich eine gestörte Glukosetoleranz vor (vgl. Tab. 5).

Glukose [mg/dl] [mmol/L]	nüchtern (0')	nach 120'
Normale Glukosewerte	< 110 < 6,1	< 140 < 7,8
Gestörte Glukosetoleranz	< 126 < 7,0	140 – 199 7,8 – 11,0
Manifester Diabetes	≥ 126 ≥ 7,0	≥ 200 ≥ 11,1

Tabelle 5: Referenzwerte des oralen Glukose-Toleranztests (oGTT)

Für die Bestimmung der Plasma-Glukose stand der 2300 STAT Plus von YSI (Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, OH, USA) zur Verfügung. Es handelt sich um ein polarometrisches Messverfahren, bei dem letztlich in einer elektrochemischen Reaktion die Bildung von Wasserstoffperoxid (H_2O_2) detektiert wird. Zunächst wird das Substrat mit der enthaltenen Glukose in Kontakt mit einer Messsonde gebracht. Hier kommt die Glukose mit dem Glukose-Oxydase-Enzym in Verbindung und wird zu Glukono- δ -Lakton und Wasserstoffperoxid oxidiert. Im folgenden Reaktionsschritt oxidiert das entstandene Wasserstoffperoxid an einer Anode zu Wasserstoff (H^+) und Sauerstoff (O_2). Dabei werden jeweils zwei Elektronen (e^-) freigesetzt. Dieser Elektronenstrom wird gemessen und erlaubt – da er proportional zur H_2O_2 -Konzentration ist – Rückschlüsse auf die Glukose-Konzentration im Serum (⁸⁵).

2.3.5 Insulin und Insulin-Sensitivitäts-Index

Zur Bestimmung des quantitativen Serum-Insulin-Gehalts wird ein Mikropartikel-Enzymimmunoassay (MEIA, Abbott, Wiesbaden, Germany) durchgeführt (⁸⁶). Hierfür werden dem im Serum enthaltenen Insulin drei Reagenzien zugegeben. Im ersten Schritt wird das Untersuchungsmaterial mit Anti-Insulin-beschichteten

Mikropartikeln zusammen gebracht. Dann wird Anti-Insulin mit alkalischem Phosphatase-Konjugat hinzugegeben. Es entsteht ein sog. Antikörper-Antigen-Komplex. Zuletzt wird als drittes Reagenz 4-Methylumbelliferyl-Phosphat hinzugegeben, wodurch ein fluoreszierendes Endprodukt entsteht. Dieses Endprodukt kann mit einem optischen Messsystem bestimmt werden und lässt so Rückschlüsse auf die Insulinmenge im Serum zu. Der entsprechende Referenzwert für das Seruminsulin kann Tabelle 6 entnommen werden.

Insulin	Referenzbereich	Einheit
Erwachsene	< 175	pmol/L

Tabelle 6: Referenzwerte für Insulin, UKT Tübingen, Stand 2009

Aus den im oralen Glukose-Toleranztest gewonnenen Insulin-Werten wurde anschließend der Insulin-Sensitivitäts-Index nach der Formel von Matsuda / DeFronzo ⁽⁸⁷⁾ errechnet:

$$ISI = \frac{1000}{\sqrt{(FPG \times FPI) \times (mGlc \times mIns)}}$$

FPG = Nüchtern-Glukose-Wert

FPI = Nüchtern-Insulin-Wert

mGlc = mittlerer Glukose-Wert über 120 min

mIns = mittlerer Insulin-Wert über 120 min

Der aus dem hier durchgeführten oGTT errechnete Insulin-Sensitivitätsindex wird nachfolgend als ISI-OGTT bezeichnet. Er gibt Auskunft, in welchem Maße die verschiedenen Organe – insbesondere Muskel- und Leberzellen sowie Fettgewebe – auf Insulin reagieren. Liegt eine hohe Insulinsensibilität vor, wird für die Glukose-Verwertung weniger Insulin benötigt. Bei einer niedrigen Insulinsensibilität hingegen wird dafür mehr Insulin verbraucht. Man spricht von

einer Insulinresistenz. Die Referenzwerte für eine normale Insulinsensitivität liegen hier bei 6,0 – 12,0. Im Bereich von 4,0 – 6,0 spricht man von einer grenzwertig niedrigen Insulinsensitivität. Werden Werte < 4,0 ermittelt, liegt eine pathologisch erniedrigte Insulinsensitivität und damit eine erhöhte Insulinresistenz vor.

2.3.6 Berechnete Werte: LDL-Cholesterin

Zur Ermittlung der low density lipoprotein-Cholesterin (LDL-Cholesterin)- Werte wurde die Friedewald-Formel herangezogen. Diese Formel liefert ausschließlich dann zuverlässige Werte, wenn die Triglyzeride laborchemisch unter 400mg/dl liegen und keine Chylomikronen oder Fettstoffwechselstörungen nachgewiesen werden können. Andernfalls kann das VLDL-Cholesterin nicht korrekt aus dem Triglyzerid-Wert geschätzt werden. Im Normbereich verhalten sich die Triglyzeride zum VLDL-Cholesterin jedoch konstant wie 5:1. Das LDL-Cholesterin errechnet sich nach folgender Formel ⁽⁸⁸⁾:

$$LDL - Cholesterin = Gesamtcholesterin - \left(HDL - Cholesterin + \frac{1}{5} Triglyzeride \right) [mg/dl]$$

2.4 Der Intima-Media-Komplex

Die arterielle Gefäßwand besteht aus drei konzentrisch angeordneten, morphologisch unterschiedlichen Wandschichten, die das Gefäßlumen umschließen. Die lumenzugewandte Schicht ist die Tunica interna oder „Intima“. Sie ist mit einschichtigem Plattenepithel (sog. Endothel) ausgekleidet, das einer Basalmembran aufsitzt und das Gefäß zum Blut hin abgrenzt. Funktionell spielt die Intima unter anderem bei der Gerinnung oder der Gefäßtonusregulation eine wichtige Rolle. Sie wird von der mittleren Schicht, der Tunica media oder „Media“, durch die Lamina elastica interna getrennt, eine dünne Schicht aus elastischen Fasern. Die Media selbst besteht aus glatten Muskelfasern sowie elastischen Fasern und Kollagenfasern. Somit ist sie für den Gefäßtonus und die Regulation des Gefäßdurchmessers zuständig. Die Media wird wiederum

durch eine Lamina elastica externa von der äußersten Schicht, der Tunica adventitia oder „Adventitia“, getrennt. Diese ist eine lockere Schicht aus Bindegewebe, die elastische Fasern und Kollagenfasern enthält. Zudem enthält sie autonome Nervenfasern, um die Gefäßdurchblutung zu regulieren sowie Vasa vasorum, um die Blutversorgung des Gefäßes selbst zu sichern. Je nach Gefäßtyp variiert die Ausprägung der verschiedenen Gefäßschichten. So enthält beispielsweise die Media größerer Gefäße einen höheren Anteil an elastischen Fasern. Dadurch werden größere Rückstellkräfte erreicht, die während der Diastole für die Windkesselfunktion benötigt werden ⁽⁸⁹⁾. Die Gefäße sind häufig in Fett eingebettet bzw. werden unmittelbar von Fett, dem perivaskulären Fett, umgeben.

2.4.1 Sonomorphologie der A. carotis communis

Sonographisch lassen sich die oben erläuterten Wandschichten der A. carotis communis (ACC) folgendermaßen darstellen (s. Abbildung 5): im Längsschnitt sind im hochauflösenden Ultraschall sowohl die sondennahe als auch die sondenferne Gefäßwand als Doppelkontur sichtbar. Die Doppelkonturen bestehen jeweils aus zwei parallel zueinander verlaufenden, echoreichen Linien, die durch eine echoarme Linie voneinander abgegrenzt werden. Das Lumen kommt als echoarmes Band zwischen den Doppelkonturen zur Darstellung.



Abbildung 5: Sonographische Darstellung der A. carotis communis links mit dreifacher Messung der Intima Media Dicke der Arteria carotis communis

Die folgende Abbildung soll einen Eindruck davon verschaffen, wie das sonomorphologische B-Bild (Abbildung 6: links) mit der tatsächlichen Gefäßanatomie (Abbildung 6: schematisch im mittleren Bereich dargestellt) korreliert. Sonomorphologisch sind im B-Bild insgesamt sieben Echozonen (EZ) voneinander abzugrenzen (Abbildung 6: rechts dargestellt). Hierbei muss beachtet werden, dass die Echozonen 1 bis 3 nicht den Echozonen 5 bis 7 bzw. der anatomischen Gliederung Intima – Media – Adventitia entsprechen. Dies liegt daran, dass die Intima selbst keiner eigenen EZ entspricht, da ihre Stärke unterhalb der möglichen Auflösungsgrenze liegt⁽⁹⁰⁾. Hieraus resultiert, dass die EZ 3, die dem Reflex der Tunica interna der schallkopfnahen, proximalen Gefäßwand entspricht, dem anatomischen Lumen zugeordnet werden muss, welches sich somit aus EZ 3 und EZ 4 zusammensetzt. Bei der Datenerhebung wurde daher immer die schallkopferne, distale Gefäßwand vermessen: hier gibt

die Sonomorphologie die tatsächlichen anatomischen Verhältnisse nämlich exakt wieder. Schematisch stellen sich die EZ also wie folgt dar:

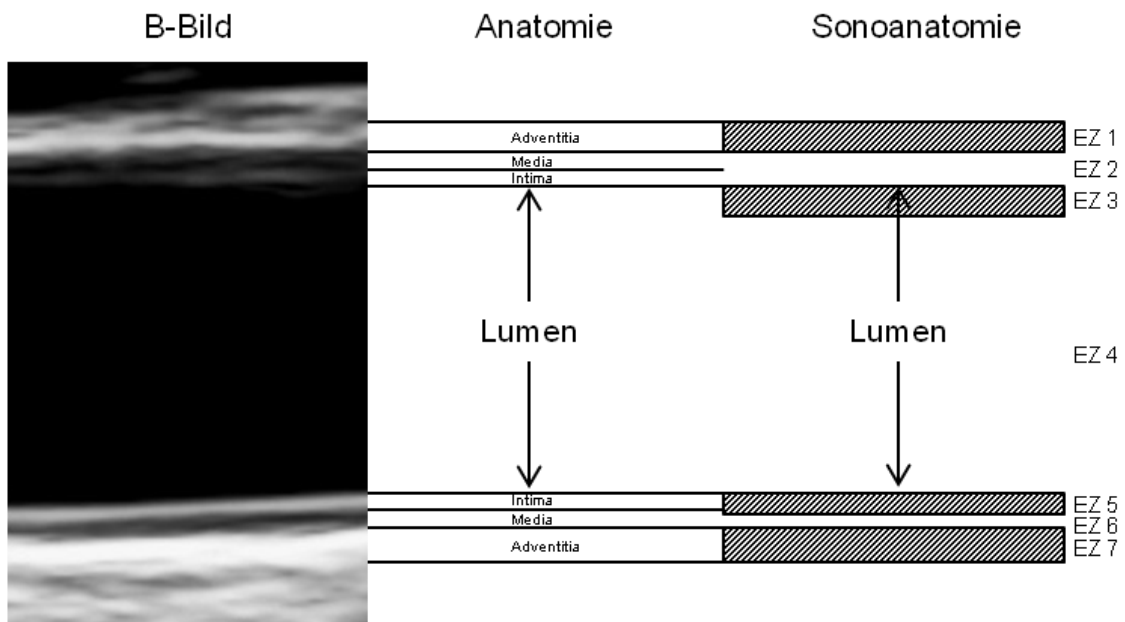


Abbildung 6: Schema der Sonomorphologie der Gefäßwandschichten. [EZ = Echozone]

EZ 1 \triangleq Tunica adventitia der proximalen Gefäßwand

EZ 2 \triangleq Tunica media der proximalen Gefäßwand

EZ 3 \triangleq Reflex der Tunica interna der proximalen Gefäßwand

EZ 4 \triangleq Gefäßlumen

EZ 5 \triangleq Reflex der Tunica interna der distalen Gefäßwand

EZ 6 \triangleq Tunica media der distalen Gefäßwand

EZ 7 \triangleq Tunica adventitia der distalen Gefäßwand

An jeder Echozone lassen sich der schallkopfnaher (leading edge) und der schallkopferner (far edge) Impedanzsprung unterscheiden. Dabei gilt: der schallkopfnaher Impedanzsprung, das leading edge, lässt sich konstant reproduzieren. Der schallkopferne Impedanzsprung, das far edge, variiert in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren, z.B. der jeweiligen Stufe der Bildaufarbeitung, der Bildqualität oder auch vom jeweiligen Untersucher.

Deshalb gilt bei der Messung das „leading-edge-Prinzip“: gemessen wird immer von leading edge zu leading edge. Der Intima-Media-Komplex wird daher von leading edge der EZ 5 zum leading edge der EZ 7 gemessen (s. Abb. 6). An der schallkopffernen Gefäßwand lässt sich das leading edge der EZ 2 nämlich nicht exakt abgrenzen. ^(91;92).

2.4.2 Sonographische Messung des Intima-Media-Komplexes

Die sonografische Messung des Intima-Media-Komplexes der ACC durch einen erfahrenen Untersucher entsprach den zuletzt 2011 aktualisierten Empfehlungen des Mannheimer Konsensus. ⁽⁹³⁾. Zum Einsatz kam das Epiq 7 Ultraschallgerät von Philips, dessen Linearschallkopf mit 10 – 13 MHz eine besonders hohe Nahfeldauflösung bietet.

Die Probanden lagen auf dem Rücken, das Gesicht war vom Untersuchenden abgewandt und leicht rekliniert. Für die Darstellung der ACC ist diese Position optimal: der Schallkopf kann ca. 1 cm unterhalb der Bifurkation aufgesetzt werden, wo sich die ACC gut darstellen lässt, so dass die Gefäßwände möglichst parallel liegen. Auf diese Weise lässt sich die ACC im longitudinalen B-Mode-Schnittbild darstellen. Hierbei wurden plaquefreie Gefäßabschnitte aufgesucht ⁽⁹⁴⁾.

Um mögliche druckbedingte Einflüsse auf die Dicke des Intima-Media-Komplexes zu eliminieren, wurden die Messpunkte jeweils EKG-getriggert zum Zeitpunkt der R-Zacke entsprechend dem enddiastolischen Druck genommen. Um die Messergebnisse zu präzisieren und die Vergleichbarkeit untereinander zu sichern, wurden auf jeder Seite jeweils mindestens drei Einzelmessungen durchgeführt. Der Auswertung wurde jeweils der Durchschnitt dieser Messungen zu Grunde gelegt⁽⁹⁵⁾. Dabei wurde auch berücksichtigt, dass die cIMD der linken ACC grundsätzlich etwas stärker ist als die der rechten ⁽⁹⁶⁾.

2.5 Körperfettverteilung

Zur Erfassung der Körperfettverteilung wurden eine Ganzkörper-Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und eine Protonen-Magnet-Resonanz-Spectroscopie (^1H -MRS) durchgeführt. Dies sind zwar zeitaufwändige und kostenintensivere Methoden; jedoch wird gegenüber einer Computertomographie auf unnötige Strahlenexposition der Studienteilnehmer verzichtet. Auch erlaubt diese Methode eine Quantifizierung der Körperfettgewebe sowie eine Differenzierung der verschiedenen Fettgewebekompartimente. Die Untersuchung fand jeweils am Morgen nach einer über Nacht andauernden Nahrungskarenz statt. Für die Aufnahmen wurde ein Ganzkörper-Kernspintomograph (Magnetom Sonata, Siemens Healthcare, Erlangen) mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla verwendet.

Zur Bestimmung des periaortalen Fettgewebes wurde das Abdomen mit der axial T1-gewichteten Kernspintechnik aufgenommen. Anschließend wurde die Aufnahme im Bereich zwischen Nabelhöhe und Aortenbogen manuell in gleichdicken Schichten dargestellt. Eine Darstellung des periaortalen Fettgewebes befindet sich in den beiden folgenden Abbildungen 7 und 8:

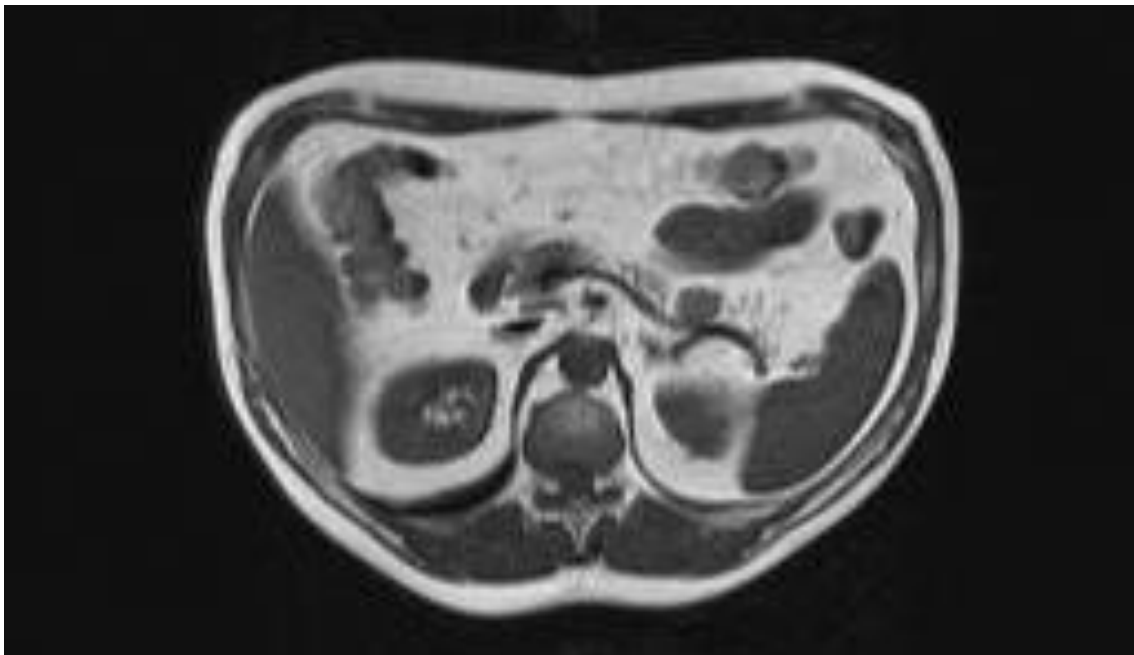


Abbildung 7: T1-gewichtete Transversalebene zur Darstellung des periaortalen Fettgewebes

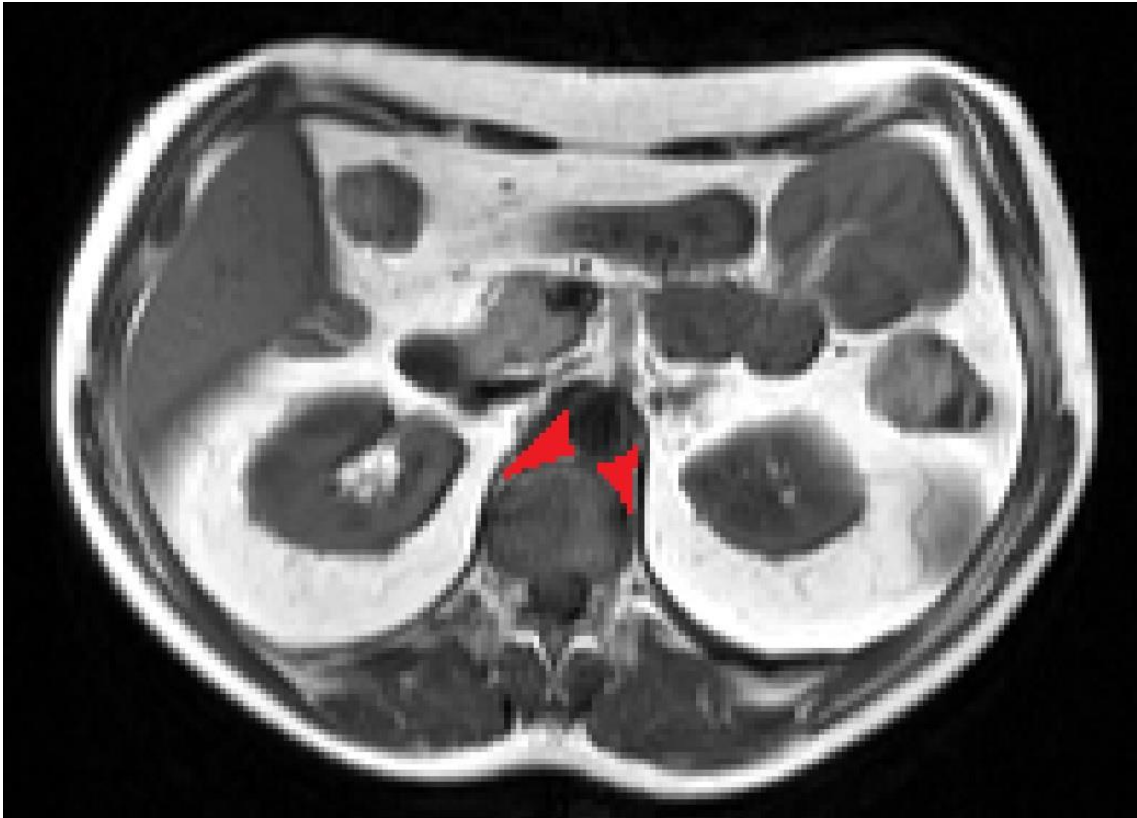


Abbildung 8: Bestimmung des periaortalen Fettgewebes (s. rote Markierung)

Die exakte Fläche des periaortalen Fettgewebes wurde für jedes Schnittbild unter Verwendung einer entsprechenden Software (Matlab R2007b, the MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) errechnet; die Einheit beträgt [cm²]. Anschließend werden die errechneten Flächen addiert und durch die Anzahl der Flächen dividiert. Je nach Größe des Teilnehmers wurden 8 – 14 Schnitte angefertigt. Die Reproduzierbarkeit dieses Messverfahrens wurde durch Wiederholung von insgesamt zwanzig Messungen geprüft. Die Abweichung der einzelnen Messergebnisse betrug jeweils weniger als 5%.

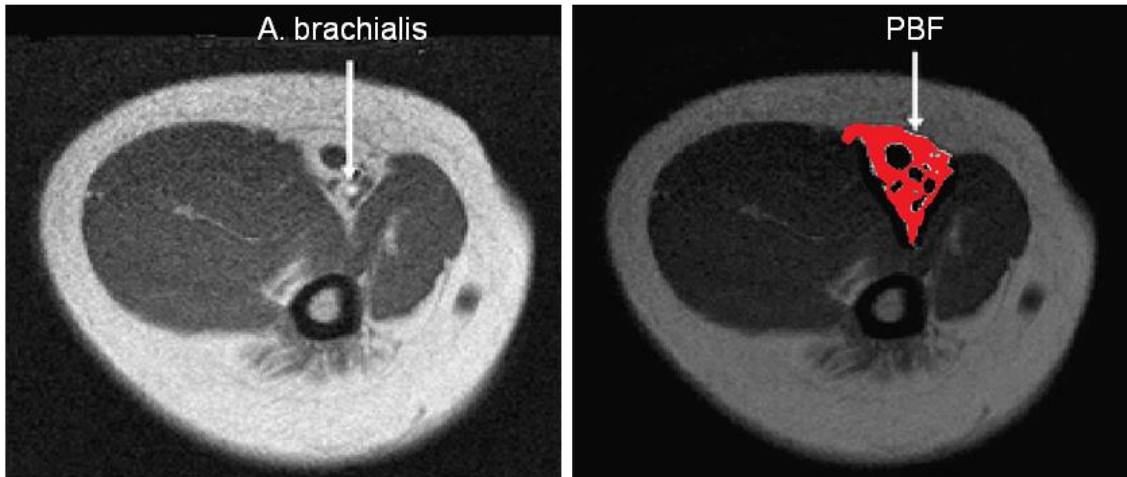


Abbildung 9: T1-gewichtete Transversalschnitt des Oberarms zur Darstellung des peribrachialen Fettgewebes (s. rote Markierung)

Zur Bestimmung des perivaskulären Fetts (vgl. Abb. 9) des Oberarms wurden ebenfalls T1-gewichtete MRT-Sequenzen erstellt. Hierzu lagen die Probanden mit über Kopf ausgestreckten Armen auf dem Bauch. Insgesamt wurden sieben Schnitte angefertigt, wobei der mittlere Schnitt jeweils 15 cm distal des Humeruskopfes festgelegt wurde. Anschließend wurde in jedem Schnitt das perivaskuläre Fett zwischen subkutanem Fettgewebe und der Arteria brachialis in [cm²] bestimmt und mit Hilfe der oben beschriebenen Software berechnet ⁽⁷⁴⁾. Das viszerale Fett wurde ebenfalls mittels einer T1-gewichteten axialen MRT- Aufnahme gemessen ⁽⁹⁷⁾. Zur Bestimmung des Leberfettgehalts wurde eine Magnetresonanzspektrografie durchgeführt. Dieses Verfahren erlaubt die Quantifizierung eines bestimmten Moleküls – hier das H⁺-Ion der Lipid- CH₂- / CH₃- Gruppen ⁽⁹⁸⁾. Es kam die sog. STEAM-Technik (single voxel stimulated echo acquisition mode) zum Einsatz, wobei nur ein Voxel, also ein 3 x 3 x 2 cm³ Part des posterioren VII. Lebersegments, analysiert wurde ⁽⁹⁹⁾. Viszerales Fett wurde in [% pro Körpergewicht] und Leberfettgewebe in [%] angegeben.

2.6 Statistische Analysemethoden

Für die statistische Auswertung wurde die Statistik-Software JMP® Version 13.0 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) verwendet. Normalverteilte Werte wurden, sofern nicht anders gekennzeichnet, als Durchschnittswerte mit Standardabweichung (\pm SD) angegeben. Entsprachen die erhobenen Werte nicht der Gauß-Verteilung, konnte durch Logarithmieren eine Normalverteilung hergestellt werden. In diesem Fall wurde der Mittelwert als Median mit entsprechender Spannweite angegeben. Da diese Spannweite minimale und maximale Extremwerte umfasst, ist sie nicht stabil gegenüber Ausreißer-Werten. Um festzustellen, wie sich die Mittelwerte zweier Stichproben zueinander verhalten, wurde jeweils der Zwei-Stichproben-t-Test eingesetzt. Bei der Untersuchung, ob zwischen zwei (oder mehreren) Merkmalen, die an denselben Merkmalsträgern beobachtet wurden, ein linearer Zusammenhang besteht, erfolgte eine sog. Korrelationsanalyse. Hierbei gibt der Pearson-Korrelationskoeffizient r die Stärke des Zusammenhangs an. Der Korrelationskoeffizient kann dabei Werte von -1 bis +1 annehmen.

- $r = +1 \rightarrow$ die Merkmale sind vollständig positiv miteinander korreliert
- $r = -1 \rightarrow$ die Merkmale sind vollständig negativ miteinander korreliert
- $r = 0 \rightarrow$ die Merkmale sind nicht miteinander korreliert

Mit Hilfe der multivariaten Regressionsanalyse-Methode können mehrere Variable zeitgleich untersucht werden, so dass Zusammenhänge oder Abhängigkeiten deutlich werden. Liegt der Signifikanzwert p unter 5%, darf von einer statistischen Signifikanz ausgegangen werden.

3 Ergebnisse

3.1 Klinisch erhobene Parameter des Studienkollektivs

Tabelle 7 zeigt eine Übersicht über sämtliche klinisch und laborchemisch erhobenen Parameter des Probandenkollektivs:

Variable [Einheit]	Probanden (n)	Gesamt		Frauen		Männer		Signifikanter Geschlechterunterschied p<0,05
Alter [Jahre]	95	47	19-66	48	21-66	45,8	[+/-]11,85	0,8686
systolischer Blutdruck [mmHg]	94	125	90-180	125	[+/-]14,1	130	115-180	0,0071
diastolischer Blutdruck [mmHg]	94	80	60-105	75	60-100	82,6	[+/-]9,96	0,0046
Körpergröße [cm]	95	172,0	[+/-]8,94	166,6	[+/-]5,34	180,9	[+/-]5,21	0,0001
Körpergewicht [kg]	95	80,8	52,4-131,9	71,0	52,4-119,5	95,7	[+/-]15,40	0,0001
BMI (Body-Mass-Index) [kg/m ²]	95	27,7	[+/-]4,9	26,8	[+/-]5,0	29,2	[+/-]4,4	0,0218
Taille [cm]	95	90,2	[+/-]14,0	84,8	[+/-]11,7	98,9	[+/-]13,2	0,0001
Hüfte [cm]	95	102,6	[+/-]11,0	102,3	[+/-]12,0	103,1	[+/-]9,3	0,7473
WHR (Waist-to-Hip-Ratio)	95	0,88	[+/-]0,09	0,84	0,71-1,03	0,97	0,72-1,1	0,0001
Körperfettanteil [%]	95	30,3	[+/-]7,7	33,4	[+/-]7,7	25,2	[+/-] 4,0	0,0001
Triglyceride [mg/dl]	95	118	37-1619	94	44-527	142,5	37-1619	0,0261
Triglyceride [mmol/L]	95	1,33	0,42-18,29	1,06	0,50-5,96	1,61	0,42-18,29	0,0261
Gesamt-Cholesterin [mg/dl]	95	202,7	[+/-]41,5	202,7	[+/-]43,2	194	152-320	0,9934
Gesamt-Cholesterin [mmol/L]	95	5,27	[+/-]1,08	5,27	[+/-]1,12	5,04	3,95-8,32	0,9934
HDL-Cholesterin [mg/dl]	93	52	0-102	60	34-102	44	0-65	0,0001
HDL-Cholesterin [mmol/L]	93	1,35	0-2,65	1,56	0,88-2,65	1,14	0-1,69	0,0001
LDL-Cholesterin [mg/dl]	93	119	0-212	123,08	[+/-]36,85	120,5	0-186	0,3141
LDL-Cholesterin [mmol/L]	93	3,09	0-5,51	3,20	[+/-]0,96	3,13	0-4,84	0,3141
CRP (C-reaktives Protein) [mg/dl]	95	0,11	0,01-2,72	0,11	0,01-2,31	0,11	0,01-2,72	0,9371
Blutzucker 0 Min. [mmol/l]	95	5,22	4,22-7	5,18	[+/-]0,51	5,38	[+/-]0,55	0,0749
Blutzucker 120 Min. [mmol/l]	95	6,56	3,94-14,22	6,61	4,22-13,28	6,17	3,94-14,22	0,8362
Insulin 0 Min. [pmol/l]	95	48	13-149	48	13-116	50	14-149	0,2725
Insulin 120 Min. [pmol/l]	95	369	56-1743	360	56-1743	438,5	107-1439	0,7161
HbA1c [%Hb]	95	5,5	4,4-6,7	5,5	4,4-6,2	5,5	[+/-]0,40	0,1649
ISI (Insulin-Sensitivitäts-Index)	95	11,09	3,53-43,91	11,77	3,73-43,91	9,79	3,53-41,47	0,4393
Intima-Media-Dicke rechts [mm]	95	0,54	0,30-0,93	0,54	[+/-]0,12	0,58	[+/-]0,11	0,1404
Intima-Media-Dicke links [mm]	95	0,57	[+/-]0,13	0,54	[+/-]0,12	0,62	[+/-]0,13	0,0037
Intima-Media-Dicke Gesamt [mm]	95	0,56	[+/-]0,11	0,54	[+/-]0,11	0,60	[+/-]0,11	0,0190
Viszerales Fett (VF) [% KG]	95	2,07	0,18-6,44	1,78	0,24-6,44	3,25	[+/-]1,57	0,0001
Periaortales Fett (PAF) [cm ²]	95	1,73	0,37-6,60	1,17	0,37-4,48	2,70	0,80-6,60	0,0001
Peribrachiales Fett (PBF) [cm ²]	95	1,02	0,38-3,46	0,97	[+/-]0,35	1,32	0,52-3,46	0,0001
Leberfettgewebe (LF) [% KG]	93	1,98	0,1-22,6	1,63	0,1-21,91	2,90	0,38-22,6	0,0182

Tabelle 7: Klinisch und laborchemisch erhobene Parameter des Probandenkollektivs. [Normalverteilung (p>0,05): Mittelwert + Standardabweichung; keine Normalverteilung (p<0,05): Median + Range; Signifikanzniveau Geschlechterunterschied p<0,05]

3.1.1 Geschlechterverhältnis und Altersverteilung

Insgesamt wurden Daten von 95 Studienteilnehmern ausgewertet. Dabei setzte sich die Teilnehmerpopulation aus 59 Frauen (62,1%) und 36 Männern (37,9%) zusammen. Das mittlere Alter des Studienkollektivs lag bei 47 Jahren, wobei die Altersspanne von 19 bis 66 Jahre reichte (vgl. Tab. 8).

Alter [Jahre]	Mittelwert / Median	Standardabweichung / Range
Gesamt	47	19 - 66
Frauen	48	21 - 66
Männer	46	± 11,85

Tabelle 8: Altersverteilung Probandenkollektiv (Frauen n=59; Männer n=36)

3.1.2 Systolischer und diastolischer Blutdruck

Der systolische Blutdruck lag durchschnittlich bei 125 mmHg und reichte von 90 – 180 mmHg. Dabei lag der systolische Blutdruckwert der Frauen mit einer Standardabweichung von $\pm 14,1$ mmHg bei durchschnittlich 125 mmHg. Der systolische Blutdruck bei den Männern lag mit durchschnittlich 130 mmHg (Range: 115 – 180mmHg) etwas höher (vgl. Tab. 9). Bei $p=0,0071$ besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Systolischer Blutdruck [mmHg]	Mittelwert / Median	Standardabweichung / Range
Gesamt	125	90 - 180
Frauen	125	± 14,10
Männer	130	115 - 180

Tabelle 9: Systolischer Blutdruck Probandenkollektiv (Frauen n=58; Männer n=36)

Ebenso verhielt es sich mit dem diastolischen Blutdruck: Im gesamten Durchschnitt lag dieser bei 80 mmHg und reichte insgesamt von 60 – 105 mmHg. Der diastolische Blutdruck der Frauen lag bei 75 mmHg (Range: 60 – 100 mmHg) wohingegen die männlichen Teilnehmer mit durchschnittlich 82,6 mmHg (Standardabweichung ± 9,9 mmHg) geringfügig höher lagen (vgl. Tab. 10). Auch hier lag ein signifikanter Geschlechterunterschied vor ($p=0,0046$).

Diastolischer Blutdruck [mmHg]	Mittelwert / Median	Standardabweichung / Range
Gesamt	80	60 – 105
Frauen	75	60 - 100
Männer	82,6	± 9,96

Tabelle 10: Diastolischer Blutdruck Probandenkollektiv (Frauen n=58; Männer n=36)

3.1.3 Body-Mass-Index (BMI) und Körperfettanteil

Der Body-Mass-Index des gesamten Studienkollektivs betrug durchschnittlich 27,7 kg/m² (Standardabweichung ± 4,9 kg/m²), wobei die weiblichen Teilnehmer mit einem BMI von 26,8 kg/m² (Standardabweichung ± 5,0 kg/m²) weniger übergewichtig waren als die männlichen Teilnehmer, deren BMI im Durchschnitt

bei 29,2 kg/m² (Standardabweichung ± 4,4 kg/m²) lag (s. Tabelle 12). Der Unterschied zwischen den Geschlechtern war signifikant (p=0,0218). Einen Überblick über die BMI-Verteilung gibt Tabelle 11: Insgesamt bestand bei 62 Teilnehmern (65,3%) ein Übergewicht mit einem BMI>25,0 kg/m². Bei 32 Teilnehmern (33,7%) lag eine Präadipositas vor. 30 Studienteilnehmer (31,6%) verzeichneten eine Adipositas °I - °III.

BMI [kg/m ²]	Anzahl der Probanden	Anteil am Probandenkollektiv
18,0 – 24,9 (Normalgewicht)	33	34,7 %
25,0 – 29,9 (Präadipositas)	32	33,7 %
30,0 – 34,9 (Adipositas °I)	21	22,1 %
35,0 – 39,9 (Adipositas °II)	8	8,4 %
> 40,0 (Adipositas °III)	1	1,1 %
Gesamt	95	100,0 %

Tabelle 11: Body-Mass-Index-Verteilung Probandenkollektiv (Frauen n=59; Männer n=36)

BMI [kg/m ²]	Mittelwert / Median	Standardabweichung / Range
Gesamt	27,7	± 4,9
Frauen	26,8	± 5,0
Männer	29,2	± 4,4

Tabelle 12: Body-Mass-Index Probandenkollektiv (Frauen n=59; Männer n=36)

Beim Körperfettanteil zeigte sich dagegen eine konträre Verteilung (vgl. Tab. 13): durchschnittlich betrug der Körperfettanteil 30,3% mit einer Standardabweichung von $\pm 7,7\%$. Frauen wiesen dabei mit 33,4% (Standardabweichung $\pm 7,7\%$) einen höheren Körperfettanteil auf als Männer mit 25,2% (Standardabweichung $\pm 4,0\%$). Auch hier bestand zwischen männlichen und weiblichen Teilnehmern ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$).

Körperfettanteil [%]	Mittelwert / Median	Standardabweichung / Range
Gesamt	30,3	$\pm 7,7$
Frauen	33,4	$\pm 7,7$
Männer	25,2	$\pm 4,0$

Tabelle 13: Körperfettanteil [%] Probandenkollektiv (Frauen n=59; Männer n=36)

3.2 Laborchemisch erhobene Parameter des Studienkollektivs

3.2.1 Blutfette

Zur Bestimmung der Blutfette wurden folgende laborchemische Parameter im nüchternen Zustand abgenommen: Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin sowie LDL- und HDL-Cholesterin (vgl. Tab. 14). Die Referenzwerte können der Referenztabelle für Blutfette in Kapitel 2.3.2, Tab. 3 entnommen werden.

Die Triglyzeride lagen durchschnittlich bei 1,33 mmol/L, wobei Frauen mit 1,06 mmol/L signifikant ($p=0,0261$) geringere Triglyzerid-Werte aufwiesen als die männlichen Studienteilnehmer (1,61 mmol/L). Insgesamt lag bei 10,5% der Teilnehmer eine Hypertriglyzeridämie mit $>2,26$ mmol/L vor.

Das Gesamt-Cholesterin lag durchschnittlich bei 5,27 mmol/L. Signifikante Unterschiede von weiblichen Teilnehmern zu männlichen Teilnehmern konnten hierbei nicht nachgewiesen werden. Insgesamt lag bei 52,6% der Probanden eine Hypercholesterinämie mit >5,0 mmol/L vor.

Weiter wurde die HDL-Cholesterin-Konzentration im Serum bestimmt. Diese lag im Durchschnitt bei 1,35 mmol/L und wies einen signifikanten geschlechterspezifischen Unterschied ($p < 0,0001$) auf. Dabei waren die männlichen Teilnehmer mit 80,6% deutlich häufiger von niedrigeren HDL-Cholesterin-Werten betroffen als die weiblichen Teilnehmer mit insgesamt 67,8%. Hier ist allerdings anzumerken, dass HDL-Cholesterinwerte, die mit einem hohen kardiovaskulären Risiko einhergehen, häufiger bei Frauen (23,7%) als bei Männern (16,7%) verzeichnet werden.

Die LDL-Cholesterin-Konzentration im Serum lag durchschnittlich bei 3,09 mmol/L. Der Mittelwert der weiblichen Teilnehmer lag bei 3,2 mmol/L, wohingegen der Median bei den männlichen Teilnehmern mit 3,13 mmol/L ermittelt wurde. Ein signifikanter Geschlechterunterschied konnte nicht festgestellt werden. Insgesamt lag bei 55 Teilnehmern (57,9%) eine erhöhte LDL-Cholesterin-Konzentration vor; bei 12,6% der Probanden wird das kardiovaskuläre Risiko sogar als „hoch“ eingeschätzt.

Parameter	Probanden (n)	Mittelwert / Median	Standardabweichung / Range
Triglyceride [mmol/L]			
Gesamt	95	1,33	0,42 – 18,29
Frauen	59	1,06	0,50 – 5,96
Männer	36	1,61	0,42 – 18,29
Gesamt-Cholesterin [mmol/L]			
Gesamt	95	5,27	± 1,08
Frauen	59	5,27	± 1,12
Männer	36	5,04	3,95 – 8,32
HDL-Cholesterin [mmol/L]			
Gesamt	93	1,35	0 – 2,65
Frauen	59	1,56	0,88 – 2,65
Männer	34	1,14	0 – 1,69
LDL-Cholesterin [mmol/L]			
Gesamt	93	3,09	0 – 5,51
Frauen	59	3,20	± 0,96
Männer	34	3,13	0 – 4,84

Tabelle 14: Blutfette Probandenkollektiv

3.2.2 Hochsensitives C-reaktives Protein

Die hsCRP-Konzentration im Serum lag bei durchschnittlich 0,11 mg/dl, wobei sich die Durchschnittswerte von Männern und Frauen nur marginal unterschieden ($p=0,9371$). Eine erhöhte Serumkonzentration mit $>0,5$ mg/dl konnte lediglich bei 4 Teilnehmern (4,2%) verzeichnet werden (vgl. Tab. 15).

C-reaktives Protein [mg/dl]	Mittelwert / Median	Standardabweichung / Range
Gesamt	0,11	0,01 – 2,72
Frauen	0,11	0,01 – 2,31
Männer	0,11	0,01 – 2,72

Tabelle 15: C-reaktives Protein Probandenkollektiv (Frauen n=59; Männer n=36)

3.2.3 Insulinsensitivitätsindex (ISI-OGTT)

Die Ergebnisse des unter 2.3.4 beschriebenen ISI-OGTT zeigt Tabelle 16. Dabei lag der mittlere Nüchtern-Glukose-Wert aller Teilnehmer bei 5,22 mmol/l; der nach zweistündiger Wartezeit ermittelte Wert lag bei 6,56 mmol/l. Insgesamt wurde bei 14 Probanden eine gestörte Glukosetoleranz mit Nüchtern-Glukose-Werten von $\geq 6,1$ bis $< 7,0$ mmol/l oder Glukose-Werten nach 120-minütiger Wartezeit von $\geq 7,8$ bis $< 11,1$ mmol/l detektiert. Bei 6 Teilnehmern lag ein manifester Diabetes mellitus vor mit Nüchtern-Glukose-Werten $\geq 7,0$ mmol/l oder Glukose-Werten nach 120-minütiger Wartezeit $\geq 11,1$ mmol/l. Aus den bestimmten Glukose- und Insulinwerten wurde anschließend der sog. Insulin-Sensitivitäts-Index (ISI-OGTT) errechnet, der durchschnittlich bei 11,1 lag. Ein signifikanter Unterschied von männlichen zu weiblichen Teilnehmern konnte nicht verzeichnet werden.

	Mittelwert / Median	Standardabweichung / Range
Blutzucker 0 Min. [mg/dl]		
Gesamt	5,22	4,22 – 7,00
Frauen	5,18	± 0,51
Männer	5,38	± 0,55
Blutzucker 120 Min. [mg/dl]		
Gesamt	6,56	3,94 – 14,22
Frauen	6,61	4,22 – 13,28
Männer	6,17	3,94 – 14,22
Insulin-Sensitivitätsindex		
Gesamt	11,09	3,53 – 43,91
Frauen	11,77	3,73 – 43,91
Männer	9,79	3,53 – 41,47

Tabelle 16: Insulinsensitivitätsindex (ISI-OGTT) Probandenkollektiv (Frauen n=59; Männer n=36)

3.3 Die Intima-Media-Dicke

Die Intima-Media-Dicke wurde sonografisch nach dem oben beschriebenen Vorgehen gemessen und in [mm] angegeben. Die mittlere Dicke betrug 0,56 mm (SD \pm 0,11 mm). Bei den weiblichen Teilnehmern maß der Intima-Media-Komplex durchschnittlich 0,54 mm (SD \pm 0,11mm) und unterschied sich mit $p=0,019$ signifikant von dem der männlichen Teilnehmer (durchschnittliche Dicke 0,60 mm, SD \pm 0,11 mm) (vgl. Tab. 17).

Intima-Media-Dicke [mm]	Mittelwert / Median	Standardabweichung / Range
Gesamt	0,56	± 0,11
Frauen	0,54	± 0,11
Männer	0,60	± 0,11

Tabelle 17: Intima-Media-Dicke Probandenkollektiv (Frauen n=59; Männer n=36)

3.4 Körperfett-Verteilung

Zur Analyse der Körperfett-Verteilung wurden folgende Kompartimente berücksichtigt: periaortales und peribrachiales Fett, viszerales Fett und das Leberfettgewebe. Eine entsprechende Übersicht bietet Tabelle 18.

Im Durchschnitt wies das Probandenkollektiv 1,73 cm² periaortales Fett auf. Bei Frauen wurde in sämtlichen ausgewerteten Fettkompartimenten signifikant weniger Fett gemessen als bei Männern ($p < 0,0001$): periaortal brachten es die weiblichen Probanden auf durchschnittlich 1,17 cm² Fett wohingegen bei den männlichen Teilnehmern im Durchschnitt 2,70 cm² gemessen wurden.

Ebenso verhielt es sich mit dem peribrachialen Fett: durchschnittlich wurde im Kollektiv 1,02 cm² gemessen. Mit 0,97 cm² und einem $p < 0,0001$ besaßen Frauen auch hier signifikant weniger Fettmasse als Männer mit durchschnittlich 1,32 cm².

Beim viszeralen Fett brachten es die Probanden durchschnittlich auf 2,07%. Zwar waren auch hier die Messergebnisse bei Frauen mit durchschnittlich 1,78 % signifikant geringer als bei Männern mit durchschnittlich 3,25% viszeralem Fettgewebe ($p < 0,0001$). Die maximalen Messwerte dieses Fettkompartiments wurden dennoch bei den weiblichen Teilnehmern verbucht.

Die Gesamtschau der Studienteilnehmer wies einen Leberfettgehalt von 1,98% auf, wobei die weiblichen Teilnehmer mit 1,63% signifikant weniger Leberfett aufwiesen als die männlichen Teilnehmer mit 2,90% ($p=0,0182$).

Insgesamt lässt sich also festhalten, dass die weiblichen Teilnehmer in allen untersuchten Fettkompartimenten geringere Werte aufwiesen als die männlichen Teilnehmer.

Fettkompartiment	Probanden (n)	Mittelwert / Median	Standardabweichung / Range	p-Wert*
Viszerales Fett [% KG]	Gesamt (n=95)	2,07	0,18 – 6,44	< 0,001
	Frauen (n=59)	1,78	0,24 – 6,44	
	Männer (n=36)	3,25	± 1,57	
Periaortales Fett [cm ²]	Gesamt (n=95)	1,73	0,37 – 6,60	< 0,0001
	Frauen (n=59)	1,17	0,37 – 4,48	
	Männer (n=36)	2,70	0,80 – 6,60	
Peribrachiales Fett [cm ²]	Gesamt (n=95)	1,02	0,38 – 3,46	< 0,0001
	Frauen (n=59)	0,97	± 0,35	
	Männer (n=36)	1,32	0,52 – 3,46	
Leberfettgewebe [% KG]	Gesamt (n=93)	1,98	0,10 – 22,60	0,0182
	Frauen (n=58)	1,63	0,10 – 21,91	
	Männer (n=35)	2,90	0,38 – 22,60	

*p-Wert: Unterschied zwischen Frauen und Männern im Zweistichproben-t-Test

Tabelle 18: Körperfettverteilung Probandenkollektiv

3.4.1 Univariate Korrelationsanalysen der Fettkompartimente

In Kapitel 1.4 wurden bereits die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren zusammengestellt und beschrieben. Im Folgenden wird dargestellt, welche Wirkung diese Risikofaktoren auf die einzelnen Fettkompartimente haben und welcher Zusammenhang zwischen ihnen besteht.

Hierzu erfolgte eine univariate Korrelationsanalyse; die jeweiligen Ergebnisse können der nachfolgenden Tabelle 19 entnommen werden. Je größer hierbei der Korrelationskoeffizient r , desto stärker der Zusammenhang zwischen den

beiden betrachteten Merkmalen. Ist der p-Wert <0,05, so gilt der Zusammenhang als signifikant.

Fettkompartiment Covariablen	PAF		PBF		VF		LF	
	r	p-Wert	r	p-Wert	r	p-Wert	r	p-Wert
Alter	0,28	0,0053	0,1	0,3582	0,31	0,0023	0,17	0,1066
Systolischer Blutdruck	0,39	0,0001	0,29	0,0043	0,37	0,0003	0,29	0,0049
BMI	0,57	<0,0001	0,65	<0,0001	0,58	<0,0001	0,58	<0,0001
Triglyceride	0,26	0,0118	0,36	0,0004	0,43	<0,0001	0,37	0,0003
Gesamt-Cholesterin	0,19	0,0675	0,03	0,7781	0,26	0,0105	0,22	0,0378
HDL-Cholesterin	-0,41	0,0269	-0,45	<0,0001	-0,39	<0,0001	-0,32	0,0022
LDL-Cholesterin	0,23	0,0269	0,08	0,4636	0,35	0,0005	0,22	0,0358
CRP	0,14	0,1642	0,15	0,1508	0,11	0,2981	-0,06	0,5432
Blutzucker 0'	0,33	0,0009	0,13	0,1859	0,4	<0,0001	0,38	0,0002
Blutzucker 120'	0,25	0,0147	0,2	0,0469	0,23	0,0247	0,27	0,0092
Insulin 0'	0,29	0,0046	0,42	<0,0001	0,31	0,0022	0,47	<0,0001
Insulin 120'	0,29	0,0038	0,3	0,0028	0,31	0,0023	0,44	<0,0001
HbA1c	0,27	0,0078	0,19	0,0616	0,25	0,0162	0,24	0,0204
ISI	-0,35	0,0004	-0,43	<0,0001	-0,41	<0,0001	-0,5	<0,0001
IMT Gesamt	0,49	<0,0001	0,19	0,0601	0,48	<0,0001	0,28	0,0073

Tabelle 19: Univariate Korrelationsanalyse von Fettkompartimenten zu kardiovaskulären Risikofaktoren. [BMI = Body Mass Index; CRP = C-reaktives Protein; ISI = Insulinsensitivitätsindex; IMT = Intima Media Dicke der Arteria carotis communis; PAF = Periaortales Fettgewebe; PBF = Peribrachiales Fettgewebe; VF = Viszerales Fettgewebe; LF = Leberfettgewebe; n = 95 Probanden (n_{systolischer Blutdruck} = 94; n_{HDL-Cholesterin} = 93; n_{LDL-Cholesterin} = 93; n_{LF} = 93); Korrelationskoeffizient r; Signifikanzniveau p < 0,05]

Im Weiteren wurden die einzelnen Fettkompartimente miteinander korreliert. Insbesondere wurde die Wechselbeziehung des periaortalen Fetts (PAF) zu sämtlichen anderen Fettdepots – also peribrachialem Fett (PBF), viszeralem Fett (VF) und Leberfettgewebe (LF) als auch zum BMI – betrachtet (vgl. Tab. 20). Es lässt sich festhalten, dass das PAF mit den anderen Fettkompartimenten jeweils einen vollständig positiven linearen Zusammenhang aufweist; der Zusammenhang ist jeweils mit p<0,05 als signifikant anzusehen.

Im Detail wiesen PAF und PBF eine deutliche positive Korrelation miteinander auf (r=0,649; p<0,0001). Die stärkste positive Korrelation konnte zwischen PAF

und VF nachgewiesen werden ($r=0,687$; $p<0,0001$). Eine geringfügig schwächere positive Korrelation besteht zwischen PAF und LF ($r=0,510$; $p<0,0001$) sowie zwischen PAF und dem BMI ($r=0,568$; $p<0,0001$). Es konnte also aufgezeigt werden, dass die einzelnen Fettkompartimente jeweils in positivem linearen Zusammenhang miteinander stehen. Der Einfluss der unterschiedlichen Fettkompartimente sowohl auf die Intima Media Dicke als auch auf die Insulin-Sensitivität werden im Folgenden untersucht.

Fettkompartiment Covariablen	PAF		PBF		VF		LF	
	r	p-Wert	r	p-Wert	r	p-Wert	r	p-Wert
BMI	0,57	<0,0001	0,65	<0,0001	0,58	<0,0001	0,58	<0,0001
PAF	x	x	0,65	<0,0001	0,69	<0,0001	0,51	<0,0001
PBF	0,65	<0,0001	x	x	0,5	<0,0001	0,46	<0,0001
VF	0,69	<0,0001	0,5	<0,0001	x	x	0,47	<0,0001
LF	0,51	<0,0001	0,46	<0,0001	0,47	<0,0001	x	x

Tabelle 20: Univariate Korrelationsanalyse der einzelnen Fettkompartimente zueinander. [BMI = Body Mass Index; PAF = Periaortales Fettgewebe; PBF = Peribrachiales Fettgewebe; VF = Viszerales Fettgewebe; LF = Leberfettgewebe; n = 95 Probanden (n_{LF} = 93 Probanden); Korrelationskoeffizient r; Signifikanzniveau $p < 0,05$]

3.4.2 Multivariate Korrelationsanalyse von Fettkompartimenten und Intima Media Dicke

In der univariaten Korrelationsanalyse konnte eine positiv lineare Abhängigkeit von periaortalem Fett und Intima Media Dicke aufgezeigt werden ($r=0,49$; $p<0,0001$) (vgl. Tab. 19). Es folgten multivariate schrittweise Korrelationsanalysen, um den Einfluss der Variablen auf die cIMD zu untersuchen. Unter Einbeziehung der Variablen Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, ISI-OGTT sowie LDL-Cholesterin konnte das periaortale Fettgewebe weiterhin als unabhängige Variable zur Vorhersage der cIMD bestätigt werden (Tab. 21-23, Modelle 1.1-1.8). In der Tabelle 21 wurde lediglich der Einfluss von PAF und PBF auf die cIMD untersucht; hier war nur das PAF als signifikante Variable darstellbar ($r^2=0,2445$; $p<0,0001$).

Modell 1.1	Variable	r ²	p-Wert
	PAF	0,2445	<0,0001
	PBF	0,2726	0,0626

Tabelle 21: Multivariate schrittweise Korrelationsanalyse, Modell 1.1: Einfluss von PAF und PBF auf die cIMD. [cIMD = Intima Media Dicke der Arteria carotis communis; PAF = Periaortales Fettgewebe; PBF = Peribrachiales Fettgewebe; n = 95 Probanden; Korrelationskoeffizient r; Signifikanzniveau p < 0,05]

Auch nach einer Adjustierung für das Alter konnte weiterhin das PAF als unabhängige Variable gezeigt werden, wobei auch das Alter eine starke Assoziation mit der cIMD zeigte ($r^2=0,2953$; $p<0,0001$) (Modell 1.2). Das PBF bot hingegen keinen signifikanten Zusammenhang ($p=0,1408$) zur cIMD.

Modell 1.2	Variable	r ²	p-Wert
	Alter	0,2953	<0,0001
	PAF	0,4211	<0,0001
	PBF	0,4348	0,1408

Tabelle 22: Multivariate schrittweise Korrelationsanalyse, Modell 1.2: Einfluss von Alter, PAF und PBF auf die cIMD. [cIMD = Intima Media Dicke der Arteria carotis communis; PAF = Periaortales Fettgewebe; PBF = Peribrachiales Fettgewebe; n = 95 Probanden; Korrelationskoeffizient r; Signifikanzniveau p < 0,05]

Nach einer schrittweisen Assimilation der übrigen Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, LDL-Cholesterin), des peribrachialen und viszeralen Fetts sowie des ISI-OGTT in einer schrittweisen Analyse konnte das PAF ($r^2=0,4177$; $p=0,0001$) neben dem Alter ($r^2=0,3029$; $p=0,0001$) weiterhin als ein unabhängiger eigenständiger Vorhersagewert für die cIMD konsolidiert werden (Modelle 1.3-1.8).

Modell 1.3	Variable	r ²	p-Wert
	Alter	0,2935	<0,0001
	PAF	0,4211	<0,0001
	VF	0,4385	0,0970
	PBF	0,4564	0,0888

Modell 1.4	Variable	r ²	p-Wert
	Alter	0,2880	<0,0001
	PAF	0,4148	<0,0001
	VF	0,4318	0,1046
	PBF	0,4493	0,0958
	Systolischer Blutdruck	0,4611	0,1690

Modell 1.5	Variable	r ²	p-Wert
	Alter	0,2880	<0,0001
	PAF	0,4148	<0,0001
	VF	0,4318	0,1046
	PBF	0,4493	0,0958
	Systolischer Blutdruck	0,4611	0,1690
	ISI-OGTT	0,4633	0,5489

Modell 1.6	Variable	r ²	p-Wert
	Alter	0,2995	<0,0001
	PAF	0,4148	<0,0001
	VF	0,4319	0,1521
	PBF	0,4458	0,1433
	Systolischer Blutdruck	0,4563	0,2022
	ISI-OGTT	0,4595	0,6070
	LDL-Cholesterin	0,4612	0,4744

Modell 1.7	Variable	r ²	p-Wert
	Alter	0,3029	<0,0001
	PAF	0,4177	0,0001
	VF	0,4345	0,1138
	PBF	0,4499	0,1265
	Systolischer Blutdruck	0,4612	0,1875
	ISI-OGTT	0,4659	0,3974
	LDL-Cholesterin	0,4686	0,5172
	LF	0,4690	0,8075

Modell 1.8	Variable	r ²	p-Wert
	Alter	0,3029	<0,0001
	PAF	0,4177	0,0001
	VF	0,4345	0,1138
	PBF	0,4499	0,1265
	Systolischer Blutdruck	0,4612	0,1875
	ISI-OGTT	0,4659	0,3974
	LDL-Cholesterin	0,4686	0,5172
	LF	0,4690	0,8075
	Geschlecht	0,4691	0,9462

Tabelle 23: Multivariate schrittweise Korrelationsanalysen, Modelle 1.3-1.8: Einfluss der verschiedenen kardiovaskulären Covariablen auf die cIMD. [cIMD = Intima Media Dicke der Arteria carotis communis; PAF = Periaortales Fettgewebe; PBF = Peribrachiales Fettgewebe; VF = Viszerales Fettgewebe; LF = Leberfettgewebe; ISI-OGTT = Insulinsensitivitätsindex; n = 95 Probanden (n_{systolischer Blutdruck} = 94; n_{LDL-Cholesterin} = 93; n_{LF} = 93); Korrelationskoeffizient r; Signifikanzniveau p < 0,05]

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in der multivariaten schrittweisen Regressionsanalyse unter Einbeziehung der erhobenen Variablen (Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, LDL-Cholesterin, ISI-OGTT) auch bei Hinzunahme der Fettkompartimente PBF und VF weiterhin ein signifikanter Einfluss des PAF auf die cIMD darstellbar war. Insbesondere muss das PAF als eigenständiger und von diesen Fettkompartimenten unabhängiger Einflussfaktor auf die cIMD angesehen werden. Dieser Zusammenhang war auch nach Hinzunahme des Leberfettgewebes nachweisbar.

Auch der Einfluss des PBF auf die cIMD wurde in den zuvor genannten multivariaten Analysen mit untersucht (vgl. Tab. 21-23), auch wenn die

univariate Korrelationsanalyse von PBF und cIMD bereits keinen Hinweis auf einen signifikanten Zusammenhang der beiden Parameter ergeben hatte ($r=0,19$; $p=0,0601$). Auch die Einbeziehung der Variablen Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, LDL-Cholesterin sowie ISI-OGTT in den multivariaten Analysen ergaben keinen signifikanten Zusammenhang zwischen PBF und cIMD ($p=0,1265$). Das PBF kann somit nicht als eigenständiger Risikofaktor mit direktem Einfluss auf die cIMD gesehen werden.

3.4.3 Multivariate Korrelationsanalyse von Fettkompartimenten und Insulin-Sensitivitäts-Index

Analog erfolgten die uni- sowie multivariaten schrittweisen Korrelationsanalysen von Covariablen einschließlich der Fettkompartimente auf den Insulin-Sensitivitäts-Index.

In der bereits oben beschriebenen univariaten Korrelationsanalyse von Insulin-Sensitivitäts-Index und den verschiedenen Fettkompartimenten ergab sich jeweils eine negative lineare Abhängigkeit: je geringer die Fettdepots, desto größer die Insulin-Sensitivität (vgl. Tab. 19).

PAF und ISI-OGTT sind negativ miteinander korreliert ($r= -0,35$; $p=0,0004$). Noch stärker erscheint die Korrelation von PBF und ISI-OGTT mit $p<0,0001$ und $r= -0,43$. Die univariate Korrelation von ISI-OGTT und VF ergab ebenfalls eine negative lineare Abhängigkeit ($r= -0,41$; $p<0,0001$). Die stärkste negativ lineare Beziehung konnte zwischen dem ISI-OGTT und LF errechnet werden ($r= -0,50$; $p<0,0001$).

Auch hier wurden multivariate Regressionsanalysen unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, LDL-Cholesterin sowie der Fettkompartimente schrittweise durchgeführt. Im Modell 2.1 (Tab. 24) konnte gezeigt werden, dass alleine das PBF ($r^2=0,1800$; $p<0,0001$), nicht jedoch das PAF ($p=0,1769$) als Fettkompartiment einen unabhängigen Einfluss auf den ISI-OGTT hat.

Modell 2.1	Variable	r ²	p-Wert
	PBF	0,1800	<0,0001
	PAF	0,1962	0,1769

Tabelle 24: Multivariate schrittweise Korrelationsanalyse, Modell 2.1: Einfluss von PBF und PAF auf den ISI-OGTT. [ISI-OGTT = Insulinsensitivitätsindex; PBF = Peribrachiales Fettgewebe; PAF = Periaortales Fettgewebe; n = 95 Probanden; Korrelationskoeffizient r; Signifikanzniveau p < 0,05]

In der nächsten Analyse wurde das LF mit einbezogen, welches bei der Betrachtung der einzelnen Fettkompartimente die stärkste Assoziation mit ISI-OGTT in der univariaten Analyse zeigte (r= 0,50; p<0,0001). Wie in der Tabelle 25 im Modell 2.2 gezeigt, bleibt trotz der Hinzunahme des LF der Zusammenhang zwischen dem PBF und ISI-OGTT signifikant (r²=0,3651; p=0,0200) bestehen.

Modell 2.2	Variable	r ²	p-Wert
	LF	0,3255	<0,0001
	PBF	0,3651	0,0200
	PAF	0,3666	0,6602

Tabelle 25: Multivariate schrittweise Korrelationsanalyse, Modell 2.2: Einfluss von LF, PBF und PAF auf den ISI-OGTT. [ISI-OGTT = Insulinsensitivitätsindex; PBF = Peribrachiales Fettgewebe; PAF = Periaortales Fettgewebe; LF = Leberfett; n = 95 Probanden (n_{LF} = 93); Korrelationskoeffizient r; Signifikanzniveau p < 0,05]

Nachfolgend konnte in den weiteren schrittweisen Regressionsanalysen unter Hinzunahme weiterer Covariablen gezeigt werden, dass das LF auch unter Einbeziehung der übrigen Fettkompartimente den stärksten prädiktiven

Einflussfaktor für den ISI-OGTT darstellt ($r^2=0,3047$; $p<0,00001$) wie in den Modellen 2.3-2.7 in der Tabelle 26 beschrieben.

Modell 2.3	Variable	r^2	p-Wert
	LF	0,3255	<0,0001
	PBF	0,3651	0,0200
	LDL-Cholesterin	0,3705	0,3825
	PAF	0,3792	0,2701

Modell 2.4	Variable	r^2	p-Wert
	LF	0,3244	<0,0001
	PBF	0,3654	0,0193
	LDL-Cholesterin	0,3738	0,2819
	Geschlecht	0,3792	0,3888
	PAF	0,3851	0,3708

Modell 2.5	Variable	r ²	p-Wert
	LF	0,3047	<0,0001
	PBF	0,3524	0,0132
	LDL-Cholesterin	0,3605	0,2997
	Geschlecht	0,3649	0,4426
	PAF	0,3698	0,4218
	Systolischer Blutdruck	0,3704	0,7880

Modell 2.6	Variable	r ²	p-Wert
	LF	0,3047	<0,0001
	PBF	0,3524	0,0132
	LDL-Cholesterin	0,3605	0,2997
	Geschlecht	0,3649	0,4426
	PAF	0,3698	0,4218
	Systolischer Blutdruck	0,3704	0,7880
	Alter	0,3706	0,8720

Modell 2.7	Variable	r ²	p-Wert
	LF	0,3047	<0,0001
	PBF	0,3524	0,0132
	LDL-Cholesterin	0,3605	0,2997
	Geschlecht	0,3649	0,4426
	PAF	0,3698	0,4218
	Systolischer Blutdruck	0,3704	0,7880
	Alter	0,3706	0,8720
	VF	0,3707	0,9085

Tabelle 26: Multivariate Korrelationsanalyse, Modelle 2.3-2.7: Einfluss der verschiedenen kardiovaskulären Covariablen auf den ISI-OGTT. [ISI-OGTT = Insulinsensitivitätsindex; PBF = Peribrachiales Fettgewebe; PAF = Periaortales Fettgewebe; LF = Leberfett; VF = Viszerales Fettgewebe; n = 95 Probanden (n_{systolischer Blutdruck} = 94; n_{LDL-Cholesterin} = 93; n_{LF} = 93); Korrelationskoeffizient r; Signifikanzniveau p < 0,05]

Insgesamt lässt sich also festhalten, dass das PAF in diversen multivariaten Korrelationsanalysen auch unter Einbeziehung gängiger kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck sowie LDL-Cholesterin sowie der Fettkompartimente nicht als unabhängiger Einflussfaktor auf die Insulinsensitivität zu werten ist. Hingegen zeigt sich das PBF insbesondere auch unter Hinzunahme des LF als signifikante Einflussvariable auf die ISI-OGTT. Somit ist das PBF ein unabhängiger Indikator für die Insulinsensitivität unabhängig vom Leberfett.

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, der Bedeutung verschiedener perivaskulärer Fettkompartimente als vaskulär-metabolische Risikofaktoren nachzugehen. Dank zahlreicher Studien darf als etabliert vorausgesetzt werden, dass hierbei die individuelle Körperfettverteilung – und nicht nur die bloße Diagnosestellung „Adipositas“ mittels BMI-Berechnung – eine entscheidende Rolle spielt ⁽⁷⁰⁾. Über den Stellenwert des Fettes, das die Arterien umgibt, ist bisher wenig bekannt. Im Fokus dieser Studie standen deshalb die perivaskulären Fettdepots – zum einen das PAF als Stellvertreter für zentrales Fettgewebe, zum anderen das PBF als Vertreter für peripheres Fettgewebe.

Betrachtet wurde dieser Zusammenhang in einem Kollektiv frei von metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen. Zur Untersuchung des vaskulären Risikoprofils wurde mit Hilfe der Sonografie die cIMD als ein früher Marker einer subklinischen Atherosklerose bestimmt. Sie gilt zudem als prädiktiver Risikofaktor für die Entstehung einer klinisch manifesten Atherosklerose ^(100;101). Weiter wurde der Einfluss des perivaskulären Fettgewebes als metabolischer Risikofaktor für die Insulinresistenz und somit erhöhtem Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus analysiert. Hierzu erfolgte die Korrelation des Fettkompartiments mit dem sog. Insulin-Sensitivitäts-Index, der Rückschlüsse auf die Insulinsensitivität bzw. eine Insulinresistenz erlaubt. Das perivaskuläre Fettgewebe sowie die übrigen Fettkompartimente wurden mittels MRT bestimmt.

4.1 Periaortales Fett als kardiovaskulärer und metabolischer Risikofaktor

In unserer Studie bestand in der multivariaten schrittweisen Regressionsanalyse von PAF und cIMD ein klarer statistischer Zusammenhang, der auch nach zusätzlicher Einbeziehung der anderen Fettkompartimente signifikant war. Es darf somit davon ausgegangen werden, dass zwischen PAF

und cIMD ein wesentlicher Zusammenhang besteht, der auch durch umliegende Fettkompartimente nicht überlagert erscheint.

Bezüglich seines Einflusses auf die Insulinsensitivität lieferte unsere Analyse entgegen den Erwartungen ein anderes Ergebnis: In der multivariaten Korrelationsanalyse konnte keine hinreichende Korrelation von PAF und ISI-OGTT nachgewiesen werden. Somit gilt das PAF – im Gegensatz zum PBF – nicht als unabhängiger Einflussfaktor auf die Insulinsensitivität und somit möglicherweise auch nicht als eigenständiger metabolischer Risikofaktor.

Über den Einfluss von perivaskulärem Fett auf die Entstehung von atherosklerotischen Veränderungen im Bereich der cIMD liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Perivaskuläres Fett (PVF) bezeichnet hier sämtliche Fettgewebsstrukturen, die direkt um arterielle Gefäße lokalisiert sind. Hierzu zählen beispielsweise auch das PBF oder das sog. perifemorale Fettgewebe entlang den Aa. femorales. Zum zentralen perivaskulären Fett zählt das PAF, auf das wir den Fokus legen wollten.

Pathophysiologisch lässt sich der Zusammenhang von PAF und cIMD möglicherweise folgendermaßen erklären: ursächlich für den direkten Einfluss des PAF auf arterielle Gefäße mag die anatomische Nähe des Fettdepots zur Aorta sein. Hierdurch können parakrine Effekte direkte auf die Gefäßwand der Aorta einwirken und damit potentiell auch auf alle unmittelbar nachfolgenden arteriellen Gefäßabschnitte.

Brown et al. beschreiben die pathophysiologischen Wirkung von perivaskulärem Fettgewebe im Hinblick auf die Atherogenese wie folgt ⁽¹⁰²⁾: Ursprünglich wurde dem PVF lediglich eine mechanische Schutz- und Stützfunktion des umgebenen Blutgefäßes zugeschrieben. Tatsächlich hat das PVF jedoch deutlich mehr Funktionen.

So setzen beispielsweise die Adipozyten des PVF eine Vielzahl an Adipokinen, also bioaktiven Peptiden, frei, wodurch wiederum periphere Gewebe wie vaskuläres, hepatisches oder Skelettmuskelgewebe beeinflusst werden. Die Sekretion von Wachstumsfaktoren stimuliert beispielsweise die Proliferation

glatter Muskelzellen, welche anschließend von der Media in die Intima einwandern und so zu einer mechanischen Obstruktion des Gefäßes führen (103;104).

Darüber hinaus führt die Sekretion weiterer hormonwirksamer Faktoren wie proinflammatorischer Zytokine zu einer lokalen entzündlichen Gewebereaktion der Adventitia, was eine inflammatorische Genese der Atherosklerose zur Folge haben kann (105;106). Zudem führt die Inflammation zu einer Reduktion der NO-Synthese-Aktivität. Hierdurch entsteht ein gefäßspezifischer NO-Mangel, was den Verlust der NO-vermittelten Vasodilatation bedeutet. Es kommt also zur endothelialen Dysfunktion mit lokaler Inflammation und konsekutiv zur Entstehung von Atherosklerose (16;17;107).

4.2 Peribrachiales Fett als kardiovaskulärer und metabolischer Risikofaktor

Das PBF als perivaskuläres Fettgewebe der oberen Extremität zeigt in unserer Untersuchung (multivariate Korrelationsanalyse unter Einbeziehung kardiovaskulärer Covariablen und Fettkompartimente, vgl. Kap. 3.4) keinen Zusammenhang mit frühen atherosklerotischen Gefäßveränderungen. Dieses Resultat deckt sich mit den eingangs beschriebenen Resultaten von Rittig et al. (74).

Insgesamt ist es doch erstaunlich, dass das PBF nicht als eigenständiger atherogener Risikofaktor in unserer Studie gewertet werden kann. Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass das peribrachiale Fettgewebe negativ mit der Insulinsensitivität bzw. positiv mit der Insulinresistenz korreliert ist (74). Hier ließe sich argumentieren, dass eine erhöhte Insulinresistenz zwar als Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen gilt, jedoch andere Risikofaktoren unter dem Aspekt der Pathophysiologie für die Atherogenese eine möglicherweise stärkere Rolle spielen. Für einen „lokal“ direkten Einfluss auf die cIMD dürfte das PBF eher weniger in Frage kommen.

Eine mögliche Erklärung hierfür bietet die Referenzstudie von Rittig et al., die das PBF hinsichtlich seiner Rolle als Risikofaktor für eine Atherosklerose überprüft haben. Hierzu wurde untersucht, ob PBF die NO-Bioverfügbarkeit direkt beeinflusst. Eine signifikante Korrelation konnte hier nicht festgestellt werden, weshalb das PBF nicht über diesen pathophysiologischen Weg als Risikofaktor bei der Entstehung einer Atherosklerose gelten kann (74).

Weiter beeinflusst PVF als metabolischer Modulator über unterschiedliche Wirkmechanismen die Insulin-Sensitivität. Eine Erklärung hierfür sind parakrine oder vasokrine Signalkaskaden (104). Das PVF sezerniert proinflammatorische Zytokine – etwa IL-6 oder TNF α – was durch die Hemmung der PI3-Kinase direkt zu einer erhöhten Insulin-Resistenz führen kann (108).

Zudem wirkt eine verringerte PI3-Kinase-Aktivität inhibitorisch auf die endotheliale NO-Synthese, was wiederum durch eine geringere NO-Bioverfügbarkeit zur endothelialen Dysfunktion führt (109).

Hier muss die anatomische Lage der Aorta und ihres umgebenden Fettgewebes sowie die Lage des peribrachialen Fettgewebes beachtet werden: Die Aorta und ihr Fettgewebe sind hauptsächlich von Bindegewebe und sehr spärlich von muskulärem Gewebe umhüllt. Im Gegensatz hierzu ist das peribrachiale Fettgewebe von reichlich Muskelgewebe umgeben. Dies spielt möglicherweise eine Rolle in der Pathogenese der Insulinresistenz. Es kommt zu einer Modifikation der muskulären Durchblutung, der sog. „Kapillarrekutierung“. Hierdurch nimmt die Mikrozirkulation im Bereich der Skelettmuskulatur zu, wodurch die insulinstimulierte Glykogensynthese im Skelettmuskel gehemmt wird (110).

Im Vorfeld wurde in der Referenzstudie bereits gezeigt, dass das PBF als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Insulinresistenz gewertet werden darf: Rittig et al. (74) konnten eine streng negative Korrelation des genannten Fettkompartiments mit der Glucose-Clamp-Insulinsensitivität nachweisen, die in einer multivariaten Korrelationsanalyse unabhängig von klassischen Risikofaktoren erschien. Somit gilt gemäß dieser Studie das PBF

als unabhängiger metabolischer Risikofaktor mit Einfluss auf die Insulinresistenz ⁽⁷⁴⁾.

In unserer Analyse bot das peribrachiale Fettgewebe auch unter Hinzunahme des Leberfetts in den multivariaten Analysen einen unabhängigen Einfluss auf die Insulinsensitivität (allerdings nur gemessen als HOMA-Index). Somit gilt das PBF gemäß unseren Studienergebnissen auch unter Beachtung des mit der Insulinsensitivität stark assoziierten Leberfetts als unabhängiger metabolischer Risikofaktor.

Das Ergebnis bezüglich der Korrelation von Leberfett und Insulinsensitivität fiel nicht unerwartet aus. So zeigte das Leberfettgewebe in der multivariaten Korrelationsanalyse von allen Fettkompartimenten einschließlich dem viszeralen Fett den stärksten Einfluss auf die Insulinsensitivität, was auch in vorigen Studien beschrieben wurde ⁽¹¹¹⁾. Das Leberfett war wie erwartet signifikant streng mit dem Insulin-Sensitivitätsindex korreliert und konnte in der multivariaten Korrelationsanalyse als unabhängiger metabolischer Risikofaktor identifiziert werden. Bereits in früheren Untersuchungen wurde gezeigt, dass Abnormitäten im Lipidstoffwechsel, wozu neben Adipositas eben auch ein erhöhter Fettgehalt der Leber zählt, zu einem gestörten Glukosestoffwechsel, und damit zu einer inadäquaten Insulinsekretion führen ⁽⁷²⁾. Verantwortlich hierfür sind intrazelluläre Triglyzerid-Einlagerungen im Lebergewebe. Es kommt zu einer Störung der Insulinsekretion und der molekularen Signalkaskade der Insulinwirkung ⁽¹¹²⁾. Durch die Triglyzerid-Einlagerungen in den Hepatozyten verringert sich die Insulinwirkung und damit auch die Hemmung der hepatischen Glukoneogenese. Folglich wird noch mehr Glukose produziert. Dieser gestörte Glukosestoffwechsel ist wiederum vice versa mit einer zunehmenden Insulinresistenz vergesellschaftet. Es konnte damit gezeigt werden, dass Leberfettgewebe als unabhängiger Einflussfaktor mit der Insulinresistenz, und folglich auch mit dem Glukosestoffwechsel, korreliert ist.

Insgesamt lässt sich also festhalten, dass sich verschiedene perivaskuläre Fettgewebe in ihrer Eigenschaft als metabolische Risikofaktoren durchaus unterscheiden.

4.3 Fettkompartimente im Kontext mit weiterführender Literatur

Bereits in früheren Studien wurde neben traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Dyslipoproteinämie, arterieller Hypertonus oder Diabetes mellitus auch Übergewicht als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen beschrieben (^{113;114}). Dabei sprechen neuere Erkenntnisse dafür, dass weniger die absolute Körperfettmasse als die konkrete Körperfettverteilung die entscheidende Rolle bei der Wirkung als kardiovaskulärer Risikofaktor spielt (^{115;116}). Insbesondere dem abdominellen Fettgewebe wird bei der Pathogenese von kardiovaskulären Erkrankungen eine besondere Bedeutung beigemessen.

So führten bspw. Planas et al. eine groß angelegte Studie durch, in der die Auswirkung von abdominellem Fett auf das Vorliegen einer atherosklerotischen Erkrankung überprüft werden sollte. Endpunkt der Studie war hier das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) als vaskuläre Erkrankung. Teilnehmer waren insgesamt 708 ausschließlich männliche Probanden im Alter von 55 – 74 Jahren. Korreliert wurde das Vorliegen einer pAVK zum einen mit dem BMI, welcher das gesamte Körperfett berücksichtigt und keine Rücksicht auf die individuelle Körperfettverteilung nimmt. Zum anderen erfolgte die Korrelation mit der WHR, die einen Fokus auf das abdominelle Fett legt. Die Untersuchung ergab, dass nicht das Gesamtkörperfett, sondern das abdominelle Fett direkt mit der Entstehung einer pAVK assoziiert ist. Dabei wurde das abdominelle Fettgewebe als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor, unabhängig von den üblichen bekannten Risikofaktoren, gewertet. Der BMI selbst war nicht mit dem Vorliegen einer pAVK korreliert, wohingegen eine WHR > 0,966 die Prävalenz einer pAVK verdoppelte (¹¹⁷). Diese sog. zentrale stammbetonte Fettleibigkeit, die sich durch erhöhte Anteile an LF und VF auszeichnet, trägt sowohl zur Entstehung von atherosklerotischen Veränderungen als auch zur Genese des metabolischen Syndroms bei (^{71;118}).

Die Ergebnisse der Studie von Planas et al. sowie die Ergebnisse unserer Studie lassen sich nur eingeschränkt gegenüberstellen, da Planas zum einen als Endpunkt der Studie das Vorliegen einer pAVK als atherosklerotische Veränderung gewählt hat. Zum anderen wurden dort die verschiedenen Fettkompartimente nicht wie in unserer Studie gezielt gemessen und ausgewertet. Stattdessen wurden lediglich einfach zu erhebende Parameter wie BMI oder WHR zur Quantifizierung des Körperfettgehalts gewählt. In unserer Studie wurde die Körperfettverteilung mit dem derzeit besten Verfahren der Ganzkörper-Kernspintomografie gemessen.

In der Framingham Heart-Studie untersuchten C. S. Fox et al. den Zusammenhang zwischen PAF und dem Vorliegen einer pAVK ⁽¹¹⁹⁾. Mit insgesamt 1205 Teilnehmern, die anamnestisch eine (teilweise schon chirurgisch/ interventional behandelt) pAVK oder eine klinische Claudicatio intermittens angaben, wurde ein repräsentatives Probandenkollektiv untersucht. Das periaortale Fett-Volumen wurde computertomographisch erhoben. Es konnte schließlich gezeigt werden, dass das PAF mit einem erniedrigten Knöchel-Arm-Index und einer intermittierenden Claudicatio assoziiert ist. Ein ähnlicher Zusammenhang mit Fett-Parametern wie BMI, Bauchumfang oder VF konnte hingegen nicht nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse legen ebenfalls die Vermutung nahe, dass das PAF als vaskulärer Risikofaktor eine Rolle in der Pathogenese der pAVK einnimmt. Hier decken sich unsere Studienergebnisse: auch unsere Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass PAF als unabhängiger atherogener Risikofaktor fungiert, VF hingegen weniger.

Bei der Suche nach einer nicht-invasiven Methode zur Darstellung des Koronarstatus zur frühzeitigen Entdeckung und Behandlung vaskulärer Inflammationsherde und instabiler atherosklerotischer Plaques untersuchten Antonopoulos et al. ebenfalls diverse Fettkompartimente; hierunter das PVF der Arteria coronaria dextra, das epikardiale Fettgewebe sowie subkutanes

Fettgewebe von insgesamt 453 Patienten, die sich herzchirurgisch versorgen lassen mussten (¹²⁰). Zunächst konnte Antonopoulos zeigen, dass eine entzündlich veränderte Gefäßwand durch verschiedene freigesetzte Mediatoren parakrine Effekte auf das PVF ausübt. Hierdurch wird u.a. die Differenzierung der Präadipozyten zu ausgewachsenen Adipozyten gehemmt oder die Proliferation derselben induziert. Diese Effekte führen zu einem veränderten Lipid-Gehalt der Fettzellen (¹²¹). Die Lipid-Akkumulation wiederum lässt Rückschlüsse auf die Adipozytengröße zu. Anschließend gelang es, die Abschwächung von Fettgewebe im Angio-CT als Marker für die Adipozytengröße bzw. den Lipidgehalt der Fettzellen zu nutzen. Hierzu wurden die o.g. Fettkompartimente untersucht und jeweils deren Fett-Abschwächungs-Index (FAI) gebildet. Es konnte sowohl serologisch als auch histologisch eine negative Assoziation von FAI mit der Adipozyten-Differenzierung und der Adipozytengröße festgestellt werden. In einer multivariaten Korrelationsanalyse war der FAI_{PVT} deutlich positiv mit dem Vorliegen atherosklerotischer Plaques assoziiert und unabhängig von weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren; er kann somit als Marker für das Vorliegen struktureller Veränderungen im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung genutzt werden (¹²⁰). Dieses Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie.

Weiter gingen Antonopoulos et al. der Frage nach, ob der FAI auch als Marker für das Vorliegen einer Insulinresistenz nutzbar wäre. Der HOMA-IR als Marker für eine systemische Insulinresistenz ist mit dem Vorliegen vergrößerter Adipozyten assoziiert (¹²²). Daher erfolgte eine Korrelationsanalyse der verschiedenen FAI-Werte mit dem HOMA-IR. Hier zeigte sich der HOMA-IR lediglich mit dem FAI_{subkutan} negativ korreliert. Eine Assoziation mit den FAI_{PVF} oder FAI_{epikardial} konnte nicht nachgewiesen werden. Somit kann das PVF der Koronarien nicht als Marker für das Vorliegen einer pathologischen Insulinresistenz genutzt werden (¹²⁰). Auch in unserer Studie ergab sich keine signifikante Korrelation von PAF und ISI-OGTT.

4.4 Ausblick auf weiterführende Forschungsfelder

Einen weiteren interessanten Ansatzpunkt und Ausblick auf weiterführende Forschungsfelder verfolgten Aldiss et al. in ihrer Rezension über kardiales und perivaskuläres Fettgewebe ⁽¹²³⁾. Hierbei stehen neben den verschiedenen Lokalisationen von Fettgewebe besonders die verschiedenen Fettgewebsformen – also braunes, weißes und beiges Fettgewebe – im Mittelpunkt der Betrachtung. Weißes Fettgewebe ist im Rahmen einer vorliegenden Adipositas ein metabolischer und kardiovaskulärer Risikofaktor für die Entstehung atherosklerotischer Erkrankungen ⁽¹²⁴⁾. Braunes und beiges Fettgewebe hingegen sind in der Lage, Glukose und Lipide zu verstoffwechseln und so thermogenetisch aktiv zu sein ⁽¹²⁵⁾. Weiter ist braunes Fettgewebe mit einem verbesserten kardiometabolischen Gesundheitszustand assoziiert ⁽¹²³⁾. Ein reduziertes Volumen an braunem Fettgewebe hingegen ist mit kardiovaskulären Risiken wie Adipositas, einem eingeschränkten metabolischen Gesundheitsstatus sowie einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Insgesamt darf davon ausgegangen werden, dass bei optimalem Gesundheitszustand das thorakale perivaskuläre und das kardiale Fettgewebe aus braunem Fettgewebe bestehen. Durch äußere Einflüsse wie etwa fortschreitendes Alter, Überernährung und daraus resultierende Fettleibigkeit kommt es zu einer Umwandlung von braunem zu weißem Fettgewebe, die sog. „brown-to-white transition“. Durch Hypertrophie von Adipocysten und Hyperplasie von Vorläuferzellen kommt es zur Expansion des weißen Fettgewebes ^(126,127). Dies wiederum führt zu einem Recruitment von Immunzellen sowie zur Aktivierung der Inflammationskaskade, wodurch es zu einer Dysfunktion des Fettgewebes kommt, und dieses als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor wirkt ⁽¹²⁸⁾. Ein möglicher therapeutischer Ansatzpunkt zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wäre damit die Umkehr von weißem in braunes Fettgewebe, das sog. „Browning“. Tierversuche – etwa an Mäusen haben gezeigt, dass es durch Kälteexposition zum einen zur Aktivierung von braunem Fettgewebe kommt; zum anderen wird weißes Fettgewebe durch „Browning“ in braunes überführt ⁽¹²⁹⁾. Pharmakologisch muss die Anwendung von Miraberon, einem selektiven β -3-

Antagonist ⁽¹³⁰⁾, und Glukagon-Like Peptid 1 wie Liraglutide, zur Induktion des Re-Browning überprüft werden.

4.5 Einfluss der verschiedenen Fettkompartimente im kardiovaskulären Risikoassessment

Zur Evaluation eines individuellen kardiovaskulären Risikoprofils stehen diverse Risikoscores zur Verfügung, deren Covariablen und ihre Wirkung als kardiovaskuläre Risikofaktoren in teilnehmerstarken Kohortenstudien evaluiert wurden ⁽¹³¹⁾. In der folgenden Tabelle sind die Risikofaktoren häufiger in der Praxis gebräuchlichen Scores dargestellt: der Score der PROCAM-Studie, der ESC-Score für Deutschland sowie der Framingham-Score der gleichnamigen Studie aus den USA ⁽¹³²⁾. Allen Risikoscores gemein sind die bedeutendsten kardiovaskulären Risikofaktoren wie etwa Alter, Geschlecht, Cholesterinparameter, systolischer Blutdruck oder der Nikotinkonsum-Status; dies ist aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich. Darüber hinaus zeigt die Tabelle auch individuelle Covariablen, wie etwa das Vorliegen einer Diabeteserkrankung, die jeweilige familiäre Disposition oder die medikamentöse Therapie einer arteriellen Hypertonie. Schließlich sind auch die Endpunkte der jeweiligen Studie ersichtlich ⁽¹³³⁾.

Studie	PROCAM-Score	ESC-Score	Framingham-Score
Covariablen			
Alter	+	+	+
Geschlecht	+	+	+
Systolischer Blutdruck	+	+	+
Nikotinkonsum	+	+	+
Gesamt-Cholesterin		+	+
LDL-Cholesterin	+		
HDL-Cholesterin	+	+	+
Triglyceride	+		
Gesamt-Cholesterin / HDL-Cholesterin-Quotient		+	
Diabetes	+		+
Familiäre Disposition	+		
Medikamentöse Therapie einer arteriellen Hypertonie			+
Studien-Endpunkt	10-Jahres-Risiko für Herzinfarkt	10-Jahres-Risiko für tödliches kardiovaskuläres Ereignis	10-Jahres-Risiko für Herzinfarkt

Tabelle 27: Kardiovaskuläre Covariablen beispielhaft von PROCAM-, ESC- und Framingham-Score im Vergleich

In unserer Studie blieb das Fettkompartiment „periaortales Fettgewebe“ (PAF) in der multivariaten Korrelationsanalyse selbst nach Berücksichtigung des Leberfettgewebes als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor bestehen. Es böte sich daher durchaus an, das PAF als eigenständigen Screening-Parameter in ein kardiovaskuläres Risikoassessment einzubinden. Eine MRT-Untersuchung der Aorta lediglich zur Bestimmung des PAF scheint aber als reines Risikoscreening angesichts der engen klinischen Ressourcen und des hohen gerätetechnischen, personellen und zeitlichen Aufwands kaum in der Breite realisierbar, zumal die herkömmlichen Screeningparameter bereits eine hohe Aussagekraft bieten.

Anders das peribrachiale Fettgewebe (PBF) und das Leberfettgewebe (LF): Diese Fettgewebekompartimente zeigten sich auch unter Hinzunahme gängiger kardiovaskulärer Risikofaktoren in der multivariaten Korrelationsanalyse als signifikante Einflussvariablen auf die ISI-OGTT und somit als unabhängige

metabolische Risikofaktoren. Auch hier spricht das Ergebnis für die Aufnahme der beiden Fettkompartimente in ein entsprechendes Risikoassessment. Die Erhebung des Risikofaktors PBF bedarf analog zum PAF eines hohen untersuchungstechnischen Aufwands, was eine Integration in ein im klinischen Alltag praktikables Risikoassessment erschwert. Der Risikofaktor Leberfett hingegen ließe sich ohne größeren Aufwand bestimmen: Eine im Klinikalltag leicht zu realisierende Leberultraschalluntersuchung (erhöhte Echogenität) sowie die laborchemische Bestimmung der Leberwerte (Gamma-GT, Transaminasen) nach Ausschluss anderer Ursachen erlaubt Rückschlüsse über das Vorliegen einer Steatosis hepatis. Welche Bedeutung die Integration dieser Leberfettparameter in ein Risikoassessment hätten, lässt sich aus unseren Daten nicht beantworten, sondern müsste in Longitudinalstudien belegt werden.

4.6 Limitationen der Studie und Schlussfolgerung

Limitationen der Studie ergeben sich beispielsweise daraus, dass bislang nur Querschnittsdaten aus unserem Studienkollektiv vorliegen. Hierbei wird eine empirische Untersuchung zu einem einzigen gewählten Zeitpunkt durchgeführt. Nachteile ergeben sich dadurch, dass es bezüglich intraindividuelle Entwicklungsverläufe keine direkten Informationen gibt. Eine Aussage bezüglich der zeitlichen Abfolge im Sinne von klinischen Endpunkten (koronare Herzerkrankung, cerebrovaskuläre oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) lässt sich daraus nicht ableiten. Auch die geringe Studienteilnehmerzahl von 95 Probanden aufgrund des hohen Studienaufwandes unserer Patienten muss als Limitation benannt werden. Andererseits stellen die 95 Probanden, die frei von kardiovaskulären Erkrankungen waren, eine Kohorte mit einer detaillierten Charakterisierung/Phänotypisierung einschließlich oralem Glukosetoleranztest mit Insulinbestimmung, cIMD und Ganzkörper-MRT zur Fettkompartimentierung dar.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das periaortale Fett unabhängig von den anderen Fettkompartimenten als Einflussfaktor für eine (sub-)klinische Atherosklerose zu werten ist. Es kann somit als neuer kardiovaskulärer Risikoindikator betrachtet werden. Seine Rolle als metabolischer Risikofaktor hinsichtlich der Insulinsensitivität scheint hingegen wenig ausgeprägt zu sein. Die anderen Fettkompartimente indessen – allen voran und nicht unerwartet das Leberfett – aber auch das peribrachiale Fett haben einen starken Einfluss auf die Insulin-Sensitivität (vgl.¹³⁴).

Wie genau das PAF aus pathophysiologischer Sicht betrachtet als kardiovaskulärer Risikofaktor wirkt, muss in weiteren Studien untersucht werden. Auch mögliche therapeutische Ansatzpunkte müssen weiter erforscht werden. Weiter sollte der Einfluss dieses Fettkompartiments in der Pathogenese von kardiovaskulären und anderen metabolischen Erkrankungen hinsichtlich klinischen harten Endpunkten (Herzinfarkt, pAVK, cerebraler Insult) in longitudinal angelegten Studien weiter evaluiert werden.

5 Zusammenfassung

Adipositas im Allgemeinen, aber mehr noch viszerales Fettgewebe gelten als atherogene und metabolische Risikofaktoren (70). Diese Arbeit untersucht, ob perivaskuläre Fettkompartimente (PFV) ebenfalls durch ihre Gefäßnähe als atherogene und metabolische Risikofaktoren anzusehen sind. Als Repräsentant für das zentrale PVF wurde das periaortale Fett (PAF), für das periphere PVF das peribrachiale Fett (PBF) gewählt. Um zu sehen, ob die Fettkompartimente als atherogene Risikofaktoren gelten, wurden jeweils multivariate Regressionsanalysen mit der Intima Media Dicke der A. carotis communis (cIMD) durchgeführt, die als validierter intermediärer Endpunkt gilt. Zur Untersuchung des metabolischen Risikoprofils wurden zusätzlich die gleichen Analysen mit dem ISI-OGTT durchgeführt, der als unabhängiger Marker einer Insulinresistenz (z.B. bei Prädiabetes/ Diabetes) gilt. Die Körperfettkompartimente (PAF, PBF, VF, LF) wurden durch Ganzkörper-MRT erfasst; die cIMD wurde mit hochauflösendem Ultraschall (13 MHz) gemessen. Die Daten wurden bei insgesamt 95 Teilnehmern im Alter von 19-66 Jahren erhoben.

Das PAF zeigte sich multivariat auch unter Berücksichtigung von PBF, LF und VF als signifikanter Einflussfaktor auf die cIMD ($p=0,0001$). Hingegen korrelierte unter Berücksichtigung der o.g. Covariablen und der übrigen Fettkompartimente PAF nicht mit der Insulinsensitivität. Das PBF zeigte mit der cIMD keinen, jedoch mit der Insulinsensitivität einen signifikanten Zusammenhang, der unabhängig vom Leberfett erscheint.

Zusammenfassend zeigt sich auch in dieser Studie, dass unterschiedliche Fettdepots im menschlichen Körper (periaortal/ peribrachial/ intrahepatisch/ subkutan) unterschiedliche Einflüsse auf Gefäßfunktion und Atherosklerosemanifestation zu haben scheinen. Dies reiht sich ein in die Hypothese, dass auch subkutane versus hepatische Fettkompartimente einen unterschiedlichen Einfluss auf die Atherogenese aufweisen. Ursächlich scheinen unterschiedliche endo- und parakrine Effekte der Fettzellen je nach topographischer Lage zu sein. Weitere Aufklärung in dieser spannenden

Studienlage könnte die Analyse zytologischer und biochemischer Auswertungen von Fettgewebeproben erbringen. Dies ist aktuell Gegenstand vertiefender Forschungsaktivität unserer Arbeitsgruppe.

6 Literaturverzeichnis

-
- ¹ Statistisches Bundesamt (Hrsg.), 2012: Todesfälle 2011 leicht rückläufig – häufigste Todesursache Herz-/ Kreislaufkrankungen. URL: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2012/12/PD12_425_232.html, Aufrufdatum: 30.08.2014.
- ² Ross,R.; Glomset,J.A. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science*. 1973; 180: 1332-1339.
- ³ Ratner,R.; Goldberg,R.; Haffner,S.; Marcovina,S.; Orchard,T.; Fowler,S.; Temprosa,M. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care*. 2005; 28: 888-894.
- ⁴ Statistisches Bundesamt (Hrsg.), Wiesbaden, Pressemitteilung Nr. 347 vom 29.09.2017 : Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachen die höchsten Krankheitskosten. URL: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/09/PD17_347_236.html, Aufrufdatum: 19.10.2017
- ⁵ Gui,T.; Shimokado,A.; Sun,Y.; Akasaka,T.; Muragaki,Y. Diverse Roles of Macrophages in Atherosclerosis: From Inflammatory Biology to Biomarker Discovery. *Mediators.Inflamm*. 2012.
- ⁶ World Health Organisation (Hrsg.), 2014: The top 10 causes of death. URL: <http://www.who.int/medicacentre/factsheets/fs310/en/index2.html>, Aufrufdatum: 19.08.2014.
- ⁷ Renz-Polster, H.; Krautzig, S., 2008: Gefäße, in: Renz-Polster, H.; Krautzig, S. (Hrsg.), *Basislehrbuch Innere Medizin*, 4. Aufl., München und Jena: Urban & Fischer Verlag, S.214-215.
- ⁸ Hort, W., 1983: Kreislauforgane, in: Eder, M.; Gedigk P. (Hrsg.), *Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie*, 31. Aufl., München und Bonn: Springer Verlag, S.345.
- ⁹ Ross,R.; Glomset,J.; Harker,L. Response to injury and atherogenesis. *Am.J.Pathol*. 1977; 86: 675-684.
- ¹⁰ Ross,R.; Glomset,J.A. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N.Engl.J.Med*. 1976; 295: 420-425.
- ¹¹ DiCorleto,P.E.; Chisolm,G.M.,III. Participation of the endothelium in the development of the atherosclerotic plaque. *Prog.Lipid Res*. 1986; 25: 365-374.
- ¹² Nair,P. Brown and Goldstein: the cholesterol chronicles. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*. 2013; 37: 14829-14832.
- ¹³ Faxon,D.P.; Fuster,V.; Libby,P.; Beckman,J.A.; Hiatt,W.R.; Thompson,R.W.; Topper,J.N.; Annex,B.H.; Rundback,J.H.; Fabunmi,R.P.; Robertson,R.M.; Loscalzo,J. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*. 2004; 109: 2617-2625.
- ¹⁴ Szmítko,P.E.; Wang,C.H.; Weisel,R.D.; de Almeida,J.R.; Anderson,T.J.; Verma,S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation*. 2003; 108: 1917-1923.
- ¹⁵ Boonla,O.; Kukongviriyapan,U.; Pakdeechote,P.; Kukongviriyapan,V.; Pannangpetch,P.; Prachaney,P.; Greenwald,S.E. Curcumin improves endothelial dysfunction and vascular remodeling in 2K-1C hypertensive rats by raising nitric oxide availability and reducing oxidative stress. *Nitric.Oxide*. 2014; 42: 44-53.
- ¹⁶ Hadi,H.A.; Suwaidi,J.A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc.Health Risk Manag*. 2007; 3: 853-876.
- ¹⁷ Bonetti,P.O.; Lerman,L.O.; Lerman,A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol*. 2003; 23: 168-175.
- ¹⁸ Pamukcu,B.; Lip,G.Y.; Shantsila,E. The nuclear factor--kappa B pathway in atherosclerosis: a potential therapeutic target for atherothrombotic vascular disease. 2011; 128: 117-123.
- ¹⁹ Wautier,J.L.; Setiadi,H.; Vilette,D.; Weill,D.; Wautier,M.P. Leukocyte adhesion to endothelial cells. *Biorheology*. 1990; 27: 425-432.
- ²⁰ Urbich,C.; Fritzenwanger,M.; Zeiher,A.M.; Dimmeler,S. Laminar shear stress upregulates the complement-inhibitory protein clusterin : a novel potent defense mechanism against complement-induced endothelial cell activation. *Circulation*. 2000; 101: 352-355.

-
- ²¹ Munro, J.M. Endothelial-leukocyte adhesive interactions in inflammatory diseases. *Eur. Heart J.* 1993; 14: 72-77.
- ²² Sekalska, B. Aortic expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gene in rabbits with experimental atherosclerosis. *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2003; 49: 79-99.
- ²³ Leonard, E.J.; Yoshimura, T. Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). *Immunol. Today.* 1990; 11: 97-101.
- ²⁴ Hansson, G.K. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 1876-1980.
- ²⁵ Rajavashisth, T.B.; Andalibi, A.; Territo, M.C.; Berliner, J.A.; Navab, M.; Fogelman, A.M.; Lusis, A.J. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature.* 1990; 344: 254-257.
- ²⁶ Clinton, S.K.; Underwood, R.; Hayes, L.; Sherman, M.L.; Kufe, D.W.; Libby, P. Macrophage colony-stimulating factor gene expression in vascular cells and in experimental and human atherosclerosis. *Am. J. Pathol.* 1992; 140: 301-316.
- ²⁷ Brown, M.S.; Goldstein, J.L. Atherosclerosis. Scavenging for receptors. *Nature.* 1990; 343: 508-509.
- ²⁸ Libby, P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 456-460.
- ²⁹ O'Donnell, C.J.; Elosua, R. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study. *Rev. Esp. Cardiol.* 2008; 61: 299-310.
- ³⁰ Randrianarisoa, E.; Rietig, R.; Jacob, S.; Blumenstock, G.; Haering, H.U.; Rittig, K.; Balletshofer, B. Normal values for intima-media thickness of the common carotid artery--an update following a novel risk factor profiling. *Vasa.* 2015; 44: 444-450.
- ³¹ Cho, K.I.; Shin, E.S.; Ann, S.H.; Garg, S.; Her, A.Y.; Kim, J.S.; Han, J.H.; Jeong, M.H. Gender differences in risk factors and clinical outcomes in young patients with acute myocardial infarction. *J. Epidemiol. Community Health.* 2016.
- ³² Kozakova, M.; Palombo, C.; Morizzo, C.; Nolan, J.J.; Konrad, T.; Dekker, J.M.; Balkau, B.; Nilsson, P.M. Gender-specific differences in carotid intima-media thickness and its progression over three years: a multicenter European study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013; 23: 151-158.
- ³³ Dorobantu, M.; Onciul, S.; Tautu, O.F.; Cenko, E. Hypertension and Ischemic Heart Disease in Women. *Curr. Pharm. Des.* 2016.
- ³⁴ Sesso, H.D.; Lee, I.M.; Gaziano, J.M.; Rexrode, K.M.; Glynn, R.J.; Buring, J.E. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation.* 2001; 104: 393-398.
- ³⁵ Sofi, F.; Capalbo, A.; Cesari, F.; Abbate, R.; Gensini, G.F. Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2008; 15: 247-257.
- ³⁶ Taylor, R.S.; Brown, A.; Ebrahim, S.; Jolliffe, J.; Noorani, H.; Rees, K.; Skidmore, B.; Stone, J.A.; Thompson, D.R.; Oldridge, N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Med.* 2004; 116: 682-692.
- ³⁷ Grundy, S.M.; Pasternak, R.; Greenland, P.; Smith S Jr; Fuster, V. AHA/ACC scientific statement: 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. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1348-1359.
- ³⁸ Yusuf, S.; Hawken, S.; Ounpuu, S.; Dans, T.; Avezum, A.; Lanas, F.; McQueen, M.; Budaj, A.; Pais, P.; Varigos, J.; Lisheng, L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364: 937-952.
- ³⁹ Teo, K.K.; Ounpuu, S.; Hawken, S.; Pandey, M.R.; Valentin, V.; Hunt, D.; Diaz, R.; Rashed, W.; Freeman, R.; Jiang, L.; Zhang, X.; Yusuf, S. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet.* 2006; 368: 647-658.
- ⁴⁰ Yanbaeva, D.G.; Dentener, M.A.; Creutzberg, E.C.; Wesseling, G.; Wouters, E.F. Systemic effects of smoking. *Chest.* 2007; 131: 1557-1566.
- ⁴¹ He, B.M.; Zhao, S.P.; Peng, Z.Y. Effects of cigarette smoking on HDL quantity and function: implications for atherosclerosis. *J. Cell Biochem.* 2013; 114: 2431-2436.

-
- ⁴² Doyle, J.T.; Dawber, T.R.; Kannel, W.B.; Kinch, S.H.; Kahn, H.A. The relationship of cigarette smoking to coronary heart disease; the second report of the combined experience of the Albany, NY. And Framingham, MASS. Studies. *JAMA*. 1964; 190: 886-890.
- ⁴³ Yudkin, J.S.; Stehouwer, C.D.; Emeis, J.J.; Coppack, S.W. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 972-978.
- ⁴⁴ Rutter, M.K.; Meigs, J.B.; Sullivan, L.M.; D'Agostino, R.B., Sr.; Wilson, P.W. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004; 110: 380-385.
- ⁴⁵ Black, S.; Kushner, I.; Samols, D. C-reactive Protein. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 48487-48490.
- ⁴⁶ Paffen, E.; DeMaat, M.P. C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor? *Cardiovasc. Res.* 2006; 71: 30-39.
- ⁴⁷ Grad, E.; Danenberg, H.D. C-reactive protein and atherothrombosis: Cause or effect? *Blood Rev.* 2013; 27: 23-29.
- ⁴⁸ Gotto, A.M., Jr.; Grundy, S.M. Lowering LDL cholesterol: questions from recent meta-analyses and subset analyses of clinical trial Data Issues from the Interdisciplinary Council on Reducing the Risk for Coronary Heart Disease, ninth Council meeting. *Circulation*. 1999; 99: 1-7.
- ⁴⁹ Seidel, D. Risikofaktoren der Atherogenese, Mechanismen ihrer Wirkung und klinische Bewertung. *Deutsches Ärzteblatt*. 1993; 90, Heft 36.
- ⁵⁰ Gordon, D.J.; Probstfield, J.L.; Garrison, R.J.; Neaton, J.D.; Castelli, W.P.; Knoke, J.D.; Jacobs, D.R., Jr.; Bangdiwala, S.; Tyroler, H.A. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989; 79: 8-15.
- ⁵¹ van de Woestijne, A.P.; van der Graaf, Y.; Liem, A.H.; Cramer, M.J.; Westerink, J.; Visseren, F.L. Low high-density lipoprotein cholesterol is not a risk factor for recurrent vascular events in patients with vascular disease on intensive lipid-lowering medication. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 1834-1841.
- ⁵² MacMahon, S.; Peto, R.; Cutler, J.; Collins, R.; Sorlie, P.; Neaton, J.; Abbott, R.; Godwin, J.; Dyer, A.; Stamler, J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990; 335: 765-774.
- ⁵³ Kannel, W.B.; McGee, D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979; 241: 2023-2038.
- ⁵⁴ Bierman, E.L. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler. Thromb.* 1992; 12: 647-656.
- ⁵⁵ Selvin, E.; Marinopoulos, S.; Berkenblit, G.; Rami, T.; Brancati, F.L.; Powe, N.R.; Golden, S.H. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 2004; 421-431.
- ⁵⁶ Zierath, J.R.; Livingston, J.N.; Thorne, A.; Bolinder, J.; Reynisdottir, S.; Lonqvist, F.; Arner, P. Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway. *Diabetologia*. 1998; 41: 1343-1354.
- ⁵⁷ World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of an WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf. 1999.
- ⁵⁸ Alberti, K.G.; Zimmet, P.; Shaw, J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366: 1059-1062.
- ⁵⁹ Alberti, K.G.; Zimmet, P.; Shaw, J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med.* 2006; 23: 469-480.
- ⁶⁰ Haslam, D.W.; James, W.P. Obesity. *Lancet*. 2005; 366: 1197-1209.
- ⁶¹ Statistisches Bundesamt (Hrsg.), 2011: 21000 Fettsuchtpatienten im Jahr 2009 – Anstieg von 12% gegenüber 2004. URL: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/zdw/2011/PD10_004_p002.html, Aufrufdatum: 30.09.2014).

-
- ⁶² Hauner,H.; Bramlage,P.; Losch,C.; Jockel,K.H.; Moebus,S.; Schunkert,H.; Wasem,J. Overweight, obesity and high waist circumference: regional differences in prevalence in primary medical care. *Dtsch.Arztebl.Int.* 2008; 105: 827-833.
- ⁶³ Deutsche Adipositas Gesellschaft (Hrsg.), 2014: Adipositas Definition. URL: <http://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=39>, Aufrufdatum: 30.09.2014.
- ⁶⁴ Hinney,A.; Hebebrand,J. Polygenic obesity in humans. *Obes.Facts.* 2008; 1: 35-42.
- ⁶⁵ Chearskul,S.; Sriwijitkamol,A.; Kooptiwut,S.; Ornreabroi,S.; Churintaraphan,M.; Samprasert,N. Cardiometabolic risk in Thai adults with type 2 diabetes mellitus: obese versus non-obese. *J.Med.Assoc.Thai.* 2015; 89: 528-534.
- ⁶⁶ Herold,G. und Mitarbeiter, 2010: Innere Medizin – Eine vorlesungsorientierte Darstellung, Köln, S. 680.
- ⁶⁷ Wilson,P.W.; D'Agostino,R.B.; Sullivan,L.; Parise,H.; KANNEL,W.B. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch.Intern.Med.* 2002; 162: 1867-1872.
- ⁶⁸ Klöting,N.; Stummvoll,M.; Blüher,M. Biologie des viszeralen Fetts. *Internist.* 2007; 48:126-133.
- ⁶⁹ Hellmer,J.; Marcus,C.; Sonnenfeld,T.; Arner,P. Mechanisms for differences in lipolysis between human subcutaneous and omental fat cells. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1992; 75: 15-20.
- ⁷⁰ Eckel,N.; Meidtner,K.; Kalle-Uhlmann,T.; Stefan,N.; Schulze,MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016; 23(9): 956-966.
- ⁷¹ Roden,M. Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes--pathogenesis and clinical relevance. *Nat.Clin.Pract.Endocrinol.Metab.* 2006; 2: 335-348.
- ⁷² Holland,W.L.; Knotts,T.A.; Chavez,J.A.; Wang,L.P.; Hoehn,K.L.; Summers,S.A. Lipid mediators of insulin resistance. *Nutr.Rev.* 2007; 65: S39-S46
- ⁷³ Wagner,R.; Machann,J.; Lehmann,R.; Rittig,K.; Schick,F.; Lenhart,J.; Artunc,F.; Linder,K.; Claussen,C.D.; Schleicher,E.; Fritsche,A.; Haring,H.U.; Weyrich,P.; Exercise-induced albuminuria is associated with perivascular renal sinus fat in individuals at increased risk of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012; 55: 2054-2058.
- ⁷⁴ Rittig,K.; Staib,K.; Machann,J.; Bottcher,M.; Peter,A.; Schick,F.; Claussen,C.; Stefan,N.; Fritsche,A.; Haring,H.U.; Balletshofer,B. Perivascular fatty tissue at the brachial artery is linked to insulin resistance but not to local endothelial dysfunction. *Diabetologia.* 2008; 51: 2093-2099.
- ⁷⁵ Meijer,R.I.; Serne,E.H.; Smulders,Y.M.; van Hinsbergh,V.W.; Yudkin,J.S.; Eringa,E.C. Perivascular adipose tissue and its role in type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Curr.Diab.Rep.* 2011; 11: 211-217.
- ⁷⁶ Stefan,N.; Kantartzis,K.; Machann,J.; Schick,F.; Thamer,C.; Rittig,K.; Balletshofer,B.; Machicao,F.; Fritsche,A.; Haring,H.U. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch.Intern.Med.* 2008; 168: 1609-1616.
- ⁷⁷ Croft,J.B.; Keenan,N.L.; Sheridan,D.P.; Wheeler,F.C.; Speers,M.A. Waist-to-hip ratio in a biracial population: measurement, implications, and cautions for using guidelines to define high risk for cardiovascular disease. *J.Am.Diet.Assoc.* 1995; 95: 60-64.
- ⁷⁸ Fossati,P.; Prencipe,L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin.Chem.* 1982; 28: 2077-2080.
- ⁷⁹ McGowan,M.W.; Artiss,J.D.; Strandbergh,D.R.; Zak,B. A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin.Chem.* 1983; 29: 538-543.
- ⁸⁰ Izawa,S.; Okada,M., Matsui, H. et al. A new direct method for measuring HDL cholesterol which does not produce any biased values. *J. Med. Pharm. Sci.* 1997; 37: 1385-1388.
- ⁸¹ Trinder,P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann. Clin. Bio. Chem.* 1969; 6: 24-27.
- ⁸² Denka Seiken CO., L: C-Reactive Protein 2003 www.fda.gov/cdrh/pdf3/k030545.pdf (30.03.2015).
- ⁸³ World Health Organization. Second report of the Expert Committee on Diabetes. 1980; World Health Org. Tech. Rep. Ser. 646, Geneva. 1980.
- ⁸⁴ Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997; 20: 1183-1197.
- ⁸⁵ Keilin,D.; Hartree,E.F. Specificity of glucose oxidase (notatin). *Biochem.J.* 1952; 50: 331-341.

-
- ⁸⁶ Haupt,A.; Thamer,C.; Machann,J.; Kirchhoff,K.; Stefan,N.; Tschritter,O.; Machicao,F.; Schick,F.; Haring,H.U.; Fritsche,A. Impact of variation in the FTO gene on whole body fat distribution, ectopic fat, and weight loss. *Obesity*.(Silver.Spring). 2008; 16: 1969-1972.
- ⁸⁷ Matsuda,M.; DeFronzo,R.A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999; 20: 1462-1470.
- ⁸⁸ Friedewald,W.T.; Levy,R.I.; Fredrickson,D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin.Chem*. 1972; 18: 499-502.
- ⁸⁹ Stocker,R.; Keaney,J.F.,Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004; 84: 1381-1478.
- ⁹⁰ Wendelhag,I.; Gustavsson,T.; Suurkula,M.; Berglund,G.; Wikstrand,J. Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles and description of a computerized analysing system. *Clin.Physiol*. 1991; 11: 565-577.
- ⁹¹ Wikstrand,J. Methodological considerations of ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness and lumen diameter. *Clin.Physiol Funct.Imaging*. 2007; 27: 341-345.
- ⁹² Roman,M.J.; Naqvi,T.Z.; Gardin,J.M.; Gerhard-Herman,M.; Jaff,M.; Mohler,E. American society of echocardiography report. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vasc.Med*. 2006; 11: 201-211.
- ⁹³ Touboul,P.J.; Hennerici,M.G.; Meairs,S.; Adams,H.; Amarenco,P.; Bornstein,N.; Csiba,L.; Desvarieux,M.; Ebrahim,S.; Hernandez,Hernandez R.; Jaff,M.; Kownator,S.; Naqvi,T.; Prati,P.; Rundek,T.; Sitzer,M.; Schminke,U.; Tardif,J.C.; Taylor,A.; Vicaut,E.; Woo,K.S. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc.Dis*. 2012; 34: 290-296.
- ⁹⁴ Kanters,S.D.; Algra,A.; van Leeuwen,M.S.; Banga,J.D. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke*. 1997; 28: 665-671.
- ⁹⁵ Schmidt,C.; Wendelhag,I. How can the variability in ultrasound measurement of intima-media thickness be reduced? Studies of interobserver variability in carotid and femoral arteries. *Clin.Physiol*. 1999; 19: 45-55.
- ⁹⁶ Foerch,C.; Buehler,A.; von Kegler,S.; Sitzer,M. Intima-media thickness side differences are limited to the common carotid artery. *Hypertension*. 2003; 42: e17.
- ⁹⁷ Machann,J.; Thamer,C.; Schnoedt,B.; Haap,M.; Haring,H.U.; Claussen,C.D.; Stumvoll,M.; Fritsche,A.; Schick,F. Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI. *J.Magn Reson.Imaging*. 2005; 21: 455-462.
- ⁹⁸ Cox,I.J. Development and applications of in vivo clinical magnetic resonance spectroscopy. *Prog.Biophys.Mol.Biol*. 1996; 65: 45-81.
- ⁹⁹ Stefan,N.; Machicao,F.; Staiger,H.; Machann,J.; Schick,F.; Tschritter,O.; Spieth,C.; Weigert,C.; Fritsche,A.; Stumvoll,M.; Haring,H.U. Polymorphisms in the gene encoding adiponectin receptor 1 are associated with insulin resistance and high liver fat. *Diabetologia*. 2005; 48: 2282-2291.
- ¹⁰⁰ O'Hare,A.M.; Katz,R.; Shlipak,M.G.; Cushman,M.; Newman,A.B. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2006; 113: 388-393.
- ¹⁰¹ McKenna,M.; Wolfson,S.; Kuller,L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis*. 1991; 87: 119-128.
- ¹⁰² Brown,N.K.; Zhou, Z.; Zhang, J.; Zneg, R.; Wu, J.; Eitzman, D. T.; Chen, Y. E., Chang, L. Perivascular adipose tissue in vascular function and disease – a review of current research and animal models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34: 1621-1630.
- ¹⁰³ Barandier,C.; Montani,J.P.; Yang,Z. Mature adipocytes and perivascular adipose tissue stimulate vascular smooth muscle cell proliferation: effects of aging and obesity. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol*. 2005; 289: H1807-H1813.
- ¹⁰⁴ Engeli,S. Is there a pathophysiological role for perivascular adipocytes? *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol*. 2005; 289: H1794-H1795.
- ¹⁰⁵ Chatterjee,T.K.; Stoll,L.L.; Denning,G.M.; Harrelson,A.; Blomkalns,A.L.; Idelman,G.; Rothenberg,F.G.; Neltner,B.; Romig-Martin,S.A.; Dickson,E.W.; Rudich,S.; Weintraub,N.L.

- Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding. *Circ.Res.* 2009; 104: 541-549.
- ¹⁰⁶ Yudkin, J.S.; Eringa, E.; Stehouwer, C.D. "Vasocrine" signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet.* 2005; 365: 1817-1820.
- ¹⁰⁷ Yudkin, J.S. Inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. *Horm.Metab Res.* 2007; 39: 707-709.
- ¹⁰⁸ Henrichot, E.; Juge-Aubry, C.E.; Pernin, A.; Pache, J.C.; Velebit, V.; Dayer, J.M.; Meda, P.; Chizzolini, C.; Meier, C.A. Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis? *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2005; 25: 2594-2599.
- ¹⁰⁹ Eringa, E.C.; Stehouwer, C.D.; Nieuw Amerongen, G.P.; Ouwehand, L.; Westerhof, N.; Sipkema, P. Vasoconstrictor effects of insulin in skeletal muscle arterioles are mediated by ERK1/2 activation in endothelium. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol.* 2004; 287: H2043-H2048.
- ¹¹⁰ Baron, A.D.; Tarshoby, M.; Hook, G.; Lazaridis, E.N.; Cronin, J.; Johnson, A.; Steinberg, H.O. Interaction between insulin sensitivity and muscle perfusion on glucose uptake in human skeletal muscle: evidence for capillary recruitment. *Diabetes.* 2000; 49: 768-774.
- ¹¹¹ Stefan, N.; Haring, H.U. The metabolically benign and malignant fatty liver. *Diabetes.* 2011; 60: 2011-2017.
- ¹¹² Fan, J.G.; Li, F.; Cai, X.B.; Peng, Y.D.; Ao, Q.H.; Gao, Y. Effects of nonalcoholic fatty liver disease on the development of metabolic disorders. *J.Gastroenterol.Hepatol.* 2007; 22: 1086-1091.
- ¹¹³ Despres, J.P.; Lemieux, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006; 444:881-887.
- ¹¹⁴ Despres, J.P.; Lemieux, I.; Bergeron, J.; Pibarot, P.; Mathieu, P.; Larose, E.; Rodes-Cabau, J.; Bertrand, O.F.; Poirier, P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2008; 28: 1039-1049.
- ¹¹⁵ Despres, J.P. Abdominal obesity and cardiovascular disease: is inflammation the missing link? *Can.J.Cardiol.* 2012; 28: 642-652.
- ¹¹⁶ Vega, G.L. Obesity and the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2004; 29: 47-54.
- ¹¹⁷ Planas, A.; Clara, A.; Pou, J.M.; Vidal-Barraquer, F.; Gasol, A.; de Moner, A.; Contreras, C.; Marrugat, J. Relationship of obesity distribution and peripheral arterial occlusive disease in elderly men. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 2001; 25: 1068-1070.
- ¹¹⁸ Ho, J.S.; Cannaday, J.J.; Barlow, C.E.; Willis, B.; Haskell, W.L.; FitzGerald, S.J. Comparative relation of general, central, and visceral adiposity measures for coronary artery calcium in subjects without previous coronary events. *Am.J.Cardiol.* 2009; 104: 943-946.
- ¹¹⁹ Fox, C.S.; Massaro, J.M.; Schlett, C.L.; Lehman, S.J.; Meigs, J.B.; O'Donnell, C.J.; Hoffmann, U.; Murabito, J.M. Periaortic fat deposition is associated with peripheral arterial disease: the Framingham heart study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010; 3: 515-519.
- ¹²⁰ Antonopoulos, A.S.; Sanna, F.; Sabharwal, N.; Thomas, S.; Oikonomou, E.K.; Herdman, L.; Margaritis, M.; Shirodaria, C.; Kampoli, A.-M.; Akoumianakis, I.; Petrou, M.; Sayeed, R.; Krasopoulos, G.; Psarros, C.; Ciccone, P.; Brophy, C.M.; Digby, J.; Kelion, A.; Uberoi, R.; Anthony, S.; Alexopoulos, N.; Tousoulis, D.; Achenbach, S.; Neubauer, S.; Channon, K.M.; Antoniades, C. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci. Transl. Med.* 2017; 12: 9(398).
- ¹²¹ Grant, R.W.; Stephens, J.M. Fat in flames: Influence of cytokines and pattern recognition receptors on adipocyte lipolysis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2015; 309: E205-E213.
- ¹²² Franck, N.; Stenkula, K.G.; Öst, A.; Lindström, T.; Strålfors, P.; Nystrom, F.H. Insulin-induced GLUT4 translocation on the plasma membrane is blunted in large compared with small primary fat cells isolated from the same individual. *Diabetologica.* 2007; 50: 1716-1722.
- ¹²³ Aldiss, P.; Davies, G.; Woods, R.; Budge, H.; Sacks, H.S.; Symonds, M.E. 'Browning' the cardiac and peri-vascular adipose tissues to modulate cardiovascular risk. *Int. J. Cardiol.* 2017; 228: 265-274.
- ¹²⁴ Nakamura, K.; Fuster, J.J.; Walsh, K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J. Cardiol.* 2014; 63: 250-259.
- ¹²⁵ Cannon, B.; Nedergaard, J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol. Rev.* 2004; 84: 277-359.
- ¹²⁶ Hyvonen, M.T.; Spalding, K.L. Maintenance of white adipose tissue in men. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2014; 56: 123-132.

-
- ¹²⁷ Tchkonja, T.; Morbeck, D.E.; Von Zqlinicki, T.; Van Deursen, J.; Lustgarten, J.; Scoble, H.; Khosla, S.; Jensen, M.D.; Kirkland, J.L. Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell* 2010; 9: 667-684.
- ¹²⁸ Wensveen, F.M.; Valentic, S.; Sestan, M.; Turk Wensveen, T.; Polic, B. The “big bang” in obese fat: events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. *Eur. J. Immunol.* 2015; 45: 2446-2456.
- ¹²⁹ Dijk, W.; Heine, M.; Boon, M.R.; Schaart, G.; Hesselink, M.K.; Reue, K.; van Marken Lichtenbelt, W.D.; Olivecrona, G.; Rensen, P.C.; Heeren, J.; Kersten, S. ANGPTL4 mediates shuttling of lipid fuel to brown adipose tissue during sustained cold exposure. *Elife.* 2015; 4.
- ¹³⁰ Sacco, E.; Bientinesi, R.; Tienforti, D.; Racioppi, M.; Gulino, G.; D’Agostino, D.; Vittori, M.; Bassi, P. Discovery history and clinical development of mirabegron for the treatment of overactive bladder urinary incontinence. *Expert Opin. Drug Discovery.* 2014; 9:433-448.
- ¹³¹ Ludt, S.; Angelow, A.; Baum, E.; Chenot, J.F.; Donner-Banzhoff, N.; Egidi, G.; Fessler, J.; Haasenritter, J.; Popert, U. Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. S3-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 053-024. DEGAM-Leitlinie Nr. 19. Hrsg.: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Berlin. 2017.
- ¹³² Jahangiry, L.; Farhangi, M.A.; Rezaei, F. Framingham risk score for estimation of 10-years of cardiovascular diseases risk in patients with metabolic syndrome. *J. Health Popul. Nutr.* 2017; 36: 36.
- ¹³³ Piepoli, M.F.; Hoes, A.W.; Agewall S.; Albus, C.; Brotons, C.; Catapano, A.L.; Cooney, M.T.; Corra, U.; Cosyns, B.; Deaton, C.; Graham, I.; Hall, M.S.; Hobbs, F.D.R.; Lochen, M.L.; Löllgen, H.; Marques-Vidal, P.; Perk, J.; Prescott, E.; Redon, J.; Richter D.J.; Sattar, N.; Smulders, Y.; Tiberi, M.; van der Worp, H.B.; van Dis, I.; Verschuren, W.M.M.; Binno, S. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention un clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevation & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016; 37(29): 2315-2381.
- ¹³⁴ Randrianarisoa, E.; Stefan, N.; Fritsche, A.; Reis-Damaschke, N.; Hieronimus, A.; Balletshofer, B.; Machann, J.; Siegel-Axel, D.; Häring, H.U.; Rittig, K. Periaortic adipose tissue compared with peribrachial adipose tissue mass as markers and possible modulators of cardiometabolic risk. *Angiology.* 2018; 69: 854-860.

Abbildungsquellen

Abbildung 1: Statistisches Bundesamt (Hrsg.), Wiesbaden 2015: Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachen die höchsten Krankheitskosten. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankheitskosten/Aktuell.html;jsessionid=F66F8ECBC7E1F8C0888CB9CF225B15F9.cae3>, Aufrufdatum: 15.05.2016

Abbildung 2: Eigene Darstellung nach URL: [http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/patologanatom/classes_stud/en/stomat/ptn/Pathomorphology/2-3/07_Atherosclerosis_\(Stom_Pract\).htm](http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/patologanatom/classes_stud/en/stomat/ptn/Pathomorphology/2-3/07_Atherosclerosis_(Stom_Pract).htm), Aufrufdatum: 12.12.2016

Abbildung 3: Eigene Darstellung nach: O'Donnell,C.J.; Elosua,R. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study. Rev.Esp.Cardiol. 2008; 61: 299-310

Abbildung 4: Eigene Darstellung nach: Hadi,H.A.; Suwaidi,J.A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. Vasc.Health Risk Manag. 2007; 3: 853-876.

Abbildung 5: Eigene Messung mit dem Linearschallkopf (10 – 13 MHz) des Epiq 7 Ultraschallgeräts von Philips, Deutschland

Abbildung 6: Eigenes Bildmaterial, Messung mit dem Linearschallkopf (10 – 13 MHz) des Epiq 7 Ultraschallgeräts von Philips, Deutschland

Abbildung 7: Eigenes Bildmaterial, Messung mit Magnetom Sonata, Siemens Healthcare, Erlangen

Abbildung 8: Eigenes Bildmaterial, Messung mit Magnetom Sonata, Siemens Healthcare, Erlangen

Abbildung 9: Rittig,K.; Staib,K.; Machann,J.; Bottcher,M.; Peter,A.; Schick,F.; Claussen,C.; Stefan,N.; Fritsche,A.; Haring,H.U.; Balletshofer,B. Perivascular fatty tissue at the brachial artery is linked to insulin resistance but not to local endothelial dysfunction. Diabetologia. 2008; 51: 2093-2099.

Tabellenquellen

Tabelle 1: Eigene Darstellung nach: Deutsche Adipositas Gesellschaft (Hrsg.), 2014: Adipositas

Tabelle 2: Löllgen, H.; Hansel, J. et al. S-1 Leitlinie – Vorsorgeuntersuchung im Sport. Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention. 2007

Tabelle 3: Universitätsklinikum Tübingen (Hrsg.), 2009: Zentrallaboratorium Universitätsklinikum Tübingen. URL: <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/extweb/labor/LabUnta.asp>, Aufrufdatum: 07.08.2018

Tabelle 4: Universitätsklinikum Tübingen (Hrsg.), 2009: Zentrallaboratorium Universitätsklinikum Tübingen, Analyt: CRP. URL: <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/extweb/labor/LabUnta.asp>, Aufrufdatum: 07.08.2018

Tabelle 5: Deutsche Diabetes Gesellschaft: Nauck, M. et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 2017; 12 (Suppl.2): 94-100

Tabelle 6: Universitätsklinikum Tübingen (Hrsg.), 2009: Zentrallaboratorium Universitätsklinikum Tübingen, Analyt: Insulin. URL: <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/extweb/labor/LabUnta.asp>, Aufrufdatum: 07.08.2018

Tabelle 7 – Tabelle 26: Eigene Darstellung

Tabelle 27: Eigene Darstellung nach Piepoli, M.F. et. al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur. Heart J. 2016; 37(29): 2315-2381.

7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die vorliegende Arbeit wurde an der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin IV, unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Bernd M. Balletshofer durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Dr. E. Randrianarisoa, Oberarzt in der Abteilung Innere Medizin IV.

Die vorliegenden Daten wurden im Rahmen des Tuebinger Lifestyle Interventionsprogramms erhoben. Als Mitglied eines Doktorandenteams war ich im Zeitraum von 02/2011 bis 12/2012 an der Datenerhebung beteiligt. Ich war mit der Anamnese der Probanden, der Blutentnahme zur Bestimmung laborchemischer Parameter sowie mit der sonografischen Messung der Intima Media Dicke betraut.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung von Herrn Dr. E. Randrianarisoa eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung von Herrn Dr. E. Randrianarisoa verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir verwendeten Quellen verwendet zu haben.

Nürtingen, den 13.04.2020

(Unterschrift)

8 Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in nachfolgender Publikation veröffentlicht:

Elko Randrianarisoa, Norbert Stefan, Andreas Fritsche, Nadja Reisdamaschke, Anja Hieronimus, Bernd Balletshofer, Jürgen Machann, Dorothea Siegel-Axel, Hans-Ulrich Häring, Kilian Rittig:

Periaortic Adipose Tissue Compares With Peribrachial Adipose Tissue Mass as Markers and Possible Modulators of Cardiometabolic Risk

Angiology – 2018 Nov. – 69 (10): 854-860.

Danksagung

An dieser Stelle gilt mein erster Dank Herrn Professor Dr. Balletshofer, meinem Doktorvater und spiritus rector der vorliegenden Studie. Seine wissenschaftliche Präzision und sein akademischer Anspruch waren mir nachhaltig Inspiration und Ansporn.

Herrn Dr. Elko Randrianarisoa oblag die Betreuung dieser Arbeit. Er hat mit hilfreichen Anregungen, zielorientierten Infragestellungen und zahllosen Hinweisen meine Freude an wissenschaftlicher Arbeit vertieft und so zum Erfolg der vorliegenden Studie maßgeblich beigetragen. Gratias ago!

Die Mitarbeiter der TULIP-Studie haben die erforderlichen Daten mit erhoben und beigebracht. Für ihre professionelle und reibungslose Zuarbeit bin ich ihnen zu großem Dank verpflichtet.

Auch den Probanden gilt mein Dank: mit ihrer Teilnahme an der Studie haben sie in uneigennütziger Weise einen wichtigen Beitrag zum Verständnis kardiovaskulärer und metabolischer Erkrankungen geleistet.

Danke auch meiner Familie – meinem Mann und meinen lieben Eltern. Ohne familiären Rückhalt, Geduld und bestärkende Worte hätte es diese Arbeit so nicht gegeben.