

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin  
- Abteilung für präventive und rehabilitative Sport- und Leistungsmedizin -  
der Deutschen Sporthochschule Köln  
Leiter: Universitätsprofessor Dr. med. H.-G. Predel

**Effekte einer multimodalen Intervention  
auf das kardiovaskuläre Risikoprofil ausgewählter Hochrisikopatienten  
in der Primärprävention von Herz-Kreislaufkrankungen  
– Ergebnisse der PräFord-Studie**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Sportwissenschaft  
von der Deutschen Sporthochschule Köln

**Stefanie Millentrup**

**Köln 2014**

Erste Referentin: Prof.'in Dr. Sportwiss. B. Bjarnason-Wehrens

Zweiter Referent: Priv.-Doz. Dr. med. C. Knackstedt

Vorsitzender des

Promotionsausschusses: Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Bloch

Tag der Disputation: 29. September 2014

**Versicherung gem. § 7 Abs. 2 Nr. 4**

Hierdurch versichere ich: Ich habe diese Arbeit selbständig und nur unter Benutzung der angegebenen Quellen und technischen Hilfen angefertigt; sie hat noch keiner anderen Stelle zur Prüfung vorgelegen. Wörtlich übernommene Textstellen, auch Einzelsätze oder Teile davon, sind als Zitat kenntlich gemacht worden.

---

Stefanie Millentrup

**Erklärung gem. § 7 Abs. 2 Nr. 5**

Hierdurch erkläre ich, dass ich die „Leitlinien guter wissenschaftlicher Praxis“ der Deutschen Sporthochschule Köln in der aktuellen Fassung eingehalten habe.

---

Stefanie Millentrup

Köln, April 2014

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Birna Bjarnason-Wehrens für das Ermöglichen dieser Arbeit und die hervorragende Betreuung in der gesamten Zeit der Entstehung dieser Dissertation. Ihre ausdauernde Freundlichkeit mit konstruktiven Anregungen und Kritiken trugen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christian Knackstedt danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Ebenso bedanke ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. med. Detlef Bernd Gysan, da ich ohne seine Zustimmung und insbesondere Unterstützung mein Dissertationsvorhaben nicht hätte umsetzen können.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern, die an der Studie mitgewirkt haben.

Für die statistische Beratung möchte ich mich bei Herrn Christian Güttge bedanken.

Ein weiterer Dank geht an meinen Mitdoktoranten Christian Heming für die zahlreichen konstruktiven und wertvollen wissenschaftlichen Diskussionen. Herzlichen Dank auch für seine Freundschaft und jeden anderen wertvollen Beistand.

Meinen Eltern und Geschwistern danke ich, dass sie mich stets auf meinem Weg unterstützt und in meinem Vorhaben ermutigt haben.

---

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>METHODIK</b> .....	<b>6</b>
<b>2.1</b>	<b>Die PräFord-Studie</b> .....	<b>6</b>
<b>2.2</b>	<b>Auswahlkriterien für die Studienteilnahme</b> .....	<b>9</b>
2.2.1	Einschlusskriterien für die Studienteilnahme .....	9
2.2.2	Medizinische Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme .....	9
2.2.3	Einschlusskriterien für die Interventionsstudie .....	9
2.2.4	Medizinische Ausschlusskriterien für die Interventionsstudie .....	9
2.2.5	Studienendpunkte .....	10
<b>2.3</b>	<b>Untersuchungsdesign</b> .....	<b>10</b>
2.3.1	Herz-Kreislaufscreening.....	10
2.3.2	Identifizierung der Hochrisikopatienten .....	11
2.3.3	Score der European Society of Cardiology .....	12
<b>2.4</b>	<b>Stichprobengröße</b> .....	<b>16</b>
2.4.1	Powerberechnung und Fallzahlbestimmung .....	16
2.4.2	Randomisierung.....	17
2.4.3	Ethikvotum .....	20
2.4.4	Patientencharakteristik.....	20
2.4.5	Anthropometrische Daten .....	21
2.4.6	Erwerbsstatus .....	22
2.4.7	Klinische Untersuchungen .....	23
2.4.8	Kardiovaskuläres Risikoprofil.....	24
2.4.9	Begleiterkrankungen .....	25
2.4.10	Laborparameter .....	26
2.4.11	Medikation .....	27
2.4.12	Echokardiographischer Befund.....	28
2.4.13	ESC-Score.....	29
<b>2.5</b>	<b>Untersuchungsgang</b> .....	<b>29</b>
2.5.1	Anamnese.....	30
2.5.2	Körperliche Untersuchung .....	31

---

2.5.3	Laboruntersuchung .....	32
2.5.4	Echokardiographie .....	34
2.5.5	Messung der Intima-Media Thickness .....	35
2.5.6	Raucherstatus .....	36
<b>2.6</b>	<b>Therapeutische Anwendungen .....</b>	<b>36</b>
2.6.1	Therapiemaßnahmen der Kontrollgruppe .....	36
2.6.2	Therapiemaßnahmen der Interventionsgruppe .....	37
2.6.2.1	Ernährungsberatung .....	39
2.6.2.2	Gesundheitstraining .....	41
2.6.2.3	Sport- und Bewegungstherapie .....	41
2.6.2.4	Psychotherapeutische Elemente .....	42
2.6.2.5	Sozialberatung .....	42
2.6.2.6	Ärztliche Betreuung .....	42
2.6.2.7	Indikationsspezifische Behandlung .....	43
2.6.2.8	Behandlungsdokumentation der Interventionsmaßnahme ...	43
<b>2.7</b>	<b>Statistische Auswertung .....</b>	<b>44</b>
2.7.1	Deskriptive Statistik .....	44
2.7.2	Signifikanzniveau .....	44
2.7.3	Test auf Normalverteilung .....	45
2.7.4	Unabhängiger T-Test .....	45
2.7.5	Abhängiger T-Test .....	45
2.7.6	Chi-Quadrat-Test .....	45
2.7.7	Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung .....	46
2.7.8	Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (gemischtes Design) .....	46
2.7.9	Effektstärke nach Cohen .....	46
<b>2.8</b>	<b>Fragestellungen und Hypothesen .....</b>	<b>47</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>50</b>
<b>3.1</b>	<b>Unmittelbare Effekte im Anschluss an die Interventions- maßnahme .....</b>	<b>50</b>
3.1.1	Anthropometrische Daten .....	50
3.1.2	Klinische Untersuchungen .....	51
3.1.3	Laborparameter .....	52

---

3.1.4	Rauchgewohnheiten .....	53
3.1.5	ESC-Score.....	54
<b>3.2</b>	<b>Effekte der Interventionsmaßnahme im Langzeitverlauf im Vergleich zwischen den beiden Untersuchungsgruppen .....</b>	<b>55</b>
3.2.1	Anthropometrische Daten .....	55
3.2.1.1	Körpergewicht.....	55
3.2.1.2	Body-Mass-Index.....	57
3.2.1.3	Bauchumfang.....	58
3.2.2	Klinische Untersuchungen .....	59
3.2.2.1	Systolischer Ruheblutdruck .....	59
3.2.2.2	Diastolischer Ruheblutdruck .....	60
3.2.2.3	Linke Intima-Media Thickness .....	61
3.2.2.4	Rechte Intima-Media Thickness.....	62
3.2.3	Laborparameter .....	63
3.2.3.1	Gesamtcholesterin.....	63
3.2.3.2	LDL-Cholesterin.....	65
3.2.3.3	HDL-Cholesterin .....	66
3.2.3.4	Triglyzeride .....	67
3.2.3.5	Plasmaglucoese .....	68
3.2.3.6	HbA1c.....	69
3.2.3.7	Hochsensitives CRP .....	70
3.2.3.8	Harnsäure.....	71
3.2.3.9	Kreatinin .....	72
3.2.4	Rauchgewohnheiten .....	73
3.2.5	ESC-Score.....	74
3.2.6	Medikation .....	76
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>78</b>
<b>4.1</b>	<b>Methodendiskussion.....</b>	<b>78</b>
4.1.1	Untersuchungsdesign .....	78
4.1.2	Powerberechnung und Fallzahlbestimmung .....	80
4.1.3	Patientengruppe.....	80
4.1.4	Interventionsmaßnahme .....	82
4.1.5	Anthropometrische Daten .....	84

---

4.1.6	Klinische Untersuchungen .....	84
4.1.7	Laboruntersuchung .....	86
4.1.8	ESC-Score .....	86
<b>4.2</b>	<b>Ergebnisdiskussion .....</b>	<b>89</b>
4.2.1	Einfluss der Intervention auf die anthropometrischen Daten.....	89
4.2.1.1	Körpergewicht und Body-Mass-Index .....	89
4.2.1.2	Bauchumfang.....	97
4.2.2	Einfluss der Intervention auf die klinischen Untersuchungen....	99
4.2.2.1	Ruheblutdruck.....	99
4.2.2.2	Intima-Media Thickness .....	106
4.2.3	Einfluss der Intervention auf die Laborparameter .....	114
4.2.3.1	Lipidparameter.....	114
4.2.3.2	Plasmaglucoase und HbA1c.....	128
4.2.3.3	Hochsensitives CRP .....	133
4.2.3.4	Harnsäure .....	137
4.2.3.5	Kreatinin .....	138
4.2.4	Einfluss der Intervention auf die Rauchgewohnheiten .....	139
4.2.5	Einfluss der Intervention auf den ESC-Score.....	140
<b>4.3</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>144</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK .....</b>	<b>148</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>152</b>
<b>7</b>	<b>VERZEICHNISSE.....</b>	<b>180</b>
7.1	Abkürzungsverzeichnis .....	180
7.2	Tabellenverzeichnis .....	183
7.3	Abbildungsverzeichnis .....	187
<b>8</b>	<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>188</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>.....</b>	<b>189</b>



## 1 Einleitung

Herz-Kreislaufkrankungen sind in den Ländern Westeuropas und Nordamerikas nach wie vor die Todesursache Nummer eins. Im Jahr 2011 starben in Deutschland 342.233 Menschen an den Folgen kardiovaskulärer Erkrankungen, davon waren 55,8% Männer und 44,2% Frauen. Insgesamt 92% der Personen, die an einer Krankheit des Herz-Kreislaufsystems verstorben sind, waren 65 Jahre oder älter [1]. Herz-Kreislaufkrankungen führen zudem die Statistiken zu vorzeitigen Berentungen und Arbeitsausfall an. Im Jahr 2010 belief sich die stationäre Morbiditätszahl der ischämischen Herzkrankheiten in Deutschland auf 665.737 Fälle, davon entfielen 212.914 Diagnosen auf einen akuten Myokardinfarkt [2].

Im Sinne des demographischen Wandels der Gesellschaft mit einer Zunahme des Anteils älterer Personen infolge von steigender Lebenserwartung und niedriger Geburtenrate [3] kann mit einem weiteren Anstieg von kardiovaskulären Erkrankungen in der Bevölkerung gerechnet werden. Zusätzlich hat sich in den letzten Jahrzehnten die Lebens-, Arbeits- und Ernährungsweise gravierend verändert. Diese rasante Entwicklung der Gesellschaft mit einer Technisierung des Alltagslebens führt zu einem nachteiligen Gesundheitsverhalten. Die Konsequenz ist eine dramatische Zunahme von Risikofaktoren und frühen Stadien von kardiovaskulären Erkrankungen, vor allem auch bei jüngeren Personen. Die Häufigkeit der Herz-Kreislaufkrankungen und der daraus resultierende vorzeitige Tod sind aus medizinischer Sicht nicht hinzunehmen, da es sich in den meisten Fällen um vermeidbare Erkrankungen handelt [4].

Die Kosten des Gesundheitswesens steigen in Deutschland seit Jahrzehnten an. Im Jahr 2011 beliefen sich die Ausgaben im Gesundheitswesen auf 293,8 Milliarden Euro [5]. Im Jahr 2008 entfielen die höchsten Kosten mit rund 37 Milliarden Euro auf die Diagnostik und Therapie von Herz-Kreislaufkrankungen - bei einer Gesamtausgabe von 254,3 Milliarden Euro [6]. Von 2003 bis 2011 stieg die Anzahl der Linksherzkatheter-Untersuchungen um 17,8% (von 715.598 auf 870.282) und der durchgeführten perkutanen Koronarinterventionen um 24,3% (von 248.760 auf 328.654) [2]. Es bedarf eines zunehmenden finanziellen Aufwandes der

ambulanten und stationären Behandlungen, um Lebensjahre und Lebensqualität zu gewinnen. Vor dem Hintergrund demographischer Veränderungen und der Zunahme der Risikofaktoren ist in den nächsten Jahren mit einer gravierenden Kostensteigerung für die Diagnostik und Therapie von Herz-Kreislaferkrankungen zu rechnen. Dies ist eine der größten finanziellen Herausforderungen für das deutsche Gesundheitssystem. Ohne erfolgreiche Prävention läuft das Gesundheitswesen Gefahr, unfinanzierbar zu werden [4].

Präventivmedizinische Maßnahmen mithilfe einer Lebensstilmodifikation können dem Risiko der Entwicklung von Herz-Kreislaferkrankungen entgegenwirken. Dabei ist es für eine wirkungsvolle Prävention notwendig, die Risikofaktoren zu reduzieren, die zu arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen führen. Die Früherkennung von Hochrisikopatienten durch entsprechend ausgebildete Ärzte und die rechtzeitige Einleitung von therapeutischen Maßnahmen spielen diesbezüglich eine besonders wichtige Rolle.

Neben den konstitutionellen, nicht beeinflussbaren Risikofaktoren wie dem Alter, dem Geschlecht und der familiären Disposition werden die Entstehung und die Progression der Arteriosklerose und damit auch der koronaren Herzerkrankung (KHK) größtenteils durch beeinflussbare Risikofaktoren bestimmt [7]. Zu unterscheiden sind externe und interne Risikofaktoren. Zu den externen Risikofaktoren zählen Rauchen, Bewegungsmangel, Fehlernährung und Übergewicht. Zu den internen Risikofaktoren gehören arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom und Hyperurikämie [7]. Die drei klassischen Risikofaktoren Rauchen, Hypercholesterinämie und Hypertonie verursachen laut Heidrich et al. [8] bereits über 50% der Herzinfarkte in Deutschland. Gohlke und Von Schacky [9] erläutern: „... Nikotinkonsum, fettreiche, ballaststoffarme, kalorienreiche Ernährung, geringe körperliche Aktivität, Übergewicht, Diabetes und erhöhter Alkoholkonsum können in prospektiven Beobachtungsstudien über 80% der kardiovaskulären Ereignisse erklären“. Ergebnisse der INTERHEART-Studie [10] zeigen, dass neun veränderbare Risikofaktoren für 90% der Myokardinfarkte in Westeuropa verantwortlich

sind. Diese Risikofaktoren sind Dyslipidämie, Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, abdominale Adipositas, psychosoziale Faktoren, Fehlernährung, Alkoholabusus und Bewegungsmangel. Die meisten modifizierbaren Risikofaktoren treten in Kombination mit anderen Risikofaktoren auf, was zu einer exponentiellen Steigerung des kardiovaskulären Risikos beitragen kann [10, 11].

Das primäre Präventionsziel, die Verhinderung von Herz-Kreislaufkrankungen ist eine wichtige gesundheitspolitische Aufgabe. Die Entscheidungsträger der Krankenkassen und des Deutschen Bundestages beschäftigen sich mit möglichen Strategien zur Prävention.

Der Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) hat in Zusammenarbeit mit den Verbänden der Krankenkassen auf Bundesebene den GKV-Leitfaden Prävention mit inhaltlichen und qualitativen Handlungsfeldern für die Leistungen der Krankenkassen in der Primärprävention (§§ 20 des Fünften Buches des Sozialgesetzbuches) erstellt [12].

Der Gesetzesentwurf zur Stärkung der Gesundheitsförderung (Präventionsgesetz), mit dem Ziel, Gesundheitsförderung und Prävention als gesamtgesellschaftliche Aufgabe wirkungsvoll zu organisieren, wurde im Jahr 2013 vom Bundesrat abgelehnt. Der Bundesrat kritisierte das vorgelegte Präventionsgesetz als unzureichend und forderte eine grundlegende Überarbeitung.

Die Europäische Kommission hat durch die Verabschiedung der European Heart Health Charter, welche zur Bekämpfung von Herz-Kreislaufkrankungen erstellt wurde, die Regierung aufgefordert, Mindeststandards für die Prävention umzusetzen. Ein politisches Engagement zur Stärkung der präventiven Kardiologie ist dringend notwendig.

Das allgemeine Ziel der Primärprävention ist sowohl die Reduktion von Belastungen als auch die Stärkung von Ressourcen, um individuell und populationsbezogen das Risiko und das Auftreten medizinisch und volkswirtschaftlich bedeutsamer Krankheitsbilder zu verringern [13]. Aus

kardiologischer Sicht geht es bei der Primärprävention um die Verhinderung der Entstehung der Arteriosklerose und den damit verbundenen kardiovaskulären Ereignissen. Aus epidemiologischer Sicht hingegen ist die Verhinderung der Entstehung von Risikofaktoren gemeint [14]. Die in dieser Arbeit vorgestellte Studie ist der Definition des kardiologisch üblichen Gebrauchs angeschlossen.

Zahlreiche Studien und Metaanalysen haben bereits kurzzeitige Verbesserungen der beeinflussbaren Risikofaktoren durch Lebensstiländerungen nachgewiesen. Beschrieben werden positive Effekte auf die Lipidparameter [15–23], den systolischen und diastolischen Ruheblutdruck [24–33] sowie den Body-Mass-Index (BMI) und den Bauchumfang [34]. Allerdings haben sich bislang nur wenige Untersuchungen mit den Langzeiteffekten von Lebensstilveränderungen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Hochrisikopatienten befasst [35–37]. Im Hinblick auf die Minimierung des kardiovaskulären Risikos sind langfristige Verbesserungen der Risikofaktoren notwendig. Gerade für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko spielen konsequente und langfristige, primärpräventive Maßnahmen eine entscheidende Rolle, um die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu reduzieren und zu verhindern [38].

Um eine primärpräventive Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen zu erleichtern und umzusetzen, wurden Therapieempfehlungen von Fachgesellschaften erstellt. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) hat eine Arbeitsgruppe Prävention eingerichtet, die Leitlinien zur primären und sekundären Prävention erarbeitet und aktualisiert [39]. Die regelmäßig aktualisierte Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) „European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice“ [38] formuliert präzise Aussagen zur kardiovaskulären Prävention.

Die Umsetzung der zur Verfügung stehenden effektiven Maßnahmen zur Kontrolle der Risikofaktoren ist in der klinischen Praxis jedoch unzureichend [38, 40, 41]. Klare Vorstellungen zur Umsetzung der Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen oder gar Standards bei vorhandenen Risikofaktoren existieren bisher nicht [42]. Korczak et al. [43] schätzen die

Studienlage in Bezug auf die ethische, soziale und ökonomische Evaluation als mangelhaft ein.

Es besteht die Notwendigkeit von evidenzbasierten Primärpräventionsprogrammen auf der Grundlage von Lebensstiländerungen, in denen die Korrektur von Risikofaktoren als die kausale Therapie angesehen wird [44]. Die ESC-Leitlinie [38] fordert populationsbezogene Programme sowie das Anfertigen von individuellen Interventionen für Hochrisikopatienten. Dabei wird ein ganzheitlicher, strukturierter Settingansatz mit edukativen, somatischen, psychosozialen und bewegungstherapeutischen Komponenten empfohlen [38, 43]. Eine prospektive, multizentrische, primäre Präventionsstudie würde die Evidenz der Leitlinien zur Primärprävention erheblich verbessern.

Vor diesem Hintergrund initiierte der Bundesverband niedergelassener Kardiologen (BNK) gemeinsam mit der Deutschen Sporthochschule Köln (DSHS) und dem Ambulanten Kardiologischen Rehabilitationszentrum Köln (AmKaRe) die PräFord-Studie [42]. Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte und kontrollierte Primärpräventionsstudie zur Vermeidung und Beeinflussung von Herz-Kreislaufkrankungen der Mitarbeiter der Firma Ford in Deutschland. Das übergeordnete Ziel der Studie ist eine Risikominimierung zur Verhinderung und Verminderung von Herz-Kreislaufkrankungen, insbesondere der KHK, des Herzinfarktes und des Schlaganfalls. In diesem Zusammenhang sollen die Sterblichkeitsrate, die Berentungsrate und der Krankenstand reduziert werden, um eine Kostenreduzierung im deutschen Gesundheitssystem zu erreichen. Im Ergebnis dieser Langzeitstudie sollen - auch unter ökonomischen Gesichtspunkten - effiziente und flächendeckend implementierbare Konzepte kardiovaskulärer Primärprävention unter Beachtung der Empfehlungen der DGK zur Primärprävention verfasst werden [42].

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirksamkeit einer neu konzipierten multimodalen Interventionsmaßnahme bei Hochrisikopatienten in Bezug auf die unmittelbaren und nachhaltigen Effekte auf ausgewählte kardiovaskuläre Risikofaktoren und den ESC-Risikoscore zu untersuchen.

## 2 Methodik

### 2.1 Die PräFord-Studie

Bei der PräFord-Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie zur Bewertung des Risikos für ein kardiovaskuläres Akutereignis und konsekutiv um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, klinische Interventionsstudie zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei ausgewählten Hochrisikopatienten [42]. Die PräFord-Studie ist ein wissenschaftliches Gemeinschaftsprojekt des Ambulanten Kardiologischen Rehabilitationszentrums (AmKaRe) Köln, des Instituts für Kreislaufforschung und Sportmedizin der Deutschen Sporthochschule (DSHS) Köln, der Klinik III für Innere Medizin an der Universität zu Köln, der Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie an der Universitätsklinik zu Köln sowie des Gesundheitsdienstes der Ford-Werke AG. Zudem erfolgte eine Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Klinische Studien (ZKS) der Universität zu Köln, dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie (IMSIE) der Universität zu Köln und dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie (IMBE) des Universitätsklinikum in Hamburg.

Die wesentlichen Ziele der auf zehn Jahre angelegten Langzeitstudie sind:

- Verhinderung von Herz-Kreislaufkrankungen, insbesondere koronarer Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt und Apoplex
- Senkung der Mortalität, der Berentungsrate und des Krankenstandes
- Kosteneinsparungen im Gesundheitssystem durch Primärprävention
- Erstellung von leicht umsetzbaren Präventionsprogrammen und Empfehlungen zur Risikominimierung unter Beachtung der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) zur Primärprävention

Die PräFord-Studie startete anlässlich des 100-jährigen Bestehens der Firma Ford Motor Company im Juli 2003. Im Rahmen der prospektiven Kohortenstudie wurde ca. 15.000 Mitarbeitern der Firmen Ford AG in Köln, der Deutz AG in Köln und der Visteon Deutschland GmbH in Berlin ein

kostenloses Herz-Kreislaufscreening angeboten. Die Untersuchungen fanden an einem „Tag der offenen Tür“ statt, so dass auch ehemalige und zum Teil sich im Ruhestand befindende Personen teilgenommen haben. Die Einladung erfolgte vorab über Beilagen in Lohn- und Gehaltsabrechnung, über die Ford-Betriebszeitung, über den medizinischen Dienst Ford, über die BKK Ford, die Techniker Krankenkasse, den Betriebsrat und die Geschäftsleitung. Das Angebot wurde von 4.895 Mitarbeitern angenommen. Nach Auswertung der Screening-Untersuchung konnte für 4.196 Teilnehmer eine Einteilung in drei Risikogruppen (RG I-III) entsprechend des Risikoscores der European Society of Cardiology (ESC-Score) erfolgen: in RG I liegt ein geringes Risiko ( $\leq 1\%$ ), in RG II ein mittleres Risiko (2-4%) und in RG III ein hohes Risiko ( $\geq 5\%$ ) für ein fatales kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der nächsten zehn Jahre vor.

Alle Patienten der RG III mit einem hohen kardiovaskulären Risiko wurden in die Interventionsstudie eingeschlossen und in eine „*Interventionsgruppe PräFord*“, im Folgenden Interventionsgruppe (IG) genannt, oder in eine „*Interventionsgruppe klassisch*“, im Folgenden Kontrollgruppe (KG) genannt, randomisiert. Patienten der KG erhielten eine detaillierte Aufklärung zum individuellen kardiovaskulären Risikofaktorenprofil mit entsprechend notwendigen Therapiemöglichkeiten und Empfehlungen zur Lebensstilmodifikation durch einen Facharzt für Kardiologie. Patienten der IG nahmen über 15 Wochen zweimal wöchentlich für jeweils zweieinhalb bis drei Stunden an einer neuartigen, multimodalen, ambulanten Gruppenintervention nach den Richtlinien der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) teil. Die multimodale Interventionsmaßnahme umfasste theoretische und praktische Einheiten zu den Modulen Ernährung, Gesundheitstraining, Sport- und Bewegungstherapie sowie Psychoedukation. Zudem wurden die Patienten ärztlich betreut und leitlinienbasiert medikamentös eingestellt. Für beide Gruppen ist eine Nachbeobachtung über insgesamt zehn Jahre mit jährlichen kardiologischen Kontrolluntersuchungen vorgesehen.

Abbildung 1 zeigt das schematische Untersuchungsdesign der PräFord-Studie.

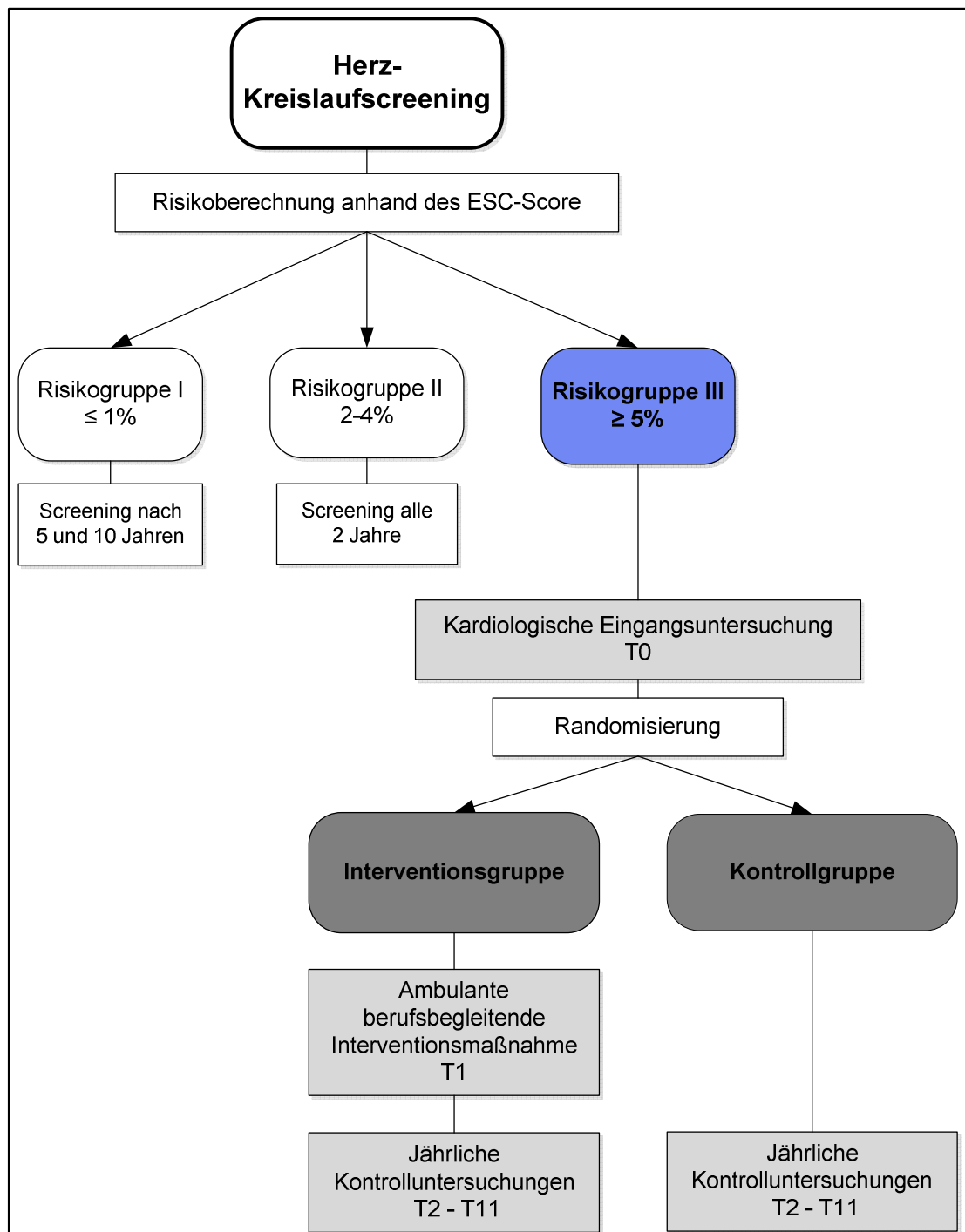


Abb. 1: Untersuchungsdesign der PräFord-Studie.

Die hier dargestellte Arbeit basiert auf den ersten Ergebnissen der longitudinalen Interventionsstudie zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei den ausgewählten Hochrisikopatienten (RG III).



## **2.2 Auswahlkriterien für die Studienteilnahme**

### **2.2.1 Einschlusskriterien für die Studienteilnahme**

Mitarbeiter der Firmen Ford AG in Köln, der Deutz AG in Köln und der Visteon Deutschland GmbH in Berlin, die sich freiwillig einer Herz-Kreislaufuntersuchung unterzogen haben, wurden als potentielle Patienten für die PräFord-Studie identifiziert.

### **2.2.2 Medizinische Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme**

Da der primärpräventive Ansatz der PräFord-Studie im Vordergrund steht, erfolgte bei folgenden medizinischen Diagnosen keine Zulassung zur Studie:

- klinisch manifeste koronare Herzkrankheit (KHK)
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- Karotisstenose
- Zustand nach Myokardinfarkt
- Zustand nach Apoplex
- Zustand nach aortokoronarer Bypass (ACB)
- Zustand nach perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie (PTCA)

### **2.2.3 Einschlusskriterien für die Interventionsstudie**

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich freiwillig an dem für sie kostenlosen Herz-Kreislaufscreening beteiligten und anhand der Ergebnisse der Risikogruppe III zugeordnet wurden (kardiovaskulären Mortalitäts-Risikos  $\geq 5\%$  innerhalb der nächsten zehn Jahre nach dem Score der ESC). Voraussetzung war zudem, dass sie mit der Randomisierung in eine KG und eine IG einverstanden waren.

### **2.2.4 Medizinische Ausschlusskriterien für die Interventionsstudie**

Nicht eingeschlossen wurden Patienten der Risikogruppe III, die folgende Erkrankungen oder Umstände aufwiesen:

- Fortgeschrittene maligne Tumore
- schwere Suchterkrankungen

- Psychosen
- schwere, die Beweglichkeit der Patienten einschränkende orthopädische Erkrankungen
- Schwangerschaft

### **2.2.5 Studienendpunkte**

In der Risikogruppe III führten primäre und sekundäre Endpunkte zum Ausschluss aus der Studie. Der primäre Endpunkt der Studie wurde definiert als Senkung des absoluten Risikos gemäß ESC-Score um 0,5% pro Jahr [45]. Sekundäre Endpunkte beziehen sich auf folgende Kriterien, jeweils mit oder ohne Krankenhauseinweisungen:

- Dokumentiertes Neuauftreten einer KHK, einer zerebralen Durchblutungsstörung und einer pAVK
- Myokardinfarkt
- Apoplex
- Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen
- Tod jeglicher Genese

## **2.3 Untersuchungsdesign**

### **2.3.1 Herz-Kreislaufscreening**

Die prospektive Kohortenstudie stellt die Datenerhebung als Querschnittsstudie dar, um das Risiko für ein fatales kardiovaskuläres Akutereignis im Gesamtkollektiv zu bewerten. Zu Studienbeginn im Juli 2003 wurde ca. 15.000 Mitarbeitern der Kölner Ford Werke AG, der Kölner Deutz AG und der Berliner Visteon Deutschland GmbH ein kostenloses Herz-Kreislaufscreening angeboten. Im Erhebungszeitraum August 2003 bis Mai 2004 konnten 4.895 Mitarbeiter untersucht werden. Davon stimmten 4.810 Mitarbeiter der wissenschaftlichen Auswertung im Rahmen der PräFord-Studie zu. In Tabelle 1 sind die bei dem Herz-Kreislaufscreening erhobenen Parameter zusammengefasst.

Tab. 1: Erhebungsparameter für das Herz-Kreislaufscreening.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laboruntersuchung (Gesamt-, HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, hochsensitives CRP, Kreatinin, Harnsäure, Plasmaglucoose, Hba1c)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardisierte Blutdruckmessung</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anthropometrische Untersuchungen (Körpergröße und -gewicht, Hüft- und Bauchumfang)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragebögen zur Erfassung von <ul style="list-style-type: none"> <li>- familiärer Vorbelastung</li> <li>- Rauchgewohnheiten</li> <li>- psychosozialen Risikofaktoren</li> <li>- Bewegungsverhalten</li> </ul> </li> </ul>

Eine detaillierte Beschreibung zur Organisation und zum Ablauf des initialen Herz-Kreislaufscreenings ist nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit und kann der Dissertation von Türk [46] entnommen werden.

### 2.3.2 Identifizierung der Hochrisikopatienten

Nach Auswertung der Untersuchungsergebnisse wurde für alle Studienteilnehmer die Wahrscheinlichkeit für ein fatales kardiovaskuläres Akutereignis innerhalb der nächsten zehn Jahre mittels ESC-Score [45] errechnet. Von den 4.810 potentiellen Teilnehmern lagen für 4.196 Teilnehmer (87,2%), davon 3.570 Männer (44,8 ± 10,7 Jahre) und 626 Frauen (45,6 ± 13,2 Jahre), alle erforderlichen Parameter (vgl. Tab. 1) vor, um anschließend nach dem ESC-Score in drei Risikogruppen eingestuft zu werden:

- Risikogruppe I: Patienten mit geringem Risiko  
(das Risiko für ein Akutereignis ist  $\leq 1\%$  in zehn Jahren)
- Risikogruppe II: Patienten mit mittlerem Risiko  
(das Risiko für ein Akutereignis ist 2-4% in zehn Jahren)
- Risikogruppe III: Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko  
(das Risiko für ein Akutereignis ist  $\geq 5\%$  in zehn Jahren)

In Tabelle 2 ist die Verteilung der Teilnehmer in die drei Risikogruppen ersichtlich, entsprechend der Ergebnisse des ESC-Scores.

Tab. 2: Verteilung der Teilnehmer in der Kohortenstudie in die drei Risikogruppen, entsprechend der Berechnungen des ESC-Scores (\*das Risiko für ein fatales kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der nächsten zehn Jahre).

Risikogruppe	Gesamtkollektiv		Männer		Frauen	
	n	%	n	%	n	%
I: geringes Risiko $\leq 1\%^*$	2044	48,7	1612	45,2	432	69,0
II: mittleres Risiko 2-4%*	1533	36,5	1383	38,7	150	24,0
III: hohes Risiko $\geq 5\%^*$	619	14,8	575	16,1	44	7,0

Die weitere Vorgehensweise erfolgte anhand dieser Kategorisierung im Rahmen der anschließenden Longitudinalstudie. Für die RG I ist eine erneute Untersuchung entsprechend des Eingangsscreenings nach fünf und zehn Jahren vorgesehen. Die Untersuchungsergebnisse werden den Teilnehmern jeweils mitgeteilt. Die RG II soll sich alle zwei Jahre einer erneuten Screening-Untersuchung unterziehen. Es erfolgte eine individuelle Beratung zum Risikofaktorenprofil mit entsprechenden Therapiemöglichkeiten. Zudem wurde ein Arztbericht mit dem besonderen Hinweis eines leitlinienorientierten Risikomanagements verfasst und an den behandelnden Arzt geschickt. Die RG III wurde in eine Interventions- oder eine Kontrollgruppe randomisiert. Da sich die vorliegende Arbeit ausschließlich auf die Ergebnisse der Hochrisikogruppe (RG III) bezieht, wird für die ausführliche Beschreibung der Inhalte dieser Interventionsstudie auf Kapitel 2.6 verwiesen.

### 2.3.3 Score der European Society of Cardiology

Der Einsatz von Risikoscores erlaubt eine Risikostratifikation in der Primärprävention von Herz-Kreislaufkrankungen. Der Begriff Score wird definiert als „Systematic Coronary Risk Evaluation“. Für die Einschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikoprofils werden Risikoprognosemodelle herangezogen, in denen mehrere Risikofaktoren kombiniert betrachtet werden. Die kombinierten Risikofaktoren addieren sich jedoch nicht, sondern potenzieren sich in ihrer Bedrohung, so dass das Gesamtrisiko immens steigt [47]. In Deutschland sind verschiedene

Risikoprognosemodelle etabliert, die aus unterschiedlichen Datenbasen bestehen und zudem unterschiedliche Parameter zur Risikostratifizierung sowie unterschiedliche Endpunkte benutzen [48]. Zu nennen sind der PROCAM-Risk-Score [49], der Framingham-Score [50], der CARRISMA-Score [51] und der ESC-Score [45]. Im Jahr 2005 ist der nationale Score-Deutschland [52] veröffentlicht worden, welcher vom Score der ESC abgeleitet wurde und zur Risikostratifizierung der deutschen Bevölkerung dient.

Im Rahmen des PräFord-Screenings wurde der ESC-Score verwendet, da dieser das aktuellste europäische Risikoprognosemodell zu Beginn der Studie im Juli 2003 darstellte.

Zur Berechnung des ESC-Scores werden folgende Parameter benötigt:

- Geschlecht
- Alter (Jahre)
- Raucherstatus (Raucher/Nichtraucher)
- Systolischer Blutdruck (mmHg)
- Gesamtcholesterin (mg/dl) oder das Verhältnis von Gesamt-/HDL-Cholesterin

Für die Score-Berechnung innerhalb der PräFord-Studie wurde das Gesamtcholesterin ausgewählt. Das Ergebnis kann mithilfe von Risiko-Charts der ESC abgelesen oder durch eine interaktive Software berechnet werden. Dabei wird die prozentuale Wahrscheinlichkeit für ein fatales kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der nächsten zehn Jahre errechnet. Alle Patienten, bei denen das Zehn-Jahres-Risiko den Wert von 5% erreichte oder überschritt, wurden der RG III zugeordnet, da ein hohes bis sehr hohes kardiovaskuläres Risiko vorliegt. Eine direkte Zuweisung in die Hochrisikogruppe erfolgte bei Patienten mit erhöhtem Niveau singulärer Risikofaktoren: Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2, Gesamtcholesterin  $\geq 320$  mg/dl, LDL-Cholesterin  $\geq 240$  mg/dl und Blutdruck  $\geq 180/110$  mmHg.

Der ESC-Score wurde unter Verwendung von zwölf verschiedenen europäischen Kohortenstudien (SCORE project) entwickelt, zu denen u.a. die deutsche Augsburger MONICA-Kohorte [53] gehörte. Insgesamt konnten die Daten von 205.178 Patienten (117.098 Männer und 88.080 Frauen)

zusammengefasst werden. Das SCORE project umfasste im kumulierten Follow-up 2,7 Millionen Personenjahre, in denen 7.934 fatale kardiovaskuläre Ereignisse verzeichnet werden konnten. Da in den europäischen Ländern unterschiedliche Ereignisraten beobachtet wurden, erfolgte eine Eingruppierung in Niedrig- und Hochrisikoländer. Zu den Niedrigrisikoländern zählen Belgien, Frankreich, Griechenland, Italien, Luxemburg, Spanien, Schweiz und Portugal. Alle anderen europäischen Länder und auch Deutschland wurden den Hochrisikoländern zugeteilt. Der Algorithmus der Hochrisikoländer errechnet daher für identische Risikofaktoren ein höheres Mortalitätsrisiko als für die Niedrigrisikoländer. Bei dem Algorithmus des ESC-Scores [45] handelt es sich um ein sogenanntes Weibull-Modell, welches die Analyse einer Überlebenszeit zulässt. Im Weibull-Modell wird das Alter des Patienten als Zeitvariable genutzt. Folgende Berechnungsschritte werden durchgeführt:

1.  $S_0(\text{age}) = \text{esp}\{- (\text{esp}(\alpha))(\text{age} - 20)^p\}$   
 $S_0(\text{age} + 10) = \text{esp}\{- (\text{esp}(\alpha))(\text{age} - 10)^p\}$
2.  $w = \beta_{\text{chol}}(\text{cholesterol} - 6) + \beta_{\text{SBP}}(\text{SBP} - 120) + \beta_{\text{smoker}}(\text{current})$
3.  $S(\text{age}) = \{S_0(\text{age})\}^{\text{exp}(w)}$   
 $S_0(\text{age} + 10) = \{S_0(\text{age} + 10)\}^{\text{exp}(w)}$
4.  $S_{10}(\text{age}) = S(\text{age} + 10)/S(\text{age})$
5.  $\text{Risk}_{10} = 1 - S_{10}(\text{age})$
6.  $\text{CVD Risk}_{10}(\text{age}) = [\text{CHD Risk}(\text{age})] + [\text{Non - CHD Risk}(\text{age})]$

Tab. 3: Koeffizienten für ESC-Score Gleichung 1.

		CHD		Non-CHD CVD	
		$\alpha$	$p$	$\alpha$	$p$
Low risk	Men	-22.1	4.71	-26.7	5.64
	Women	-29.8	6.36	-31.0	6.62
High risk	Men	-21.0	4.62	-25.7	5.47
	Women	-28.7	6.23	-30.0	6.42

Tab. 4: Koeffizienten für ESC-Score Gleichung 2.

	CHD	Non-CHD CVD
Current smoker	0.71	0.63
Cholesterol (mmol/l)	0.24	0.02
Systolic BP (mmHg)	0.018	0.022

In Abbildung 2 ist das Risiko-Chart des ESC-Scores für die prozentuale Zehnjahreswahrscheinlichkeit für eine kardiovaskuläre Mortalität bei Hochrisikoländern dargestellt.

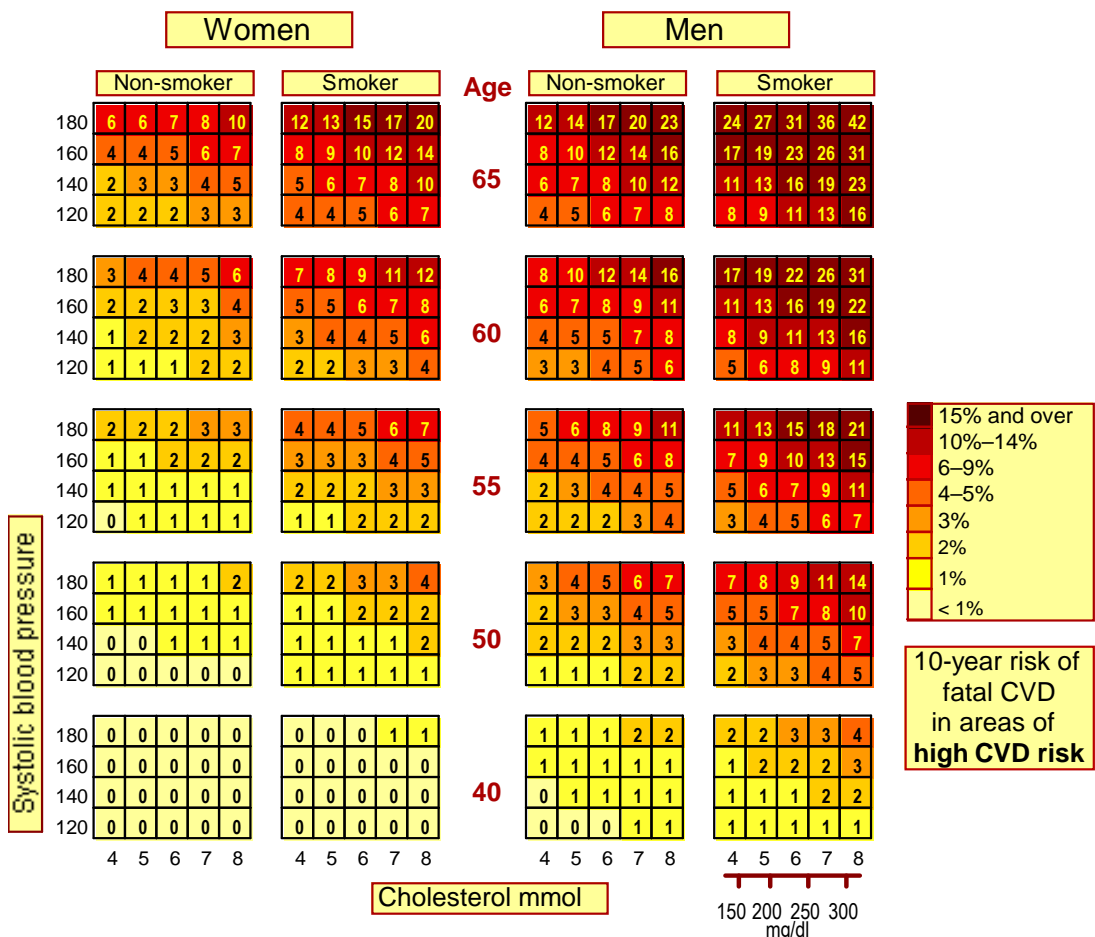


Abb. 2: ESC-Score - European High Risk Chart. Schätzung des Risikos innerhalb der nächsten zehn Jahre ein fatales Ereignis aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung zu erleiden (basierend auf den Faktoren: Geschlecht, Alter, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin, Raucherstatus).

Das Risiko-Chart des ESC-Scores lässt die Berechnung nur für die Altersbereiche zwischen 40-65 Jahren zu. Bei der Berechnung mithilfe des Algorithmus für den ESC-Score liegt keine Alterseinschränkung vor, wodurch die Risikoberechnung der PräFord-Patienten für eine Altersspanne zwischen 16-84 Jahren möglich wurde.

## 2.4 Stichprobengröße

### 2.4.1 Powerberechnung und Fallzahlbestimmung

Bisher liegen keine verlässlichen Vorinformationen zur Größenordnung der zu erwartenden Auswirkungen bezüglich einer ambulanten multimodalen Interventionsmaßnahme in der Primärprävention von Herz-Kreislaufkrankungen vor. Daher wurde die Fallzahl in Abhängigkeit von der zu erwartenden Veränderung der Ergebnisse des ESC-Scores vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie (IMSIE) modelliert. Es wurde angenommen, dass sich pro Jahr bei 95% der Patienten die Ergebnisse des ESC-Scores im Bereich von +/-6% verändern. Für den Vergleich zwischen den Gruppen ergibt sich bei einer angenommenen Effektstärke von  $d=0,3$  nach Cohen [54] ein Gruppenunterschied von 1% ESC-Score. Die Powerberechnung orientierte sich an den zu erwartenden Ergebnissen des ESC-Scores, auf der Basis einer intention-to-treat-Analyse. Die Reduktion des absoluten Risikos gemäß ESC-Score um 0,5% pro Jahr wurde als primärer Endpunkt definiert. Unter Berücksichtigung einer Power von 80% und einem  $\alpha$ -Fehler von 5% ergibt sich bei einem einseitigen T-Test für unabhängige Stichproben eine Gruppenstärke von insgesamt  $n=278$  (vgl. Abb. 3). Für die Kalkulation wurde das Programm G\*Power 3.1 herangezogen [55, 56]. Bei einer konservativ geschätzten Drop-out-Rate von 20-30% entspricht dies einer erforderlichen Fallzahl von 333-361 einzuschließenden Patienten. Die Gruppengröße in der vorliegenden Arbeit von insgesamt  $n=286$  vollständig auszuwertenden Daten ist somit für den Gruppenvergleich hinreichend.



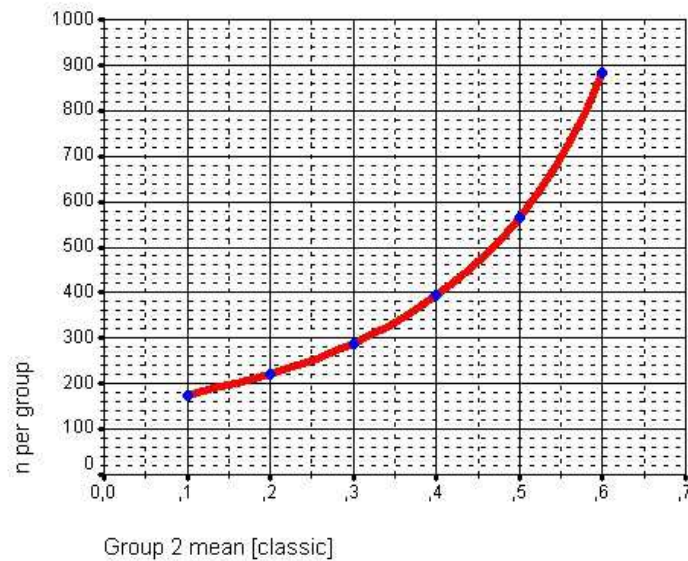


Abb. 3: Powerberechnung, einseitiger T-Test,  $\alpha=0,05$ , Power=80%.

#### 2.4.2 Randomisierung

Alle Patienten, die an der Screening-Untersuchung teilgenommen haben, bekamen eine Identifikationsnummer. Es handelte sich dabei um eine fortlaufende Nummer, die in der Reihenfolge der stattgefundenen Untersuchungen verteilt wurde. Diese Zuordnung in pseudonymisierter Form war notwendig, um die Patienten den entsprechenden Risikogruppen zuordnen zu können. Für die nachfolgende Randomisierung der RG III wurden die Patientendaten aus dem bestehenden Datensatz der Screening-Untersuchung herausgenommen und vom IMSIE zu einer neuen Liste gemischt.

In der vorgegebenen Reihenfolge der gemischten Liste wurden die Patienten der Hochrisikogruppe zur Eingangsuntersuchung eingeladen. Diejenigen Patienten, die die Voraussetzungen für die Studienteilnahme an der Interventionsstudie erfüllten, wurden von der Studienkoordination über die Studie informiert und aufgeklärt. Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurden die Patienten mithilfe einer speziell erstellten Randomisierungsliste durch Prof. Dr. Gohlke (Herzzentrum Bad Krozingen) in eine Interventions- oder Kontrollgruppe randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht und der Screening-Zentren. Die Randomisierungsliste ist im Studiensekretariat des AmKaRe Köln unter Verschluss aufbewahrt.

Von den 4.196 Patienten, die an der Screening-Untersuchung teilgenommen haben, konnten nach den Berechnungen des ESC-Scores 619 Patienten für die kardiovaskuläre Hochrisikogruppe identifiziert werden. Davon erfüllten 447 Patienten (72,2%) die für die Interventionsstudie vorgegebenen Einschlusskriterien. 223 Patienten wurden in die IG und 224 Patienten in die KG randomisiert. In der vorliegenden Arbeit wurde die per-protocol-Analyse verwendet. Es wurden somit nur diejenigen Patienten in die Analyse einbezogen, die sich entsprechend des Studienprotokolls verhalten haben. Dadurch reduzierte sich die IG auf 142 Patienten und die KG auf 144 Patienten. Diese Auswertungsmethode wurde gewählt, um das Wirksamkeitspotenzial der Intervention besser abschätzen zu können [57, 58], da sich eine hohe Drop-out-Quote zeigte. Viele Patienten, die in die IG randomisiert wurden, lehnten die ambulante Interventionsmaßnahme ab. Trotz vorheriger ausführlicher Aufklärung über den Studienverlauf hatten viele Patienten kein Interesse an der Interventionsmaßnahme. Die hohe Drop-out-Quote in der Kontrollgruppe kann auf mangelndes Interesse seitens der Patienten zurückgeführt werden, da diese trotz mehrfacher Aufforderung nicht zu weiteren Kontrolluntersuchungen erschienen sind. Abbildung 4 stellt die Disposition der Patienten dar.

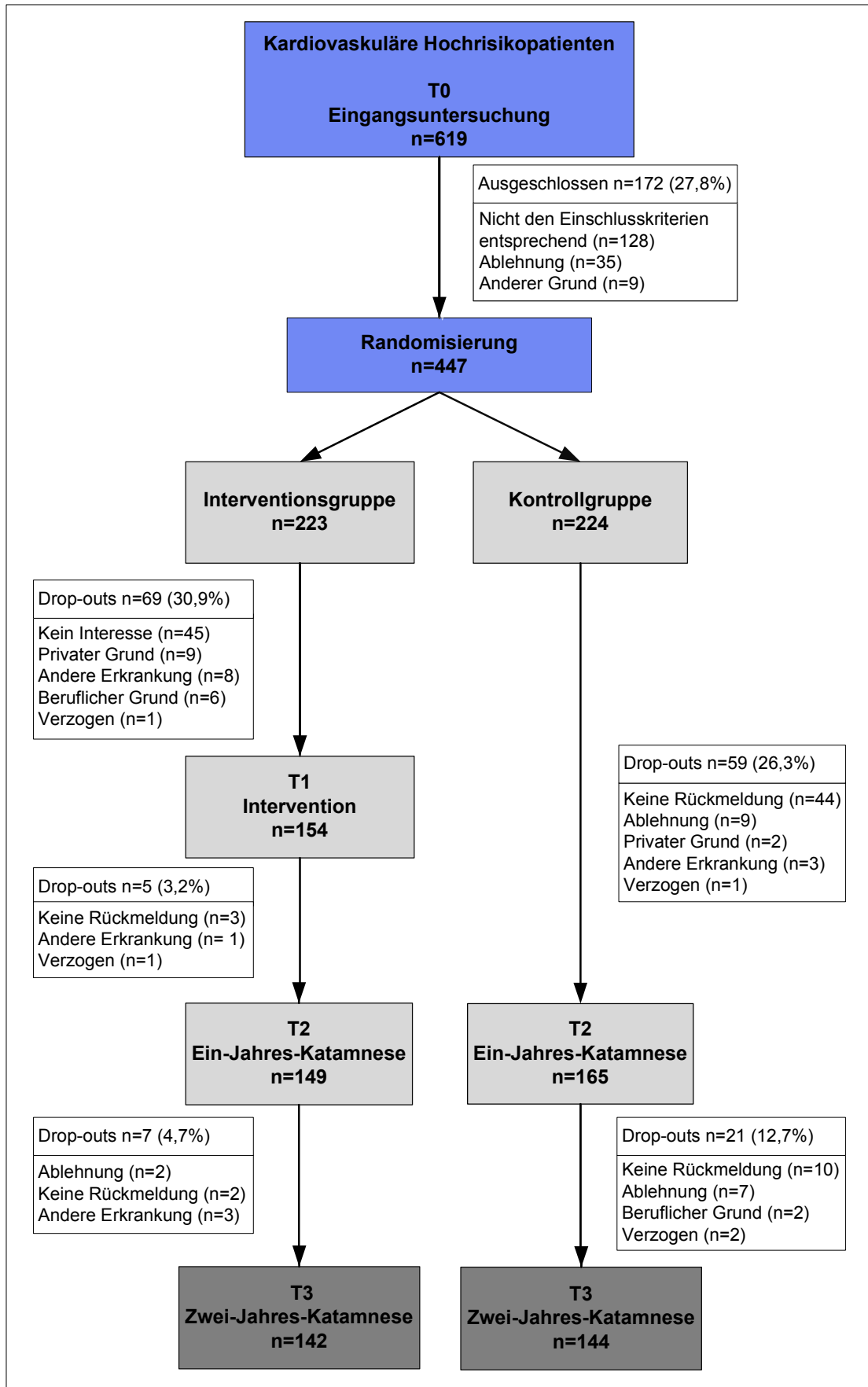


Abb. 4: Disposition der Patienten.

### **2.4.3 Ethikvotum**

Am 28.08.2003 wurde der Antrag zur Durchführung der PräFord-Studie gestellt. Nach Beurteilung und Prüfung des Ethikantrages wurde ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln und der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein erteilt.

### **2.4.4 Patientencharakteristik**

Das für die vorliegende Studie auszuwertende Patientenkollektiv der Hochrisikogruppe setzt sich aus insgesamt 286 Patienten (256 Männer und 30 Frauen) im mittleren Alter von  $61,78 \pm 6,92$  Jahren zusammen. Davon sind 142 Patienten in die IG und 144 Patienten in die KG randomisiert worden.

Drei Patienten mussten die Interventionsmaßnahme vorzeitig abbrechen. Die Gründe dafür bestanden im Auftreten einer KHK, im Auftreten eines Bandscheibenvorfalles und ein Patient brach die Interventionsmaßnahme aus familiären Gründen ab.

Im Verlauf der Studie erreichten vier Patienten der IG und zehn Patienten der KG sekundäre Endpunkte. In der IG wurde zur Ein-Jahres-Katamnese (T2) bei einem Patienten eine KHK diagnostiziert. Ein weiterer Patient ist zwischenzeitlich an Lungenkrebs verstorben. Zur Zwei-Jahres-Katamnese (T3) wurde bei zwei Patienten der IG eine KHK diagnostiziert. In der KG konnten bei der Ein-Jahres-Katamnese (T2) fünf Endpunkte verzeichnet werden. Ein Patient erlitt einen Myokardinfarkt und ein Patient wurde zwischenzeitlich bypass-operiert. Bei zwei weiteren Patienten wurde eine KHK und bei einem Patienten eine pAVK diagnostiziert. Bei der Zwei-Jahres-Katamnese (T3) wurden in der KG fünf weitere Endpunkte dokumentiert. Drei Patienten erlitten inzwischen einen Myokardinfarkt. Bei einem Patienten wurde eine Herzinsuffizienz sowie KHK diagnostiziert und ein Patient erkrankte an einer Lungenembolie.

### 2.4.5 Anthropometrische Daten

Die nach Untersuchungsgruppen differenzierten anthropometrischen Daten der Hochrisikogruppe zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tab. 5: Vergleich der anthropometrischen Daten zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; m= männlich, w= weiblich; cm= Zentimeter, kg= Kilogramm, m<sup>2</sup>= Quadratmeter; BMI= Body-Mass-Index; <sup>1</sup>= unabhängiger T-Test, #= X<sup>2</sup>-Test).

	Gesamt n=286 (MW ± S)	IG n=142 (MW ± S)	KG n=144 (MW ± S)	p-Wert <sup>1</sup>
Geschlecht (m/w)	256/30	124/18	132/12	p=0,231 #
Alter (Jahre)	61,8 ± 6,9	62,7 ± 6,9	60,9 ± 6,8	<b>p=0,026</b>
Größe (cm)	175,3 ± 8,3	174,5 ± 8,3	176,1 ± 8,2	p=0,092
Gewicht (kg)	85,5 ± 12,9	85,2 ± 13,1	85,9 ± 12,8	p=0,658
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,8 ± 3,6	28,0 ± 3,9	27,6 ± 3,4	p=0,422
Bauchumfang (cm)	99,7 ± 10,6	100,1 ± 10,2	99,1 ± 11,0	p=0,459

Die anthropometrischen Daten ergaben im Vergleich zwischen den Untersuchungsgruppen lediglich beim Alter einen signifikanten (p=0,026) Unterschied. Die Patienten der IG waren signifikant älter als die der KG.

### 2.4.6 Erwerbsstatus

In Tabelle 6 ist der Erwerbsstatus zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung dargestellt, differenziert nach Untersuchungsgruppe.

Tab. 6: Übersicht über den Erwerbsstatus zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; #=  $\chi^2$ -Test).

	Gesamt n=286	IG n=142	KG n=144	p-Wert #
Erwerbstätig	61 (21,3%)	25 (17,6%)	36 (25,0%)	p=0,127
Vollzeit	55 (19,2%)	21 (14,8%)	34 (23,6%)	p=0,058
Teilzeit	6 (2,1%)	4 (2,8%)	2 (1,4%)	p=0,399
Nicht erwerbstätig	225 (78,7%)	117 (82,4%)	108 (75,0%)	p=0,127
Altersrente	148 (51,7%)	82 (57,7%)	66 (45,8%)	<b>p=0,044</b>
Vorruhestand	60 (21,0%)	26 (18,3%)	34 (23,6%)	p=0,271
Hausfrau/mann	6 (2,1%)	4 (2,8%)	2 (1,4%)	p=0,399
Arbeitslos	10 (3,5%)	4 (2,8%)	6 (4,2%)	p=0,534

In der IG befanden sich signifikant ( $p=0,044$ ) mehr Patienten in der Altersrente als in der KG. Alle anderen Parameter über den Erwerbsstatus sind in beiden Gruppen vergleichbar.

### 2.4.7 Klinische Untersuchungen

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der klinischen Untersuchung zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 7: Vergleich der klinischen Untersuchungsergebnisse zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; mm= Millimeter, mmHg= Millimeter Quecksilbersäule; IMT= Intima-Media Thickness; <sup>1</sup>= unabhängiger T-Test).

	Gesamt n=286 (MW ± S)	IG n=142 (MW ± S)	KG n=144 (MW ± S)	p-Wert <sup>1</sup>
Systolischer Ruheblutdruck (mmHg)	141,3 ± 17,7	142,9 ± 19,1	139,8 ± 16,2	p=0,134
Diastolischer Ruheblutdruck (mmHg)	89,5 ± 11,2	89,8 ± 11,5	89,3 ± 10,8	p=0,716
Linke IMT (mm)	0,91 ± 0,34	0,94 ± 0,41	0,87 ± 0,26	p=0,077
Rechte IMT (mm)	0,91 ± 0,36	0,96 ± 0,42	0,87 ± 0,28	<b>p=0,035</b>

Bei den systolischen und diastolischen Ruheblutdruckwerten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei der rechten IMT ergab sich in der IG ein signifikant (p=0,035) höheres Ergebnis im Vergleich zur KG, bei der linken IMT hingegen nicht.

### 2.4.8 Kardiovaskuläres Risikoprofil

In Tabelle 8 ist das kardiovaskuläre Risikoprofil zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung abgebildet, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 8: Verteilung der Häufigkeiten kardialer Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; #=  $\chi^2$ -Test).

	Gesamt n=286	IG n=142	KG n=144	p-Wert #
Familiäre Disposition	96 (33,6%)	51 (35,9%)	45 (31,2%)	p=0,403
Fettstoffwechselstörung	219 (76,6%)	109 (76,8%)	110 (76,4%)	p=0,941
Arterielle Hypertonie	153 (53,5%)	85 (59,9%)	68 (47,2%)	p=0,077
Diabetes mellitus				
Typ 1	8 (2,8%)	2 (1,4%)	6 (4,2%)	p=0,157
Typ 2	22 (7,7%)	15 (10,6%)	7 (4,9%)	p=0,070
Raucherstatus				
Nie geraucht	113 (39,5%)	57 (40,1%)	56 (38,9%)	p=0,829
Raucher	41 (14,3%)	16 (11,3%)	25 (17,4%)	p=0,141
Exraucher	132 (46,2%)	69 (48,6%)	63 (43,8%)	p=0,412
> 10 Jahren	102 (79,1%)	54 (79,4%)	48 (78,7%)	p=0,920
> 5 Jahren	16 (12,4%)	10 (14,7%)	6 (9,8%)	p=0,402
> 1 Jahr	9 (7,0%)	3 (4,4%)	6 (9,8%)	p=0,227
< 1 Jahr	2 (1,6%)	1 (1,5%)	1 (1,6%)	p=0,938

Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt.



### 2.4.9 Begleiterkrankungen

In Tabelle 9 sind alle Begleiterkrankungen zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung zusammengefasst, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 9: Vergleich der Häufigkeiten der Begleiterkrankungen zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; HNO= Hals-Nasen-Ohren; #=  $\chi^2$ -Test).

	Gesamt n=286	IG n=142	KG n=144	p-Wert #
Pulmonal	31 (10,8%)	19 (13,4%)	12 (8,3%)	p=0,170
Vaskulär	27 (9,4%)	14 (9,9%)	13 (9,0%)	p=0,810
Onkologisch	12 (4,2%)	6 (4,2%)	6 (4,2%)	p=0,980
Neurologisch	11 (3,8%)	5 (3,5%)	6 (4,2%)	p=0,777
Gastrointestinal	65 (22,7%)	27 (19,0%)	38 (26,4%)	p=0,137
Endokrine	42 (14,7%)	28 (19,7%)	14 (9,7%)	<b>p=0,017</b>
Nephrologisch	17 (5,9%)	11 (7,7%)	6 (4,2%)	p=0,200
Rheumatisch	10 (3,5%)	10 (7,0%)	0	<b>p=0,001</b>
Degenerative Gelenkerkrankungen	97 (33,9%)	56 (39,4%)	41 (28,5%)	<b>p=0,050</b>
Gynäkologisch/ Urologisch	34 (11,9%)	16 (11,3%)	18 (12,5%)	p=0,747
HNO/Augen	79 (27,6%)	50 (35,2%)	29 (20,1%)	<b>p=0,004</b>
Psychisch	4 (1,4%)	1 (0,7%)	3 (2,1%)	p=0,321
Keine Begleiterkrankungen aus dieser Liste	65 (22,7%)	24 (16,9%)	41 (28,5%)	<b>p=0,020</b>

Die Patienten der IG wiesen signifikant häufiger endokrine ( $p=0,017$ ), rheumatische ( $p=0,001$ ), degenerative ( $p=0,050$ ) sowie HNO- bzw. Augen-Erkrankungen ( $p=0,004$ ) auf. Alle anderen Begleiterkrankungen sind in beiden Gruppen vergleichbar.

### 2.4.10 Laborparameter

In Tabelle 10 ist der Vergleich der Laborparameter zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung aufgeführt, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 10: Vergleich der Laborparameter zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; mg/dl= Milligramm pro Deziliter; <sup>1</sup>= unabhängiger T-Test, #= X<sup>2</sup>-Test).

	Gesamt n=286 (MW ± S)	IG n=142 (MW ± S)	KG n=144 (MW ± S)	p-Wert <sup>1</sup>
Gesamtcholesterin (mg/dl)	238,4 ± 43,9	238,1 ± 40,9	238,6 ± 46,8	p=0,917
LDL-Cholesterin (mg/dl)	150,0 ± 31,9	150,5 ± 31,0	149,5 ± 32,8	p=0,793
HDL-Cholesterin (mg/dl)	57,2 ± 13,7	57,4 ± 13,6	57,1 ± 13,9	p=0,832
Triglyzeride (mg/dl)	183,7 ± 114,9	172,0 ± 100,6	195,2 ± 126,7	p=0,087
Plasmaglucoese (mg/dl)	91,1 ± 19,8	93,9 ± 21,3	88,4 ± 17,9	<b>p=0,019</b>
HbA1c (%)	5,69 ± 0,64	5,76 ± 0,70	5,63 ± 0,56	p=0,082
hochsensitives CRP (mg/dl)	0,22 ± 0,31	0,24 ± 0,35	0,21 ± 0,26	p=0,399
Harnsäure (mg/dl)	5,73 ± 1,17	5,75 ± 1,21	5,71 ± 1,13	p=0,766
Kreatinin (mg/dl)	1,06 ± 0,15	1,06 ± 0,14	1,07 ± 0,16	p=0,740
Proteinurie				
ja	40 (14,0%)	24 (16,9%)	16 (11,1%)	p=0,158 #
nein	233 (81,5%)	111 (78,2%)	122 (84,7%)	p=0,154 #
unbekannt	3 (1,0%)	0	3 (2,1%)	p=0,084 #
nicht erhoben	10 (3,5%)	7 (4,9%)	3 (2,1%)	p=0,190 #

Die Patienten der IG wiesen einen signifikant (p=0,019) höheren Plasmaglucoesewert auf. Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden hinsichtlich der Laborparameter nicht festgestellt.

### 2.4.11 Medikation

Tabelle 11 zeigt einen nach Untersuchungsgruppen differenzierten Überblick über die kardiale und sonstige relevante Medikation zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung.

Tab. 11: Übersicht über die kardiale und sonstige relevante Medikation zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; ASS= Acetylsalicylsäure, ACE-Hemmer= Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Blocker= Angiotensin-Rezeptorblocker; #= X<sup>2</sup>-Test).

	Gesamt n=286	IG n=142	KG n=144	p-Wert #
Gerinnungshemmer				
ASS	39 (13,6%)	19 (13,4%)	20 (13,9%)	p=0,900
Marcumar	3 (1,0%)	2 (1,4%)	1 (0,7%)	p=0,553
Diuretika	39 (13,6%)	19 (13,4%)	20 (13,9%)	p=0,900
Betablocker	48 (16,8%)	24 (16,9%)	24 (16,7%)	p=0,958
ACE-Hemmer	48 (16,8%)	31 (21,8%)	17 (11,8%)	<b>p=0,023</b>
AT <sub>1</sub> -Blocker	27 (9,4%)	14 (9,9%)	13 (9,0%)	p=0,810
Kalziumantagonisten	15 (5,2%)	7 (4,9%)	8 (5,6%)	p=0,812
Sympthikolytika	3 (1,0%)	2 (1,4%)	1 (0,7%)	p=0,553
Arteriöläre Vasodilatoren	3 (1,0%)	1 (0,7%)	2 (1,4%)	p=0,570
Lipidsenker				
Statine	39 (13,6%)	24 (16,9%)	15 (10,4%)	p=0,110
Andere	6 (2,1%)	1 (0,7%)	5 (3,5%)	p=0,102
Diabetes-Behandlung				
Sulfonylharnstoffe	1 (0,4%)	1 (0,8%)	0	p=0,309
Alpha- Glukosidasehemmer	1 (0,4%)	0	1 (0,7%)	p=0,324
Biguanide	10 (3,7%)	6 (4,5%)	4 (2,9%)	p=0,489
Glinide	3 (1,1%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)	p=0,579
Insulin	12 (4,2%)	5 (3,5%)	7 (4,9%)	p=0,572
Harnsäuresenker	9 (3,1%)	3 (2,1%)	6 (4,2%)	p=0,320
Psychopharmaka	2 (0,7%)	0	2 (1,4%)	p=0,159
Nicht steroidale Antirheumatika	5 (1,7%)	3 (2,1%)	2 (1,4%)	p=0,641
Antiasthmatika	4 (1,4%)	3 (2,1%)	1 (0,7%)	p=0,307
Sonstige	70 (24,5%)	44 (49,7%)	26 (18,1%)	<b>p=0,011</b>

In der IG nahmen signifikant mehr Patienten ACE-Hemmer ( $p=0,023$ ) sowie sonstige Medikamente ( $p=0,011$ ) ein. Unter sonstige Medikamente fallen u.a. Pantoprazol, Levothyroxin und Diclofenac, welche für die Fragestellung der Arbeit als nicht relevant zu erachten sind. Weitere signifikante Unterschiede bezüglich der Medikamenteneinnahme zwischen den Untersuchungsgruppen sind nicht zu verzeichnen.

#### 2.4.12 Echokardiographischer Befund

Die wesentlichen Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung sind in Tabelle 12 dargestellt, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 12: Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; #=  $\chi^2$ -Test).

	Gesamt n=286	IG n=142	KG n=144	p-Wert #
Linksventrikuläre Hypertrophie	59 (20,6%)	36 (25,4%)	23 (16,0%)	<b>p=0,050</b>
Mitralinsuffizienz, leicht	32 (11,2%)	14 (9,9%)	18 (12,5%)	p=0,479
Mitralstenose, leicht	1 (0,3%)	1 (0,7%)	0	p=0,313
Aorteninsuffizienz				
leicht	33 (11,5%)	21 (14,8%)	12 (8,3%)	p=0,088
mittel	1 (0,3%)	0	1 (0,7%)	p=0,320
Aortenstenose, leicht	5 (1,7%)	1 (0,7%)	4 (2,8%)	p=0,181
Trikuspidalinsuffizienz, leicht	7 (2,4%)	2 (1,4%)	5 (3,5%)	p=0,259

Bei den echokardiographisch erhobenen Daten wurde bei den Patienten der IG signifikant ( $p=0,050$ ) häufiger eine linksventrikuläre Hypertrophie festgestellt. Alle anderen erhobenen Parameter sind in beiden Untersuchungsgruppen vergleichbar.

### 2.4.13 ESC-Score

In Tabelle 13 ist der Vergleich der Ergebnisse des ESC-Scores zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung aufgeführt, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 13: Vergleich der Ergebnisse des ESC-Scores zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; ESC= European Society of Cardiology; = unabhängiger T-Test).

	Gesamt n=286 (MW ± S)	IG n=142 (MW ± S)	KG n=144 (MW ± S)	p-Wert <sup>1</sup>
ESC-Score	9,0 ± 6,1%	9,6 ± 6,7%	8,5 ± 5,4%	p=0,111

Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt.

## 2.5 Untersuchungsgang

Die gesamten klinischen Untersuchungen wurden in den Räumlichkeiten des AmKaRe GmbH Köln sowie der DSHS Köln durchgeführt. Im AmKaRe fanden die Untersuchungen aus organisatorischen Gründen immer nachmittags und in der DSHS vormittags statt. Die Patienten wurden einem Untersuchungszentrum zugeordnet, so dass für jeden Patienten immer die gleiche Bedingung herrschte. Beide Untersuchungsgruppen erhielten zu Beginn der Interventionsstudie eine Eingangsuntersuchung (T0). Die anschließende 15-wöchige berufsbegleitende Interventionsmaßnahme mit nachfolgender Abschlussuntersuchung (T1) wurde nur für die IG durchgeführt. Ein Jahr nach T0 erfolgte für beide Untersuchungsgruppen die erste Nachuntersuchung (T2). Die zweite Nachuntersuchung (T3) wurde für beide Untersuchungsgruppen jeweils ein Jahr nach der Nachuntersuchung T2 durchgeführt.

In Tabelle 14 sind die Inhalte der Untersuchungen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten dargestellt. Alle erhobenen Daten wurden in den entsprechenden Patientenakten anhand Befunderhebungsbögen festgehalten und danach in den „Clinical Report Form“ (CRF) übertragen.

Tab. 14: Inhalte und Untersuchungsverfahren zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten (T0= Eingangsuntersuchung, T1= Abschlussuntersuchung nach der Interventionsmaßnahme; nur für die Interventionsgruppe, T2= erste Nachuntersuchung, T3= zweite Nachuntersuchung).

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung der Stammdaten und Anamnese (Kardiale Risikofaktoren, Begleiterkrankungen, Medikation, berufliche Situation, Kostenträger der evtl. Intervention)</li> </ul>	T0			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese (Klinischer Verlauf seit der letzten Untersuchung, Medikation, berufliche Situation)</li> </ul>		T1	T2	T3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Untersuchung (Ruheblutdruck, Körpergröße und -gewicht, Hüft- und Bauchumfang)</li> </ul>	T0	T1	T2	T3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laborparameter (Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, Plasmaglucoese, hochsensitives CRP, HbA1c, Harnsäure, Kreatinin)</li> </ul>	T0	T1	T2	T3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urinuntersuchung</li> </ul>	T0	T1	T2	T3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Echokardiographie</li> </ul>	T0	T1	T2	T3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intima-Media Thickness</li> </ul>	T0	T1	T2	T3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Belastungs-EKG mit Laktatbestimmung</li> </ul>	T0	T1	T2	T3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raucherstatus</li> </ul>	T0	T1	T2	T3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungenfunktionsmessung und Kohlenmonoxid-Messung (nur bei Rauchern)</li> </ul>	T0	T1	T2	T3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragebogen zur körperlichen Aktivität</li> </ul>	T0	T1	T2	T3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragebogen zur psychosozialen Risikokonstellation</li> </ul>	T0	T1	T2	T3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit (nur bei Rauchern)</li> </ul>	T0	T1	T2	T3

### 2.5.1 Anamnese

Die Anamneseerhebung in standardisierter Form wurde bei allen Untersuchungszeitpunkten vom Arzt durchgeführt. Bei der Eingangsuntersuchung fand eine ausführliche Befragung zu Begleiterkrankungen, kardiovaskulärem Risikoprofil, Medikamenteneinnahme und aktueller beruflicher Situation statt. In den nachfolgenden Kontrolluntersuchungen wurden die Patienten nach dem Neuauftreten von kardiovaskulären und nichtkardiovaskulären Krankheiten seit der letzten Kontrolluntersuchung befragt. Weiterhin wurden die aktuelle Medikamenteneinnahme und die aktuelle berufliche Situation dokumentiert.

### 2.5.2 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung umfasste die Blutdruckmessung in Ruhe nach der Riva-Rocci-Methode und die Erhebung der anthropometrischen Daten. Zur Bestimmung des arteriellen Ruheblutdrucks fanden drei standardisierte Messungen durch oszillometrisch messende Vollautomaten der Firma OMRON Healthcare Europe B.V. (M5-I) statt. Dieses Gerät ist aufgrund weltweit anerkannter Standardmessmethoden als klinisch validiert anzusehen. Die Durchführung fand gemäß den Bestimmungen der Deutschen Hochdruckliga statt [59]. Die Blutdruckmanschette wurde auf Herzhöhe positioniert. Da die Patienten unterschiedliche Oberarmumfänge aufwiesen, standen zwei Manschettenbreiten zur Verfügung. Die Größe der Blutdruckmanschette wurde in Abhängigkeit vom Oberarmdurchmesser des Patienten gewählt [60]. Nach fünfminütiger Ruhepause im Sitzen wurde die erste Messung am linken Oberarm durchgeführt. Dies wurde für die zweite und dritte Messung mit jeweils dreiminütigem Abstand wiederholt. Für die Auswertung wurde der Mittelwert der drei Messungen benutzt.

Das Körpergewicht wurde im AmKaRe mit der Standwaage Typ Seca 761 und an der DSHS mit der Standwaage Typ Seca 862 ermittelt. Die Patienten wurden angewiesen, die Schuhe auszuziehen und sich in leichter Bekleidung auf die Waage zu stellen. Zur Erfassung der Körpergröße wurde ein Metermaß herangezogen. Anhand der erhobenen Werte wurde zusätzlich der Body-Mass-Index (BMI) errechnet. Der BMI ist eine etablierte, einfache und gut reproduzierbare Methode, um das Gewicht zu klassifizieren und das Ausmaß des Übergewichts zu bestimmen [38].

Der Bauch- und Hüftumfang konnte mittels Maßband erhoben werden. Die Messung des Bauchumfangs ist ein einfaches Maß zur Beurteilung des viszeralen Fettverteilungsmusters. Diese erfolgte standardisiert in stehender Position auf der optimalen Höhe, welche mittig von dem unteren Rippenbogen und dem vorderen oberen Beckenkamm definiert ist [38].

### 2.5.3 Laboruntersuchung

Die venöse Blutentnahme wurde durch medizinisch technische Assistenten (MTA) oder Ärzte ausgeführt. Dem Patienten wurde in sitzender Position jeweils ein Serum- und EDTA-Röhrchen der Firma BD Vacutainer entnommen. Die Blutentnahme fand an der DSHS vormittags in nüchternem Zustand statt. Im AmKaRe kann nicht von Nüchternblutwerten ausgegangen werden, da die Untersuchungen aus organisatorischen Gründen nachmittags angesetzt waren. Zusätzlich wurden die Patienten gebeten, eine Urinprobe abzugeben, um das Urin auf Eiweiß zu untersuchen. Alle Blutproben und die Urinproben wurden am gleichen Tag in die Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin Köln (Dres. med. Wisplinghoff und Kollegen) eingeschickt und qualitätskontrolliert analysiert. In der folgenden Tabelle 15 werden die erfassten Parameter mit der angewandten Methode beschrieben [61].

Tab. 15: Methodenbeschreibung der Laborparameter Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, Plasmaglukose, hochsensitives CRP, HbA1c, Harnsäure, Kreatinin, Eiweißuntersuchung.

Gesamtcholesterin	
Untersuchungsmaterial	Serum
Methode	CHOD-PAD-Methode
Analysegerät	AU 5400 und AU 5800 von Beckman Coulter
Testprinzip	Unter Einwirkung von Hilfsenzymen entstehen aus dem zu bestimmenden Substrat Zwischenprodukte, die zur Bildung organischer Farbstoffe führen. Die Farbintensität ist proportional der Substratkonzentration.
LDL- und HDL-Cholesterin	
Untersuchungsmaterial	Serum
Methode	homogener Test
Analysegerät	AU 5400 und AU 5800 von Beckman Coulter
Testprinzip	Unter Einwirkung von Hilfsenzymen entstehen aus dem zu bestimmenden Substrat Zwischenprodukte, die zur Bildung organischer Farbstoffe führen. Die Farbintensität ist proportional der Substratkonzentration.



Triglyzeride	
Untersuchungsmaterial	Serum
Methode	enzymatisch mit Farbreaktion (GPO-PAP)
Analysegerät	AU 5400 und AU 5800 von Beckman Coulter
Testprinzip	Unter Einwirkung von Hilfsenzymen entstehen aus dem zu bestimmenden Substrat Zwischenprodukte, die zur Bildung organischer Farbstoffe führen. Die Farbintensität ist proportional der Substratkonzentration.
Plasmaglucoese	
Untersuchungsmaterial	Serum
Methode	Hexokinase-Reaktion
Analysegerät	AU 5400 und AU 5800 von Beckman Coulter
Testprinzip	Unter Einwirkung von Hilfsenzymen entstehen aus dem zu bestimmenden Substrat Zwischenprodukte, die zur Bildung organischer Farbstoffe führen. Die Farbintensität ist proportional der Substratkonzentration.
HbA1c	
Untersuchungsmaterial	ETDA-Blut
Methode	HPLC
Analysegerät	Glycohämoglobinanalyser Tosoh G8
Testprinzip	Zur Auftrennung der A1 – Hämoglobinfraktion wird eine HPLC – Kationenaustauschsäule verwendet. Die Detektion der einzelnen Hb – Fraktionen erfolgt im Hinblick auf eine stabile Basislinie bei zwei Wellenlängen 415 nm und 690 nm.
hochsensitives CRP	
Untersuchungsmaterial	Serum
Methode	Immunologischer Trübungstest
Analysegerät	AU 5400 und AU 5800 von Beckman Coulter
Testprinzip	Durch Zufügen eines Antikörpers kommt es zu einer Reaktion mit dem jeweiligen Antigen in der Probe unter Bildung eines Antigen-Antikörper-Komplexes. Die dadurch bedingte Trübungsänderung des Ansatzes wird mittels photometrischer Endpunktmessung erfasst.

Harnsäure	
Untersuchungsmaterial	Serum
Methode	enzymatischer Farbttest
Analysegerät	AU 5400 und AU 5800 von Beckman Coulter
Testprinzip	Unter Einwirkung von Hilfsenzymen entstehen aus dem zu bestimmenden Substrat Zwischenprodukte, die zur Bildung organischer Farbstoffe führen. Die Farbintensität ist proportional der Substratkonzentration.
Kreatinin	
Untersuchungsmaterial	Serum
Methode	Jaffé-Methode ohne Enteiweißung (Twin-Methode)
Analysegerät	AU 5400 und AU 5800 von Beckman Coulter
Testprinzip	Das zu bestimmende Substrat bildet mit dem jeweiligen Reagenz im alkalischen oder sauren Milieu einen Farbkomplex. Die Intensität der Färbung ist proportional der Konzentration des Analyten.
Eiweißuntersuchung	
Untersuchungsmaterial	Urinprobe
Methode	enzymatischer und photometrischer Farbttest
Analysegerät	AU 400 von Beckman Coulter
Testprinzip	Proteine bilden mit dem Pyrogallol-Reagenz in Gegenwart bestimmter Salze einen blau-violetten Komplex, der bei 600nm ein Absorptionsmaximum aufweist.

#### 2.5.4 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist eine nichtinvasive Untersuchungsmethode, bei der mittels Ultraschall das Herz hinsichtlich Größe, Auswurfleistung, Herzklappenfunktion und Hypertrophie (linksventrikuläre Myokardstärke) untersucht wird. Diese wurde bei allen Patienten in linker Halbseitenlage von einem fachkundigen Arzt durchgeführt. An der DSHS kam das VIVID™ 3 der Firma GE Medical Systems und im AmKaRe das VIVID™ 7 der Firma GE Medical Systems mittels Sektorschallkopf zum Einsatz. Alle Untersuchungen fanden in einem abgedunkelten, geräuscharmen Raum statt.

Es wurden folgende Parameter beurteilt:

- linksventrikuläre Funktion/Dysfunktion
- linksventrikuläre Hypertrophie
- Mitralinsuffizienz
- Mitralstenose
- Aorteninsuffizienz
- Aortenstenose
- Trikuspidalinsuffizienzen
- Shunt-Vitium
- Perikarderguss
- Thrombus

### **2.5.5 Messung der Intima-Media Thickness**

Die sonographische Bestimmung der Intima-Media Thickness (IMT) an den Halsschlagadern ist eine gut reproduzierbare, sichere und einfache nicht-invasive Messmethode [62, 63]. Durch die Erfassung der IMT kann die Dicke der Gefäßinnenwände der Arteria carotis communis gemessen und beurteilt werden. Die IMT ist definiert als die im B-Mode-Ultraschall der Karotiden sichtbare Doppellinie als Teil der Arterienwand [64]. Sie dient der zusätzlichen kardiovaskulären Risikobeurteilung und ist eine nützliche Methode, um frühe Stadien der Arteriosklerose zu entdecken [39, 62, 63]. Es wurde mit den gleichen Geräten gemessen wie bei der echokardiographischen Untersuchung, jedoch unter Verwendung eines linearen 7-MHz-Ultraschallkopfs. Die Untersuchungen fanden in einem abgedunkelten und geräuscharmen Raum durch erfahrene Ärzte statt. Die Patienten wurden angewiesen, sich in Rückenlage auf einer Liege mit leicht nach hinten überstreckten Kopf zu positionieren. Standardisiert wurde die linke und rechte Halsschlagader, jeweils an drei Karotissegmenten nach der sogenannten „leading-edge“-Methode gemessen: an der Arteria carotis communis, an dem Karotisbulbus und an der Arteria carotis interna [65]. Die Ergebnisse der drei Messungen wurden gemittelt.

### **2.5.6 Raucherstatus**

Die Patienten wurden im Anamnesegespräch nach ihrem aktuellen und vergangenen Rauchverhalten befragt. Wenn der Patient Raucher war, sollte dieser die Anzahl der Zigaretten, Zigarren, Pfeifen oder Zigarillos pro Tag angeben. Alle rauchenden Patienten bekamen zusätzlich einen Kohlenmonoxid-Atemtest und eine Lungenfunktionsmessung. Die Patienten wurden dabei durch geschultes Personal angewiesen. Der Kohlenmonoxid-Atemtest misst den Kohlenmonoxidgehalt der Expirationsluft und somit indirekt den Kohlenmonoxidgehalt im Blut. Der nach der Messung abzulesende Wert wird in ppm (parts per million) angegeben und gibt Aufschluss über die Raucherstärke [66]:

- 0-6 ppm= Nichtraucher
- 7-10 ppm= leichter Raucher
- 11-20 ppm= starker Raucher
- > 20 ppm= sehr starker Raucher

## **2.6 Therapeutische Anwendungen**

### **2.6.1 Therapiemaßnahmen der Kontrollgruppe**

Die Patienten der KG erhielten im Abschlussgespräch der Eingangsuntersuchung T0 eine detaillierte Aufklärung zum individuellen kardiovaskulären Risikofaktorenprofil durch einen Facharzt für Kardiologie. Es wurden die Beeinflussungsmöglichkeiten der Risikofaktoren durch nichtmedikamentöse und medikamentöse Therapien erläutert. Auf die Möglichkeit eine stationäre oder ambulante Rehabilitationsmaßnahme zu beantragen wurde hingewiesen, jedoch ohne aktive Initiierung seitens der Studienleitung. Dem Patienten wurde zudem ein ausführlicher Befundbericht mit detaillierten Empfehlungen zur Lebensstilmodifikation mit der Bitte um Weiterleitung an den behandelnden Arzt ausgehändigt.

## 2.6.2 Therapiemaßnahmen der Interventionsgruppe

Den Patienten der IG wurde eine neu konzipierte ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme über einen Zeitraum von 15 Wochen angeboten. Die Behandlungseinheiten fanden berufsbegleitend zweimal pro Woche für jeweils zweieinhalb bis drei Unterrichtsstunden statt. Angestrebt wurden 75-90 Therapiestunden bei 30 Therapietagen.

Die ambulante Interventionsmaßnahme wurde nach Genehmigung des zuständigen Kostenträgers (Deutsche Rentenversicherung oder Krankenkasse) im AmKaRe Köln und an der DSHS Köln durchgeführt. Im Falle einer Kostenabsage wurde die Interventionsmaßnahme durch Studiengelder finanziert. Nach den Richtlinien der Deutschen Rentenversicherung [67] liegt eine Rehabilitationsbedürftigkeit in folgenden Fällen vor:

- erhebliche Gefährdung der Gesundheit (hohes Infarkt- und Schlaganfallrisiko)
- bereits eingeschränkte Leistungsfähigkeit
- Vorhandensein mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren
- Vorliegen einer Arteriosklerose; alle oder die meisten Risikofaktoren sind vorhanden (arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Übergewicht, Bewegungsmangel, soziale Stressbelastung)
- Gefährdung der Erwerbsfähigkeit

Die wesentlichen Ziele der berufsbegleitenden Interventionsmaßnahme waren die Beeinflussung des kardiovaskulären Risikofaktorenprofils und das Erreichen einer langfristigen Lebensstiländerung. Weiterhin sollte die Belastbarkeit des Patienten gesteigert und stabilisiert werden, um u.a. die Erwerbsfähigkeit zu erhalten. In diesem Zusammenhang erfolgte eine detaillierte Aufklärung über die Pathogenese der Arteriosklerose und dessen Beeinflussungsmöglichkeiten. Von besonderer Bedeutung waren dabei die individuellen Schulungsmaßnahmen zu den entsprechenden kardiovaskulären Risikofaktoren und die Thematisierung psychosozialer Risikofaktoren. Nach Beendigung der Interventionsmaßnahme bestand die Möglichkeit, einmal wöchentlich an einer ambulanten Herzsportgruppe teilzunehmen, mit dem Ziel, das Rehabilitationsergebnis zu stabilisieren.

Ein Rehabilitationsbericht mit sozialmedizinischer Beurteilung nach den einheitlichen Richtlinien der Deutschen Rentenversicherung Bund und Rheinland [68] wurde verfasst und dem zuständigen Kostenträger übermittelt. Im Falle der Kostenübernahme durch die Krankenkasse wurde dem behandelnden Arzt ein Rehabilitationsbericht zugesandt.

Die Inhalte der ambulanten Interventionsmaßnahme entsprachen den Rahmenempfehlungen und Richtlinien zur ambulanten kardiologischen Rehabilitation der BAR [69] sowie den bisher publizierten ambulanten kardiologischen Rehabilitationsprogrammen [70–75]. Im Rahmen des multimodalen Ansatzes fand eine Erweiterung und Standardisierung statt, so dass die Patienten der IG einem neuartigen Rehabilitationssetting unterworfen wurden. Es handelte sich um eine Gruppenschulung mit 8-12 Patienten.

Die Interventionsmaßnahme gliederte sich in folgende Bereiche:

#### Ernährungsberatung

- Theorie zur Ernährungsberatung an vier Terminen à 75 Minuten
- Praxis zur Ernährungsberatung im Rahmen einer gemeinsamen Kochpraxis à 150 Minuten

#### Medizinische Vorträge und Visiten

- 15 Visiten à 15 Minuten
- Zwei Chefarztvisiten à 30 Minuten
- Sechs Vorträge à 60 Minuten mit den Inhalten:
  - Einführung in die Zielsetzung der Maßnahme
  - Rauchen
  - Bluthochdruck
  - Diabetes mellitus
  - Fettstoffwechselstörung
  - Übergewicht/Adipositas

### Psychoedukative Elemente

- Psychoedukation zu Salutogenese und Motivation zur Umstellung des Gesundheitsverhaltens à 90 Minuten
- Psychoedukation und Selbsterfahrung zur Förderung der Selbst- und Beziehungsregulierung in Beruf und Familie an zwölf Terminen à 60 Minuten
- Entspannungsverfahren nach Jacobson (Progressive Muskelrelaxation) an zwölf Terminen à 30 Minuten

### Sport- und Bewegungstherapie

- Zwei Vorträge zur Sport- und Bewegungstherapie in der Primärprävention von Herz-Kreislaufkrankungen und Anleitung zum selbstständigem Training à 60 Minuten
- Praktische Übungen an 14 Terminen à 90 Minuten und 16 Termine à 60 Minuten mit den Inhalten:
  - Ergometer-, Lauf-, Flexibilitäts-, Koordinations-, Konditions-, Kraft- und Muskelaufbautraining
  - Walking bzw. Nordic Walking
  - Gymnastik
  - Modifizierte Spiele ohne Wettkampfcharakter
  - Präventive Rückenschule

#### **2.6.2.1 Ernährungsberatung**

Bei der Ernährungsberatung standen die manualisierte und verhaltensorientierte Vermittlung von Ernährungsinformationen im Vordergrund. Die alltags- und praxisorientierten Einheiten wurden in Anlehnung an die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) [76, 77], der Unabhängigen Gesundheitsberater (UGB) [78], der Deutschen Hochdruckliga (DHL) [59], der Deutschen Lipidliga (DGFF) [79] und der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (DAG) [80] durchgeführt.

Den Patienten wurde eine sogenannte „Mittelmeerkost“ nahegelegt, welche eine kaloriengerechte, ballaststoffreiche und fettarme Ernährung beinhaltet. Dabei sollten 50-55% des täglichen Gesamtkalorienbedarfs aus

Kohlenhydraten bestehen, vorzugsweise Getreide, Vollkornbrot, Hülsenfrüchte, Obst und Gemüse. Eine wichtige Bedeutung haben auch wasserlösliche Ballaststoffe. Besonders reich an Ballaststoffen sind Vollkornprodukte aller Art, aber auch Hülsenfrüchte, Gemüse, Kartoffeln, Obst und Trockenfrüchte, welche eine Menge von mindestens 30 g pro Tag erreichen sollten [76, 81, 82]. Die Eiweißzufuhr sollte mit etwa 15% des täglichen Kalorienbedarfs abgedeckt sein. Das Eiweiß von Fischen ist gegenüber den von Landtieren als günstiger anzusehen, ebenso mageres Fleisch im Vergleich zu fetthaltigem Fleisch. Der Konsum von Fetten sollte sich auf 30% der täglichen Kalorienzufuhr beschränken, dies entspricht ca. 60-80 g Fett pro Tag. Der Anteil an gesättigten Fetten, wie sie in tierischen Produkten vorkommen, sollte 7% nicht überschreiten. Zu bevorzugen sind einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren, welche z.B. in pflanzlichen Ölen und Nüssen zu finden sind. Von besonderer Bedeutung sind die in den mehrfach ungesättigten Fettsäuren zu findenden Omega-3-Fettsäuren, da sie sich günstig auf die Lipidparameter und das Herz-Kreislaufsystem auswirken [77]. Diese sind vorwiegend in fettem Fisch, Nüssen sowie in Raps- und Walnussöl enthalten. Trans-Fettsäuren sind unerwünscht, da diese aus gehärteten Fetten bestehen. Weiterhin wurde den Patienten empfohlen, die Aufnahme von Cholesterin auf 200-300 mg täglich zu beschränken [77, 81, 82]. Wichtig ist zudem eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr mit 1,5-2 Liter pro Tag in Form von Mineralwasser, Früchte- und Kräutertees und/oder mit Wasser verdünnten Fruchtsäften. Kaffee und schwarzer Tee sollten nur in kleinen Mengen getrunken werden. Der Grenzwert des empfohlenen Alkoholkonsums liegt bei Männern unter 30 g täglich und bei Frauen unter 20 g täglich [81, 82].

Um die theoretisch vermittelten Strategien einer ausgewogenen Ernährung zu festigen und das Erlernte im Alltag umzusetzen, wurde ein gemeinsames Kochen in der Lehrküche durchgeführt. Den Angehörigen der Patienten wurde angeboten, bei Interesse daran teilzunehmen.



### **2.6.2.2 Gesundheitstraining**

Die Patienten wurden über die Inhalte und Ziele der ambulanten Interventionsmaßnahme aufgeklärt und über das Angebot von weiterführenden Maßnahmen informiert. In medizinischen Vorträgen wurden das allgemeine Risikofaktoren-Modell und Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems erläutert. In den indikationsspezifischen Schwerpunkt-sprechstunden konnten je nach Bedarf die Themenmodule zu kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen sowie Übergewicht/Adipositas flexibel gewählt werden. Beim Vorliegen von mehreren behandlungsbedürftigen kardiovaskulären Risikofaktoren wurden die Kernelemente der Patientenschulung nach Prioritäten, im Speziellen Wirksamkeit und Notwendigkeit, aufeinander abgestimmt.

### **2.6.2.3 Sport- und Bewegungstherapie**

Der Schwerpunkt der Sport- und Bewegungstherapie lag in der Durchführung eines individuell dosierten und EKG-überwachten Ergometertrainings auf drehzahlunabhängigen Fahrradergometern. Die Trainingsbelastung und -intensität wurde vor Aufnahme der Sporttherapie in Absprache mit dem Arzt auf Basis der ausführlichen Eingangsuntersuchung festgelegt. Weiterer Bestandteil zum Aufbau der Ausdauerleistungsfähigkeit war das Laufbandtraining und Geländetraining in Form von Walking bzw. Nordic Walking. Zusätzlich fanden gymnastische Einheiten in Form von Koordinationstraining, Flexibilitätsübungen, Muskelaufbautraining mit Kleingeräten, präventiver Rückenschule und entschärften kleinen Spiele ohne Wettkampfcharakter statt.

Im Rahmen von zwei Vorträgen wurden die Patienten über die Effekte der Sport- und Bewegungstherapie in der Primärprävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen aufgeklärt. Es wurden Trainingsempfehlungen vermittelt und die Möglichkeit der Teilnahme an einer ambulanten Herzsportgruppe aufgezeigt.

#### **2.6.2.4 Psychotherapeutische Elemente**

Die Patienten wurden durch einen Psychologen nach den Prinzipien der kognitiven Verhaltenstherapie über psychosoziale Risikofaktoren aufgeklärt. Zu Beginn der Psychoedukation wurde die Salutogenese erörtert, um die Motivation zur Umstellung des Gesundheitsverhaltens anzuregen. Zur Beeinflussung psychosozialer Risikofaktoren kam die manualisierte Psychoedukation und Selbsterfahrung (sogenannte Life Skills) nach Williams und Williams [83, 84] in deutscher Version zur Förderung der emotionalen Selbstregulierung in Beruf und Familie zum Einsatz. Durch die Verbesserung der Life Skills können negative Emotionen, wie Feindseligkeit und Depressivität, chronisches Stresserleben sowie soziale Isolation vermindert werden. Dies führt sekundär zur leichteren Übernahme eines günstigen Gesundheitsverhaltens. Ergänzend wurden Entspannungsverfahren durchgeführt, vorrangig die Progressive Muskelentspannung (PMR) nach Jacobson.

#### **2.6.2.5 Sozialberatung**

Die soziale Beratung diente zur Klärung sozialrechtlicher Fragen, die im Zusammenhang mit der Interventionsmaßnahme auftreten konnten. Zu nennen sind dabei die Aufklärung über die berufliche Perspektive, die Möglichkeiten der Inanspruchnahme einer Altersrente sowie die soziale Absicherung.

#### **2.6.2.6 Ärztliche Betreuung**

Die ärztliche Betreuung fand an jedem Rehabilitationstag in Form einer kurzen Arztvisite statt. Zusätzlich erfolgten zwei Chefarztvisiten pro Interventionsmaßnahme. Die vorliegenden Risikofaktoren (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Fettstoffwechselstörung) wurden evidenzbasiert entsprechend den Leitlinien der jeweiligen Fachgesellschaft medikamentös behandelt. Die rauchenden Patienten wurden einem evaluierten Raucherentwöhnungsprogramm von Prof. Haustein [66] zugeführt.

### 2.6.2.7 Indikationsspezifische Behandlung

Je nach Bedarf wurden physiotherapeutische Anwendungen wie z.B. Krankengymnastik, Massagen und Elektrotherapie veranlasst. Bei spezieller Indikation und je nach Bedarf fanden individuelle Ernährungsberatungen, individuelle psychologische Beratungen, zusätzliche ärztliche Sprechstunden sowie individuelle Sozialberatungen bzw. Hilfeleistungen statt.

### 2.6.2.8 Behandlungsdokumentation der Interventionsmaßnahme

Während der Durchführung der Interventionsmaßnahme wurde für jeden Patienten die wahrgenommenen und durchgeführten Therapieinhalte dokumentiert. Tabelle 16 zeigt die Verteilung der therapeutischen Maßnahmen der IG.

Tab. 16: Verteilung der therapeutischen Maßnahmen der Interventionsgruppe, n=142 (MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; Std.= Stunden).

	Einheiten (MW ± S)	Zeitung (Std.) (MW ± S)
<b>Sport- und Bewegungstherapie</b>		
Ergometertraining	21,49 ± 4,19	16,16 ± 3,05
Geh- und Lauftraining, Nordic Walking	4,15 ± 2,72	3,15 ± 2,06
Gymnastik	26,92 ± 5,71	6,91 ± 1,70
Muskelaufbautraining	24,96 ± 5,18	6,42 ± 1,62
<b>Psychologische Maßnahmen</b>		
Entspannungstherapie	10,49 ± 1,94	5,33 ± 1,09
Life Skills	9,90 ± 1,86	9,90 ± 1,84
<b>Gesundheitstraining</b>		
Sportwissenschaftliche Vorträge	1,76 ± 0,57	1,76 ± 0,57
Informationsvorträge	5,83 ± 1,34	5,83 ± 1,34
Individuelle sporttherapeutische Beratung	1,06 ± 1,03	1,06 ± 1,03
<b>Ökotrophologische Maßnahmen</b>		
Ernährungsberatung	4,35 ± 0,93	4,35 ± 0,93
Lehrküche/Praxis	3,59 ± 0,99	3,59 ± 0,99
<b>Sonstige Maßnahmen</b>		
Ärztliche Gesprächsrunde	15,53 ± 5,24	3,94 ± 1,44
Chefarztvisiten	1,02 ± 1,36	0,26 ± 0,35
Sozialberatung	0,35 ± 1,29	0,35 ± 1,29

## 2.7 Statistische Auswertung

Die Verwaltung und Aufbereitung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem ZKS der Universität zu Köln. Für die Dateneingabe und das Monitoring waren wissenschaftliche Mitarbeiter der PräFord-Studie zuständig, welche vorab vom ZKS eingewiesen und geschult wurden. Mit der Datencleaningsoftware MACRO der Firma *InferMed* in London konnte das Datencleaning durchgeführt werden.

Die statistische Auswertung aller Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS – Version 20. Zur Erstellung der Diagramme und Abbildungen wurden die Programme Microsoft Office EXCEL 2010 und VISIO 2010 verwendet.

### 2.7.1 Deskriptive Statistik

Bei der deskriptiven Statistik werden Merkmalsausprägungen analysiert und in Form von Graphiken, Tabellen oder einzelnen Kennwerten übersichtlich zusammengefasst und geordnet [85, 86]. Die gebräuchlichsten statistischen Kennwerte bei normalverteilten intervallskalierten Variablen sind der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (S) [87], welche in der vorliegenden Arbeit Anwendung finden. Der Mittelwert ist ein Maß für die zentrale Tendenz einer Verteilung, bei der die Summe einer intervallskalierten Variablen durch die Anzahl der Fälle (n) dividiert wird. Die Standardabweichung liefert Informationen zur Streuung einer Grundgesamtheit [85].

### 2.7.2 Signifikanzniveau

Als Signifikanzniveau bezeichnet man die Irrtumswahrscheinlichkeit (p), bei der eine Hypothese auf die Gültigkeit hin überprüft wird. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p \leq 0,05$  gilt die Aussage als signifikant und bei  $p > 0,05$  als nicht signifikant (n.s.) [87].

### 2.7.3 Test auf Normalverteilung

Um das richtige statistische Verfahren für die Auswertung auswählen zu können, wurde der Datensatz vor der Berechnung auf Normalverteilung geprüft. Dazu wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet, da dieser als schärfster Homogenitätstest gilt, indem er Unterschiede der Verteilungsform aller Art erfasst. Bei einem nicht signifikanten Ergebnis ( $p > 0,05$ ) kann von einer Normalverteilung ausgegangen werden [85].

### 2.7.4 Unabhängiger T-Test

Der T-Test für unabhängige Stichproben untersucht zu einem Messzeitpunkt, ob sich die Mittelwerte zweier Stichproben bezüglich einer abhängigen, intervallskalierten und normalverteilten Variablen unterscheiden [85]. Dieser Test wurde z.B. für den Vergleich der anthropometrischen Daten für den Untersuchungszeitpunkt T0 verwendet.

### 2.7.5 Abhängiger T-Test

Mit dem T-Test für abhängige Stichproben wird überprüft, ob sich die Mittelwerte eines intervallskalierten Merkmals in einer Stichprobe zu zwei verschiedenen Messzeitpunkten signifikant unterscheiden [85]. In der vorliegenden Arbeit wurden damit die unmittelbaren Effekte nach der Interventionsmaßnahme analysiert.

### 2.7.6 Chi-Quadrat-Test

Der Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test) ist ein Anpassungstest, welcher die Unabhängigkeit zweier nominalskalierten Variablen und damit indirekt deren Zusammenhang überprüft [85]. In der vorliegenden Arbeit wurde dieser für den Vergleich von Häufigkeiten in den Gruppen eingesetzt, wie z.B. Rauchgewohnheiten.

### **2.7.7 Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung**

Die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung ist eine Erweiterung des T-Tests für abhängige Stichproben und dient dem Vergleich von mehr als zwei abhängigen Stichproben hinsichtlich ihrer Mittelwerte [85, 86]. Dieses Testverfahren wurde in der vorliegenden Arbeit für die gruppenspezifische Analyse der einzelnen Untersuchungszeitpunkte einer abhängigen Variablen (z.B. Körpergewicht) verwendet.

### **2.7.8 Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (gemischtes Design)**

Die zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung überprüft, wie eine abhängige Variable von zwei unabhängigen Variablen (Faktoren) beeinflusst wird. In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob statistisch signifikante Veränderungen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe existieren. Für die Überprüfung wird anhand der Stufen eines Hauptfaktors (Faktor Zeit) ein Messwert in Bezug auf den Unterschied zwischen den Gruppen (Faktor Gruppe) herangezogen. Dabei wird der Einfluss der Messwiederholung (Faktor Zeit) und der Einfluss der Gruppe (Faktor Gruppe) festgestellt. Die Wechselwirkung (Faktor Interaktion) gibt Aufschluss darüber, ob eine unterschiedliche Entwicklung des Messparameters über die Zeit in den Gruppen besteht.

Für die Ermittlung eines spezifischen Unterschiedes zwischen den einzelnen Messzeitpunkten wurde zusätzlich ein Post-hoc-Test mit Sidak-Adjustierung durchgeführt. Dieser ist ab drei und mehr Messwiederholungen zu verwenden. Die Adjustierung ist notwendig, um die Gefahr eines falsch-positiven Fehlers zu verringern [85].

### **2.7.9 Effektstärke nach Cohen**

Die Effektstärke ( $d$ ) nach Cohen [54] wurde in der vorliegenden Arbeit zur Modellierung und Berechnung der Fallzahl herangezogen. Das Ergebnis wird bei  $d \geq 0,20$  als kleiner Effekt, bei  $d \geq 0,50$  als mittlerer Effekt und bei  $d \geq 0,80$  als großer Effekt eingestuft [86].

## 2.8 Fragestellungen und Hypothesen

In der vorliegenden Arbeit ergaben sich zu Beginn folgende Fragestellungen:

1. Führt eine 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Risikofaktoren (Lipidparameter, BMI, Körpergewicht, Bauchumfang, Rauchgewohnheiten und Ruheblutdruck)?
2. Können durch eine 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme im Vergleich zu einem einmaligen ärztlichen Aufklärungsgespräch zu kardiovaskulären Risikofaktoren und anschließender Standardbetreuung durch niedergelassene Ärzte (KG) die kardiovaskulären Risikofaktoren (Lipidparameter, BMI, Körpergewicht, Bauchumfang, Rauchgewohnheiten und Ruheblutdruck) bei Hochrisikopatienten nachhaltig verbessert werden, gemessen an den Ergebnissen der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese?
3. Kann durch eine 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme im Vergleich zu einem einmaligen ärztlichen Aufklärungsgespräch zu kardiovaskulären Risikofaktoren und anschließender Standardbetreuung durch niedergelassene Ärzte (KG) eine nachhaltige signifikante Reduzierung des ESC-Scores bei Hochrisikopatienten erreicht werden, gemessen an den Ergebnissen der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese?

Aus den Fragestellungen werden folgende Haupthypothesen aufgestellt:

### Hypothese I

- Ia: Durch die 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme können die Lipidparameter Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterin und Triglyzeride bei Hochrisikopatienten signifikant beeinflusst werden.
- Ib: Durch die 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme kann bei Hochrisikopatienten im Vergleich zum einmaligen ärztlichen Aufklärungsgespräch ein nachhaltiger Effekt auf die Lipidparameter Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterin und Triglyzeride erzielt werden, gemessen an den Ergebnissen der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese.

### Hypothese II

- Ila: Durch die 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme können der BMI, das Körpergewicht und der Bauchumfang bei Hochrisikopatienten signifikant reduziert werden.
- Ilb: Durch die 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme kann bei Hochrisikopatienten im Vergleich zum einmaligen ärztlichen Aufklärungsgespräch eine nachhaltige Reduzierung auf den BMI, das Körpergewicht und den Bauchumfang erreicht werden, gemessen an den Ergebnissen der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese.

### Hypothese III

- IIIa: Durch die 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme können der systolische und der diastolische Ruheblutdruck bei Hochrisikopatienten signifikant reduziert werden.
- IIIb: Durch die 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme kann bei Hochrisikopatienten im Vergleich zum einmaligen ärztlichen Aufklärungsgespräch ein nachhaltiger Effekt auf den systolischen und diastolischen Ruheblutdruck erzielt werden, gemessen an den Ergebnissen der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese.



Hypothese IV

IVa: Durch die 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme können die Rauchgewohnheiten bei Hochrisikopatienten signifikant beeinflusst werden.

IVb: Durch die 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme kann bei Hochrisikopatienten im Vergleich zum einmaligen ärztlichen Aufklärungsgespräch ein nachhaltiger Effekt auf die Rauchgewohnheiten erzielt werden, gemessen an den Ergebnissen der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese.

Hypothese V

Va: Durch die 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme kann bei Hochrisikopatienten ein signifikanter Effekt auf den ESC-Score erzielt werden.

Vb: Durch die 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme kann bei Hochrisikopatienten im Vergleich zum einmaligen ärztlichen Aufklärungsgespräch ein nachhaltiger Effekt auf den ESC-Score erzielt werden, gemessen an den Ergebnissen der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese.

### 3 Ergebnisse

Im ersten Abschnitt der Ergebnisdarstellung werden zunächst die unmittelbaren Effekte der multimodalen Intervention dargestellt. Im zweiten Abschnitt werden die Effekte der Interventionsmaßnahme im Langzeitverlauf im Vergleich zwischen den Untersuchungsgruppen aufgezeigt.

#### 3.1 Unmittelbare Effekte im Anschluss an die Interventionsmaßnahme

##### 3.1.1 Anthropometrische Daten

In Tabelle 17 ist der unmittelbare Effekt der multimodalen Interventionsmaßnahme auf die anthropometrischen Daten ersichtlich.

Tab. 17: Veränderungen des mittleren Körpergewichts, des mittleren Body-Mass-Indexes und des mittleren Bauchumfangs durch die Intervention (MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; kg= Kilogramm, m<sup>2</sup>= Quadratmeter, cm= Zentimeter; T0= Eingangsuntersuchung, T1= Abschlussuntersuchung direkt nach der Interventionsmaßnahme; p-Wert= Unterschied zwischen T0 und T1, <sup>1</sup>= abhängiger T-Test).

	n	T0 (MW ± S)	T1 (MW ± S)	Δ Zeit (MW ± S)	p-Wert <sup>1</sup>
Körpergewicht (kg)	139	85,4 ± 13,1	82,8 ± 12,3	-2,6 ± 3,4 (-3,0%)	<b>p&lt;0,001</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	139	28,1 ± 3,8	27,2 ± 3,5	-0,9 ± 1,2 (-3,2%)	<b>p&lt;0,001</b>
Bauchumfang (cm)	139	100,3 ± 10,2	97,3 ± 9,4	-3,0 ± 4,5 (-3,0%)	<b>p&lt;0,001</b>

Direkt im Anschluss der multimodalen Interventionsmaßnahme konnte das mittlere Körpergewicht, der mittlere BMI und der mittlere Bauchumfang der Patienten der IG signifikant (jeweils p<0,001) reduziert werden.

### 3.1.2 Klinische Untersuchungen

Tabelle 18 zeigt die Veränderung des mittleren Ruheblutdrucks und der mittleren Intima-Media Thickness durch die Interventionsmaßnahme.

Tab. 18: Veränderungen des mittleren systolischen und diastolischen Ruheblutdrucks sowie der mittleren rechten und linken Intima-Media Thickness durch die Intervention (MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; mm= Millimeter, mmHg= Millimeter Quecksilbersäule; IMT= Intima-Media Thickness; T0= Eingangsuntersuchung, T1= Abschlussuntersuchung direkt nach der Interventionsmaßnahme; p-Wert= Unterschied zwischen T0 und T1, <sup>1</sup>= abhängiger T-Test).

	n	T0 (MW ± S)	T1 (MW ± S)	Δ Zeit (MW ± S)	p-Wert <sup>1</sup>
Systolischer Ruheblutdruck (mmHg)	140	142,6 ± 18,9	133,5 ± 13,5	-9,1 ± 16,1 (-6,4%)	<b>p&lt;0,001</b>
Diastolischer Ruheblutdruck (mmHg)	138	89,7 ± 11,6	84,2 ± 8,9	-5,6 ± 11,3 (-6,2%)	<b>p&lt;0,001</b>
Linke IMT (mm)	140	0,95 ± 0,42	0,94 ± 0,33	-0,003 ± 0,47 (-0,3%)	p=0,946
Rechte IMT (mm)	140	0,96 ± 0,43	0,99 ± 0,41	0,031 ± 0,46 (3,2%)	p=0,424

Durch die Teilnahme an der multimodalen Interventionsmaßnahme wurde der mittlere systolische und diastolische Blutdruck in Ruhe signifikant (p<0,001) gesenkt. Die mittlere linke und rechte IMT blieb unverändert.

### 3.1.3 Laborparameter

In Tabelle 19 sind die unmittelbaren Effekte der Interventionsmaßnahme auf die Laborparameter dargestellt.

Tab. 19: Veränderungen der Laborparameter durch die Intervention (MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; mg/dl= Milligramm pro Deziliter; T0= Eingangsuntersuchung, T1= Abschlussuntersuchung direkt nach der Interventionsmaßnahme; p-Wert= Unterschied zwischen T0 und T1, <sup>1</sup>= abhängiger T-Test).

	n	T0 (MW ± S)	T1 (MW ± S)	Δ Zeit (MW ± S)	p-Wert <sup>1</sup>
Gesamtcholesterin (mg/dl)	140	238,4 ± 41,0	210,3 ± 39,3	-28,1 ± 40,3 (-11,8%)	<b>p&lt;0,001</b>
LDL-Cholesterin (mg/dl)	139	150,8 ± 31,1	128,3 ± 30,1	-22,5 ± 30,9 (-14,9%)	<b>p&lt;0,001</b>
HDL-Cholesterin (mg/dl)	140	57,4 ± 13,6	57,7 ± 14,0	0,3 ± 7,6 (0,5%)	p=0,657
Triglyzeride (mg/dl)	140	171,8 ± 99,9	134,8 ± 72,1	-37,0 ± 84,1 (-21,5%)	<b>p&lt;0,001</b>
Plasmaglucoese (mg/dl)	138	93,9 ± 21,3	92,9 ± 17,1	-1,0 ± 16,8 (-1,1%)	p=0,500
HbA1c (%)	140	5,76 ± 0,71	5,62 ± 0,62	-0,14 ± 0,39 (-2,4%)	<b>p&lt;0,001</b>
hochsensitives CRP (mg/dl)	140	0,24 ± 0,35	0,23 ± 0,41	-0,007 ± 0,45 (-2,9%)	p=0,863
Harnsäure (mg/dl)	140	5,77 ± 1,19	5,84 ± 1,21	0,07 ± 0,85 (1,2%)	p=0,330
Kreatinin (mg/dl)	140	1,06 ± 0,14	1,07 ± 0,14	0,004 ± 0,11 (0,4%)	p=0,672

Durch die multimodale Interventionsmaßnahme wurde eine signifikante Reduktion der mittleren Gesamtcholesterinkonzentration, der mittleren LDL-Cholesterinkonzentration, der mittleren Triglyzeridwerte und des mittleren HbA1c-Wertes (jeweils p<0,001) erzielt. Bei allen anderen Laborparametern wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet.

### 3.1.4 Rauchgewohnheiten

In Abbildung 5 sind die unmittelbaren Effekte der Interventionsmaßnahme auf das Rauchverhalten dargestellt.

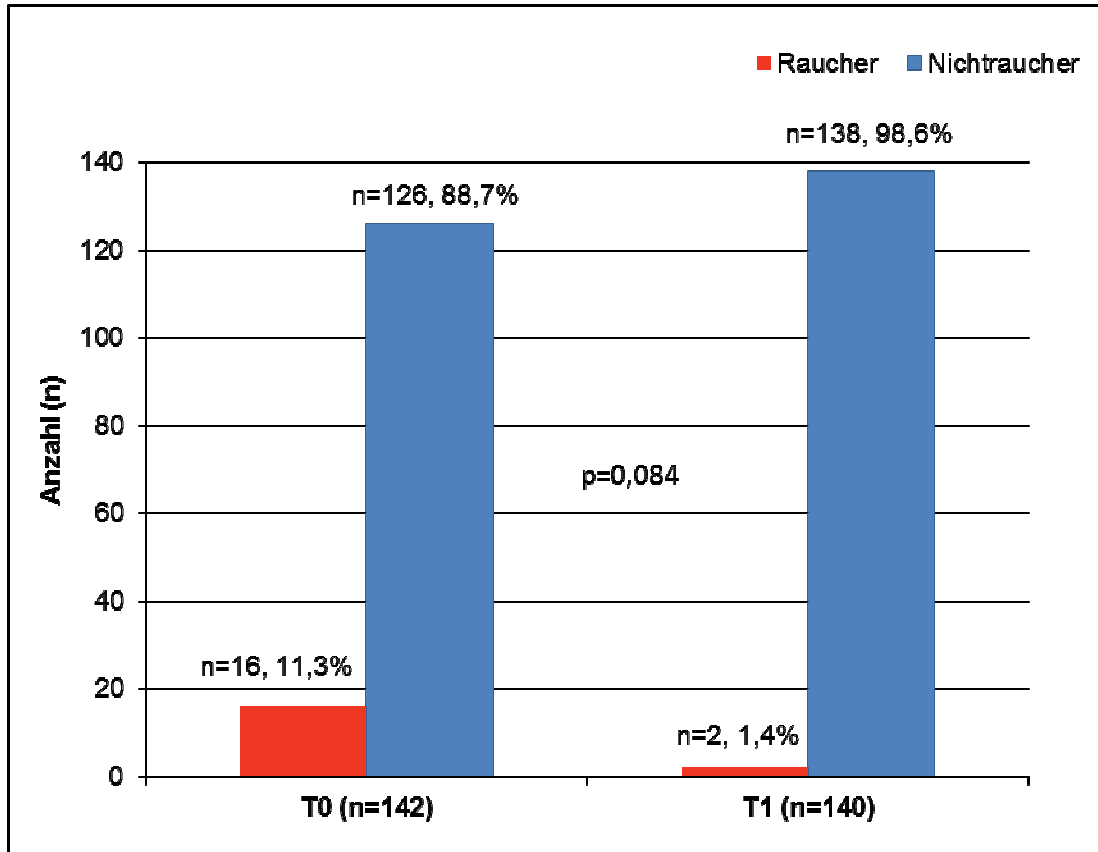


Abb. 5: Veränderungen der Rauchgewohnheiten durch die Interventionsmaßnahme (T0= Eingangsuntersuchung, T1= Abschlussuntersuchung direkt nach der Interventionsmaßnahme; p-Wert= Unterschied zwischen T0 und T1, geprüft mit  $\chi^2$ -Test).

Durch die multimodale Interventionsmaßnahme kam es zu einer deutlichen Veränderung der Rauchgewohnheiten. Unmittelbar nach der Interventionsmaßnahme waren 98,6% der Patienten der IG Nichtraucher. Diese Veränderung war nicht signifikant (p=0,084).

### 3.1.5 ESC-Score

Abbildung 6 zeigt den unmittelbaren Effekt der multimodalen Interventionsmaßnahme auf den mittleren ESC-Score.

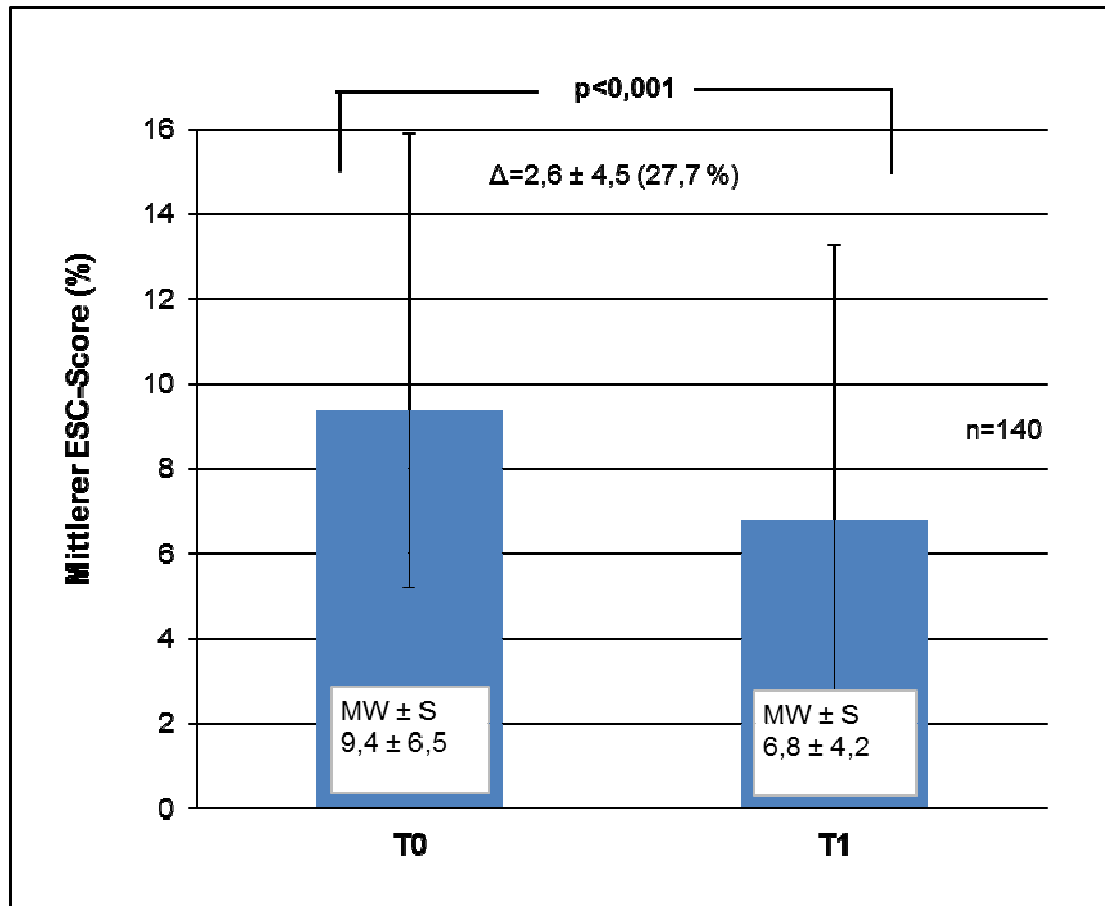


Abb. 6: Veränderung des mittleren ESC-Scores durch die Intervention (MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; T0= Eingangsuntersuchung, T1= Abschlussuntersuchung direkt nach der Interventionsmaßnahme; p-Wert= Unterschied zwischen T0 und T1, geprüft mit abhängigem T-Test).

Durch die multimodale Interventionsmaßnahme konnte der mittlere ESC-Score signifikant ( $p < 0,001$ ) reduziert werden.

### 3.2 Effekte der Interventionsmaßnahme im Langzeitverlauf im Vergleich zwischen den beiden Untersuchungsgruppen

#### 3.2.1 Anthropometrische Daten

##### 3.2.1.1 Körpergewicht

In Tabelle 20 ist die Veränderung des mittleren Körpergewichts durch die Interventionsmaßnahme im Langzeitverlauf dargestellt, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 20: Veränderungen des mittleren Körpergewichts durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; kg= Kilogramm; T0= Eingangsuntersuchung, T2= Ein-Jahres-Katamnese, T3= Zwei-Jahres-Katamnese; vs.= versus; p-Wert (Zeit)= Unterschied zwischen T0, T2 und T3, p-Wert (Gruppe)= Unterschied zwischen den Gruppen, p-Wert (Interaktion)= Unterschied in der Entwicklung der Faktoren Zeit und Gruppe, <sup>1</sup>= zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, <sup>2</sup>= unabhängiger T-Test, <sup>3</sup>= einfaktorielle Varianzanalyse mit Sidak-Adjustierung).

	IG n=136 (MW ± S)	KG n=130 (MW ± S)	Vergleich der Gruppen (p-Wert) <sup>2</sup>
T0	85,4 ± 13,3 kg	85,7 ± 13,0 kg	p=0,844
T2	83,5 ± 12,8 kg	85,8 ± 13,2 kg	p=0,143
T3	83,8 ± 12,7 kg	85,2 ± 13,3 kg	p=0,388
p-Wert (Zeit) <sup>1</sup>	<b>p&lt;0,001</b>		
p-Wert (Gruppe) <sup>1</sup>	p=0,394		
p-Wert (Interaktion) <sup>1</sup>	<b>p&lt;0,001</b>		
Vergleich der Messzeitpunkte (p-Wert) <sup>3</sup>			
T0 vs. T2	<b>p&lt;0,001</b>	p=0,178	
T2 vs. T3	p=0,311		
T0 vs. T3	<b>p&lt;0,001</b>		

Es wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt (Gruppe; p=0,394). Das mittlere Körpergewicht veränderte sich im Langzeitverlauf signifikant (Zeit; p<0,001). Es konnte kein signifikanter Interaktionseffekt (Interaktion Gruppe/Zeit; p<0,001) verzeichnet werden. Die Analyse für den

Faktor Zeit ergab in der IG eine signifikante Gewichtsreduktion von T0 zu T2 ( $p < 0,001$ ) der bis zur Zwei-Jahres-Katamnese erhalten werden konnte (T0 zu T3;  $p < 0,001$ ). Zwischen dem Untersuchungszeitpunkt T2 zu T3 wurde keine Veränderung festgestellt ( $p = 0,311$ ). In der KG wurden im Beobachtungszeitraum keine Veränderungen des Körpergewichts festgestellt ( $p = 0,178$ ).

Dies bedeutet, dass in der IG das mittlere Körpergewicht durch die Intervention signifikant reduziert wurde und dieser Effekt über den Beobachtungszeitraum auch stabilisiert werden konnte.



**3.2.1.2 Body-Mass-Index**

In Tabelle 21 sind die Veränderungen des mittleren BMI durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum dargestellt, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 21: Veränderungen des mittleren Body-Mass-Indexes durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; kg= Kilogramm, m<sup>2</sup>= Quadratmeter; T0= Eingangsuntersuchung, T2= Ein-Jahres-Katamnese, T3= Zwei-Jahres-Katamnese; vs.= versus; p-Wert (Zeit)= Unterschied zwischen T0, T2 und T3, p-Wert (Gruppe)= Unterschied zwischen den Gruppen, p-Wert (Interaktion)= Unterschied in der Entwicklung der Faktoren Zeit und Gruppe, <sup>1</sup>= zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, <sup>2</sup>= unabhängiger T-Test, <sup>3</sup>=einfaktorielle Varianzanalyse mit Sidak-Adjustierung).

	IG n=136 (MW ± S)	KG n=130 (MW ± S)	Vergleich der Gruppen (p-Wert) <sup>2</sup>
T0	28,1 ± 3,9 kg/m <sup>2</sup>	27,6 ± 3,3 kg/m <sup>2</sup>	p=0,261
T2	27,4 ± 3,7 kg/m <sup>2</sup>	27,6 ± 3,4 kg/m <sup>2</sup>	p=0,732
T3	27,6 ± 3,8 kg/m <sup>2</sup>	27,4 ± 3,5 kg/m <sup>2</sup>	p=0,525
p-Wert (Zeit) <sup>1</sup>	<b>p&lt;0,001</b>		
p-Wert (Gruppe) <sup>1</sup>	p=0,626		
p-Wert (Interaktion) <sup>1</sup>	<b>p&lt;0,001</b>		
Vergleich der Messzeitpunkte (p-Wert) <sup>3</sup>			
T0 vs. T2	<b>p&lt;0,001</b>	p=0,099	
T2 vs. T3	<b>p=0,043</b>		
T0 vs. T3	<b>p=0,005</b>		

Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede (Gruppe; p=0,626). Analog zum Körpergewicht wurde eine signifikante Veränderung des BMI im Beobachtungszeitraum festgestellt (Zeit; p<0,001). Es zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt (Interaktion Gruppe/Zeit; p<0,001). Bei Betrachtung der einzelnen Messzeitpunkte ergab sich in der IG eine signifikante Reduzierung des BMI von T0 zu T2 (p<0,001). Vom Zeitpunkt T2 zu T3 ergab sich wiederum ein signifikanter (p=0,043) Anstieg des mittleren BMI. Im Vergleich zu T0 war jedoch immer noch eine signifikante Reduktion feststellbar (T0 zu T3; p=0,005). Der BMI der KG veränderte sich im Beobachtungszeitraum nicht signifikant (p=0,099).

**3.2.1.3 Bauchumfang**

Tabelle 22 zeigt die Veränderungen des mittleren Bauchumfangs durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 22: Veränderungen des mittleren Bauchumfangs durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; cm= Zentimeter; T0= Eingangsuntersuchung, T2= Ein-Jahres-Katamnese, T3= Zwei-Jahres-Katamnese; vs.= versus; p-Wert (Zeit)= Unterschied zwischen T0, T2 und T3, p-Wert (Gruppe)= Unterschied zwischen den Gruppen, p-Wert (Interaktion)= Unterschied in der Entwicklung der Faktoren Zeit und Gruppe, <sup>1</sup>= zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, <sup>2</sup>= unabhängiger T-Test, <sup>3</sup>= einfaktorielle Varianzanalyse mit Sidak-Adjustierung).

	IG n=133 (MW ± S)	KG n=128 (MW ± S)	Vergleich der Gruppen (p-Wert) <sup>2</sup>
T0	100,5 ± 10,0 cm	98,9 ± 11,2 cm	p=0,226
T2	98,4 ± 9,7 cm	99,5 ± 11,2 cm	p=0,392
T3	99,6 ± 9,7 cm	100,5 ± 12,7 cm	p=0,545
p-Wert (Zeit) <sup>1</sup>	<b>p=0,022</b>		
p-Wert (Gruppe) <sup>1</sup>	p=0,925		
p-Wert (Interaktion) <sup>1</sup>	<b>p=0,001</b>		
Vergleich der Messzeitpunkte (p-Wert) <sup>3</sup>			
T0 vs. T2	<b>p&lt;0,001</b>	p=0,264	
T2 vs. T3	<b>p=0,006</b>	p=0,070	
T0 vs. T3	p=0,197	p=0,458	

Es wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt (Gruppe; p=0,925). Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Veränderung des mittleren Bauchumfangs im Langzeitverlauf (Zeit; p=0,022). Es zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt (Interaktion Gruppe/Zeit; p=0,001). Die gruppenspezifische Analyse der einzelnen Messzeitpunkte ergab für die IG eine signifikante Reduzierung des mittleren Bauchumfangs von T0 zu T2 (p<0,001). Von T2 zu T3 kam es wiederum zu einer signifikanten Zunahme (p=0,006). Bei der Zwei-Jahres-Katamnese (T0 zu T3) war der Interventionseffekt nicht mehr feststellbar (p=0,197). In der KG wurden im Beobachtungszeitraum keine signifikanten Veränderungen des mittleren Bauchumfangs festgestellt.

### 3.2.2 Klinische Untersuchungen

#### 3.2.2.1 Systolischer Ruheblutdruck

In Tabelle 23 sind die Veränderungen des mittleren systolischen Ruheblutdrucks durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum dargestellt, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 23: Veränderungen des mittleren systolischen Ruheblutdrucks durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; mmHg= Millimeter Quecksilbersäule; T0= Eingangsuntersuchung, T2= Ein-Jahres-Katamnese, T3= Zwei-Jahres-Katamnese; vs.= versus; p-Wert (Zeit)= Unterschied zwischen T0, T2 und T3, p-Wert (Gruppe)= Unterschied zwischen den Gruppen, p-Wert (Interaktion)= Unterschied in der Entwicklung der Faktoren Zeit und Gruppe, <sup>1</sup>= zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, <sup>2</sup>= adjustiert nach Sidak).

	IG n=135 (MW ± S)	KG n=128 (MW ± S)	p-Wert (Zeit) <sup>1</sup>
T0	143,0 ± 19,1 mmHg	138,9 ± 14,5 mmHg	<b>p=0,001</b>
T2	136,7 ± 14,2 mmHg	137,2 ± 14,7 mmHg	
T3	139,2 ± 14,7 mmHg	138,3 ± 15,3 mmHg	
p-Wert (Gruppe) <sup>1</sup>	p=0,318		
p-Wert (Interaktion) <sup>1</sup>	p=0,075		
Post-hoc <sup>2</sup> (Zeit)			
T0 vs. T2	<b>p&lt;0,001</b>		
T2 vs. T3	p=0,139		
T0 vs. T3	p=0,180		

Im Beobachtungszeitraum konnte eine signifikante Reduzierung des mittleren systolischen Ruheblutdrucks festgestellt werden (Zeit; p=0,001). Die Post-hoc-Analyse der einzelnen Messzeitpunkte zeigte eine signifikante Reduktion von T0 zu T2 (p<0,001). Von T2 zu T3 wurde keine Veränderung festgestellt (p=0,139). Bei der Zwei-Jahres-Katamnese war der Interventionseffekt nicht mehr feststellbar (T0 zu T3; p=0,180). Zwischen den Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied verzeichnet werden (Gruppe; p=0,318). Ein signifikanter Interaktionseffekt konnte nicht festgestellt werden (Interaktion Gruppe/Zeit; p=0,075).

**3.2.2.2 Diastolischer Ruheblutdruck**

In Tabelle 24 sind die Veränderungen des mittleren diastolischen Ruheblutdrucks durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum dargestellt, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 24: Veränderungen des mittleren diastolischen Ruheblutdrucks durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; mmHg= Millimeter Quecksilbersäule; T0= Eingangsuntersuchung, T2= Ein-Jahres-Katamnese, T3= Zwei-Jahres-Katamnese; vs.= versus; p-Wert (Zeit)= Unterschied zwischen T0, T2 und T3, p-Wert (Gruppe)= Unterschied zwischen den Gruppen, p-Wert (Interaktion)= Unterschied in der Entwicklung der Faktoren Zeit und Gruppe, <sup>1</sup>= zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, <sup>2</sup>= adjustiert nach Sidak).

	IG n=135 (MW ± S)	KG n=128 (MW ± S)	p-Wert (Zeit) <sup>1</sup>
T0	89,8 ± 11,5 mmHg	89,4 ± 10,5 mmHg	<b>p&lt;0,001</b>
T2	84,7 ± 9,6 mmHg	87,4 ± 10,0 mmHg	
T3	86,6 ± 8,5 mmHg	88,6 ± 9,6 mmHg	
p-Wert (Gruppe) <sup>1</sup>	p=0,129		
p-Wert (Interaktion) <sup>1</sup>	p=0,070		
Post-hoc <sup>2</sup> (Zeit)			
T0 vs. T2	<b>p&lt;0,001</b>		
T2 vs. T3	<b>p=0,031</b>		
T0 vs. T3	<b>p=0,019</b>		

Im Beobachtungszeitraum wurde eine signifikante Reduzierung des mittleren diastolischen Ruheblutdrucks festgestellt (Zeit; p<0,001). Der Post-hoc-Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte zeigte eine signifikante Reduktion von T0 zu T2 (p<0,001). Im Verlauf von T2 zu T3 kam es wiederum zu einer signifikanten Erhöhung (p=0,031). Bei der Zwei-Jahres-Katamnese war jedoch im Vergleich zu T0 immer noch eine signifikante Reduktion feststellbar (T0 zu T3; p=0,019). Zwischen den Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt (Gruppe; p=0,129). Ein Interaktionseffekt zwischen den Faktoren Gruppe und Zeit bestand nicht (Interaktion; p=0,070).

**3.2.2.3 Linke Intima-Media Thickness**

In Tabelle 25 sind die Veränderungen der mittleren linken Intima-Media Thickness durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum dargestellt, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 25: Veränderungen der mittleren linken Intima-Media Thickness durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; mm= Millimeter; T0= Eingangsuntersuchung, T2= Ein-Jahres-Katamnese, T3= Zwei-Jahres-Katamnese; vs.= versus; p-Wert (Zeit)= Unterschied zwischen T0, T2 und T3, p-Wert (Gruppe)= Unterschied zwischen den Gruppen, p-Wert (Interaktion)= Unterschied in der Entwicklung der Faktoren Zeit und Gruppe, <sup>1</sup>= zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, <sup>2</sup>= unabhängiger T-Test, <sup>3</sup>= einfaktorielle Varianzanalyse mit Sidak-Adjustierung).

	IG n=131 (MW ± S)	KG n=130 (MW ± S)	Vergleich der Gruppen (p-Wert) <sup>2</sup>
T0	0,94 ± 0,40 mm	0,86 ± 0,24 mm	p=0,073
T2	0,87 ± 0,27 mm	0,92 ± 0,32 mm	p=0,171
T3	0,84 ± 0,24 mm	0,92 ± 0,26 mm	<b>p=0,013</b>
p-Wert (Zeit) <sup>1</sup>	p=0,577		
p-Wert (Gruppe) <sup>1</sup>	p=0,509		
p-Wert (Interaktion) <sup>1</sup>	<b>p=0,001</b>		
Vergleich der Messzeitpunkte (p-Wert) <sup>3</sup>			
T0 vs. T2	p=0,185	p=0,069	
T2 vs. T3	p=0,422		
T0 vs. T3	<b>p=0,035</b>		

Die mittlere linke IMT veränderte sich im Beobachtungszeitraum nicht signifikant (Zeit; p=0,577). Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant (Gruppe; p=0,509). Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Interaktionseffekt (Interaktion Gruppe/Zeit; p=0,001). Bei der gruppenspezifischen Analyse der einzelnen Untersuchungszeitpunkte konnte in der IG eine signifikante Reduzierung der mittleren linken IMT bei der Zwei-Jahres-Katamnese (T0 zu T3; p=0,035) festgestellt werden. Von T0 zu T2 (p=0,185) und T2 zu T3 (p=0,422) wurden keine Veränderungen festgestellt. In der KG wurden keine Veränderungen der mittleren linken IMT im Beobachtungszeitraum festgestellt (p=0,069). Bezüglich der einzelnen

Untersuchungszeitpunkte zeigte sich bei T3 ein signifikanter Unterschied ( $p=0,013$ ) zwischen den Gruppen. Die linke IMT der IG war dabei signifikant niedriger als die der KG.

### 3.2.2.4 Rechte Intima-Media Thickness

In Tabelle 26 sind die Veränderungen der mittleren rechten Intima-Media Thickness durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum dargestellt, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 26: Veränderungen der mittleren rechten Intima-Media Thickness durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; mm= Millimeter; T0= Eingangsuntersuchung, T2= Ein-Jahres-Katamnese, T3= Zwei-Jahres-Katamnese; vs.= versus; p-Wert (Zeit)= Unterschied zwischen T0, T2 und T3, p-Wert (Gruppe)= Unterschied zwischen den Gruppen, p-Wert (Interaktion)= Unterschied in der Entwicklung der Faktoren Zeit und Gruppe, <sup>1</sup>= zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, <sup>2</sup>= unabhängiger T-Test, <sup>3</sup>= einfaktorielle Varianzanalyse mit Sidak-Adjustierung).

	IG n=130 (MW ± S)	KG n=129 (MW ± S)	Vergleich der Gruppen (p-Wert) <sup>2</sup>
T0	0,95 ± 0,41 mm	0,87 ± 0,28 mm	p=0,053
T2	0,87 ± 0,27 mm	0,90 ± 0,24 mm	p=0,379
T3	0,84 ± 0,28 mm	0,89 ± 0,24 mm	p=0,079
p-Wert (Zeit) <sup>1</sup>	p=0,128		
p-Wert (Gruppe) <sup>1</sup>	p=0,999		
p-Wert (Interaktion) <sup>1</sup>	<b>p=0,003</b>		
Vergleich der Messzeitpunkte (p-Wert) <sup>3</sup>			
T0 vs. T2	p=0,072	p=0,405	
T2 vs. T3	p=0,408		
T0 vs. T3	<b>p=0,011</b>		

Die mittlere rechte IMT veränderte sich im Beobachtungszeitraum nicht signifikant (Zeit;  $p=0,128$ ). Der Faktor Gruppe unterschied sich nicht signifikant (Gruppe;  $p=0,999$ ). Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Interaktionseffekt (Interaktion Gruppe/Zeit;  $p=0,003$ ). Im Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte war in der IG eine signifikante Reduzierung der

mittleren rechten IMT von T0 zu T3 ( $p=0,011$ ) zu verzeichnen. Von T0 zu T2 ( $p=0,072$ ) und T2 zu T3 ( $p=0,408$ ) wurden keine signifikante Veränderungen festgestellt. In der KG zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der mittleren rechten IMT im Beobachtungszeitraum ( $p=0,405$ ). Zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten sind zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede zu beobachten.

### 3.2.3 Laborparameter

#### 3.2.3.1 Gesamtcholesterin

Tabelle 27 zeigt die Veränderungen der mittleren Gesamtcholesterinkonzentration durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 27: Veränderungen der mittleren Gesamtcholesterinkonzentration durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; mg/dl= Milligramm pro Deziliter; T0= Eingangsuntersuchung, T2= Ein-Jahres-Katamnese, T3= Zwei-Jahres-Katamnese; vs.= versus; p-Wert (Zeit)= Unterschied zwischen T0, T2 und T3, p-Wert (Gruppe)= Unterschied zwischen den Gruppen, p-Wert (Interaktion)= Unterschied in der Entwicklung der Faktoren Zeit und Gruppe, <sup>1</sup>= zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, <sup>2</sup>= unabhängiger T-Test, <sup>3</sup>= einfaktorielle Varianzanalyse mit Sidak-Adjustierung).

	IG n=135 (MW ± S)	KG n=127 (MW ± S)	Vergleich der Gruppen (p-Wert) <sup>2</sup>
T0	238,9 ± 40,3 mg/dl	235,9 ± 45,0 mg/dl	p=0,578
T2	216,2 ± 43,8 mg/dl	233,0 ± 42,6 mg/dl	<b>p=0,002</b>
T3	219,8 ± 42,2 mg/dl	231,3 ± 42,1 mg/dl	<b>p=0,029</b>
p-Wert (Zeit) <sup>1</sup>	<b>p&lt;0,001</b>		
p-Wert (Gruppe) <sup>1</sup>	p=0,066		
p-Wert (Interaktion) <sup>1</sup>	<b>p&lt;0,001</b>		
Vergleich der Messzeitpunkte (p-Wert) <sup>3</sup>			
T0 vs. T2	<b>p&lt;0,001</b>	p=0,324	
T2 vs. T3	p=0,613		
T0 vs. T3	<b>p&lt;0,001</b>		

Die mittlere Gesamtcholesterinkonzentration veränderte sich im Beobachtungszeitraum signifikant (Zeit;  $p < 0,001$ ). Zwischen den Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede (Gruppe;  $p = 0,066$ ). Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Interaktionseffekt (Interaktion Gruppe/Zeit;  $p < 0,001$ ). Die gruppenspezifische Analyse der einzelnen Messzeitpunkte ergab in der IG eine signifikante Reduzierung der mittleren Gesamtcholesterinwerte von T0 zu T2 ( $p < 0,001$ ) und von T0 zu T3 ( $p < 0,001$ ). Zwischen T2 und T3 blieb die mittlere Gesamtcholesterinkonzentration unverändert ( $p = 0,613$ ). In der KG veränderte sich der Gesamtcholesterinwert im Beobachtungszeitraum nicht signifikant ( $p = 0,324$ ). Bei dem Vergleich der Untersuchungszeitpunkte zeigten sich signifikante Unterschiede bei T2 ( $p = 0,002$ ) und T3 ( $p = 0,029$ ) zwischen den Gruppen. Sowohl bei der Ein- als auch bei der Zwei-Jahres-Katamnese war der mittlere Gesamtcholesterinwert in der IG signifikant niedriger als in der KG.



### 3.2.3.2 LDL-Cholesterin

In Tabelle 28 sind die Veränderungen der mittleren LDL-Cholesterinkonzentration durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum dargestellt, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 28: Veränderungen der mittleren LDL-Cholesterinkonzentration durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; mg/dl= Milligramm pro Deziliter; T0= Eingangsuntersuchung, T2= Ein-Jahres-Katamnese, T3= Zwei-Jahres-Katamnese; vs.= versus; p-Wert (Zeit)= Unterschied zwischen T0, T2 und T3, p-Wert (Gruppe)= Unterschied zwischen den Gruppen, p-Wert (Interaktion)= Unterschied in der Entwicklung der Faktoren Zeit und Gruppe, <sup>1</sup>= zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, <sup>2</sup>= unabhängiger T-Test, <sup>3</sup>=einfaktorielle Varianzanalyse mit Sidak-Adjustierung).

	IG n=134 (MW ± S)	KG n=126 (MW ± S)	Vergleich der Gruppen (p-Wert) <sup>2</sup>
T0	150,2 ± 29,1 mg/dl	148,4 ± 32,5 mg/dl	p=0,630
T2	131,3 ± 31,3 mg/dl	144,6 ± 32,5 mg/dl	<b>p=0,001</b>
T3	132,2 ± 30,3 mg/dl	143,2 ± 32,2 mg/dl	<b>p=0,005</b>
p-Wert (Zeit) <sup>1</sup>	<b>p&lt;0,001</b>		
p-Wert (Gruppe) <sup>1</sup>	<b>p=0,027</b>		
p-Wert (Interaktion) <sup>1</sup>	<b>p&lt;0,001</b>		
Vergleich der Messzeitpunkte (p-Wert) <sup>3</sup>			
T0 vs. T2	<b>p&lt;0,001</b>	p=0,085	
T2 vs. T3	p=0,967		
T0 vs. T3	<b>p&lt;0,001</b>		

Die mittlere LDL-Cholesterinkonzentration veränderte sich im Beobachtungszeitraum signifikant (Zeit; p<0,001). Zwischen den Gruppen ergab sich ein signifikanter Unterschied (Gruppe; p=0,027). Es wurde ein signifikanter Interaktionseffekt (Interaktion Gruppe/Zeit; p<0,001) beobachtet. Die gruppenspezifische Analyse der einzelnen Messzeitpunkte zeigte in der IG eine signifikante Reduzierung der mittleren LDL-Cholesterinkonzentration von T0 zu T2 (p<0,001) und von T0 zu T3 (p<0,001). Zwischen T2 und T3 blieb die mittlere LDL-Cholesterinkonzentration unverändert (p=0,967). In der KG wurden im Beobachtungszeitraum keine signifikanten Veränderungen der LDL-Cholesterinkonzentration festgestellt (p=0,085). Zwischen den Gruppen

zeigte sich bei T2 ( $p=0,001$ ) und T3 ( $p=0,005$ ) ein signifikanter Unterschied. Sowohl bei der Ein- als auch bei der Zwei-Jahres-Katamnese war der mittlere LDL-Cholesterinwert in der IG signifikant niedriger als in der KG.

### 3.2.3.3 HDL-Cholesterin

In Tabelle 29 sind die Veränderungen der mittleren HDL-Cholesterinkonzentration durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum dargestellt, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 29: Veränderungen der mittleren HDL-Cholesterinkonzentration durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; mg/dl= Milligramm pro Deziliter; T0= Eingangsuntersuchung, T2= Ein-Jahres-Katamnese, T3= Zwei-Jahres-Katamnese; vs.= versus; p-Wert (Zeit)= Unterschied zwischen T0, T2 und T3, p-Wert (Gruppe)= Unterschied zwischen den Gruppen, p-Wert (Interaktion)= Unterschied in der Entwicklung der Faktoren Zeit und Gruppe, <sup>1</sup>= zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung).

	IG n=135 (MW ± S)	KG n=126 (MW ± S)	p-Wert (Zeit) <sup>1</sup>
T0	57,6 ± 13,8 mg/dl	56,3 ± 13,3 mg/dl	p=0,645
T2	57,7 ± 14,6 mg/dl	55,4 ± 12,3 mg/dl	
T3	57,2 ± 14,5 mg/dl	56,3 ± 11,5 mg/dl	
p-Wert (Gruppe) <sup>1</sup>	p=0,357		
p-Wert (Interaktion) <sup>1</sup>	p=0,245		

Im Beobachtungszeitraum veränderte sich die mittlere HDL-Cholesterinkonzentration nicht (Zeit;  $p=0,645$ ). Zwischen den Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Gruppe;  $p=0,357$ ). Eine signifikante Wechselwirkung der Faktoren Gruppe und Zeit gab es nicht (Interaktion Gruppe/Zeit;  $p=0,245$ ).

### 3.2.3.4 Triglyzeride

In Tabelle 30 sind die Veränderungen der mittleren Triglyzeridwerte durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum dargestellt, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 30: Veränderungen der mittleren Triglyzeridwerte durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; mg/dl= Milligramm pro Deziliter; T0= Eingangsuntersuchung, T2= Ein-Jahres-Katamnese, T3= Zwei-Jahres-Katamnese; vs.= versus; p-Wert (Zeit)= Unterschied zwischen T0, T2 und T3, p-Wert (Gruppe)= Unterschied zwischen den Gruppen, p-Wert (Interaktion)= Unterschied in der Entwicklung der Faktoren Zeit und Gruppe, <sup>1</sup>= zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, <sup>2</sup>= unabhängiger T-Test, <sup>3</sup>= einfaktorielle Varianzanalyse mit Sidak-Adjustierung).

	IG n=135 (MW ± S)	KG n=127 (MW ± S)	Vergleich der Gruppen (p-Wert) <sup>2</sup>
T0	173,2 ± 101,3 mg/dl	187,0 ± 110,5 mg/dl	p=0,293
T2	152,1 ± 90,3 mg/dl	201,0 ± 118,5 mg/dl	<b>p&lt;0,001</b>
T3	152,5 ± 77,7 mg/dl	194,2 ± 102,8 mg/dl	<b>p&lt;0,001</b>
p-Wert (Zeit) <sup>1</sup>	p=0,432		
p-Wert (Gruppe) <sup>1</sup>	<b>p=0,002</b>		
p-Wert (Interaktion) <sup>1</sup>	<b>p=0,002</b>		
Vergleich der Messzeitpunkte (p-Wert) <sup>3</sup>			
T0 vs. T2	<b>p=0,002</b>	p=0,238	
T2 vs. T3	p=1,000		
T0 vs. T3	<b>p=0,009</b>		

Die Ergebnisse zeigen keine signifikante Veränderung der mittleren Triglyzeridwerte im Beobachtungszeitraum (Zeit; p=0,432). Zwischen der IG und KG wurde ein signifikanter Unterschied festgestellt (Gruppe; p=0,002). Es zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt (Interaktion Gruppe/Zeit; p=0,002). Bei der gruppenspezifischen Analyse der einzelnen Messzeitpunkte ergab sich in der IG eine signifikante Reduzierung von T0 zu T2 (p=0,002) und von T0 zu T3 (p=0,009). Von T2 zu T3 wurde keine signifikante Veränderung festgestellt (p=1,000). In der KG konnten im Beobachtungszeitraum keine signifikanten Veränderungen der mittleren Triglyzeridkonzentration verzeichnet werden (p=0,238). Im Vergleich der

Untersuchungszeitpunkte zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu T2 ( $p < 0,001$ ) und T3 ( $p < 0,001$ ). Das bedeutet, dass die mittleren Triglyzeridwerte in der IG bei der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese signifikant niedriger waren als in der KG.

### 3.2.3.5 Plasmaglucoese

Tabelle 31 zeigt die Veränderungen der mittleren Plasmaglucoese-konzentration durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 31: Veränderungen der mittleren Plasmaglucoese-konzentration durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; mg/dl= Milligramm pro Deziliter; T0= Eingangsuntersuchung, T2= Ein-Jahres-Katamnese, T3= Zwei-Jahres-Katamnese; vs.= versus; p-Wert (Zeit)= Unterschied zwischen T0, T2 und T3, p-Wert (Gruppe)= Unterschied zwischen den Gruppen, p-Wert (Interaktion)= Unterschied in der Entwicklung der Faktoren Zeit und Gruppe, <sup>1</sup>= zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, <sup>2</sup>=adjustiert nach Sidak).

	IG n=133 (MW ± S)	KG n=128 (MW ± S)	p-Wert (Zeit) <sup>1</sup>
T0	93,6 ± 21,2 mg/dl	88,2 ± 18,0 mg/dl	<b>p=0,008</b>
T2	93,0 ± 20,0 mg/dl	92,0 ± 28,6 mg/dl	
T3	97,9 ± 21,4 mg/dl	92,8 ± 34,0 mg/dl	
p-Wert (Gruppe) <sup>1</sup>	p=0,132		
p-Wert (Interaktion) <sup>1</sup>	p=0,219		
Post-hoc <sup>2</sup> (Zeit)			
T0 vs. T2	p=0,804		
T2 vs. T3	p=0,115		
T0 vs. T3	<b>p=0,012</b>		

Der mittlere Plasmaglucoesewert veränderte sich im Beobachtungszeitraum signifikant (Zeit;  $p = 0,008$ ). Der Post-hoc-Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte zeigte, dass der Plasmaglucoesewert von T0 zu T3 signifikant ( $p = 0,012$ ) angestiegen ist. Im Verlauf von T0 zu T2 ( $p = 0,804$ ) und von T2 zu T3 ( $p = 0,115$ ) wurden keine signifikante Veränderungen festgestellt.

Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede (Gruppe;  $p=0,132$ ). Ein Interaktionseffekt bestand nicht (Interaktion Gruppe/Zeit;  $p=0,219$ ). Dies bedeutet eine vergleichbare Entwicklung der Plasmaglukose in beiden Gruppen.

### 3.2.3.6 HbA1c

Tabelle 32 zeigt die Veränderungen der mittleren HbA1c-Werte durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 32: Veränderungen der mittleren HbA1c-Werte durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; T0= Eingangsuntersuchung, T2= Ein-Jahres-Katamnese, T3= Zwei-Jahres-Katamnese; vs.= versus; p-Wert (Zeit)= Unterschied zwischen T0, T2 und T3, p-Wert (Gruppe)= Unterschied zwischen den Gruppen, p-Wert (Interaktion)= Unterschied in der Entwicklung der Faktoren Zeit und Gruppe, <sup>1</sup>= zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, <sup>2</sup>= unabhängiger T-Test, <sup>3</sup>= einfaktorielle Varianzanalyse mit Sidak-Adjustierung).

	IG n=133 (MW ± S)	KG n=127 (MW ± S)	Vergleich der Gruppen (p-Wert) <sup>2</sup>
T0	5,73 ± 0,60%	5,63 ± 0,57%	p=0,168
T2	5,66 ± 0,49%	5,72 ± 0,64%	p=0,414
T3	5,82 ± 0,56%	5,82 ± 0,59%	p=0,991
p-Wert (Zeit) <sup>1</sup>	<b>p&lt;0,001</b>		
p-Wert (Gruppe) <sup>1</sup>	p=0,834		
p-Wert (Interaktion) <sup>1</sup>	<b>p=0,001</b>		
Vergleich der Messzeitpunkte (p-Wert) <sup>3</sup>			
T0 vs. T2	p=0,146	<b>p=0,002</b>	
T2 vs. T3	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p=0,001</b>	
T0 vs. T3	<b>p=0,022</b>	<b>p&lt;0,001</b>	

Im Beobachtungszeitraum veränderte sich der mittlere HbA1c-Wert signifikant (Zeit;  $p<0,001$ ). Zwischen den Gruppen wurde kein Unterschied festgestellt (Gruppe;  $p=0,834$ ). Es konnte jedoch eine signifikante Wechselwirkung (Interaktion Gruppe/Zeit;  $p=0,001$ ) beobachtet werden. Bei

der gruppenspezifischen Analyse der einzelnen Messzeitpunkte zeigte sich in der IG keine signifikante Veränderung des HbA1c-Wertes von T0 zu T2 ( $p=0,146$ ). Bei der Zwei-Jahres-Katamnese wurde hingegen ein signifikanter Anstieg des HbA1c-Wertes (T0 zu T3,  $p=0,022$ ; T2 zu T3,  $p<0,001$ ) festgestellt. In der KG wurde ein signifikanter Anstieg des HbA1c-Wertes von T0 zu T2 ( $p=0,002$ ) und ein weiterer Anstieg von T2 zu T3 ( $p<0,001$ ) beobachtet. Im Rahmen des Vergleichs der einzelnen Messzeitpunkte zeigten sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

### 3.2.3.7 Hochsensitives CRP

Tabelle 33 zeigt die Veränderungen der mittleren hochsensitiven CRP-Werte durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 33: Veränderungen der mittleren hochsensitiven CRP-Werte durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; mg/dl= Milligramm pro Deziliter; T0= Eingangsuntersuchung, T2= Ein-Jahres-Katamnese, T3= Zwei-Jahres-Katamnese; vs.= versus; p-Wert (Zeit)= Unterschied zwischen T0, T2 und T3, p-Wert (Gruppe)= Unterschied zwischen den Gruppen, p-Wert (Interaktion)= Unterschied in der Entwicklung der Faktoren Zeit und Gruppe, <sup>1</sup>= zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung).

	IG n=133 (MW ± S)	KG n=125 (MW ± S)	p-Wert (Zeit) <sup>1</sup>
T0	0,25 ± 0,36 mg/dl	0,21 ± 0,27 mg/dl	p=0,261
T2	0,26 ± 0,46 mg/dl	0,23 ± 0,34 mg/dl	
T3	0,39 ± 1,04 mg/dl	0,20 ± 0,20 mg/dl	
p-Wert (Gruppe) <sup>1</sup>	p=0,068		
p-Wert (Interaktion) <sup>1</sup>	p=0,118		

Im Beobachtungszeitraum wurden keine Veränderungen der mittleren hochsensitiven CRP-Werte festgestellt (Zeit;  $p=0,261$ ). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Gruppe;  $p=0,068$ ). Eine Wechselwirkung der Faktoren Gruppe und Zeit war nicht vorhanden (Interaktion Gruppe/Zeit;  $p=0,118$ ).

**3.2.3.8 Harnsäure**

Tabelle 34 zeigt die Veränderungen der mittleren Harnsäurekonzentration durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 34: Veränderungen der mittleren Harnsäurekonzentration durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; mg/dl= Milligramm pro Deziliter; T0= Eingangsuntersuchung, T2= Ein-Jahres-Katamnese, T3= Zwei-Jahres-Katamnese; vs.= versus; p-Wert (Zeit)= Unterschied zwischen T0, T2 und T3, p-Wert (Gruppe)= Unterschied zwischen den Gruppen, p-Wert (Interaktion)= Unterschied in der Entwicklung der Faktoren Zeit und Gruppe, <sup>1</sup>= zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung).

	IG n=134 (MW ± S)	KG n=127 (MW ± S)	p-Wert (Zeit) <sup>1</sup>
T0	5,79 ± 1,20 mg/dl	5,67 ± 1,12 mg/dl	p=0,067
T2	5,80 ± 1,14 mg/dl	5,76 ± 1,29 mg/dl	
T3	5,90 ± 1,15 mg/dl	5,82 ± 1,18 mg/dl	
p-Wert (Gruppe) <sup>1</sup>	p=0,552		
p-Wert (Interaktion) <sup>1</sup>	p=0,727		

Im Beobachtungszeitraum wurden keine Veränderungen der mittleren Harnsäurekonzentration festgestellt (Zeit; p=0,067). Es wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet (Gruppe; p=0,552). Ein signifikanter Interaktionseffekt war nicht vorhanden (Interaktion Gruppe/Zeit; p=0,727).

**3.2.3.9 Kreatinin**

Tabelle 35 stellt die Veränderungen der mittleren Kreatininkonzentration durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum dar, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 35: Veränderungen der mittleren Kreatininwerte durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; mg/dl= Milligramm pro Deziliter; T0= Eingangsuntersuchung, T2= Ein-Jahres-Katamnese, T3= Zwei-Jahres-Katamnese; vs.= versus; p-Wert (Zeit)= Unterschied zwischen T0, T2 und T3, p-Wert (Gruppe)= Unterschied zwischen den Gruppen, p-Wert (Interaktion)= Unterschied in der Entwicklung der Faktoren Zeit und Gruppe, <sup>1</sup>= zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung).

	IG n=135 (MW ± S)	KG n=126 (MW ± S)	p-Wert (Zeit) <sup>1</sup>
T0	1,06 ± 0,14 mg/dl	1,06 ± 0,16 mg/dl	<b>p=0,016</b>
T2	1,05 ± 0,14 mg/dl	1,07 ± 0,18 mg/dl	
T3	1,07 ± 0,14 mg/dl	1,10 ± 0,19 mg/dl	
p-Wert (Gruppe) <sup>1</sup>	p=0,383		
p-Wert (Interaktion) <sup>1</sup>	p=0,141		

Im Beobachtungszeitraum wurden signifikante Veränderungen der mittleren Kreatininwerte festgestellt (Zeit; p=0,016). Es wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet (Gruppe; p=0,383). Eine Wechselwirkung der Faktoren Gruppe und Zeit war nicht vorhanden (Interaktion Gruppe/Zeit; p=0,141).



### 3.2.4 Rauchgewohnheiten

In Tabelle 36 sind die Veränderungen der Rauchgewohnheiten durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum dargestellt, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 36: Veränderungen der Rauchgewohnheiten im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; T0= Eingangsuntersuchung, T2= Ein-Jahres-Katamnese, T3= Zwei-Jahres-Katamnese; p-Wert geprüft mit  $\chi^2$ -Test).

		Raucher	Nichtraucher	p-Wert
T0	IG n=142	16 (11,3%)	126 (88,7%)	p=0,141
	KG n=144	25 (17,4%)	119 (82,6%)	
T2	IG n=138	1 (0,7%)	137 (99,3%)	p=0,578
	KG n=142	2 (1,4%)	140 (98,6%)	
T3	IG n=137	1 (0,7%)	136 (99,3%)	p=0,325
	KG n=132	0	132 (100%)	

Bezüglich der Rauchgewohnheiten waren beide Untersuchungsgruppen zu allen Messzeitpunkten vergleichbar. Es wird jedoch ersichtlich, dass es zu einer deutlichen Reduktion der Anzahl an rauchenden Patienten in beiden Gruppen kam. Bei der Zwei-Jahres-Katamnese waren 99,3% der Patienten der IG und 100% der Patienten der KG Nichtraucher.

### 3.2.5 ESC-Score

Tabelle 37 zeigt die Veränderungen des mittleren ESC-Scores durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 37: Veränderungen des mittleren ESC-Scores durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; T0= Eingangsuntersuchung, T2= Ein-Jahres-Katamnese, T3= Zwei-Jahres-Katamnese; vs.= versus; p-Wert (Zeit)= Unterschied zwischen T0, T2 und T3, p-Wert (Gruppe)= Unterschied zwischen den Gruppen, p-Wert (Interaktion)= Unterschied in der Entwicklung der Faktoren Zeit und Gruppe, <sup>1</sup>= zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, <sup>2</sup>= unabhängiger T-Test, <sup>3</sup>= einfaktorielle Varianzanalyse mit Sidak-Adjustierung).

	IG n=134 (MW ± S)	KG n=123 (MW ± S)	Vergleich der Gruppen (p-Wert) <sup>2</sup>
T0	9,6 ± 6,6%	7,8 ± 4,3%	<b>p=0,011</b>
T2	7,7 ± 4,5%	7,4 ± 4,4%	p=0,535
T3	9,0 ± 5,4%	8,4 ± 5,3%	p=0,381
p-Wert (Zeit) <sup>1</sup>	<b>p=0,015</b>		
p-Wert (Gruppe) <sup>1</sup>	p=0,122		
p-Wert (Interaktion) <sup>1</sup>	<b>p=0,013</b>		
Vergleich der Messzeitpunkte (p-Wert) <sup>3</sup>			
T0 vs. T2	<b>p&lt;0,001</b>	p=0,322	
T2 vs. T3	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p=0,001</b>	
T0 vs. T3	p=0,426	p=0,333	

Die Ergebnisse der ESC-Score-Berechnung veränderten sich im Beobachtungszeitraum signifikant (Zeit; p=0,015). Zwischen den Gruppen wurde kein Unterschied festgestellt (Gruppe; p=0,122). Es wurde ein signifikanter Interaktionseffekt (Interaktion Gruppe/Zeit; p=0,013) beobachtet. Die gruppenspezifische Analyse zeigte hinsichtlich des Vergleichs der einzelnen Messzeitpunkte in der IG eine signifikante (p<0,001) Reduktion der mittleren ESC-Score-Werte von T0 zu T2. Von T2 zu T3 kam es wiederum zu einem signifikanten Anstieg der ESC-Score-Werte (p<0,001). Bei der Zwei-Jahres-Katamnese wurden keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt (T0 zu T3; p=0,426). In der KG ergaben sich

von T0 zu T2 ( $p=0,322$ ) und von T0 zu T3 ( $p=0,333$ ) keine signifikanten Unterschiede. Von T2 zu T3 war ein signifikanter Anstieg der ESC-Score-Werte zu beobachten ( $p=0,001$ ). Zwischen den Gruppen ergab sich zum Untersuchungszeitpunkt T0 ein signifikanter Unterschied ( $p=0,011$ ). Zu T2 und T3 waren die Ergebnisse des mittleren ESC-Scores in beiden Gruppen vergleichbar.

**3.2.6 Medikation**

In Tabelle 38 sind die Veränderungen der Medikation im Beobachtungszeitraum dargestellt, differenziert nach Untersuchungsgruppen.

Tab. 38: Veränderung der Medikation im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen (IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; T0= Eingangsuntersuchung, T1= Abschlussuntersuchung direkt nach der Interventionsmaßnahme, T2= Ein-Jahres-Katamnese, T3= Zwei-Jahres-Katamnese; ASS= Acetylsalicylsäure, ACE-Hemmer= Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Blocker= Angiotensin-Rezeptorblocker; p-Wert geprüft mit X<sup>2</sup>-Test).

		T0	T1	T2	T3
	IG	n=142	n=140	n=138	n=137
	KG	n=144	n=0	n=142	n=133
ASS	IG	19 (13,4%)	47 (33,6%)	55 (39,9%)	57 (41,6%)
	KG	20 (13,9%)		38 (26,8%)	43 (32,3%)
	p-Wert	p=0,900		<b>p=0,020</b>	p=0,115
Marcumar	IG	2 (1,4%)	3 (2,1%)	3 (2,2%)	3 (2,2%)
	KG	1 (0,7%)		1 (0,7%)	2 (1,5%)
	p-Wert	p=0,553		p=0,300	p=0,676
Diuretika	IG	19 (13,4%)	27 (19,3%)	33 (23,9%)	31 (22,6%)
	KG	20 (13,9%)		25 (17,6%)	19 (14,3%)
	p-Wert	p=0,900		p=0,193	p=0,123
Betablocker	IG	24 (16,9%)	33 (23,6%)	31 (22,5%)	31 (22,6%)
	KG	24 (16,7%)		30 (21,1%)	29 (21,8%)
	p-Wert	p=0,958		p=0,786	p=0,603
ACE-Hemmer	IG	31 (21,8%)	39 (27,9%)	40 (29,0%)	36 (26,3%)
	KG	17 (11,8%)		27 (19,0%)	31 (23,3%)
	p-Wert	<b>p=0,023</b>		p=0,051	p=0,513
AT <sub>1</sub> -Blocker	IG	14 (9,9%)	24 (17,1%)	23 (16,7%)	22 (16,1%)
	KG	13 (9,0%)		15 (10,6%)	15 (11,3%)
	p-Wert	p=0,810		p=0,136	p=0,311
Kalzium-antagonisten	IG	7 (4,9%)	14 (10,0%)	16 (11,6%)	14 (10,2%)
	KG	8 (5,6%)		10 (7,0%)	10 (7,5%)
	p-Wert	p=0,812		p=0,189	p=0,447

Symphatikolytika	IG	2 (1,4%)	2 (1,4%)	3 (2,2%)	6 (4,4%)
	KG	1 (0,7%)		1 (0,7%)	0
	p-Wert	p=0,553		p=0,300	<b>p=0,015</b>
Arteriöläre Vasodilatatoren	IG	1 (0,7%)	2 (1,4%)	0	0
	KG	2 (1,4%)		1 (0,7%)	1 (0,8%)
	p-Wert	p=0,570		p=0,323	p=0,368
Lipidsenker, vorrangig Statine	IG	25 (17,6%)	74 (52,9%)	63 (45,7%)	67 (48,9%)
	KG	19 (13,2%)		37 (26,1%)	42 (31,6%)
	p-Wert	p=0,301		<b>p=0,001</b>	<b>p=0,010</b>
Diabetes-Behandlung	IG	17 (12,0%)	17 (12,1%)	14 (10,1%)	18 (13,1%)
	KG	12 (8,3%)		14 (9,9%)	10 (7,5%)
	p-Wert	p=0,308		p=0,936	p=0,130
Harnsäuresenker	IG	3 (2,1%)	5 (3,6%)	8 (5,8%)	2 (1,5%)
	KG	6 (4,2%)		6 (4,2%)	5 (3,8%)
	p-Wert	p=0,320		p=0,546	p=0,235
Psychopharmaka	IG	0	1 (0,7%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)
	KG	2 (1,4%)		1 (0,7%)	1 (0,8%)
	p-Wert	p=0,159		p=0,984	p=0,983
Nicht steroidale Antirheumatika	IG	3 (2,1%)	2 (1,4%)	3 (2,2%)	2 (1,5%)
	KG	2 (1,4%)		0	0
	p-Wert	p=0,641		p=0,077	p=0,162
Antiasthmatica	IG	3 (2,1%)	4 (2,9%)	5 (3,6%)	5 (3,6%)
	KG	1 (0,7%)		2 (1,4%)	1 (0,8%)
	p-Wert	p=0,307		p=0,235	p=0,106

Bei der Ein-Jahres-Katamnese nahmen die Patienten der IG signifikant mehr ASS ( $p=0,020$ ) und Lipidsenker ( $p=0,001$ ) ein als die Patienten der KG. Bei der Zwei-Jahres-Katamnese nahmen die Patienten der IG signifikant mehr Lipidsenker ( $p=0,010$ ) und Symphatikolytika ( $p=0,015$ ) ein als die Patienten der KG.

## 4 Diskussion

### 4.1 Methodendiskussion

#### 4.1.1 Untersuchungsdesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, klinische Interventionsstudie mit dem Ziel, den Effekt einer ambulanten Interventionsmaßnahme unmittelbar und nachhaltig zu analysieren. Das gewählte Studiendesign (randomized controlled trial; RCT) gilt als Goldstandard in der klinischen Forschung für den Beleg von Wirksamkeit und Sicherheit mit höchstem Evidenzgrad [88–92]. Auch in der rehabilitationsmedizinischen Forschung gelten RCT als unabdingbar, um einen Wirksamkeitsnachweis einer Therapie zu erlangen [93, 94]. Gemäß der methodologischen Qualität wurde in der vorliegenden Studie eine Interventionsgruppe (IG), welche eine Trainingsintervention absolvierte, gegenüber einer Kontrollgruppe (KG), welche ein einmaliges Aufklärungsgespräch erhielt, untersucht. Die Aufteilung in die Gruppen nach dem Zufallsprinzip wird als beste Methode angesehen, um strukturgleiche Gruppen zu erhalten [88, 95]. Neben der Randomisierung ist eine Verblindung für das Vermeiden von systematischen Fehlern anzustreben [88, 92]. Aufgrund der Trainingsintervention konnte in dieser Studie keine Verblindung (einfach- oder doppelblind) realisiert werden. Eine positive oder negative Beeinflussung der Ergebnisse durch persönliche Verhaltensweisen seitens der Studienteilnehmer bzw. Untersucher ist daher nicht auszuschließen. Ein hochwertiges Studienprotokoll und weitgehend vom Untersucher unabhängige Messmethoden reduzieren jedoch die Gefahr von potentiellen Bias.

Weitere Voraussetzung für kontrollierte klinische Studien ist die Beachtung der „Good Clinical Practice“ (GCP), welche den internationalen ethischen und wissenschaftlichen Standard für die Planung, Durchführung und Dokumentation von klinischen Prüfungen darstellt [96]. Dieser Qualitätsanforderung konnte die vorliegende Studie gerecht werden, da die Planung und Durchführung auf der Basis der einschlägigen Empfehlungen zur GCP erfolgte.

Im Rahmen der PräFord-Studie wurde das intention-to-treat (ITT)-Prinzip in dem Sinne verfolgt, als dass alle Patienten unter Beibehaltung der randomisierten Gruppenzugehörigkeit behandelt wurden. Die ITT-Analyse ist die bevorzugte Analysemethode in der klinischen Therapieforschung, welche darauf abzielt, die Wirksamkeit einer Behandlung unter Alltagsbedingungen und die gesundheitsökonomische Effizienz zu ermitteln [57, 58, 97, 98]. Durch Wechsler in einen anderen Studienarm oder Drop-out-Patienten kann es zu einer Unterschätzung des Effekts kommen, da bei dieser Methode die fehlenden Daten durch konservative Werte ersetzt werden [58, 99, 100]. Aufgrund der hohen Drop-out-Quote (36%) wurde in der vorliegenden Dissertation eine per-protocol (PP)-Analyse durchgeführt. Um den Effekt der Intervention besser abschätzen zu können, wurden alle Patienten aus der Analyse herausgenommen, die sich nicht prüfplankonform verhalten haben. Die PP-Analyse ist dadurch gekennzeichnet, dass die Wirksamkeit von Therapien unter optimalen Bedingungen ermittelt werden [57, 58]. Das Risiko eines Bias und die Unsicherheit bezüglich des realen Effekts sollten daher bedacht werden. Durch die methodischen Qualitätsmerkmale der vorliegenden Studie wird die interne Validität gewährleistet.

Die Patientenklientel setzte sich aus aktuellen und früheren Mitarbeitern der Firma Ford AG in Köln zusammen, die im Rahmen der epidemiologischen Studie nach dem ESC-Score ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen. Durch klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien sowie Endpunkte sollte die interindividuelle Variabilität der Teilnehmer verringert werden, um eine externe Generalisierbarkeit bzw. Validität der Studienergebnisse zu gewährleisten [101, 102]. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss jedoch die freiwillige Partizipation an der Studie berücksichtigt werden. Es kommt eine natürliche Selektion zustande, da davon auszugehen ist, dass sich überwiegend motivierte Patienten zur Studienteilnahme bereit erklärt haben und Patienten mit geringerer Compliance nicht vergleichbar auf die Intervention reagiert hätten [90, 95].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die vorliegende Studie einer insgesamt hohen methodischen Qualität unterliegt.

#### **4.1.2 Powerberechnung und Fallzahlbestimmung**

Aufgrund fehlender Interventionsstudien in der Primärprävention für die ausgewählte Studiengruppe war die Berechnung einer soliden Fallzahlkalkulation auf Basis von möglicherweise vorhersehbaren Ergebnissen unerlässlich. Die Berechnung wurde von dem externen Kooperationspartner IMSIE durchgeführt. Es wurde eine Effektstärke von  $d=0,3$  der IG gegenüber der KG angenommen. Das Ergebnis sollte eine Power von 80% bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha=0,05$  statistisch absichern. Für den Parallelgruppenvergleich wurde somit eine Fallzahl von 278 auswertbaren Patientendaten kalkuliert. Durch die konservativ geschätzte Drop-Out-Quote von 20-30% erhöhte sich die erforderliche Fallzahl auf 333-361 einzuschließende Patienten. Die Kriterien bezüglich der Durchführung und Planung klinischer Studien wurden damit erfüllt.

Die Einschätzung der Effektstärke von  $d=0,3$  konnte erreicht werden. Die tatsächliche Effektstärke betrug  $d=0,29$ . Die Power der Daten liegt post hoc bei 78%, so dass die a priori ausgewählte Power ebenfalls erzielt wurde und die Ergebnisse der vorliegenden Studie als bestätigt angesehen werden können.

#### **4.1.3 Patientengruppe**

Für die PräFord-Studie konnten insgesamt 447 Patienten eingeschlossen und randomisiert werden. Die Drop-out-Quote für den in der Studie dargestellten Beobachtungszeitraum lag mit 161 Patienten bei 36%. Damit wurde die konservativ geschätzte Drop-out-Rate von 20-30% deutlich überschritten. Die Abbruchquote ist mit 81 Patienten in der IG und 80 Patienten in der KG nahezu gleich verteilt. In der IG lehnten 69 Patienten die Interventionsmaßnahme trotz vorheriger ausführlicher Aufklärung seitens der Studienleitung ab. Die Gründe dafür sind größtenteils darauf zurückzuführen, dass die Patienten entweder zu weit vom Studienort entfernt wohnten oder eine Teilnahme zeitlich nicht einrichten konnten. Da es sich bei den Ford-Mitarbeitern u.a. auch um Patienten mit niedrigem sozialen Status bzw.



geringer Bildung<sup>1</sup> handelte, ist anzunehmen, dass die Vorgehensweise der PräFord-Studie in Bezug auf die Randomisierung in die entsprechende Untersuchungsgruppe nach der ersten Eingangsuntersuchung nicht ausreichend verstanden wurde. Eine deutlichere Aufklärung der Studienleitung bezüglich des Studienablaufs mit entsprechender Randomisierung wäre notwendig gewesen, um die hohe Drop-out-Quote zu verhindern bzw. zu vermindern. Weiterhin verweigerte eine Krankenkasse entgegen den vorherigen Vereinbarungen die Kostenübernahme für die Interventionsmaßnahme, was zu Verzögerungen führte. Bei der KG zeigte sich eine ebenfalls auffällig hohe Drop-out-Quote von 59 Patienten nach der Eingangsuntersuchung T0. Dies kann größtenteils auf mangelndes Interesse seitens der Patienten zurückgeführt werden, da die Patienten trotz mehrfacher Aufforderung nicht zu weiteren Kontrolluntersuchungen erschienen sind.

Gemäß der a priori durchgeführten Powerberechnung konnte die notwendige Patientenzahl pro Studienarm trotz der hohen Drop-out-Quote erreicht werden. Der Grund liegt in einer erhöhten Anzahl der zu Beginn eingeschlossenen Patienten. Die Randomisierung führte mit 223 Patienten in der IG und 224 Patienten in der KG zu einer nahezu identischen Verteilung. Das für die vorliegende Studie auszuwertende Datenkollektiv reduzierte sich in der IG auf 142 Patienten (124 Männer und 18 Frauen) und in der KG auf 144 Patienten (132 Männer und 12 Frauen), was ebenfalls eine vergleichbare Verteilung ( $p=0,231$ ) darstellte. Der geringe Frauenanteil ist auf eine Dominanz männlicher Arbeitnehmer in der industriellen Automobilfertigung der Ford Werke AG zurückzuführen. Im Beobachtungszeitraum erreichten 14 Patienten sekundäre Endpunkte. Drei Patienten brachen die Interventionsmaßnahme vorzeitig ab. Dies dürfte keinen Einfluss auf die Ergebnisse haben, da die Gruppengröße entsprechend der Powerberechnung immer noch ausreichend groß war.

Die Patienten der IG waren signifikant ( $p=0,026$ ) älter als die Patienten der KG. Konsequentermaßen befanden sich signifikant ( $p=0,044$ ) mehr Patienten der IG in Altersrente als in der KG. Alle anderen anthropometrischen Daten sowie

---

<sup>1</sup> siehe Dissertation von Türk [46]

die Erhebungen über den Erwerbsstatus unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Hinsichtlich der klinischen Untersuchung wiesen die Patienten der IG einen signifikant ( $p=0,035$ ) höheren IMT-Wert auf als die Patienten der KG. Vergleichbare Werte konnten bei der linken IMT und bei der systolischen sowie diastolischen Blutdruckmessung in Ruhe festgestellt werden.

Bei den Patienten der IG ließen sich signifikant häufiger endokrine ( $p=0,017$ ), rheumatische ( $p=0,001$ ), degenerative ( $p=0,050$ ) sowie HNO- bzw. Augen-Erkrankungen ( $p=0,004$ ) nachweisen. Dies spiegelt sich auch als signifikanter Unterschied ( $p=0,011$ ) bei der sonstigen Medikamenteneinnahme wieder. Weiterhin nahmen signifikant ( $p=0,023$ ) mehr Patienten der IG vor der Intervention ACE-Hemmer ein.

Bezüglich der Laborparameter konnte eine signifikant ( $p=0,019$ ) höhere Plasmaglukose in der IG festgestellt werden. Zudem wurde in der IG signifikant ( $p=0,050$ ) häufiger eine linksventrikuläre Hypertrophie festgestellt. Die weitere Analyse der Begleiterkrankungen, der Medikation, der Laborparameter, des kardiovaskulären Risikoprofils, der echokardiographischen Untersuchung und des ESC-Scores ergab keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass der signifikante Altersunterschied die Ergebnisse beeinflusst haben könnte. Bei allen anderen Unterschieden in Diagnose und Therapie ist nicht davon auszugehen, dass sie eine Relevanz haben.

#### **4.1.4 Interventionsmaßnahme**

Für die Therapie und Rehabilitation kardiovaskulärer Erkrankungen bestehen bereits evidenzbasierte Leitlinien, welche die Wirksamkeit und den praktischen Nutzen trainingsbasierter Interventionen zusammenfassen [103–106]. Zusätzlich existieren mehrere Metaanalysen, die keinen Zweifel an der Effektivität und Sicherheit von kardiologischen Rehabilitationsprogrammen zulassen [107–111]. Evidenzbasierte, wissenschaftlich fundierte Konzepte hinsichtlich Leitlinien und Standards von effektiven Präventionsprogrammen

existieren hingegen noch nicht. Die Kontrolle der klassischen Risikofaktoren gilt dabei sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen als unzureichend [41].

Vor diesem Hintergrund wurde die PräFord-Langzeitstudie ins Leben gerufen, um valide Aussagen über die kurzfristige und nachhaltige Wirksamkeit auf das kardiovaskuläre Risikoprofil bei Hochrisikopatienten treffen zu können. Als Ansatzpunkt orientierte sich die Intervention an der Qualität und den Rahmeninhalten der ambulanten, kardiologischen Rehabilitationsmaßnahme nach den Richtlinien der BAR (Phase II) [69]. Von besonderer Bedeutung war, dass die Interventionsmaßnahme im Rahmen des multimodalen Ansatzes erweitert und standardisiert wurde, so dass ein neuartiges Rehabilitationssetting entstand. Im Gegensatz zu bisherigen Rehabilitationsangeboten, die zumeist drei Wochen durchgehend stattfinden, war die Intervention auf einen Zeitraum von 15 Wochen zweimal wöchentlich für zweieinhalb bis drei Stunden angelegt. Die neuartige, multimodale Gruppenintervention in Verbindung mit leitlinienbasierter Medikation zielte darauf ab, das kardiovaskuläre Risikoprofil von Hochrisikopatienten zu reduzieren und nachhaltig zu beeinflussen. Die Patienten wurden durch ein interdisziplinäres Therapeutenteam betreut. Das therapeutische Team verfügte über notwendige Qualifikationen nach den BAR-Richtlinien und entsprechende Erfahrungen im Umgang und in der Betreuung von internistischen Patienten. Während der therapeutischen Einheiten traten keine Komplikationen auf. Drei Patienten brachen die Interventionsmaßnahme frühzeitig ab. Einer aufgrund eines Bandscheibenvorfalles, einer aus familiären Gründen und ein Weiterer bekam während der Interventionsmaßnahme Angina Pectoris Beschwerden, welche im weiteren Verlauf zu der Diagnose KHK führte, die bis zu diesem Zeitpunkt nicht diagnostiziert war. Die Patienten zeigten insgesamt eine gute Compliance, so dass die im Vorfeld geplanten Interventionseinheiten erreicht wurden (vgl. Kap. 2.6.2).

Die inaktive KG erhielt ein einmaliges Aufklärungsgespräch zum individuellen kardiovaskulären Risikofaktorenprofil mit entsprechend notwendigen Therapiemöglichkeiten und Empfehlungen zur Lebensstilmodifikation durch einen Facharzt für Kardiologie.

#### **4.1.5 Anthropometrische Daten**

Im Rahmen der Erhebung der anthropometrischen Daten wurden der Bauchumfang, das Körpergewicht und die Körpergröße zur Bestimmung und Bewertung von Übergewicht und Adipositas gemessen. Die Erhebung erfolgte durch zuvor geschulte Testleiter mit geeichten Messinstrumenten. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse einer hohen Qualität und Validität entsprechen.

#### **4.1.6 Klinische Untersuchungen**

Die konventionelle indirekte Blutdruckmessung erfolgte standardisiert und mit einem regelmäßig kalibrierten und validierten Vollautomaten durch einen zuvor geschulten Testleiter [112]. Die Messungen fanden im AmKaRe in nichtklimatisierten Räumlichkeiten und an der DSHS in der Regel in klimatisierten Räumlichkeiten statt. Da die Untersuchungen ganzjährig durchgeführt wurden, könnten saisonale Einflüsse wie z.B. die Veränderung der Außentemperatur die gemessenen Blutdruckwerte beeinflusst haben. Gerade in den Sommermonaten mit höheren Temperaturen kann es für die Patienten zu einer erhöhten Herz-Kreislaufbelastung gekommen sein, was sich möglicherweise in den gemessenen Blutdruckwerten widerspiegelte. Zudem unterliegt der Blutdruck einer zirkadianen Rhythmik [113], was sich ebenfalls auf die Ergebnisse ausgewirkt haben könnte, da die Untersuchungen im AmKaRe von 13:00-17:00 Uhr und an der DSHS von 08:00-12:00 Uhr stattgefunden haben. Die Patienten wurden jedoch immer im gleichen Untersuchungszentrum untersucht.

Eine Einschränkung, die sich nicht aufheben lässt, ist die körperliche und psychische Tagesverfassung des Patienten, so dass Blutdruckveränderungen infolge von intraindividuelle Variabilität (z.B. das Auftreten von Stresssituationen) nicht ausgeschlossen werden können. Die klinische Blutdruckmessung könnte weiterhin durch die Anspannung im klinischen Setting („Weißkitteleffekt“) beeinflusst worden sein, was zu Fehldiagnosen führen kann [114, 115]. Einzelmessungen stellen Momentaufnahmen des Blutdrucks dar und sind bezüglich einer Hypertonie induzierten Risikoerhöhung nur bedingt aussagefähig [116]. Um diese vermeintliche

Problematik weitestgehend zu reduzieren, fand die Blutdruckmessung dreimalig in jeweils dreiminütigem Abstand zur nächsten Messung und nach anfänglicher fünfminütiger Ruhephase statt.

Die Bestimmung der IMT mittels hochauflösender Duplexsonographie an den Halsschlagadern ist eine sichere, verlässliche und nichtinvasive Messmethode für die Früherfassung präklinischer Arteriosklerose, welche einer guten Reproduzierbarkeit unterliegt [117, 118]. Die Verdickung der IMT kann zusätzlich Aufschluss über das Vorliegen der Arteriosklerose in anderen Gefäßregionen sowie der Koronararterien geben [119, 120]. Bis zum heutigen Zeitpunkt existieren allerdings keine internationalen Richtlinien über die technische Ausführung bei Forschungstätigkeiten [121].

Die IMT-Messung wurde von unterschiedlichen Ärzten durchgeführt, was möglicherweise zu unterschiedlichen Lokalisationen der Messung und damit zu unterschiedlichen Beurteilungen der individuellen Gefäßsituation geführt haben könnte. Bei der Risikoeinschätzung eines Herzinfarktes bzw. Apoplexes entsprechen Unterschiede von 0,1 mm dabei einer klinisch relevanten Differenz von etwa 10% bzw. 15% [122]. Um die Vergleichbarkeit der Messungen zu gewährleisten und die Validität der erhobenen Daten zu optimieren, orientierte sich die IMT-Messung und -Auswertung an den Empfehlungen des Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus [65, 123, 124] sowie an den Empfehlungen der American Society of Echocardiography [125, 126]. Standardisiert wurde an drei empfohlenen Karotissegmenten gemessen. Die erhobenen Werte wurden gemittelt [65, 123–126].

Um Messfehler zu vermeiden, wurde die IMT-Messung nur an der schallkopffernen Endothelwand durchgeführt, da es bei der schallkopfnahen Messung zu Abweichungen bis 20% kommen kann [124–126]. Die IMT unterliegt einer klaren Abhängigkeit zum Herzzyklus, so dass die Messung zyklusadaptiert erfolgen sollte [117]. Hiervon kann im Rahmen der vorliegenden Studie ausgegangen werden, da nur erfahrene und geschulte Ärzte diese Messung durchgeführt haben.

#### **4.1.7 Laboruntersuchung**

Die Bestimmung der Laborparameter erfolgte nach standardisierter Blutentnahme in der Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin Köln (Dres. med. Wisplinghoff und Kollegen). Die venösen Blutabnahmen sind dabei als postprandial anzusehen.

Generell wird in den Leitlinien eine zwölfstündige Nahrungskarenz vor der Blutentnahme empfohlen. Dies gilt vor allem für die Erhebung der Triglyzeride, welche auch für die Berechnung der LDL-Cholesterinwerte nach der Friedewald-Formel benötigt werden. Für die Bestimmung des Gesamt- und HDL-Cholesterins ist diese empfohlene Abstinenz nicht zwingend notwendig [127]. Nüchtern gemessene Gesamt- und HDL-Cholesterinwerte unterscheiden sich nur minimal von den Werten, die postprandial ermittelt werden [128]. In einer kürzlich publizierten kanadischen Querschnittsstudie von Sidhu und Naugler [129] lag der LDL-Cholesterinspiegel postprandial bis zu 10% niedriger und die Triglyzeridwerte um 20% höher als bei den nüchtern gemessenen Teilnehmern. Dieser Unterschied wird von den Forschern als geringfügige Assoziation bewertet. Weiterhin ist zu erwähnen, dass für die Bestimmung des Plasmaglucosespiegels Nüchternwerte gefordert werden [127].

Aus organisatorischen Gründen konnte ein Vorgehen, bei denen alle Patienten nüchtern erscheinen, nicht realisiert werden (vgl. Kap. 4.1.6). Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte dies vor allem bei den Triglyzeridwerten, den LDL-Cholesterinwerten und den Plasmaglucosewerten bedacht werden.

#### **4.1.8 ESC-Score**

Die Risikostratifikation und die damit einhergehende Einschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos können mithilfe verschiedener Score-Systeme erfolgen. Die Anwendung der Score-Systeme in der Primärprävention dient hauptsächlich einer verbesserten Identifikation von Risikopatienten in der ärztlichen Praxis und unterstützt eine rationale, evidenzbasierte Prävention mit einem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis [130]. In Deutschland sind vier RPM in Gebrauch: der PROCAM-Algorithmus

[49], der Framingham-Score [50], die ESC-Risiko-Charts [45] und das CARRISMA-Konzept [51].

Als die PräFord-Studie im August 2003 begann, stellte der ESC-Score das aktuellste verfügbare und das am besten geeignete europäische Prognosemodell dar. Der Framingham-Algorithmus erschien als ungeeignet, da dieser die Ereignisraten in Deutschland laut Hense et al. [131] überschätzt. Die PROCAM-Daten erlauben eine Abschätzung des Zehn-Jahres-Risikos für Männer im mittleren Alter bis 65 Jahre. Als Endpunkt wird lediglich der Herzinfarkt genutzt. Für Frauen liegen keine ausreichenden Daten vor, da die PROCAM-Daten an einer arbeitenden männlichen Population erhoben wurden, die generell einen besseren Gesundheitsstatus besitzt als die allgemeine Bevölkerung [49]. Der PROCAM- und der Framingham-Score ist bei Patienten mit hohen Cholesterinwerten zu bevorzugen, während im ESC-Score blutdruckabhängige Endpunkte etwas stärker abgebildet werden [132]. Da die drei Risikoalgorithmen aus unterschiedlichen Datenbasen bestehen, kann die Risikoeinschätzung auch bei Eingabe identischer Daten zwischen den drei Score-Systemen unterschiedlich ausfallen [48].

Das im Jahr 2007 publizierte CARRISMA-System nutzt als Ausgangspunkt für die Risikoeinschätzung wahlweise eines der bekannten drei Score-Systeme und berücksichtigt zusätzlich weitere Lebensstilfaktoren wie das Körpergewicht (bestimmt als BMI), die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten und die regelmäßige körperliche Aktivität (bestimmt als Kcal/Woche) [51].

Der in der vorliegenden Studie verwendete ESC-Score beruht auf prospektiven, europäischen Studien, die das Zehn-Jahres-Risiko für fatale kardiovaskuläre Ereignisse jeglicher Art abschätzen, u.a. aufgrund von Herzinfarkt, Schlaganfall, Aortenruptur oder peripherer Gefäßerkrankung [45]. Das Gesamtrisiko der kardiovaskulären Mortalität wird in Prozent angegeben und ermöglicht eine einfache und schnelle Einschätzung in niedrige, mittlere und hohe Risikokategorien (RG I-III). Bei einer prozentualen Gesamtgefährdung von  $\leq 1\%$  erfolgt die Zuteilung in RG I und bei 1-5% in RG II. Die Schwelle für ein hohes und in der Regel therapiebedürftiges Risiko

wird mit 5% angegeben und entspricht der RG III [45]. Im Rahmen der PräFord-Studie wurde die empfohlene Einteilung in die Risikogruppen I-III nach der ESC [45] übernommen, um Hochrisikopatienten für die Interventionsstudie zu identifizieren. Darüber hinaus wurde der ESC-Score in der vorliegenden Studie für den Vergleich der Risikoveränderung zwischen den Gruppen im Beobachtungszeitraum herangezogen.

Bei der Entwicklung des ESC-Scores fanden unterschiedliche Ereignisraten in den verschiedenen europäischen Ländern Berücksichtigung, so dass Risikotabellen für Niedrig- und Hochrisikoländer entwickelt wurden. Deutschland wurde als Land mit einem mittleren Risiko deklariert und angesichts damaliger Kenntnislage dem Schema der Hochrisikoländer zugeordnet. Die PräFord-Studie orientierte sich an dieser Empfehlung. Conroy et al. [45] sprachen sich bereits in ihrer Arbeit für die Notwendigkeit einer weiteren länderspezifischen Unterteilung aus. Konsequenterweise wurde eine neue, spezifisch regionalisierte Risikotabelle für die deutsche Bevölkerung entwickelt, welche als SCORE-Deutschland bezeichnet wird [52]. Die SCORE-Deutschland-Tabellen beruhen auf aktuellen Daten zur Mortalität von Herz-Kreislaufkrankungen in Deutschland und weisen damit eine größere Validität im Vergleich zu den Risikotabellen des ESC-Scores auf [52]. Zu Beginn der PräFord-Studie war der SCORE-Deutschland noch nicht entwickelt, so dass die Risikostratifizierung und die weiteren Berechnungen im Langzeitverlauf anhand des ESC-Scores durchgeführt wurden.

Die Risikotabellen des ESC-Scores sind lediglich für eine Altersspanne zwischen 40-65 Jahren konzipiert. Darüber hinaus ist eine Auswertung mittels algorithmischer Berechnungen möglich. Da in der vorliegenden Studie keine Limitationen bezüglich des Alters vorgenommen wurden, fand die Berechnung mittels Algorithmus statt.



## 4.2 Ergebnisdiskussion

### 4.2.1 Einfluss der Intervention auf die anthropometrischen Daten

#### 4.2.1.1 Körpergewicht und Body-Mass-Index

In den letzten Jahren zeigt sich in Deutschland und weltweit eine kontinuierlich steigende Prävalenz von Übergewicht und Adipositas [133]. In Deutschland sind derzeit 67% der Männer und 53% der Frauen übergewichtig, davon sind 23% der Männer und 24% der Frauen adipös [134]. Übergewichtige Personen unterliegen sowohl einem erhöhten kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko als auch einem Gesamtmortalitätsrisiko [133, 135–138]. Dies kann durch einen guten Trainingszustand mithilfe erhöhter körperlicher Aktivität reduziert werden [139–141].

Die Gewichtsklassifikation anhand des BMI nach der World Health Organization (WHO) [142] hat sich weltweit durchgesetzt und ist elementarer Bestandteil der Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft [80] und der ESC-Leitlinien [38]. Zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung lag der mittlere BMI in der IG mit  $28,0 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$  und in der KG mit  $27,6 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$  in einem von der WHO definierten präadipösen Bereich [142].

Es besteht eine positive lineare Assoziation zwischen BMI und Gesamtmortalität [137], wobei die Gesamtmortalität bei einem BMI von 20-25  $\text{kg/m}^2$  am geringsten ist [135–137]. Eine Gewichtsreduktion auf Werte die unter einem BMI von 20  $\text{kg/m}^2$  liegen, zeigt keine weitere vorbeugende Wirkung auf kardiovaskuläre Erkrankungen [144–147]. Whitlock et al. [135] geben an, dass jeder BMI-Anstieg um 5  $\text{kg/m}^2$  im Mittel mit einer etwa 30%ig erhöhten Gesamtmortalität assoziiert ist. Kontrovers dazu beschreiben Flegal et al. [143] in ihrer kürzlich publizierten Metaanalyse, dass Übergewichtige (BMI 25-29,9  $\text{kg/m}^2$ ) eine um 6% niedrigere Gesamtmortalität aufzeigen und eine Grad 1 Adipositas (BMI 30-34,9  $\text{kg/m}^2$ ) sogar mit einer Reduktion des Sterberisikos um 3% assoziiert ist.

Die Reduktion des Körpergewichts bei adipösen Patienten wird als eine Klasse-1A-Empfehlung formuliert [38]. Die Kombination aus Ernährungsumstellung mit entsprechender Energiereduktion und regelmäßigem körperlichen Training ist ein wirksames Mittel zur Gewichtsabnahme und stellt die Behandlungsmethode erster Wahl dar. Eine Energiebilanz sollte langfristig optimiert werden, um das Gewicht zu stabilisieren. Im Vordergrund stehen eine obst- und gemüsereiche Kost sowie eine Verringerung des Fettkonsums [38, 80]. Die Behandlung mit dem größten und langfristigen Gewichtsverlust wird durch ein Programm erreicht, welches die Komponenten Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie umfasst [148–150]. Der erreichte Gewichtsverlust kann häufig nicht langfristig beibehalten werden, so dass weitere Gewichtsmanagement-Strategien für einen langfristigen Erfolg notwendig sind [150, 151].

Galani et al. [152] beschreiben in ihrer Metaanalyse, dass eine Therapie zur Verhaltensänderung in der Behandlung von Übergewicht und Adipositas mit einem durchschnittlichen Follow-up von drei Jahren zu einer signifikanten Abnahme des Körpergewichts um 2,2-3,1 kg und zu einer Verringerung des BMI um 1,11-1,33 kg/m<sup>2</sup> führt. Die Gewichtsabnahme fiel dabei umso größer aus, desto höher das Ausgangsgewicht war. Kremers et al. [34] beschreiben, dass ein Programm, welches speziell auf Gewichtsmanagement ausgerichtet ist, erfolgreicher ist als Interventionen, welche auf die Verhinderung von Herz-Kreislaufkrankungen oder die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes ausgerichtet sind. Die Autoren begründen dies durch eine klare Zielformulierung des Programms zum Gewichtsmanagement im Vergleich zu breiter definierten Programmzielen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den BMI und das Körpergewicht durch eine 15-wöchige ambulante Interventionsmaßnahme unmittelbar und zwei Jahre lang nachhaltig zu reduzieren. Durch die multimodale Interventionsmaßnahme wurde in der IG das Körpergewicht im Mittel um 3,0% (-2,6 kg) und der BMI um 3,2% (-0,9 kg/m<sup>2</sup>) jeweils signifikant ( $p < 0,001$ ) reduziert. Diese Gewichtsabnahme konnte im Beobachtungszeitraum stabilisiert werden (T0 vs. T2,  $p < 0,001$ ; T0 vs. T3,  $p < 0,001$ ). Vom

Zeitpunkt T2 zu T3 war zwar ein signifikanter ( $p=0,043$ ) Anstieg des mittleren BMI um 0,7% ( $+0,2 \text{ kg/m}^2$ ) zu beobachten, der mittlere BMI war jedoch zu T3 signifikant niedriger als zu T0. In der KG wurden zu keinem Zeitpunkt signifikante Veränderungen des mittleren BMI und des mittleren Körpergewichts festgestellt. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant.

Nur wenige Untersuchungen haben die Effektivität umfassender ambulanter Interventionsmaßnahmen bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht [35–37, 153]. Tabelle 39 zeigt eine Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse dieser Studien.

Hardcastle et al. [35] konnten durch eine Gruppenberatung und fünf Einzelberatungen zu den Themen Ausdauertraining und Ernährung nach sechs Monaten keine signifikante Veränderung auf den BMI bei größtenteils übergewichtigen Patienten nachweisen. Der Ausgangswert des BMI war im Vergleich zur vorliegenden Kohorte mit  $33,67 \text{ kg/m}^2$  deutlich höher, so dass sogar eine höhere Gewichtsabnahme zu erwarten gewesen wäre [152]. Die Autoren berichten über eine Zunahme der körperlichen Aktivität, jedoch auch über ein fehlendes verändertes Essverhalten der Patienten. Es kann vermutet werden, dass eine Interventionsmaßnahme mit edukativen Elementen und praktischer Anleitung im Vergleich zu Beratungsgesprächen wirksamer ist.

Die in der vorliegenden Studie durch die multimodale Interventionsmaßnahme erzielte Verbesserung des BMI und des Körpergewichts über zwei Jahre übertraf auch die Ergebnisse von Eriksson et al. [36, 153]. Die Autoren konnten bei 76 Hochrisikopatienten durch ein dreimonatiges Ausdauer- und Kraftausdauertraining, kombiniert mit Ernährungsberatungen, nach einem Jahr eine im Vergleich zu einer KG signifikante ( $p<0,001$ ) Verringerung des BMI um  $0,5 \pm 1,0 \text{ kg/m}^2$  und des Körpergewichts um  $1,5 \pm 2,8 \text{ kg}$  beobachten. Die Studienteilnehmer waren im Mittel jünger als die der PräFord-Kohorte. Die Ergebnisse nach einem Jahr sind vergleichbar mit denen der vorliegenden Studie. In der Studie von Eriksson et al. [36, 153] war zwei und drei Jahre nach Abschluss der Intervention der initiale Effekt auf den BMI und das Körpergewicht nicht mehr feststellbar. In der vorliegenden Studie zeigte sich somit ein länger anhaltender Interventionseffekt. Ein ausführlicher Vergleich

der Ergebnisse unmittelbar nach der Interventionsmaßnahme und der Zwei-Jahres-Katamnese ist aufgrund fehlender Angaben der Autoren nicht möglich.

Durch ein zwölfwöchiges Lebensstil-Interventionsprogramm konnte Goyer et al. [37] bei 48 adipösen Patienten eine Reduktion des BMI um  $1,0 \text{ kg/m}^2$  ( $p \leq 0,001$ ) und des Körpergewichts um  $2,6 \text{ kg}$  ( $p \leq 0,001$ ) im Vergleich zu zwei KG, die mit herkömmlichen Therapiemaßnahmen behandelt wurden (KG1= Behandlung durch einen fachkundigen Arzt zur kardiovaskulären Prävention, KG2= Behandlung durch den Hausarzt), feststellen. Dieser Interventions-effekt konnte über den Beobachtungszeitraum von zwei Jahren erhalten werden (BMI  $-1,0 \text{ kg/m}^2$ , Körpergewicht  $-1,7 \text{ kg}$ ;  $p \leq 0,001$ ). Die Effekte von Goyer et al. [37] bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie. Die Verringerung des BMI fällt in der Studie von Goyer et al. [37] im absoluten Vergleich jedoch größer aus. Dies könnte auf eine regelmäßige Nachbetreuung im Abstand von drei Monaten zurückzuführen sein - aber auch auf die höheren Ausgangswerte. Zudem muss das jüngere Alter der Kohorte berücksichtigt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie und die von Goyer et al. [37] bestätigen, dass durch eine Interventionsmaßnahme mit einhergehender Lebensstilmodifikation der BMI und das Körpergewicht nicht nur kurz- sondern auch langfristig bis zwei Jahre nach der Interventionsmaßnahme signifikant gesenkt werden können.

Tab. 39: Effekte von lebensstilverändernden Maßnahmen bei Risikopatienten auf kardiovaskuläre Risikofaktoren (G= Gesamtgruppe, IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; T0= 1. Messzeitpunkt, T1= 2. Messzeitpunkt, T2= 3. Messzeitpunkt, T3= 4. Messzeitpunkt, T4= 5. Messzeitpunkt; RCT= randomized controlled trial; AT= Ausdauertraining, KT= Kraftausdauertraining; Std.= Stunden, Min.= Minuten; kg= Kilogramm, m<sup>2</sup>= Quadratmeter, mg/dl= Milligramm pro Deziliter, mmHg= Millimeter Quecksilbersäule; BMI= Body-Mass-Index, SBP= Systolischer Blutdruck, DBP= Diastolischer Blutdruck, Chol= Cholesterin; k.A.= keine Angabe; k.A.p= keine Angaben zu p-Werten; n.s.= nicht signifikant, #= Signifikanz zwischen den Gruppen (p<0,05), \*= Signifikanz innerhalb der Gruppen (p<0,05)).

Autor/ Studien- design	Studien- klientel	Dauer	Intervention	T0	T0 - T1	T0 - T2	T0 - T3	T0 - T4
Hardcastle [35]  IG vs. KG; Prospektive RCT	Patienten mit ≥ 1 Risikofaktor  G=334  IG=203; 50,1 Jahre  KG=131; 50,4 Jahre	6 Monate	IG: 1 Gruppenberatung und 5 Einzelberatungen zu AT und Ernährung  KG: Einmalige Standardinformationen	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) IG 33,67 KG 34,28  Körpergewicht (kg) IG 93,70 KG 91,73  SBP (mmHg) IG 134,05 KG 133,29  DBP (mmHg) IG 83,52 KG 82,41  Gesamt-Chol (mg/dl) IG 211,9 KG 209,6  LDL-Chol (mg/dl) IG 113,7 KG 117,2  HDL-Chol (mg/dl) IG 56,4 KG 59,2  Triglyzeride (mg/dl) IG 171,5 KG 151,4	nach 6 Monaten  IG -0,21 # KG +0,15 n.s.  IG -0,7 n.s. KG +0,12 n.s.  IG -2,90 n.s. KG -0,60 n.s.  IG -1,98 # KG +0,49 n.s.  IG -5,4 n.s. KG 0,0 n.s.  IG +3,5 n.s. KG +9,7 n.s.  IG -1,9 n.s. KG -2,7 n.s.  IG -14,9 n.s. KG -13,1 n.s.	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben

Eriksson [36, 153]	Hochrisiko- patienten, Einschluss über Risiko- faktoren	3 Jahre	IG: Intervention über 3 Monate à 3x/Woche mit AT und KT (1 Monat 40-45 Min., 2-3 Monat 60 Min.), zusätzlich 5x20 Min. Ernährungsberatung	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) IG 30,1 ± 5,3 KG 29,4 ± 5,1  Körpergewicht (kg) IG 87,0 ± 16,4 KG 84,5 ± 19,8	nach Intervention	nach 1 Jahr IG -0,5 ± 1,0 * KG -0,2 ± 1,1 n.s.	nach 2 Jahren IG k.A.; n.s. KG k.A.; n.s.	nach 3 Jahren IG k.A.; n.s. KG k.A.; n.s.
IG vs. KG; Prospektive RCT	G=151	Follow-up: 6 Monate: 1x/ Monat, 1 Jahr: jedes Quartal, 1 Jahr: halbjährlich	Bauchumfang (cm) IG 103,9 ± 13,4 KG 100,3 ± 15,8	IG k.A. KG k.A.	IG k.A. KG k.A.	IG -1,5 ± 2,8 * KG -0,7 ± 2,9 n.s.	IG k.A.; n.s. KG k.A.; n.s.	IG k.A.; n.s. KG k.A.; n.s.
	IG=75; 55,3 ± 6,9 Jahre		SBP (mmHg) IG 146 ± 16,4 KG 145 ± 17,4	IG k.A. KG k.A.	IG k.A. KG k.A.	IG -2,0 ± 2,8 * # (-1,9) KG -0,2 ± 2,5 n.s.	IG k.A. * # KG k.A.; n.s.	IG 100,7 * # KG 102,9 n.s.
	KG=76; 53,0 ± 8,2 Jahre	KG: Einmaliges Informationsgespräch über Lebensstiländerung	DBP (mmHg) IG 88 ± 7,5 KG 87 ± 8,5	IG k.A. KG k.A.	IG k.A. KG k.A.	IG -4,7 ± 10,5 * KG -1,6 ± 11,7 n.s.	IG k.A.; n.s. KG k.A.; n.s.	IG 141,7 # (-4,9) KG 146,8 n.s.
			Gesamt-Chol (mg/dl) IG 214 ± 40,6 KG 210 ± 35,2	IG k.A. KG k.A.	IG k.A. KG k.A.	IG -3,8 ± 5,0 * # (-2,3) KG -1,5 ± 4,9 n.s.	IG k.A. # KG k.A.; n.s.	IG k.A. # (-1,6) KG k.A.; n.s.
			LDL-Chol (mg/dl) IG 124,1 ± 35,2 KG 121 ± 32,1	IG k.A. KG k.A.	IG k.A. KG k.A.	IG +5,4 ± 25,9 n.s. KG +6,2 ± 25,9 n.s.	IG k.A.; n.s. KG k.A.; n.s.	IG k.A.; n.s. KG k.A.; n.s.
			HDL-Chol (mg/dl) IG 54,5 ± 12,4 KG 56,5 ± 15,5	IG k.A. KG k.A.	IG k.A. KG k.A.	IG +13,9 ± 32,1 * KG +7,3 ± 19,3 n.s.	IG k.A.; n.s. KG k.A.; n.s.	IG k.A.; n.s. KG k.A.; n.s.
			Triglyzeride (mg/dl) IG 178,5 ± 108,5 KG 166,2 ± 100,6	IG k.A. KG k.A.	IG k.A. KG k.A.	IG -1,2 ± 7,3 n.s. KG -0,4 ± 6,6 n.s.	IG k.A.; n.s. KG k.A.; n.s.	IG k.A.; n.s. KG k.A.; n.s.
				IG k.A. KG k.A.	IG k.A. KG k.A.	IG -24,5 ± 87,5 * KG -4,4 ± 67,4 n.s.	IG k.A.; n.s. KG k.A.; n.s.	IG k.A.; n.s. KG k.A.; n.s.

Goyer [37] IG vs. KG1 vs. KG2; Prospektive RCT	Patienten mit $\geq 2$ Risikofaktoren G=185 IG=48; 53,1 $\pm$ 8,3 Jahre KG1=55; 54,4 $\pm$ 9,3 Jahre KG2=50; 55,7 $\pm$ 8,3 Jahre	2 Jahre IG: Intervention über 12 Wochen à 1x/Woche (3 Std.) mit den Inhalten Ernährungsberatung, Bewegungstherapie und Stressmanagement Follow-up: 2 Jahre: alle 3 Monate	KG1: Behandlung durch fachkundigen Arzt KG2: Behandlung durch Hausarzt	<p>BMI (kg/m<sup>2</sup>) IG 32,5 <math>\pm</math> 7,2 KG1 32,3 <math>\pm</math> 6,5 KG2 31,3 <math>\pm</math> 5,8</p> <p>Körpergewicht (kg) IG 94,4 <math>\pm</math> 21,9 KG1 92,4 <math>\pm</math> 20,9 KG2 91,4 <math>\pm</math> 18,7</p> <p>Bauchumfang (cm) IG 105,8 <math>\pm</math> 17,8 KG1 106,0 <math>\pm</math> 14,4 KG2 103,5 <math>\pm</math> 15,4</p> <p>SBP (mmHg) IG 135,8 <math>\pm</math> 16,5 KG1 137,1 <math>\pm</math> 19,7 KG2 139,1 <math>\pm</math> 16,4</p> <p>DBP (mmHg) IG 86,3 <math>\pm</math> 10,5 KG1 84,6 <math>\pm</math> 9,4 KG2 86,5 <math>\pm</math> 11,0</p> <p>Gesamt-Chol (mg/dl) IG 208,8 <math>\pm</math> 46,4 KG1 208,8 <math>\pm</math> 46,4 KG2 212,7 <math>\pm</math> 46,4</p> <p>LDL-Chol (mg/dl) IG 123,7 <math>\pm</math> 38,7 KG1 119,9 <math>\pm</math> 38,7 KG2 123,7 <math>\pm</math> 38,7</p> <p>HDL-Chol (mg/dl) IG 50,3 <math>\pm</math> 15,5 KG1 50,3 <math>\pm</math> 15,5 KG2 54,1 <math>\pm</math> 15,5</p> <p>Triglyzeride (mg/dl) IG 175 <math>\pm</math> 105 KG1 218,7 <math>\pm</math> 140 KG2 183,7 <math>\pm</math> 105</p>	nach Intervention IG 31,5 $\pm$ 6,9 * KG1 k.A. KG2 k.A. IG 91,8 $\pm$ 20,5 * KG1 k.A. KG2 k.A. IG 102,4 $\pm$ 16,4 * KG1 k.A. KG2 k.A. IG 124,8 $\pm$ 14,1 * KG1 k.A. KG2 k.A. IG 79,5 $\pm$ 7,9 * KG1 k.A. KG2 k.A. IG 181,7 $\pm$ 50,3 * KG1 k.A. KG2 k.A. IG 104,4 $\pm$ 34,8 * KG1 k.A. KG2 k.A. IG 50,3 $\pm$ 15,5 n.s. KG1 k.A. KG2 k.A. IG 140 $\pm$ 70 * KG1 k.A. KG2 k.A.	nach 1 Jahr IG 31,5 $\pm$ 6,6 * KG1 k.A. KG2 k.A. IG 92,1 $\pm$ 20,6 * KG1 k.A. KG2 k.A. IG 102,4 $\pm$ 16,1 * KG1 k.A. KG2 k.A. IG 123,8 $\pm$ 10,4 * KG1 k.A. KG2 k.A. IG 78,5 $\pm$ 8,1 * KG1 k.A. KG2 k.A. IG 189,5 $\pm$ 46,4 * KG1 k.A. KG2 k.A. IG 108,3 $\pm$ 38,7 n.s. KG1 k.A. KG2 k.A. IG 50,3 $\pm$ 15,5 n.s. KG1 k.A. KG2 k.A. IG 131,2 $\pm$ 61,2 * KG1 k.A. KG2 k.A.	nach 2 Jahren IG 31,5 $\pm$ 6,6 * KG1 31,7 $\pm$ 7,0 k.A.p KG2 31,5 $\pm$ 6,5 k.A.p IG 92,7 $\pm$ 21,3 * KG1 90,9 $\pm$ 22,7 k.A.p KG2 92,3 $\pm$ 19,8 k.A.p IG 102,9 $\pm$ 16,4 * KG1 103,8 $\pm$ 15,5 k.A.p KG2 104,2 $\pm$ 15,4 k.A.p IG 122,3 $\pm$ 11,6 * # (zu KG2) KG1 128,8 $\pm$ 11,5 k.A.p KG2 134,6 $\pm$ 13,8 k.A.p IG 77,5 $\pm$ 8,1 * KG1 79,1 $\pm$ 8,2 k.A.p KG2 82,2 $\pm$ 8,0 k.A.p IG 181,7 $\pm$ 50,3 * KG1 193,3 $\pm$ 42,5 k.A.p KG2 189,5 $\pm$ 38,7 k.A.p IG 104,4 $\pm$ 38,7 * KG1 108,3 $\pm$ 34,8 k.A.p KG2 108,3 $\pm$ 34,8 k.A.p IG 50,3 $\pm$ 15,5 n.s. KG1 50,3 $\pm$ 11,6 k.A.p KG2 50,3 $\pm$ 15,5 k.A.p IG 140 $\pm$ 78,7 * KG1 183,7 $\pm$ 148,7 k.A.p KG2 157,5 $\pm$ 87,5 k.A.p	nicht erhoben
--	--	--	---	--	---	--	---	---------------

Millentrup; Vorliegende Daten  IG vs. KG; Prospektive RCT	Hochrisiko- patienten, Einschluss über ESC- Score $\geq 5\%$  G=286  IG=142; 62,7 $\pm$ 6,9 Jahre  KG=144; 60,9 $\pm$ 6,8 Jahre	2 Jahre	IG: Intervention über 15 Wochen à 2x/Woche (2,5-3 Std.) mit den Inhalten Ernährungsberatung, Bewegungstherapie, medizinische Vorträge und Psychoedukation  KG: Einmaliges Aufklärungsgespräch durch Kardiologen	<p>BMI (kg/m<sup>2</sup>) IG 28,1 <math>\pm</math> 3,9 KG 27,6 <math>\pm</math> 3,3</p> <p>Körpergewicht (kg) IG 85,4 <math>\pm</math> 13,3 KG 85,7 <math>\pm</math> 13,0</p> <p>Bauchumfang (cm) IG 100,5 <math>\pm</math> 10,0 KG 98,9 <math>\pm</math> 11,2</p> <p>SBP (mmHg) IG 143,0 <math>\pm</math> 19,1 KG 138,9 <math>\pm</math> 14,5</p> <p>DBP (mmHg) IG 89,8 <math>\pm</math> 11,5 KG 89,4 <math>\pm</math> 10,5</p> <p>Gesamt-Chol (mg/dl) IG 238,9 <math>\pm</math> 40,3 KG 235,9 <math>\pm</math> 45,0</p> <p>LDL-Chol (mg/dl) IG 150,2 <math>\pm</math> 29,1 KG 148,4 <math>\pm</math> 32,5</p> <p>HDL-Chol (mg/dl) IG 57,6 <math>\pm</math> 13,8 KG 56,3 <math>\pm</math> 13,3</p> <p>Triglyzeride (mg/dl) IG 173,2 <math>\pm</math> 101,3 KG 187,0 <math>\pm</math> 110,5</p>	nach Intervention  IG 27,2 $\pm$ 3,5 * KG nicht erhoben	nach 1 Jahr  IG 27,4 $\pm$ 3,7 * KG 27,6 $\pm$ 3,4 n.s.	nach 2 Jahren  IG 27,6 $\pm$ 3,8 * KG 27,4 $\pm$ 3,5 n.s.	nicht erhoben
---	---	---------	--	---	--	--	--	---------------



#### 4.2.1.2 Bauchumfang

Die abdominelle Adipositas gemessen am Bauchumfang erlaubt unabhängig von der allgemeinen Adipositas gemessen am BMI eine gute Einschätzung der zukünftigen Gesamtmortalität [133, 138, 154]. Um das kardiovaskuläre Risiko zu bestimmen, stellt die Messung des Bauchumfangs im Vergleich zum BMI die bessere Methode dar [155]. Yusuf et al. [156] beschreiben das viszerale Fett der abdominellen Adipositas als wichtigen kausalen Faktor für ein kardiometabolisches Risiko. Besonders das viszerale Körperfett, welches als endokrines Organ fungiert, begünstigt über unterschiedliche Botenstoffe andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und weitere kardiovaskuläre Abnormalitäten [38, 157].

Die Schwellenwerte des Bauchumfangs werden nach WHO [142] in zwei Levels eingeteilt. Level eins beschreibt, dass bei einem Bauchumfang von  $\geq 94$  cm bei Männern und von  $\geq 80$  cm bei Frauen keine weitere Gewichtszunahme erfolgen sollte. Das Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen ist erhöht. In Level zwei sollte ab einem Bauchumfang von  $\geq 102$  cm bei Männern und von  $\geq 88$  cm bei Frauen eine Gewichtsreduktion angestrebt werden. Es liegt ein deutlich erhöhtes Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen vor. Der in der Eingangsuntersuchung erhobene mittlere Bauchumfang betrug in der IG  $100,1 \pm 10,2$  cm und in der KG  $99,1 \pm 11,0$  cm. Von einer geschlechter-spezifischen Auswertung wurde aufgrund des geringen Frauenanteils abgesehen. Orientiert an den Normwerten der Männer lagen beide Gruppen nach WHO [142] im Risikobereich Level eins.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Bauchumfang durch eine 15-wöchige ambulante Interventionsmaßnahme unmittelbar und zwei Jahre lang nachhaltig zu reduzieren. Durch die Interventionsmaßnahme konnte der Bauchumfang in der IG im Mittel um 3,0% (-3,0 cm) signifikant ( $p < 0,001$ ) gesenkt werden. Zur Ein-Jahres-Katamnese konnte die Verringerung des Bauchumfangs in der IG im Mittel um 2,1% (-2,1 cm) signifikant ( $p < 0,001$ ) stabilisiert werden. Allerdings kam es von T2 zu T3 zu einer signifikanten

( $p=0,006$ ) Zunahme um 1,2% (+1,2 cm). Bei der Zwei-Jahres-Katamnese (T0 zu T3) war der Interventionseffekt nicht mehr feststellbar. In der KG zeigten sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Veränderungen. Zwischen den Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Zum Vergleich der Ergebnisse können die in Tabelle 39 (vgl. Kap. 4.2.1.1) dargestellten Langzeitstudien von Eriksson et al. [36, 153] und Goyer et al. [37] herangezogen werden.

In der Studie von Eriksson et al. [36, 153] konnte der Bauchumfang von  $103,9 \pm 13,4$  cm um  $2,0 \pm 2,8$  cm nach einem Jahr signifikant ( $p<0,001$ ) verringert werden. In der KG lag der Bauchumfang im Mittel bei  $100,3 \pm 15,8$  cm und wurde im gleichen Beobachtungszeitraum nicht verändert ( $-0,2 \pm 2,5$  cm; n.s.). Drei Jahre nach Intervention lag der Bauchumfang in der IG im Mittel stabil bei 100,7 cm ( $-2,2$  cm;  $p<0,01$ ). In der KG wurde hingegen eine nicht signifikante Erhöhung auf 102,9 cm beobachtet. Eriksson et al. [36, 153] beschreiben zwar eine signifikante Reduzierung des Bauchumfangs unmittelbar nach der dreimonatigen Interventionsmaßnahme, ein direkter Vergleich ist aufgrund fehlender Werte jedoch nicht möglich. Im Vergleich mit der vorliegenden Studie fallen die Ergebnisse der Ein-Jahres-Katamnese nahezu identisch aus. Bei Eriksson et al. [36] wurden die Interventionseffekte auf den Bauchumfang jedoch über einen längeren Zeitraum stabilisiert, obwohl der Effekt auf den BMI und das Körpergewicht nur im ersten Jahr nach der Intervention nachzuweisen war. Church et al. [158] beschrieben in ihrer Untersuchung das gleiche Phänomen. In der vorliegenden Studie verhielten sich die genannten Parameter gegenteilig.

Analog zum BMI wurden in der Untersuchung von Goyer et al. [37] im Vergleich zu Eriksson et al. [36, 153] und der vorliegenden Studie größere Interventionseffekte auf den Bauchumfang beobachtet. In der Studie von Goyer et al. [37] konnte durch das zwölfwöchige Interventionsprogramm der Bauchumfang im Mittel von  $105,8 \pm 17,8$  cm auf  $102,4 \pm 16,4$  cm ( $p\leq 0,001$ ) reduziert werden. Nach einem Jahr wies der Bauchumfang einen Wert von  $102,4 \pm 16,1$  cm und nach zwei Jahren einen Wert von  $102,9 \pm 16,4$  cm auf. Der Unterschied zum Ausgangswert war signifikant niedriger ( $-3,4$  bzw.  $-2,9$  cm;  $p\leq 0,001$ ). In der KG1 mit Behandlung durch einen fachkundigen Arzt

zur kardiovaskulären Prävention konnte der Bauchumfang nach zwei Jahren von  $106,0 \pm 14,4$  cm auf  $103,8 \pm 15,5$  cm reduziert werden. In der KG2 mit Behandlung durch den Hausarzt war nach zwei Jahren hingegen ein Anstieg des Bauchumfangs von  $103,5 \pm 15,4$  cm auf  $104,2 \pm 15,4$  cm zu beobachten. Detaillierte Angaben zu den Ergebnissen in den beiden Kontrollgruppen fehlen leider in der Publikation. In der Studie von Goyer et al. [37] zeigt sich ein längerer Interventionseffekt auf den Bauchumfang als in der vorliegenden Studie. Beim Vergleich der Ergebnisse müssen die jüngere Kohorte sowie die regelmäßige Nachbetreuung im Abstand von drei Monaten berücksichtigt werden.

Die Ergebnisse des Bauchumfangs in der vorliegenden Studie bestätigen die Ergebnisse des BMI und des Körpergewichts bis zur Ein-Jahres-Katamnese. Nach zwei Jahren ist der Effekt der Interventionsmaßnahme auf den Bauchumfang nicht mehr zu beobachten.

## **4.2.2 Einfluss der Intervention auf die klinischen Untersuchungen**

### **4.2.2.1 Ruheblutdruck**

Die arterielle Hypertonie stellt nach Angaben des Robert-Koch-Instituts mit einer Prävalenz von 33% der Männer und 30% der Frauen den häufigsten behandelbaren Risikofaktor in Deutschland dar [159]. Mit steigendem Alter zeigt sich dabei eine deutliche Zunahme der Hypertonieprävalenz. Die Geschlechtsunterschiede werden mit zunehmenden Alter hingegen geringer [159, 160].

Die Klassifikation der verschiedenen Blutdruckkategorien ist in den aktuellen Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga (DHL) [59], der European Society of Hypertension and European Society of Cardiology (ESH/ESC) [161] sowie der WHO [162] übereinstimmend definiert. In der vorliegenden Arbeit wurde der mittlere systolische und diastolische Ruheblutdruck zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung T0 in der IG mit  $142,9 \pm 19,1$  mmHg bzw.  $89,8 \pm 11,5$  mmHg und in der KG mit  $139,8 \pm 16,2$  mmHg bzw.  $89,3 \pm 10,8$  mmHg

gemessen. Nach den aktuellen Leitlinien [59, 161, 162] kann der Blutdruck in der IG als hyperten und in der KG als hochnormal klassifiziert werden.

Zahlreiche epidemiologische Studien haben eindeutig belegt, dass der arterielle Blutdruck einen mit der Höhe exponentiell ansteigenden Risikofaktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität darstellt [163–166]. Ein deutlicher Dosis-Wirkungs-Zusammenhang ist bereits bei niedrigen Werten von 115 mmHg systolisch und 75 mmHg diastolisch für die Entstehung und Progression kardiovaskulärer aber auch zerebrovaskulären Erkrankungen nachweisbar [166, 167].

Die Therapie der arteriellen Hypertonie ist abhängig vom individuellen Gesamtrisiko. Bei Patienten mit niedrigem und mäßigem Risiko wird initial eine nichtmedikamentöse Behandlung empfohlen [112, 161]. Zahlreiche Untersuchungen konnten nachweisen, dass durch lebensstilverändernde Maßnahmen wie Gewichtsreduktion [25, 30, 33, 168], körperliches Ausdauer- und Kraftausdauertraining [24, 26–29, 31, 32, 169, 170], Ernährungsumstellung [168, 171–174] und Alkoholrestriktion [175] eine deutliche Blutdrucksenkung realisierbar ist. Bei Patienten mit hohem Risiko wird begleitend eine medikamentöse Therapie empfohlen [161].

Nach den aktuellen Leitlinien [161] wird Patienten mit arteriellem Hypertonus ein mindestens 30-minütiges moderates bis intensives Ausdauertraining an fünf bis sieben Tagen in der Woche empfohlen.

Die Ergebnisse von Metaanalysen (vgl. Tab. 40) zeigen, dass durch Ausdauertraining eine mittlere Blutdruckreduzierung systolisch von 3,0–3,8 mmHg und diastolisch von 2,4–3,7 mmHg erzielt werden kann [24, 26, 31, 32]. Dynamisches Kraftausdauertraining bewirkt ein vergleichbares Ausmaß auf die mittlere Senkung des Ruheblutdrucks, systolisch von 1,8–3,0 mmHg und diastolisch von 2,4–3,5 mmHg [24, 27, 31]. Ein isometrisches Krafttraining bewirkt im Mittel einen größeren Effekt auf den systolischen (-10,4 bis -11,8 mmHg) und diastolischen Blutdruck (-6,2 bis -6,7 mmHg) als ein dynamisches Krafttraining [28, 29, 31]. Das isometrische Krafttraining wird jedoch von den aktuellen ESH/ESC-Leitlinien [161] nicht empfohlen, da bis jetzt eine zu geringe Anzahl von Studien existiert.

Bei höheren Ausgangswerten vor Trainingsbeginn ist der blutdrucksenkende Effekt stärker ausgeprägt [26, 31, 170]. Die durch körperliches Training induzierte Blutdrucksenkung ist in einer breiten Spanne von Intensitätsbereichen zu beobachten, die Autoren kommen dabei nicht zu einheitlichen Ergebnissen [24, 26].

Tab. 40: Blutdrucksenkende Effekte durch körperliches Training bei normo- und hypertensiven Patienten - Ergebnisse von Metaanalysen (NT= Normotensive Patienten, HT= Hypertensive Patienten; Dyn.= Dynamisch, Iso.= Isometrisch; AT= Ausdauertraining, KT= Krafttraining; SBP= systolischer Blutdruck, DBP= diastolischer Blutdruck; mmHg= Millimeter Quecksilbersäule; MW= Mittelwert; n.s.= nicht signifikant, \*= signifikant mit  $p < 0,05$ ).

Autor	n	Alter (Jahre) (MW)	Interventionsdauer (MW)	Training	SBP Änderung (mmHg)	DBP Änderung (mmHg)
Kelley & Kelley [169]	11 Studien; n=320	47,3	14 Wochen	Dyn. KT	-3,0 n.s.	-3,0 n.s.
Whelton [24]	54 Studien; n=2419	21-79	12 Wochen	AT	-3,8 * NT -4,04 n.s. HT -4,94 n.s.	-2,6 * NT -2,33 n.s. HT -3,73 n.s.
Cornelissen & Fagard [26]	72 Studien; n=3936	46,6	16 Wochen	AT	-3,0 * NT -1,9 * HT -6,9 *	-2,4 * NT -1,6 * HT -4,9 *
Cornelissen & Fagard [27]	12 Studien; n=341	69	16 Wochen	Dyn. KT	-3,2 n.s.	-3,5 *
Owen [28]	5 Studien; n=122	22-80	5-10 Wochen	Iso. KT	-10,4 *	-6,7 *
Cornelissen [29]	33 Studien; n=1012	53,6	16 Wochen 8 Wochen	Dyn. KT Iso. KT	-2,6 * -11,8 *	-3,1 * -5,8 n.s.
Cornelissen & Smart [31]	93 Studien; n=5223	> 18	4-52 Wochen	AT Dyn. KT Iso. KT	-3,5 * -1,8 * -10,9 *	-2,5 * -3,2 * -6,2 *
Cornelissen [32]	17 Studien; n=633	47	15 Wochen	AT	-3,2 *	-3,7 *

Neben der körperlichen Aktivität raten die Fachgesellschaften [38, 161] bei übergewichtigen Personen zu einer Ernährungsumstellung mit dem Ziel einer Gewichtsnormalisierung. Diese nichtmedikamentöse Therapiemaßnahme zur Beeinflussung des Blutdruckes ist durch Metaanalysen und systematischen Reviews (vgl. Tab. 41) eindeutig belegt [25, 30, 33]. Neter et al. [25] geben eine mittlere Senkung des systolischen Blutdrucks um 1,05 mmHg und des

diastolischen Blutdrucks um 0,92 mmHg pro abgenommenem Kilogramm Körpergewicht an. Der blutdrucksenkende Effekt ist umso höher, desto größer die Gewichtsreduktion ist [25, 30, 33].

Tab. 41: Blutdrucksenkende Effekte einer Gewichtsreduktion bei normo- und hypertensiven Patienten - Ergebnisse von Metaanalysen und systematischen Reviews (SBP= systolischer Blutdruck, DBP= diastolischer Blutdruck; MW= Mittelwert; kg= Kilogramm; mmHg= Millimeter Quecksilbersäule; k.A.= keine Angabe).

Autor	n	Alter (Jahre)	Interventionsdauer (MW)	Gewichtsreduktion (kg)	SBP Änderung (mmHg)	DBP Änderung (mmHg)
Neter [25]	25 Studien; n=4874	33-66	66,6 Wochen	-5,1 -1	-4,44 -1,05	-3,57 -0,92
Horvath [33]	7 Studien; n=1632	45-66	6-36 Monate	k.A.	-6,3	-3,4
Siebenhofer [30]	8 Studien; n=2100	45-66	6-36 Monate	-4	-4,5	-3,2

Die Kochsalzreduktion ist eine weitere diätetische Maßnahme, um den Blutdruck zu senken [59, 161]. Der Zusammenhang ist aufgrund zahlreicher Studien und Metaanalysen als gesichert anzusehen [168, 171–174]. Bei Hypertonikern ist eine Salzrestriktion von 6 g oder weniger pro Tag anzustreben [59, 161]. In der Metaanalyse von He und MacGregor [174] wird eine durch diätetische Umstellung hervorgerufene systolische und diastolische blutdruckreduzierende Wirkung bei normotensiven Personen um 2,03 bzw. 0,97 mmHg und bei hypertensiven Personen um 4,96 bzw. 2,73 mmHg angegeben. Graudal et al. [173] beschreiben in ihrer Metaanalyse mit 167 Studien eine durch Kochsalzreduktion erzielte mittlere Senkung des Ruheblutdrucks um 1,27 mmHg systolisch und um 0,05 mmHg diastolisch. Bei hypertensiven Personen kann der Ruheblutdruck im Mittel um 5,48 mmHg systolisch und 2,75 mmHg diastolisch gesenkt werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den systolischen und diastolischen Ruheblutdruck durch eine 15-wöchige Interventionsmaßnahme unmittelbar und nachhaltig zu reduzieren.

Durch die multimodale Interventionsmaßnahme konnte in der IG der systolische Ruheblutdruck im Mittel um 6,4% (-9,1 mmHg;  $p < 0,001$ ) und der

diastolische Ruheblutdruck im Mittel um 6,2% (-5,6 mmHg;  $p < 0,001$ ) reduziert werden. Nach einem Jahr zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante ( $p < 0,001$ ) Reduktion des mittleren systolischen Ruheblutdrucks. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte nicht festgestellt werden. Allerdings fiel die relative Verbesserung in der IG mit 4,4% (-6,3 mmHg) mehr als doppelt so hoch aus wie in der KG mit 1,2% (-1,7 mmHg). Nach zwei Jahren konnte in beiden Gruppen (T0 vs. T3) keine signifikante Veränderung mehr auf den mittleren systolischen Ruheblutdruck verzeichnet werden.

Der positive Langzeiteffekt auf den diastolischen Ruheblutdruck war gegenüber dem systolischen Ruheblutdruck stärker ausgeprägt. Hier zeigte sich bei der Ein-Jahres-Katamnese in beiden Gruppen eine signifikante ( $p < 0,001$ ) nachhaltige Reduktion des mittleren diastolischen Ruheblutdrucks. Ähnlich wie bei dem systolischen Ruheblutdruck fiel die relative Verbesserung in der IG mit 5,7% (-5,1 mmHg) mehr als doppelt so hoch aus wie in der KG mit 2,2% (-2,0 mmHg). Vom Untersuchungszeitpunkt T2 zu T3 stieg der mittlere diastolische Ruheblutdruck in der IG mit 2,2% (+1,9 mmHg) und in der KG mit 1,4% (+1,2 mmHg) wiederum signifikant ( $p = 0,031$ ) an. Zur Zwei-Jahres-Katamnese zeigte sich in beiden Gruppen noch eine nachhaltige Reduzierung des mittleren diastolischen Ruheblutdrucks, in der IG mit 3,6% (-3,2 mmHg) doppelt so hoch im Vergleich zur KG mit 0,9% (-0,8 mmHg).

Zudem ist anzumerken, dass sich der Blutdruck in der IG zu den Zeitpunkten T2 und T3 nach den Richtlinien um eine Stufe in den hochnormalen Bereich regulierte. Zum Zeitpunkt T0 befand sich die Patienten der IG im hypertonen Bereich. Die Blutdruckwerte der Patienten der KG befanden sich hingegen über den gesamten Beobachtungszeitraum im hochnormalen Bereich [59, 161, 162].

Die Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten nahm im Beobachtungszeitraum in beiden Gruppen zu. Es zeigte sich eine vergleichbare Zunahme des Betablockers zur Zwei-Jahres-Katamnese zwischen den Gruppen (T0 zu T3: IG von 16,9% auf 22,6%; KG von 16,7 auf 22,6%). Die Gabe der ACE-Hemmer steigerte sich in der IG von 21,8% auf

26,3% und in der KG von 11,8% auf 23,3% (T0 zu T3). Patienten der IG nahmen jedoch eingangs signifikant mehr ACE-Hemmer ein im Vergleich zur KG. Dies stellt allerdings keine Bedeutung für den Langzeiteffekt dar, da sich der Unterschied zur Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese relativierte, so dass eine vergleichbare Einnahme des ACE-Hemmers zwischen den Gruppen bestand. Weiterhin zeigte sich eine zwischen den Gruppen vergleichbare zunehmende Einnahme des AT1-Blockers (T0 zu T3: IG von 9,9% auf 16,1%; KG von 9,0% auf 11,3%) und des Kalziumantagonisten (T0 zu T3: IG von 4,9% auf 10,2%; KG von 5,6% auf 7,5%). Insgesamt kann eine Beeinflussung durch blutdrucksenkende Medikamente nicht ausgeschlossen werden. Es bleibt schwierig zu beurteilen, auf welche einzelne Maßnahme der blutdrucksenkende Effekt zurückzuführen ist. Wahrscheinlich ist von einem kombinierten Effekt aus der gesteigerten medikamentösen Therapie und der multimodalen Intervention auszugehen.

Nur wenige Untersuchungen haben die Effektivität umfassender ambulanter Interventionsmaßnahmen bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko auf die kurz- und langfristige Blutdruckeinstellung untersucht [35–37, 153]. In Tabelle 39 (vgl. Kap. 4.2.1.1) sind die wesentlichen Ergebnisse dieser Studien zusammengefasst.

Hardcastle et al. [35] fanden in der IG eine geringe, aber dennoch signifikante Senkung des diastolischen Ruheblutdrucks (-1,98 mmHg;  $p < 0,001$ ) nach sechs Monaten, jedoch keine Änderung des systolischen Ruheblutdrucks. In einer weiteren Analyse der Daten der IG konnten die Autoren eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen den teilgenommenen Beratungseinheiten und der Umsetzung der empfohlenen Lebensstiländerungen sowie den klinischen Ergebnissen nachweisen. Bei Patienten, die an 0-2 Beratungseinheiten teilgenommen haben, fiel die Blutdrucksenkung deutlich geringer aus (SBP -0,73 mmHg und DBP -0,50 mmHg; n.s.), als bei Patienten, die an 3-5 Einheiten teilgenommen haben (SBP -4,80 mmHg und DBP -3,25 mmHg;  $p < 0,01$ ).

Eriksson et al. [153] konnten ebenfalls eine signifikante Reduzierung des systolischen und diastolischen Ruheblutdrucks erzielen. Genaue Angaben dazu fehlen in der Literatur, so dass ein direkter Vergleich mit den



vorliegenden Ergebnissen nicht möglich ist. Ein Jahr nach der Intervention war in der IG eine signifikante Senkung (SBP -4,7 mmHg und DBP -3,8 mmHg;  $p < 0,001$ ) der Blutdruckwerte im Vergleich zu den Ausgangswerten zu beobachten. In der KG wurde keine signifikante Veränderung festgestellt. Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich des diastolischen Ruheblutdrucks signifikant voneinander. In der Ein-Jahres-Katamnese von Eriksson et al. [153] fällt die systolische und diastolische Blutdrucksenkung im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit geringer aus. In der Drei-Jahres-Katamnese von Eriksson et al. [36] war der systolische Ruheblutdruck in der IG im Vergleich zur KG signifikant niedriger (-4,9 mmHg;  $p = 0,036$ ). Bezogen auf den diastolischen Ruheblutdruck wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Im Mittel waren die Patienten von Eriksson et al. [36, 153] älter als die Patienten von Hardcastle et al. [35], jedoch jünger als die in der vorliegenden Untersuchung. Die Medikation kann als vergleichbar mit der vorliegenden Studie angesehen werden. Die Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten stieg in beiden Gruppen im Beobachtungszeitraum zwar an, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden aber nicht. Aufgrund fehlender Angaben zur Zwei-Jahres-Katamnese gestaltet sich ein direkter Vergleich schwierig. Es kann festgehalten werden, dass in der Studie von Eriksson et al. [36] die Langzeiteffekte auf den systolischen Ruheblutdruck im Vergleich zur vorliegenden Studie größer ausfielen. Dies kann potenziell auf das regelmäßige Nachtreffen der Kohorte zurückzuführen sein.

In der Studie von Goyer et al. [37] konnte durch ein zwölfwöchiges Interventionsprogramm der systolische Ruheblutdruck im Mittel um 11 mmHg und der diastolische Ruheblutdruck um 6,8 mmHg signifikant ( $p \leq 0,001$ ) reduziert werden. Die erzielten Verbesserungen des systolischen und diastolischen Ruheblutdrucks fielen im Vergleich zu den beschriebenen Ergebnissen der vorliegenden Studie etwas höher aus. Der Interventions-effekt auf den Ruheblutdruck konnte in der Studie von Goyer et al. [37] zwei Jahre nach Intervention beibehalten und weiter reduziert werden. Der systolische Ruheblutdruck war nach zwei Jahren in der IG mit  $122,3 \pm 11,6$  mmHg signifikant ( $p \leq 0,001$ ) niedriger im Vergleich zur KG2 mit  $134,6 \pm 13,8$  mmHg. Zum beschriebenen Zeitpunkt nahm die KG1 sogar signifikant

( $p=0,038$ ) mehr antihypertensive Medikamente ein als die IG. Die Kohorte war im Mittel jünger als die vorliegende Kohorte. Die Langzeiteffekte von Goyer et al. [37] übersteigen damit die in der vorliegenden Studie erzielten nachhaltigen Verbesserungen des systolischen und diastolischen Ruheblutdrucks. Das könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Patienten von Goyer et al. [37] nach der Intervention alle drei Monate ein Follow-up bis zum Studienende erhielten.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass eine multimodale Interventionsmaßnahme bei Hochrisikopatienten im Hinblick auf die Reduzierung des systolischen und diastolischen Ruheblutdrucks kurzfristig wirksam ist. Der systolische Ruheblutdruck konnte ein Jahr und der diastolische Ruheblutdruck zwei Jahre lang beeinflusst werden. Bei Betrachtung der absoluten Werte war die Veränderung in der IG zwar größer, aber nicht signifikant höher als die Veränderung in der KG. Daher kann ein nachhaltiger Effekt durch die Interventionsmaßnahme auf den systolischen und diastolischen Ruheblutdruck nicht eindeutig belegt werden.

#### **4.2.2.2 Intima-Media Thickness**

Zahlreiche internationale Querschnittsstudien und prospektive Studien haben eine hohe positive Korrelation zwischen IMT und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen nachgewiesen [120, 122, 176–183]. Lorenz et al. [183] konnten in ihrer Metaanalyse eindeutig belegen, dass die IMT zwar ein Prädiktor für Herzinfarkt und Apoplex ist, die Progression der IMT jedoch keine relevanten prädiktiven Aussagen auf vaskuläre Endpunkte liefert. Im Gegensatz dazu konnten Polak et al. [184] eine positive Assoziation zwischen dem jährlich mittleren Anstieg der IMT und dem Risiko für einen Apoplex nachweisen.

Die Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren mit blutdruck- und lipidsenkenden Medikamenten kann das IMT-Wachstum verlangsamen, verhindern oder sogar verringern [62, 63, 185]. Eine damit einhergehende reduzierte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse konnte in der Metaanalyse von Costanzo et al. [185] jedoch nicht nachgewiesen werden. Eine weitere

aktuelle Metaanalyse zeigte, dass in ausgewählten randomisierten klinischen Studien die Regression der IMT mit einem geringeren Risiko für tödliche Herzinfarkte assoziiert ist. Diese Ergebnisse waren jedoch im Zeitverlauf unbeständig [186]. Die Bedeutung der IMT als Surrogatparameter einer systemischen Arteriosklerose in klinischen Studien kann noch nicht ausreichend abgeschätzt werden, da diese bisher in großen Studien ungeklärt blieb [120, 183, 185–187].

In der aktuellen Leitlinie der American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) [63] wird eine IMT-Messung für die kardiovaskuläre Risikostratifikation bei asymptomatischen Erwachsenen mit mittlerem Risiko empfohlen (Evidenz-Klasse IIa).

Als Grenzwert für die Hochrisikokonstellation wird generell eine IMT von  $> 0,9$  mm angegeben [38, 47]. Aminbakhsh und Mancini [188] benennen in ihrem systematischen Review eine  $IMT \geq 0,75$  mm als Risikofaktor für einen Apoplex und eine  $IMT \geq 0,82$  mm als Risikofaktor für einen Herzinfarkt. Jaeger [189] gibt den individuellen Grenzwert für die IMT als Berechnung aus Altersdekade dividiert durch 10 + 0,2 mm an. In dem 2008 publizierten Konsensusbericht der American Society of Echocardiography werden IMT-Werte oberhalb der 75. Perzentile einer Referenzpopulation mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko angegeben [126]. Die IMT-Messungen aus der Heinz Nixdorf Recall Studie können als Referenzwerte für die deutsche männliche Allgemeinbevölkerung ohne KHK und Apoplex verwendet werden (vgl. Abb. 7) [190]. Abnorme Werte der IMT gelten, wenn der Wert die 75er Perzentile als statistisches Maß überschritten hat [190].

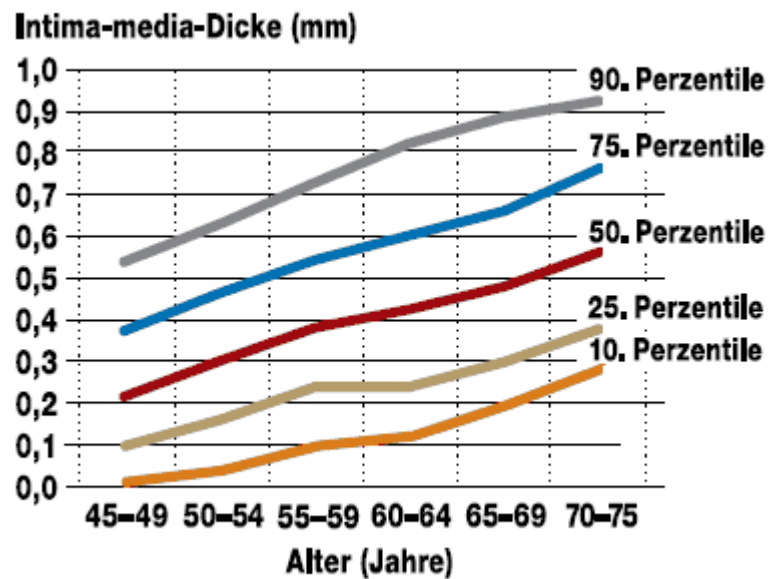


Abb. 7: Darstellung verschiedener Perzentilen der IMT bei Männern im Alter von 45-75 Jahren (nach Erbel et al., S. 5) [190].

Um die korrekte Einordnung der individuellen IMT zu erhalten, muss das Alter und das Geschlecht mitberücksichtigt werden. Die IMT-Werte der Männer sind generell höher als die der Frauen [62, 121]. Mit zunehmendem Alter und vor allem zunehmender Risikokonstellation nimmt die IMT zu [62, 118, 121, 126, 188, 189, 191, 192], wobei die Altersabhängigkeit in einem linearen Verhältnis steht [191]. Riley et al. [191] konnten eine Zuwachsrate der IMT von 0,1 mm pro Dekade feststellen. Hodis et al. [192] legen dar, dass die altersbedingte Progression der IMT durchschnittlich  $\leq 0,03$  mm pro Jahr beträgt. Schmidt-Trucksäss [118] beschreibt eine altersassoziierte IMT-Progression bei einem von Risikofaktoren weitgehend freien Patienten zwischen 0,05 mm und 0,07 mm innerhalb von zehn Jahren. Die IMT-Progression unterliegt aber auch einer großen individuellen Variabilität. Eine beschleunigte Progression durch eine erhöhte Risikofaktorenbelastung oder manifeste arteriosklerotische Erkrankung sollte zudem berücksichtigt werden [62, 122, 183, 193].

Die eingangs berechneten mittleren linken und rechten IMT-Werte der vorliegenden Studie liegen sowohl in der IG mit  $0,94 \pm 0,41$  mm bzw.  $0,96 \pm 0,42$  mm als auch in der KG mit  $0,87 \pm 0,26$  mm bzw.  $0,87 \pm 0,28$  mm über den Grenzwerten für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [38, 47, 126, 190]. Die vorliegende Untersuchung sollte überprüfen, ob sich durch eine 15-wöchige ambulante, multimodale Trainingsintervention ein unmittelbarer und nachhaltiger Effekt auf die IMT feststellen lässt.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit zeigen im unmittelbaren Anschluss an die Interventionsmaßnahme keinen signifikanten Effekt auf die linke und rechte IMT. Gleiches ergab sich in beiden Gruppen vom Zeitpunkt T0 zu T2 und T2 zu T3. In der IG konnte überraschenderweise bei der Zwei-Jahres-Katamnese (T0 zu T3) eine Reduzierung sowohl bei der linken im Mittel um 10,6% ( $-0,10$  mm;  $p=0,035$ ) als auch bei der rechten IMT im Mittel um 11,6% ( $-0,11$  mm;  $p=0,011$ ) verzeichnet werden, in der KG hingegen nicht. Zusätzlich war die mittlere linke IMT zur Zwei-Jahres-Katamnese mit  $0,84$  mm in der IG signifikant ( $p=0,013$ ) niedriger als in der KG mit  $0,92$  mm.

Es existieren nur wenige vergleichbare Studien, die den Effekt von lebensstilverändernden Maßnahmen auf die IMT-Regression untersucht haben. In Tabelle 42 sind die Ergebnisse der vorhandenen Studien zusammengefasst.

In den Untersuchungen von Marshall et al. [194] und Aldana et al. [195] führte körperliches Training innerhalb eines Jahres und in der Studie von Rauramaa et al. [196] innerhalb sechs Monaten zu keiner signifikanten Regression der IMT. Auch Agewall et al. [197] konnten bei einer Schulung zur Lebensstilmodifikation mit sechsjähriger Nachbeobachtungszeit keine signifikanten Ergebnisse auf die IMT-Regression feststellen. Okada et al. [198] beobachteten die IMT-Veränderung durch lebensstilverändernde Maßnahmen in drei verschiedenen Behandlungsgruppen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Eine größere prozentuale Reduktion der IMT konnte in der IG mit lipidsenkender Medikation (Männer  $-16,7\%$ ; Frauen  $-8\%$ ) im Vergleich zur IG mit ausschließlicher Lebensstilmodifikation (Männer  $-6,7\%$ ; Frauen  $-4,8\%$ ) beobachtet werden. Kim et al. [199] konnten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durch eine

sechsmonatige Diät mit körperlichem Training und Verhaltensmodifikation eine signifikante IMT-Reduktion von 0,040 mm in der IG im Vergleich zur KG feststellen. Wildman et al. [200] beobachteten vier Jahre nach Abschluss einer 20-wöchigen Intervention bei postmenopausalen Frauen eine zumindest verlangsamte IMT-Progression im Vergleich zur KG (IG 0,004 mm vs. KG 0,008 mm;  $p=0,02$ ). Aufgrund der unterschiedlichen Patientengruppen, Trainingsmodalitäten und Interventionsdauer können die erzielten Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung nur bedingt mit den hier aufgeführten Studien verglichen werden.

In der vorliegenden Studie konnte in der IG erst bei der Zwei-Jahres-Katamnese eine signifikante Regression der IMT verzeichnet werden. Es bleibt fraglich, inwieweit diese Veränderung auf die Interventionsmaßnahme und die damit einhergehende Lebensstiländerung zurückzuführen ist. Pharmakologische Studien belegen, dass eine IMT-Regression unter der Therapie mit lipidsenkenden Medikamenten erreicht werden kann [201–204]. Das Ausmaß der IMT-Regression ist dabei stark abhängig von der verabreichten Dosis sowie der erreichten LDL-Cholesterinreduktion [201, 202]. Auch eine antihypertensive Therapie kann die jährliche Progression der IMT verzögern [205]. Die IMT-Veränderung nach zwei Jahren ist daher wahrscheinlich auf die medikamentöse Behandlung mit Lipidsenkern und antihypertensiver Therapie zurückzuführen.

Tab. 42: Effekte von lebensstilverändernden Maßnahmen auf die IMT-Regression (G= Gesamtgruppe, IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe; RCT= randomized controlled trial; T0= 1. Messzeitpunkt, T1= Letzter Messzeitpunkt; RF= Risikofaktor, KHK= Koronare Herzkrankheit; AT= Ausdauertraining; k.A.= keine Angabe; Std.= Stunden, Min= Minuten; mm= Millimeter, mg= Milligramm; P= Progression; DM= Diabetes mellitus; LS Med.= Lipidsenkende Medikamente, LM= Lebensstilmodifikation; n.s.= nicht signifikant).

Autor/ Studiendesign	Studienklientel	Dauer	Intervention	T0 IMT (mm)	T1 IMT (mm)	Änderung IMT (mm)	Signi- fikanz
Marshall [194]  Propektive Kohorten- studie	Patienten mit kardiovaskulären RF oder KHK  G=60; 58,6 ± 9,5 Jahre	1 Jahr	AT ≥ 150 min/Woche, Diät und Yoga 3 Monate à 2x/ Woche (4 Std.), 3-9 Monat à 1x/Woche (4 Std.), 9-12 Monat selbständiges Training, dabei 1x/Woche Telefonmonitoring	0,731 ± 0,151	0,720 ± 0,129	- 0,011 ± 0,118	n.s.
Aldana [195]  IG vs. KG; Prospektive RCT	Patienten mit KHK  G= 93  IG=46; 60,9 ± 9,7 Jahre KG=47; 62,2 ± 8,9 Jahre	1 Jahr	IG: Körperliches Training, Diät, Stressmanagement 12 Wochen à 2x/Woche (4 Std.), 3-9 Monat à 1x/Woche (4 Std.), 9-12 Monat à 1x/Woche freiwillig  KG: Kardiologische Rehabilitationsmaßnahme	IG 0,82 ± 0,16  KG 0,80 ± 0,21	IG 0,787  KG 0,778	IG -0,028  KG -0,025	n.s.  n.s.
Kim [199]  IG vs. KG; Prospektive RCT	Patienten mit DM Typ 2  G= 58  IG=32; 55,0 ± 8,1 Jahre KG=26; 53,8 ± 9,0 Jahre	6 Monate	IG: AT ≥ 150 min/Woche, Diät und Verhaltensmodifikation 16 Wochen à 1x/Woche Danach eigenes Training mit Follow-up 1x/Monat  KG: Standardbehandlung und eine einmalige Diätberatung	IG 0,714 ± 0,138  KG 0,678 ± 0,205	IG 0,664 ± 0,124  KG 0,761 ± 0,147	IG -0,040 ± 0,136  KG +0,083 ± 0,167	n.s.  n.s.
Wildman [200]  IG vs. KG; Prospektive RCT	Postmenopausale Frauen  G= 354  IG=166; 49,4 Jahre KG= 188; 49,0 Jahre	4 Jahre	Diät und körperliches Training 20 Wochen à 15 Einheiten, 10 Wochen à 1x/Woche, 10 Wochen à 1x/alle 2 Wochen, danach eigenes Training	IG 0,66  KG 0,67	k.A.	jährliche Progression G= +0,007  IG= +0,004 KG= +0,008	p<0,01  IG vs. KG; p=0,02

Rauramaa [196]  IG vs. KG; Prospektive RCT	Mittelalte Männer  G= 140  IG=70; 57,1 Jahre KG=70; 57,2 Jahre	6 Jahre	IG: selbständiges AT 3 Monate à 3x/Woche (30-45 Min.), danach 5x/Woche (45-60 Min.), Kontrolle alle 6 Monate über Trainingstagebuch  KG: keine Veränderung der Bewegungsgewohnheiten	IG 1,12  KG 1,05	k.A.	IG +0,12  KG +0,20  (15 Patienten ausgeschlossen, die Statine einnahmen)	IG vs. KG; p=0,02
Okada [198]  IG LS Med vs. IG LM vs. KG; Prospektive CT	Japanische Patienten mit Hyperlipidämie (Gesamtcholesterin $\geq$ 200 mg/dl)  G=1390; 56,9 $\pm$ 12,1 Jahre  IG LM=437 IG LS Med.=159 KG=794	2 Jahre	IG LM: Empfehlungen zur Lebensstiländerung mit Ernährungsberatung (Ziel BMI 22), AT 3x/Woche für ( $\geq$ 30 Min.)  IG LS Med.: Empfehlungen zur Lebensstiländerung wie IG LM und Einnahme Simvastatin 5 mg  KG: keine Maßnahme (Patienten mit Gesamt- cholesterin im Normbereich)	Frauen (n=992) IG LM 0,83 $\pm$ 0,18  IG LS Med. 0,88 $\pm$ 0,19  KG 0,75 $\pm$ 0,16  Männer (n=398) IG LM 0,88 $\pm$ 0,26  IG LS Med. 0,96 $\pm$ 0,30  KG 0,88 $\pm$ 0,21	Frauen IG LM 0,79 $\pm$ 0,16  IG LS Med. 0,81 $\pm$ 0,16  KG 0,74 $\pm$ 0,14  Männer IG LM 0,82 $\pm$ 0,16  IG LS Med. 0,80 $\pm$ 0,19  KG 0,84 $\pm$ 0,16	Frauen IG LM -4,8%  IG LS Med. -8,0%  KG -1,3%  Männer IG LM -6,8%  IG LS Med. -16,7%  KG -4,5%	p<0,001  p<0,001  n.s.  p=0,002  p=0,002  p<0,001
Agewall [197]  IG vs. KG; Prospektive RCT	Hochrisikopatienten mit Hypertonie  G=164  IG=69; 66,2 $\pm$ 4,6 Jahre KG=73; 66,3 $\pm$ 4,5 Jahre	6 Jahre	IG: Schulung zur Lebensstiländerung 5 Wochen à 1x/Woche (2 Std.) Kontrolluntersuchung alle 6 Monate  KG: Einmalige Empfehlungen zur Lebensstiländerung	IG 0,97 $\pm$ 0,23  KG 0,98 $\pm$ 0,21	k.A.	IG (n=52) +0,053 $\pm$ 0,225  KG (n=45) +0,044 $\pm$ 0,209	n.s.  n.s.



Millentrup, Vorliegende Daten	Hochrisikopatienten, Einschluss über ESC- Score $\geq 5\%$	2 Jahre	IG: 15 Wochen à 2x/Woche (2,5-3 Std.) mit den Inhalten Ernährungsberatung, Bewegungstherapie, medizinische Vorträge und Psychoedukation  KG: Einmaliges Aufklärungs- gespräch durch Kardiologen	IG links $0,94 \pm 0,40$ rechts $0,95 \pm 0,41$  KG links $0,86 \pm 0,24$ rechts $0,87 \pm 0,28$	IG links $0,84 \pm 0,24$ rechts $0,84 \pm 0,28$  KG links $0,92 \pm 0,26$ rechts $0,89 \pm 0,24$	IG links -0,10 rechts -0,11  KG links +0,04 rechts +0,02	p=0,035 p=0,011  n.s. n.s.
-------------------------------------	--	---------	--	--	--	--	--

### 4.2.3 Einfluss der Intervention auf die Laborparameter

#### 4.2.3.1 Lipidparameter

Die Bedeutung der Hyperlipidämie für die Entwicklung einer KHK ist seit der Framingham-Studie bekannt [206]. Bei alleinigem Vorliegen einer Hyperlipidämie ist die Inzidenz eines Herzinfarktes etwa 6-7mal höher als bei alleinigem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie oder eines Diabetes mellitus [11].

Bei erhöhten Gesamtcholesterinwerten besteht eine starke und geradlinige positive Assoziation mit dem kardiovaskulärem Risiko [207, 208]. Im Allgemeinen sollte der Gesamtcholesterinwert  $< 190$  mg/dl liegen [38, 127]. In der vorliegenden Studie waren die mittleren Gesamtcholesterinwerte bei der Eingangsuntersuchung in beiden Gruppen deutlich erhöht (IG  $238,1 \pm 40,9$  mg/dl; KG  $238,6 \pm 46,8$  mg/dl) [38, 127].

Bezüglich der Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen besteht eine eindeutig evidenzbasierte Datenlage, welche den Nutzen von reduzierten LDL-Cholesterinwerten beschreibt [127]. Ein erhöhtes Niveau der LDL-Cholesterinwerte stellt den wichtigsten und entscheidendsten Lipid-Risikofaktor dar [209–212]. Zusätzlich ist das LDL-Cholesterin primärer Zielparameter in der Behandlung der Dyslipidämie [38]. Die Metaanalyse der Cholesterol Treatment Trialists (CTT) [213] zeigte eine klare dosisabhängige Beziehung zwischen niedrigem LDL-Cholesterin und reduziertem kardiovaskulärem Risiko. Jede Absenkung des LDL-Cholesterins um 40 mg/dl ist mit einer 20-25%igen Reduktion kardiovaskulärer Mortalität und nicht fatalen Herzinfarkten assoziiert [213]. Weitere Metaanalysen bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit der medikamentösen Absenkung des LDL-Cholesterins stimmen im Allgemeinen mit der Aussage der CTT-Metaanalyse überein [214–216]. Eine weitere, von den CTT erst kürzlich publizierte Metaanalyse [217], stellte sogar einen erheblichen Nutzen der durch Statine abgesenkten LDL-Cholesterinkonzentration bei Personen mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko fest.

Nach den ESC-Leitlinien [127] beträgt der generelle Zielwert des LDL-Cholesterins für Personen mit moderatem kardiovaskulärem Risiko < 115 mg/dl. Für Patienten mit hohem Risiko liegt das Therapieziel < 100 mg/dl. Nach den neusten Leitlinien der ESC zum Management von Dyslipidämien im Jahr 2011 [127] wird für Patienten mit sehr hohem Risiko ein LDL-Cholesterin von < 70 mg/dl definiert. Wenn dieser Wert nicht erreicht werden kann, wird eine Absenkung des LDL-Cholesterins um mindestens 50% empfohlen. König et al. [218] kritisieren, dass der LDL-Cholesterin-Zielwert von < 70 mg/dl willkürlich definiert ist und nicht auf der Basis fundierter wissenschaftlicher Daten beruht.

Die Leitlinien der Adult Treatment Panel (ATP)-III von 2004 [209] empfehlen bei Patienten mit moderatem Risiko eine Absenkung des LDL-Cholesterins auf < 130 mg/dl und bei Patienten mit manifester KHK und hohem kardiovaskulärem Risiko auf < 100 mg/dl. Eine Absenkung auf < 70 mg/dl wird als Option bei Patienten mit dem höchsten Risiko empfohlen. In den AHA/ACC-Leitlinien im Update von 2011 [219] wird in Analogie zu den beiden anderen Leitlinien eine Absenkung des LDL-Cholesterins bei hohem Risiko auf < 100 mg/dl empfohlen. Die Notwendigkeit einer LDL-Cholesterin-Absenkung auf < 70 mg/dl wird allerdings nur bei Personen mit einer KHK oder anderen klinischen Formen von Arteriosklerose gesehen. Die lipidsenkende medikamentöse Therapie erfolgt vorzugsweise mit einem Statin [38, 127].

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei der Eingangsuntersuchung ein erhöhter LDL-Cholesterinwert in beiden Gruppen festgestellt (IG  $150,5 \pm 31,0$  mg/dl; KG  $149,5 \pm 32,8$  mg/dl) [38, 127].

Ein hoher HDL-Cholesterinspiegel gilt als einer der wichtigsten protektiven Faktoren gegen die Entstehung der Arteriosklerose [220–222]. Hingegen wird eine niedrige HDL-Cholesterinkonzentration als ein starker unabhängiger und inverser Prädiktor für das Risiko einer frühzeitigen Entwicklung der Arteriosklerose und einer KHK angesehen [127, 221, 223–226]. Zahlreiche Studien bestätigen diese inverse und unabhängige Beziehung [11, 206, 227–234], welche sich auch trotz niedrigen LDL-Cholesterinwerten bestätigt hat [223, 226, 235]. Die Metaanalyse von Gordon

et al. [236] zeigte, dass die Abnahme der HDL-Cholesterinkonzentration um 1 mg/dl mit einem Anstieg des Risikos kardialer Ereignisse um etwa 2-3% unabhängig von anderen Risikofaktoren einhergeht. Die Ergebnisse der Metaanalyse von Briel et al. [211] liefern Hinweise darauf, dass die medikamentöse Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels das Risiko für koronare Ereignisse nicht reduziert.

In den ESC-Leitlinien wird eine HDL-Cholesterinkonzentration < 40 mg/dl bei Männern und < 45 mg/dl bei Frauen als Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko angegeben [38, 127]. Von internationalen Fachgesellschaften [212, 237, 238] wird ein HDL-Cholesterinwert  $\geq$  40 mg/dl für Männer und Frauen als wünschenswert angesehen. Niedrigere Werte werden hingegen als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor bewertet und Werte > 60 mg/dl als kardioprotektiv definiert [212, 237, 238]. Die deutsche Lipid-Liga schließt sich dieser Empfehlung an [239]. Die Fachgesellschaften geben jedoch keine spezifischen Zielwerte für das HDL-Cholesterin an und begründen dies mit einer derzeit ungenügenden evidenzbasierten Datenlage [38].

In der vorliegenden Studie lagen die mittleren HDL-Cholesterinwerte beider Untersuchungsgruppen bereits bei der Eingangsuntersuchung (IG  $57,4 \pm 13,6$  mg/dl; KG  $57,1 \pm 13,9$  mg/dl) deutlich über den aus präventivmedizinischer Sicht geforderten Mindestwerten und knapp unter dem kardioprotektiven Bereich von > 60 mg/dl [212].

Ergebnisse zahlreicher epidemiologischer Untersuchungen bestätigen die Bedeutung einer Hypertriglyzeridämie als unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen [240–243]. Die Ergebnisse eines systematischen Reviews von Morrison et al. [244] belegen den Stellenwert hoher Triglyzeridwerte in der Primärprävention, unabhängig von der Höhe des HDL-Cholesterins. Labreuche et al. [204] konnten in ihrer Metaanalyse keinen Beweis für einen Zusammenhang zwischen der Veränderung der Triglyzeridkonzentration und der Inzidenz eines Apoplexes finden. In der aktuellen Meta-Regressionsanalyse von Stauffer et al. [245] waren die Triglyzeridwerte signifikant prädiktiv für kardiovaskuläre Ereignisse bei primären, aber nicht bei sekundären Patientengruppen.

Offenbar besitzen postprandiale Triglyzeridwerte eine höhere Aussagekraft, um eine zukünftige Arteriosklerosemanifestation vorherzusagen, als nüchtern erhobene Werte [246, 247]. Aufgrund fehlender Standardisierung werden postprandial gemessene Triglyzeride in den aktuellen ESC-Leitlinien jedoch nicht empfohlen [38].

Für die Triglyzeridkonzentration wird ein Nüchtern-Wert von  $< 150$  mg/dl empfohlen [38]. Die Leitlinien des National Cholesterol Education Program (NCEP) [248] beschreiben Werte von 150-200 mg/dl als grenzwertig hoch. Es existieren vergleichbar zum HDL-Cholesterin keine evidenzbasierten Daten, nach denen ein bestimmter Triglyzeridwert als Therapieziel angegeben wird [38, 127].

Die eingangs gemessenen postprandialen mittleren Triglyzeridwerte in der vorliegenden Studie können nach den aktuellen Leitlinien in beiden Gruppen als erhöht eingestuft werden (IG  $172,0 \pm 100,6$  mg/dl; KG  $195,2 \pm 126,7$  mg/dl) [38, 127, 248]. Erhöhte Triglyzeridwerte gehen häufig mit einem erhöhten LDL- und einem niedrigen HDL-Cholesterinspiegel einher [127, 225]. Dies konnte bezüglich der mittleren LDL-Cholesterinkonzentration in der vorliegenden Studie bestätigt werden, für die mittlere HDL-Cholesterinkonzentration hingegen nicht.

Verschiedene Lebensstilmodifikationen können zur Verbesserung des Plasmalipidprofils beitragen. In Tabelle 43 sind die nach den ESC-Leitlinien zusammengefassten Effekte von Lebensstiländerungen auf die Lipidstoffwechselfparameter dargestellt [127].

Nichtmedikamentösen Maßnahmen wird eine Senkung der Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte durch diätetische Maßnahmen, im Speziellen durch die Verminderung von gesättigten Fettsäuren und die Reduktion von Transfettsäuren die größte Bedeutung beigemessen [249, 250]. Umgekehrt führt eine erhöhte Zufuhr von gesättigten Fettsäuren zu einem Anstieg der Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte. Eine Erhöhung der Energiezufuhr aus gesättigten Fetten um 1% führt zu einer Erhöhung der Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte um 0,8-1,6 mg/dl [250].

Die größten Effekte zur Erhöhung des HDL-Cholesterins können durch eine Steigerung der körperlichen Aktivität und eine Reduktion von diätetischen Transfettsäuren erreicht werden [249, 251]. Ein maßvoller Genuss von Alkohol (20-30 g/Tag bei Männern; 10-20 g/Tag bei Frauen) erhöht das HDL-Cholesterin um im Mittel 10%, unabhängig von Alter und BMI [252].

Im Gegensatz dazu hat Alkoholkonsum einen negativen Einfluss auf die Triglyzeride. Bei Personen mit einer Hypertriglyzeridämie führt jedes konsumierte Gramm Alkohol am Tag zu einer weiteren Erhöhung der Triglyzeride um 0,19 mg/dl (30 g/Tag; +5,69 mg/dl) [253]. Eine Gewichtsreduktion bei massivem Übergewicht stellt eine der am wirksamsten Maßnahmen dar, um die Triglyzeridwerte zu reduzieren [127]. Eine Abnahme des Körpergewichts von 5-10% führt durchschnittlich zu einer 20%igen Reduzierung der Triglyzeride, einer 15%igen Reduzierung des LDL-Cholesterins und einer 8-10%igen Erhöhung des HDL-Cholesterins [254]. Shaw et al. [255] kamen in ihrem systematischen Review zu dem Schluss, dass die Kombination von Gewichtsreduktion und regelmäßiger körperlicher Aktivität die Triglyzeride um 20-30% reduziert.

Tab. 43: Einfluss verschiedener Lebensstiländerungen auf die Lipidstoffwechselfparameter (nach den ESC-Leitlinien, S. 1786) [127] (++++= allgemeine Übereinstimmung bezüglich der Effekte auf Lipidkonzentrationen, +++= weniger ausgeprägte Effekte auf Lipidkonzentrationen; Evidenzgrad/ Expertenmeinung positiv bezüglich Wirksamkeit, += kontroverse Evidenz; Wirksamkeit weniger stark etabliert).

Einfluss von verschiedenen Lebensstiländerungen auf die Lipidstoffwechselfparameter	Gesamt- und LDL-Cholesterin		HDL-Cholesterin		Triglyzeride	
	Stärke des Effekts	Evidenzgrad	Stärke des Effekts	Evidenzgrad	Stärke des Effekts	Evidenzgrad
Gewichtsreduktion bei massiv erhöhtem Körpergewicht	+	B	++	A	+++	A
Steigerung der körperlichen Aktivität im Alltagsleben	+	A	+++	A	++	A
Reduktion diätetischer Transfettsäuren	+++	A	+++	A		
Erhöhung von Faserstoffen	++	A	+	C		
Maßvoller Genuss von Alkohol (HDL-Cholesterin) Reduktion des Alkoholkonsums (Triglyzeride)			++	B	+++	A
Reduktion der Einnahme von Mono- und Disacchariden			+	C	+++	A
Reduktion der Einnahme von Kohlenhydraten (und Ersatz durch ungesättigte Fette (HDL-Cholesterin))			++	A	++	A
Verminderung von gesättigten Fettsäuren (und Ersatz durch einfach oder mehrfach ungesättigte Fette (Triglyzeride))	+++	A			+	B
Reduktion von Nahrungs-Cholesterin	++	B				
Konsum von mit Phytosterolen angereicherter funktionaler Lebensmittel	+++	A				
Einnahme von Produkten mit Sojaproteinen	+	B				
Benutzung von rotem Reismehl als Nahrungsergänzungsmittel	+	B				
Einstellung des Nikotinabusus			+	B		
Einnahme von Omega-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren					++	A

In Tabelle 44 sind die Ergebnisse von Metaanalysen zusammengefasst, die den Einfluss von körperlicher Aktivität und/oder diätetischen Maßnahmen auf die Lipidparameter untersucht haben.

Die Ergebnisse der dargestellten Metaanalysen zeigen signifikante Reduzierungen der Gesamtcholesterinwerte von 3,3-20,5 mg/dl, wobei die größte Senkung durch kombinierte Programme erreicht wurde [15, 17–23]. Die Senkung des Gesamtcholesterins war dabei umso ausgeprägter, desto größer die Gewichtsabnahme durch die Maßnahme war [18, 21, 22]. In der großen Metaanalyse von Leon et al. [16] konnte kein Einfluss eines reinen Ausdauertrainings auf das Gesamtcholesterin festgestellt werden.

Weiterhin zeigten sich absolute Reduzierungen der LDL-Cholesterinwerte von 3,9-14,7 mg/dl [15, 17, 18, 20, 22, 23]. Die größten Effekte wurden durch kombinierte Interventionen (körperliche Aktivität und diätetische Maßnahmen) erzielt. In zwei Metaanalysen konnte kein signifikanter Einfluss eines reinen Ausdauertrainings auf die LDL-Cholesterinwerte nachgewiesen werden [19, 21]. Die Senkung des LDL-Cholesterinspiegels durch Lebensstilmodifikationen war im hohem Maße von dem Ausmaß der Gewichtsabnahme abhängig [18, 21, 22] sowie von der Höhe der Ausgangswerte [19].

In den Ergebnissen von sechs Metaanalysen konnte das HDL-Cholesterin durch körperliche Aktivität von 1,8-2,6 mg/dl signifikant angehoben werden [15–19, 23, 256]. In drei Metaanalysen zeigten sich keine signifikanten Veränderungen [20–22]. Zahlreiche Autoren beschreiben, dass sich der Effekt durch regelmäßige körperliche Aktivität hauptsächlich auf die HDL<sub>2</sub>-Unterfraktion bezieht und generell mit einer vermehrten Aktivität der Lipoproteinlipase assoziiert ist [16, 257–260]. Höhere Anstiege des HDL-Cholesterinspiegels sind mit einem höherem Alter [18, 19] und einem Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme [17, 18, 22] assoziiert. Weiterhin zeigten sich größere Auswirkungen auf das HDL-Cholesterin bei einer länger andauernden Intervention [20], bei niedrigen Ausgangswerten und bei anfänglich höherem Körpergewicht sowie BMI [19]. In der Metaanalyse von Kodama et al. [256] war das Ausdauertraining zur Erhöhung des HDL-



Cholesterinspiegels bei Patienten mit anfänglich hohem Gesamtcholesterinspiegel ( $> 220$  mg/dl) oder niedrigem BMI ( $< 28$  kg/m<sup>2</sup>) wirksamer.

Die Ergebnisse der Metaanalysen zeigen weiterhin, dass die Triglyzeride durch lebensstilverändernde Maßnahmen durchschnittlich um 4,2-14,7 mg/dl reduziert werden [16–18, 20–22]. In zwei Metaanalysen wurden hingegen keine Veränderungen der Triglyzeride festgestellt [19, 23]. Die eingangs gemessenen mittleren Triglyzeridwerte befanden sich in allen Metaanalysen bereits im Normbereich. Die absolute Senkung der Triglyzeride fällt bei der Kombination von Ausdauertraining und diätetischen Maßnahmen am größten aus [20–22]. Des Weiteren sind größere Veränderungen der Triglyzeride mit höheren Ausgangswerten [19, 22] und der Höhe der Gewichtsabnahme assoziiert [16, 20, 22]. In der Metaanalyse von Kelley et al. [21] lässt sich eine Assoziation mit höheren Ausgangswerten ausschließlich in der Gruppe mit reinem Ausdauertraining finden. Zusätzlich konnten die Autoren eine größere Senkung der Triglyzeride bei längerer Interventionsdauer beobachten.

Tab. 44: Lebensstilverändernde Effekte bei Patienten mit Normo- oder Hyperlipidämie und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Lipidstoffwechselfparameter - Ergebnisse von Metaanalysen und systematischen Reviews (T0= Eingangswert; MW= Mittelwert, S= Standardabweichung; AT= Ausdauertraining; MetS= Metabolisches Syndrom; mg/dl= Milligramm pro Deziliter; k.A.= keine Angabe; n.s.= nicht signifikant, \*= signifikant mit  $p < 0,05$ ).

Autor	Studien- klientel	Dauer (MW $\pm$ S)	Maß- nahme	Gesamtcholesterin (mg/dl)		LDL-Cholesterin (mg/dl)		HDL-Cholesterin (mg/dl)		Triglyzeride (mg/dl)	
				T0 (MW $\pm$ S)	Änderung (MW $\pm$ S)	T0 (MW $\pm$ S)	Änderung (MW $\pm$ S)	T0 (MW $\pm$ S)	Änderung (MW $\pm$ S)	T0 (MW $\pm$ S)	Änderung (MW $\pm$ S)
Halbert [15]	31 Studien; n=1833; 19-83 Jahre	9-52 Wochen (25,7)	AT	k.A.	-3,9 *	k.A.	-3,9 *	k.A.	+1,9 *	k.A.	-7,0 *
Leon [16]	51 Studien; n=4700; 46,6 $\pm$ 0,35 Jahre	12-104 Wochen	AT	204,5 $\pm$ 33,9	-2,0 (1%) n.s.	136,5 $\pm$ 22,5	-6,8 (5%) *	45,6 $\pm$ 9,3	+2,1 (4,6%) *	125,0 $\pm$ 27,8	-4,6 (3,7%) *
Kelley [17]	41 Studien; n=1715; 41,6 $\pm$ 14,3 Jahre; nur Frauen	8-104 Wochen (21,8 $\pm$ 19,5)	AT	197,4 $\pm$ 24,5	-4,3 $\pm$ 1,3 *	122,1 $\pm$ 23,9	-4,4 $\pm$ 1,1 *	55,6 $\pm$ 8,3	+1,8 $\pm$ 0,9 *	122,1 $\pm$ 23,9	-4,2 $\pm$ 2,1 *
Kelley [18]	28 Studien; n=1427; 62,9 $\pm$ 6,6 Jahre	8-156 Wochen	AT	223,8 $\pm$ 19,7	-3,3 $\pm$ 1,7 (1,1%) *	148,8 $\pm$ 21,5	-3,9 $\pm$ 1,9 (2,5%) *	53,6 $\pm$ 6,9	+2,5 $\pm$ 1,0 (5,6%) *	131,0 $\pm$ 30,5	-7,0 $\pm$ 3,6 n.s.
Kelley & Kelley [19]	49 Studien; n=2990; 38,7 $\pm$ 11,2 Jahre; nur Männer	8-156 Wochen (22,3 $\pm$ 22)	AT	< 40 Jahre 195,5 $\pm$ 24,3	-6,2 $\pm$ 1,5 *	< 40 Jahre 126,3 $\pm$ 23,2	-3,5 $\pm$ 2,8 n.s.	< 40 Jahre 46,4 $\pm$ 5,5	-0,3 $\pm$ 0,7 n.s.	< 40 Jahre 130,5 $\pm$ 46,1	-9,6 $\pm$ 3,0 *
				$\geq$ 40Jahre 230,8 $\pm$ 18,8	-3,7 $\pm$ 1,7 *	$\geq$ 40Jahre 155,7 $\pm$ 15,2	-2,9 $\pm$ 2,3 n.s.	$\geq$ 40Jahre 44,2 $\pm$ 5,9	+2,6 $\pm$ 0,6 *	$\geq$ 40Jahre 143,8 $\pm$ 54,6	-14,7 $\pm$ 2,9 *

Kodama [256]	25 Studien; n=1404; 23-75 Jahre	27,4 Wochen	AT	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	k.A.	+2,5 *	nicht erhoben	nicht erhoben
Kelley [20]	6 Studien; n=559; 47,1 ± 5,9 Jahre	9-52 Wochen (34 ± 20)	AT und Diät	218,6 ± 20,7	-15,5 *	145,2 ± 21,0	-9,2 *	46,8 ± 7,6	-0,5 n.s.	86,8 ± 54,6	-10,6 (18,2%) *
Kelley [21]	6 Studien; n=788; 47,0 ± 5,4 Jahre	10-104 Wochen (39,7 ± 1,8)	Diät AT AT und Diät	216,8 ± 18,3 209,6 ± 24,8 217,0 ± 23,6	-10,0 * +0,9 * -13,7 *	142,0 ± 18,7 136,0 ± 22,6 144,0 ± 23,1	-5,3 * +2,1 n.s. -8,8 *	47,7 ± 6,5 48,7 ± 7,7 48,3 ± 7,3	-1,0 n.s. +1,0 n.s. -0,8 n.s.	114,1 ± 49,7 104,9 ± 50,2 106,1 ± 47,0	-10,6 * -6,0 * -13,3 *
Kelley [22]	12 Studien; n=859; 46,3 ± 8,6 Jahre; mit Übergewicht	8-208 Wochen (39 ± 56)	AT und Diät	212,5 ± 24,7	-12,8 *	133,4 ± 17,1	-6,8 *	48,8 ± 6,5	-0,4 n.s.	103,7 ± 55,0	-12,8 *
Pattyn [23]	9 Studien; n=272; 52 Jahre; mit MetS	8-52 Wochen (16)	AT	214,6	-20,5 *	129,2	-14,7 *	k.A.	+2,3 *	k.A.	-4,4 n.s.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterin und die Triglyzeride durch eine 15-wöchige ambulante Interventionsmaßnahme unmittelbar und zwei Jahre lang nachhaltig positiv zu beeinflussen.

Durch die multimodale Interventionsmaßnahme wurde das Gesamtcholesterin im Mittel um 11,8% (-28,2 mg/dl;  $p < 0,001$ ) gesenkt. Dieser Effekt konnte in der IG zwei Jahre nachhaltig ( $p < 0,001$ ) stabilisiert werden. Zur Ein-Jahres-Katamnese zeigte sich auf das Gesamtcholesterin eine Reduzierung im Mittel von 9,5% (-22,7 mg/dl;  $p < 0,001$ ) und zur Zwei-Jahres-Katamnese eine Reduzierung im Mittel von 8,0% (-19,1 mg/dl;  $p < 0,001$ ). In der KG wurden hingegen keine signifikanten Veränderungen festgestellt. Das mittlere Gesamtcholesterin war bei der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese in der IG mit  $216,2 \pm 43,8$  mg/dl und  $219,8 \pm 42,2$  mg/dl signifikant ( $p = 0,002$  und  $p = 0,029$ ) niedriger im Vergleich zur KG mit  $233,0 \pm 42,6$  mg/dl und  $231,3 \pm 42,1$  mg/dl.

Die Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten nahm im Beobachtungszeitraum in beiden Gruppen zu (IG T0=17,6%; T1=52,9%; T2=45,7%; T3=48,9% vs. KG T0=13,2%; T2=26,1%; T3=31,6%). Die Patienten der IG nahmen im Vergleich zu den Patienten der KG signifikant (T2  $p = 0,001$ ; T3  $p = 0,010$ ) mehr Lipidsenker ein. Es ist zu vermuten, dass die unmittelbare und nachhaltige Reduzierung der Gesamtcholesterinwerte auf die bessere medikamentöse Einstellung der Patienten mit Lipidsenker zurückzuführen ist, welche womöglich durch die Lebensstiländerung unterstützt wurde.

Nur wenige Untersuchungen haben die Effektivität umfassender ambulanter Interventionsmaßnahmen bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko auf die Lipidstoffwechselfparameter untersucht [35–37, 153]. Tabelle 39 (vgl. Kap. 4.2.1.1) zeigt eine Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse dieser Studien.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie auf das Gesamtcholesterin übertreffen die Ergebnisse von Hartcastle et al. [35], welche keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtcholesterin sechs Monate nach

Intervention feststellen konnten. Auch die Ergebnisse von Eriksson et al. [36, 153] zeigten keine Veränderung der Gesamtcholesterinwerte innerhalb der dreijährigen Beobachtungszeit. Vergleichbar mit der vorliegenden Studie wurde die IG im Vergleich zur KG in der Untersuchung von Eriksson et al. [36, 153] zu allen Untersuchungszeitpunkten signifikant häufiger mit lipidsenkender Medikation behandelt. Die Autoren erklären den fehlenden Effekt durch die bereits zielnahen Eingangswerte. Ob eine Verringerung im unmittelbaren Anschluss an die Interventionsmaßnahme beobachtet wurde, beschreiben Eriksson et al. [153] nicht, so dass ein Vergleich nicht möglich ist. In der Untersuchung von Goyer et al. [37] wurden hingegen vergleichbare Ergebnisse wie in der vorliegenden Studie festgestellt. Die durch die Intervention erreichte Senkung der Gesamtcholesterinwerte konnte über zwei Jahre stabilisiert werden (-27,1 mg/dl;  $p \leq 0,001$ ). Die fehlenden Angaben der Gesamtcholesterinwerte und des entsprechenden Signifikanzniveaus der KG1 und KG2 lassen keinen weiteren Vergleich zu. Die Autoren beschreiben eine gleichverteilende Medikation zwischen den Gruppen zu allen Zeitpunkten. Eine detaillierte Beschreibung der Einnahme der lipidsenkenden Medikation fehlt in der Literatur.

Das LDL-Cholesterin wurde in der vorliegenden Untersuchung durch die multimodale Interventionsmaßnahme im Mittel um 14,9% (-22,5 mg/dl;  $p < 0,001$ ) gesenkt. Der Effekt konnte in der IG zwei Jahre nachhaltig stabilisiert werden. Zur Ein-Jahres-Katamnese wurde eine mittlere Senkung des LDL-Cholesterins um 12,6% (-18,9 mg/dl;  $p < 0,001$ ) und zur Zwei-Jahres-Katamnese um 11,9% (-18,0 mg/dl;  $p < 0,001$ ) im Vergleich zur Eingangsuntersuchung festgestellt. In der KG konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden. Es ergaben sich signifikante ( $p = 0,027$ ) Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese war das mittlere LDL-Cholesterin in der IG mit  $131,3 \pm 31,3$  mg/dl und  $132,2 \pm 30,3$  mg/dl signifikant ( $p = 0,001$  und  $p = 0,005$ ) niedriger im Vergleich zur KG mit  $144,6 \pm 32,5$  mg/dl und  $143,2 \pm 32,2$  mg/dl. Dieser Unterschied wurde vermutlich durch die signifikanten Unterschiede der lipidsenkenden Medikation zwischen den Gruppen mit beeinflusst.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie auf das LDL-Cholesterin übertreffen die Ergebnisse von Hartcastle et al. [35] und Eriksson et al. [36, 153]. Während Hartcastle et al. [35] sechs Monate nach der Intervention keinen Einfluss auf das LDL-Cholesterin beobachteten, stellten Eriksson et al. [153] einen Anstieg ( $+13,9 \pm 32,1$  mg/dl;  $p < 0,01$ ) nach einem Jahr fest, der jedoch bei der Zwei- und Drei-Jahres-Katamnese nicht mehr vorhanden war [36].

Goyer et al. [37] kamen zu vergleichbaren Ergebnissen wie die der vorliegenden Studie. Auch hier konnte der LDL-Cholesterinspiegel zwei Jahre nach Abschluss der Intervention auf dem Niveau der Nachuntersuchung stabilisiert werden ( $-19,3$  mg/dl;  $p = 0,046$ ). In den drei genannten vergleichenden Studien waren die Ausgangswerte des LDL-Cholesterins deutlich niedriger als die in der vorliegenden Studie.

In der vorliegenden Untersuchung wurde durch die multimodale Interventionsmaßnahme überraschenderweise keine Veränderung der HDL-Cholesterinkonzentration beobachtet. Auch im zweijährigen Langzeitverlauf konnte in beiden Gruppen keine Veränderung festgestellt werden.

Eine mögliche Begründung des ausbleibenden Effektes der Intervention auf die HDL-Cholesterinkonzentration könnte das hohe Eingangsniveau sein. Einige Untersuchungen zeigten, dass der prozentuale Anstieg der HDL-Cholesterinwerte durch Trainingsinterventionen in Verbindung mit den anfänglichen Werten zu sehen ist [16, 19, 261, 262]. Frauen haben in der Regel höhere HDL-Cholesterinwerte als Männer [263, 264]. Ob das Geschlecht auch unterschiedlichen Einfluss auf den HDL-Cholesterinanstieg hat, wird in der Literatur kontrovers diskutiert [17, 19]. In den drei zu vergleichenden Studien [35–37, 153] (siehe Tabelle 39) wurden wie in der vorliegenden Untersuchung hohe Ausgangswerte festgestellt, die sich weder unmittelbar durch die Intervention noch im Langzeitverlauf veränderten.

Die Triglyzeride wurden in der vorliegenden Untersuchung durch die multimodale Interventionsmaßnahme im Mittel um 21,5% ( $-37,0$  mg/dl;  $p < 0,001$ ) gesenkt. Dies entspricht der deutlichsten prozentualen Reduzierung im Vergleich zu den anderen Lipidparametern. Die Triglyzeride konnten in der IG nachhaltig bis zur Ein-Jahres-Katamnese im Mittel um

12,2% (-21,1 mg/dl;  $p=0,002$ ) und Zwei-Jahres-Katamnese im Mittel um 11,9% (-20,7 mg/dl;  $p=0,009$ ) auf reduziertem Niveau stabilisiert werden. Vom Untersuchungszeitpunkt T2 zu T3 blieben die Werte unverändert. In der KG zeigten sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Veränderungen der Triglyzeride. Die Gruppen unterschieden sich bei der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese signifikant ( $p<0,001$ ) voneinander. Dabei waren die mittleren Triglyzeridwerte in der IG mit  $152,1 \pm 90,3$  mg/dl und  $152,5 \pm 77,7$  mg/dl signifikant (jeweils  $p<0,001$ ) niedriger als in der KG mit  $201,0 \pm 118,5$  mg/dl und  $194,2 \pm 102,8$  mg/dl. Keiner der Patienten wurde mit Fibraten, Nicotinsäure und/oder Omega-3-Fettsäuren, die insbesondere zur Senkung der Triglyzeride beitragen, behandelt.

In der Studie von Hardcastle et al. [35] wurden keine Veränderungen auf die Triglyzeridwerte festgestellt. Eriksson et al. [36, 153] konnten in der IG eine signifikante Senkung der Triglyzeride erreichen und diese bis zu einem Jahr stabilisieren (-24,5 mg/dl;  $p<0,05$ ). Nach zwei und drei Jahren waren hingegen keine Auswirkungen der Intervention mehr feststellbar. Goyer et al. [37] erreichten durch die Interventionsmaßnahme einen zwei Jahre andauernden Effekt auf die Triglyzeride, welcher vergleichbar zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist. In der IG zeigten sich signifikante Reduzierungen der Triglyzeride um 20% nach der Intervention ( $p=0,013$ ), 25,1% nach einem Jahr ( $p=0,007$ ) und wiederum 20% nach zwei Jahren ( $p=0,047$ ) im Vergleich zum eingangs erhobenen Wert. Die Eingangswerte sind in den drei genannten Studien als vergleichbar mit denen der vorliegenden Studie zu sehen.

Die vorliegende Arbeit belegt einen kurzfristigen und zwei Jahre lang anhaltenden positiven Effekt der multimodalen Interventionsmaßnahme auf das Gesamtcholesterin, das LDL-Cholesterin und die Triglyzeride. Bei der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese waren die genannten Lipidparameter der IG im Vergleich zur KG signifikant niedriger.

#### 4.2.3.2 Plasmaglucose und HbA1c

Die Messung der Plasmaglucose und der HbA1c-Konzentration liefert nützliche Informationen über die Stoffwechsellage und dient vor allem dazu, einen Diabetes mellitus zu identifizieren oder diesen zu behandeln [265]. Die Prävalenz des Diabetes mellitus ist in den vergangenen Jahren in Deutschland angestiegen [266, 267]. Nach Angaben der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) liegt derzeit ein ärztlich diagnostizierter Diabetes mellitus bei 7,0% der Männer und 7,4% der Frauen vor [268]. Der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beträgt dabei 80-90% [266]. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Lebensalter an. Es ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. Diese wird je nach Untersuchungsmethode auf weitere 2-7% geschätzt [267]. Bei Typ-2-Diabetikern ist die Inzidenz für eine Vielzahl kardiovaskulärer Erkrankungen und Ereignisse, unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, auf das Zweifache erhöht gegenüber Nichtdiabetikern [269]. Die häufigste und mit Abstand wichtigste Todesursache dieser Patienten sind mit einem Anteil von 80% kardiovaskuläre Erkrankungen [265].

Nach den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft [265] wird eine HbA1c-Konzentration zwischen 4-6% als Referenzwert eingestuft. Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist ein HbA1c-Zielkorridor von 6,5-7,5% anzustreben. Die ESC-Leitlinie empfiehlt ein Zielwert von < 7,0% bei Diabetes mellitus zur Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen [38]. Ein normaler Nüchtern-Plasmaglucosewert liegt bei < 110 mg/dl und bei Werten von  $\geq 126$  mg/dl liegt ein Diabetes mellitus vor [265, 270]. Für die Messung der Plasmaglucose mittels Blutentnahme aus dem venösen Plasma wird eine Nüchternphase von mindestens acht Stunden empfohlen [271].

Auf der Basis einer genetischen Disposition sind körperliche Inaktivität und abdominelle Adipositas die primären Risikofaktoren für eine verminderte Insulinsensitivität und eine verschlechterte Glukosehomöostase [265]. Der Effekt einer normnahen Glukosestoffwechseleinstellung durch eine antihyperglykämische Therapie auf die Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist gut belegt [272–



274]. Die bisherige Studienlage zum Effekt einer intensiven Glucosesenkung durch orale Antidiabetika und/oder Insulin zeigte in Einzelstudien hingegen keine Senkung des Risikos für makrovaskuläre Ereignisse [272–275]. Eine Ausnahme konnte in der Teilstudie der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) zur Behandlung adipöser Typ-2-Diabetiker mit Metformin beobachtet werden [276].

Die Metaanalyse von Ray et al. [277] zur intensiven (im Vergleich zur weniger intensiven) Plasmaglukosekontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 berichtet über eine 17%ige signifikante Reduktion der nichttödlichen Myokardinfarkte und über eine 15%ige signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse. Auf die Endpunkte Apoplex und Gesamtmortalität zeigte sich kein Effekt. Eine weitere Metaanalyse von Turnbull et al. [278] beschrieb vergleichbare Ergebnisse mit einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse um 9% und der nichttödlichen Myokardinfarkte um 15%, aber keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität. Vergleichbare Ergebnisse konnten auch in dem systematischen Review von Kelley et al. [279] gezeigt werden. Richter und Lerch [280] kritisieren den vorhandenen Wissensstand zur Rolle der intensiven im Vergleich zu einer weniger intensiven Plasmaglukosekontrolle bei Typ-2-Diabetikern als nicht zufriedenstellend. Die Autoren kritisieren eine teilweise unzureichende Methodik und eine mangelnde Berücksichtigung klinisch-praktischer Variabilität und deren Konsequenzen in den vorhandenen Publikationen. Anhand der derzeitigen Datenlage kann kein definitiver HbA1c-Schwellenwert für die Betreuung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ausgesprochen werden [265].

Ob die seit 2002 implementierten Disease Management Programme die Morbidität und Mortalität von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 senken, ist zudem wissenschaftlich widersprüchlich dargestellt [281].

Die Grundlage der Diabetestherapie ist eine zielgerichtete und konsequente Behandlung und Elimination aller beeinflussbaren Risikofaktoren vorrangig durch eine Ernährungsumstellung, vermehrte körperliche Aktivität und Reduktion des Körpergewichts [265, 270, 271, 282]. Im Anfangsstadium kann hierdurch die Manifestation oder Progression der Erkrankung verzögert

werden [265, 271]. Reicht eine intensive Lebensstiländerung nicht aus, ist eine medikamentöse Therapie durch orale Antidiabetika und/oder Insulin indiziert [265, 271]. Die aktuellen Leitlinien empfehlen Typ-2-Diabetikern ein moderates bis intensives Ausdauertraining für mindestens 150 Minuten pro Woche und zusätzliches Krafttraining dreimal pro Woche [271, 283]. Regelmäßiges körperliches Training reduziert die Insulinresistenz und verbessert die Plasmaglukosekontrolle, so dass eine Reduktion der HbA1c-Konzentration erzielt werden kann [284, 285]. Das Ausmaß der HbA1c-Reduktion ist dabei mit der Trainingsintensität assoziiert [286–291]. Dube et al. [290] beschreiben eine geradlinige Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und den Verbesserungen der Insulinempfindlichkeit.

Die in Tabelle 45 dargestellten Ergebnisse der Metaanalysen und Reviews zu Trainingseffekten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigen eine Reduzierung des HbA1c-Wertes von 0,5-0,8% [286, 289, 292, 293]. Die Autoren beschreiben, dass aerobes Ausdauertraining dem Krafttraining nicht überlegen ist [289, 293].

Tab. 45: Trainingseffekte bei Typ-2-Diabetikern auf den HbA1c-Wert - Ergebnisse von Metaanalysen und systematischen Reviews (AT= Ausdauertraining, KT= Kraftausdauertraining; T0= Eingangswert; k.A.= keine Angabe; Min.= Minuten; MW= Mittelwert; \*= signifikant mit  $p < 0,05$ ).

Autor	n	Alter (Jahre)	Interventionsdauer	T0 HbA1c (%)	Training	Änderung HbA1c (%)
Boulé [286]	12 Studien; n=300	55,0 ± 7,2	18 Wochen	k.A.	AT	-0,66 *
Umpierre [289]	47 Studien; n=8538	45-74	> 12 Wochen	k.A.	Alle Studien AT KT AT und KT	-0,67 * -0,73 * -0,57 * -0,51 *
Snowling & Hopkins [293]	27 Studien; n=1003	55 ± 7	5-104 Wochen	8,6 ± 1,3	AT KT AT und KT	-0,7 * -0,5 * -0,8 *
Thomas [292]	14 Studien; n=377	45-64	8-52 Wochen	k.A.	AT und/oder KT	-0,62 *

In der vorliegenden Arbeit lag die mittlere HbA1c-Konzentration zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung in beiden Gruppen im Normbereich (IG  $5,76 \pm 0,70\%$ ; KG  $5,63 \pm 0,56\%$ ) [265]. Gleiches zeigte sich bei der mittleren Plasmaglucose für die IG mit  $93,9 \pm 21,3$  mg/dl und für die KG mit  $88,4 \pm 17,9$  mg/dl [265, 271]. Bei zwei Patienten der IG und sechs Patienten der KG war ein Diabetes mellitus Typ 1 bekannt. Bei 15 Patienten der IG und sieben Patienten der KG wurde ein Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert.

Durch die multimodale Interventionsmaßnahme konnte der mittlere HbA1c-Wert um 2,4% (absolut 0,14%;  $p < 0,001$ ) gesenkt werden. Die mittlere Plasmaglucose veränderte sich nicht.

Der HbA1c-Wert konnte in der IG ein Jahr lang nachhaltig auf dem Niveau der Nachuntersuchung (-1,2%; absolut -0,07%;  $p < 0,001$ ) stabilisiert werden. Nach zwei Jahren war kein Interventionseffekt mehr festzustellen, da die HbA1c-Konzentration vom Untersuchungszeitpunkt T2 zu T3 signifikant im Mittel um 2,8% (absolut +0,16%;  $p < 0,001$ ) anstieg. Zur Zwei-Jahres-Katamnese zeigte sich im Vergleich zu T0 ein signifikanter Anstieg im Mittel um 1,6% (absolut +0,09%;  $p = 0,022$ ). Bei der KG war ein signifikanter Anstieg bereits bei der Ein-Jahres-Katamnese (T0 vs. T2 +1,6%; absolut +0,09%;  $p = 0,002$ ) und ein weiterer Anstieg zur Zwei-Jahres-Katamnese (T2 vs. T3 +1,7%; absolut +0,1%;  $p = 0,001$ ) zu beobachten. Im Vergleich vom Untersuchungszeitpunkt T0 zu T3 ist der mittlere HbA1c-Wert signifikant um 3,4% (absolut +0,19%;  $p < 0,001$ ) angestiegen. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich nicht.

Im Langzeitverlauf der Plasmaglucose konnte ebenfalls eine negative Entwicklung in beiden Gruppen festgestellt werden. Bei der Ein-Jahres-Katamnese konnten keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden. Die mittlere Plasmaglucose stieg dann zur Zwei-Jahres-Katamnese (T0 vs. T3) um 4,5% (+4,3 mg/dl) in der IG und um 5,2% (+4,6 mg/dl) in der KG signifikant ( $p = 0,012$ ) an. Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede.

Da im Beobachtungszeitraum so gut wie keine Veränderungen der medikamentösen Diabetesbehandlung vorgenommen wurden, kann diese als beeinflussender Faktor ausgeschlossen werden.

In der Studie von Eriksson et al. [36, 153] konnte der HbA1c-Wert von  $6,44 \pm 1,41\%$  in der IG nach einem Jahr um  $0,54 \pm 0,74\%$  ( $p < 0,01$ ) verringert werden. In der KG wurde bei einem anfänglichen Wert von  $6,74 \pm 2,07\%$  eine vergleichbare, jedoch nicht signifikante Senkung um  $0,57 \pm 1,03\%$  festgestellt. Die Plasmaglucose betrug in der IG eingangs  $95,86 \pm 11,53$  mg/dl und in der KG  $93,69 \pm 8,83$  mg/dl. Im ersten Beobachtungsjahr wurde in der IG ein nicht signifikanter Anstieg um  $1,44 \pm 8,83$  mg/dl und in der KG ein signifikanter ( $p < 0,05$ ) Anstieg um  $3,06 \pm 7,21$  mg/dl festgestellt. Zwei bzw. drei Jahre nach Abschluss der Intervention blieben die glykämischen Parameter in beiden Gruppen unverändert. Die Autoren vermuten eine Assoziation zwischen Gewichtsabnahme und Veränderung der HbA1c-Konzentration sowie der Plasmaglucose. Da es in ihrer Studie nur vom Zeitpunkt T0 zu T2 zu einer geringen Gewichtsabnahme von 1,5 kg kam, erklären sie dadurch die fehlende Wirkung auf den HbA1c-Wert und die Plasmaglucose. In der vorliegenden Studie kam es nach der Interventionsmaßnahme zu einer Gewichtsreduktion von 2,6 kg, was u.a. die Reduzierung des HbA1c-Wertes um 0,14% als kurzfristigen Effekt erklären könnte. Eine Gewichtsreduktion konnte zwar auch bei der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese beobachtet werden, jedoch in einem geringeren Ausmaß (1,9 kg bzw. 1,7 kg), so dass sich dies mitunter auf die fehlende Reduzierung der HbA1c-Konzentration und der Plasmaglucosekonzentration ausgewirkt hat.

Goyer et al. [37] stellten als Interventionseffekt sowohl eine Senkung des HbA1c-Wertes als auch der Plasmaglucosekonzentration fest, die bis zu einem Jahr stabilisiert wurden. Nach der Intervention konnte der HbA1c-Wert in der IG von  $6,1 \pm 1,2\%$  auf  $5,7 \pm 0,6\%$  signifikant ( $p \leq 0,002$ ) gesenkt werden. Dieser Effekt konnte bis zu einem Jahr signifikant stabilisiert werden ( $5,7 \pm 0,8\%$ ;  $p = 0,03$ ). Die Plasmaglucose konnte nach der Intervention in der IG von  $117,1 \pm 37,8$  mg/dl auf  $102,7 \pm 19,8$  mg/dl ( $p \leq 0,008$ ) gesenkt werden und ein Jahr lang bei  $106,3 \pm 25,2$  mg/dl ( $p = 0,007$ ) stabilisiert werden. In der KG wurden während der gesamten Studiendauer weder bei der HbA1c-Konzentration noch bei der Plasmaglucosekonzentration Veränderungen festgestellt. In der Untersuchung von Goyer et al. [37] wurden vergleichbare Effekte bei der Gewichtsreduktion erzielt. So konnte nach der Intervention eine Senkung von 2,6 kg erreicht werden, welche nach einem Jahr mit -2,3 kg

und nach zwei Jahren mit -1,7 kg etwas geringer ausfielen. Allerdings hat nicht nur eine Gewichtsabnahme Einfluss auf die glykämischen Parameter HbA1c und Plasmaglucose. Vermehrte körperliche Aktivität und Ernährungsumstellung sind weitere Einflussfaktoren. So konnte in vielen Studien eine Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellage trotz fehlender Gewichtsreduktion beobachtet werden [286].

Festzuhalten bleibt, dass der von Goyer et al. [37] und Eriksson et al. [36, 153] beschriebene Effekt auf den HbA1c-Wert und die Plasmaglucose mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie größtenteils übereinstimmt. Zudem muss erwähnt werden, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Nichtdiabetikern höhere glykämische Werte vorlagen. Es kann vermutet werden, dass bei den Diabetikern höhere und länger andauernde Reduzierungen der HbA1c-Konzentration und der Plasmaglucose erreicht wurden. Aufgrund der geringen Anzahl an Diabetikern erschien eine separate Auswertung nicht sinnvoll. Bei Patienten mit Werten im Normbereich war eine Reduzierung der HbA1c-Konzentration und der Plasmaglucose nicht vorrangiges Ziel der vorliegenden Arbeit.

#### **4.2.3.3 Hochsensitives CRP**

Die Serumkonzentration von hochsensitivem CRP (hsCRP) stellt ein verlässliches Maß zur Beurteilung von Entzündungsreaktionen dar und zählt zu den sogenannten Akutephaseproteinen [294]. Grundsätzlich bestätigen zahlreiche Studien eine positive Assoziation zwischen erhöhten hsCRP-Konzentrationen und der KHK-Inzidenz [295–297]. Zudem ist eine erhöhte Konzentration des hsCRP mit einem ansteigenden Risiko für das Entwickeln von Diabetes mellitus [298], Übergewicht [299] und arterieller Hypertonie [300] verbunden.

Zur Beurteilung des Risikos für eine KHK oder ein koronares Ereignis wird eine Dreiteilung der Basalwerte vorgenommen: bei < 0,1 mg/dl liegt ein normales, bei 0,1-0,3 mg/dl ein mäßig erhöhtes und bei > 0,3 mg/dl ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko vor. Die obere Grenze für Risikoaussagen

beträgt 1 mg/dl. In der Diagnostik von akuten entzündlichen Erkrankungen liegen die CRP-Werte deutlich darüber [301, 302].

Das hsCRP stellt den am intensivsten untersuchten entzündlichen Biomarker dar, der bezüglich seiner Risikofunktion prospektiv in randomisierten klinischen Studien evaluiert wurde. Der Stellenwert des hsCRP als Prädiktor koronarer Ereignisse wurde dabei lange überschätzt. Ridker et al. [303] beschreiben, dass das Risiko für arteriosklerotische Erkrankungen bei erhöhten hsCRP-Konzentrationen im Vergleich zu niedrigen hsCRP-Werten um das 2,9-fache ansteigt. In der Metaanalyse von Danesh et al. [295] wurde hingegen für Patienten mit hohem hsCRP-Wert ein geringeres relatives Risiko von nur noch 1,58-fach so hoch berechnet, was die Autoren als mäßigen prädiktiven Wert deuteten. Aktuelle Ergebnisse zeigen, dass kein kausaler Zusammenhang zwischen erhöhten hsCRP-Konzentrationen und einer Pathogenese der Koronarsklerose besteht [305]. Die Autoren gehen davon aus, dass das hsCRP alleine wahrscheinlich nicht einmal ein mäßig relevanter Risikofaktor für die KHK ist, da genetisch erhöhte CRP-Werte nicht mit einer KHK assoziiert waren. Chronische Entzündungsprozesse fördern zwar eine KHK, aber offensichtlich ist das hsCRP nicht als verantwortlicher Mediator zu sehen [305]. Ergebnisse einer sehr umfangreichen Metaanalyse bestätigen zudem, dass ein erhöhter hsCRP-Wert kein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt [296].

Eine zusätzliche hsCRP-Bestimmung erscheint bei Patienten mit mittlerem Risiko als gerechtfertigt und wurde von den aktuellen Leitlinien mit einer Evidenz-Klasse IIa/b belegt [38, 63]. Da Hochrisikopatienten aufgrund ihrer Gesamtrisiko-Klassifizierung schon eine maximale Behandlung bekommen, ist der zusätzliche Informationsgewinn durch den hsCRP-Test als klinisch nicht relevant anzusehen [304].

Eine positive Beeinflussung der kardiovaskulären Risikofaktoren durch Gewichtsabnahme [306], körperliche Bewegung [307], Einstellen des Nikotinkonsums [308], Reduzierung des Blutdrucks [309] und medikamentöse Behandlung mit Statinen [310] sind mit geringeren CRP-

Konzentrationen assoziiert. Bei asymptomatischen Hochrisikopatienten mit erhöhten hsCRP-Konzentrationen ( $> 0,2$  mg/dl) konnte durch die Gabe von Statinen (20 mg Rosuvastatin) der hsCRP-Spiegel um 37% und der LDL-Cholesterinspiegel um 50% gesenkt werden. Das kardiovaskuläre Risiko wurde dabei unabhängig vom anfänglichen hsCRP-Spiegel vermindert. Das relative Risiko für einen kombinierten kardiovaskulären Endpunkt reduzierte sich um 44% und die Gesamtsterblichkeit um 20% [303].

Ob eine Senkung der hsCRP-Konzentration präventiv wirksam und nützlich ist, so dass daraus eine Verminderung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität resultiert, konnte bisher noch nicht ausreichend geklärt werden. Diese Frage kann nur durch große klinische Untersuchungen beantwortet werden. Die Bedeutung der hsCRP-Konzentration als Risikoindikator bleibt somit umstritten [296]. Zu beachten ist die Gefahr falsch-positiver oder falsch-negativer Werte, da das hsCRP unspezifisch ist und einer hohen Schwankungsbreite unterliegt. Die interindividuelle Variation der hsCRP-Konzentration ist zu etwa 30-40% genetisch determiniert [311]. Der Nutzen von Verlaufskontrollen in der primären Prävention ist nicht erwiesen. Eine Empfehlung ist nicht ausgesprochen, da keine weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen daraus resultieren [187, 312]. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse in der vorliegenden Studie bedacht werden.

Nach den beschriebenen Referenzbereichen entsprechen die eingangs erhobenen mittleren hsCRP-Konzentrationen der IG mit  $0,24 \pm 0,35$  mg/dl und der KG mit  $0,21 \pm 0,26$  mg/dl einem mäßig erhöhten Risiko [301, 302]. Durch die multimodale Interventionsmaßnahme veränderte sich der hsCRP-Wert nicht signifikant. Auch während der zweijährigen Nachbeobachtungszeit wurden in keiner der beiden Gruppen signifikante Veränderungen der hsCRP-Werte festgestellt. Signifikante Unterschiede bestanden zwischen den Gruppen nicht.

Vergleichbare Ergebnisse wurden in einer Studie von Huffman et al. [313] beobachtet, die 193 Patienten (40-70 Jahre) mit Übergewicht und Dyslipidämie einschlossen. Durch ein sechsmonatiges Ausdauertraining,

eingeteilt in drei verschiedene Intensitätsbereiche, konnte bei einem anfänglichen hsCRP-Wert von  $0,26 \pm 0,22$  mg/dl keine signifikante Veränderung in den Untersuchungsgruppen nachgewiesen werden. Rauramaa et al. [196] führten eine Langzeitstudie über sechs Jahre mit 140 Patienten (57,1 Jahre) durch, welche ein dreimonatiges Ausdauertraining dreimal in der Woche für 30-45 Minuten erhielten und anschließend selbständig trainieren sollten. Die eingangs gemessene hsCRP-Konzentration betrug 0,2 mg/dl. Eine signifikante Senkung des hsCRP zeigte sich weder nach der Intervention noch im Zeitverlauf. Die Autoren erklären ihre Studie als unterpower, um eine Veränderung der hsCRP-Konzentrationen zu entdecken. Weiterhin beschreiben sie, dass bei einem möglichen anti-inflammatorischen Effekt durch körperliches Training die Zeitdauer keine Rolle zu spielen scheint.

Die Metaanalyse von Kelley und Kelley [314] ergab mit fünf eingeschlossenen Studien und 353 Patienten ebenfalls keine signifikante Senkung der hsCRP-Konzentration durch regelmäßiges Ausdauertraining - trotz signifikanter Verbesserungen der körperlichen Fitness und der Körperzusammensetzung.

Levinger et al. [315] stellten bei 55 Patienten ( $50,8 \pm 6,5$  Jahre), die ein bis zwei metabolische Risikofaktoren aufwiesen, keine signifikante Veränderung des hsCRP durch ein zehnwöchiges Krafttraining (3x/Woche) fest. Der eingangs gemessene hsCRP-Wert betrug  $0,12 \pm 0,10$  mg/dl. In der Studie von Church et al. [158] führte hingegen ein viermonatiges körperliches Training bei 162 übergewichtigen Patienten ( $\text{BMI } 31,8 \pm 4,0$  kg/m<sup>2</sup>;  $49,7 \pm 10,9$  Jahre) im Zusammenhang mit einer Gewichtsreduktion zu einer signifikanten ( $p < 0,01$ ) Senkung der hsCRP-Konzentration um 0,34 mg/dl. Bei der Einteilung der Gewichtsabnahme in Tertile zeigte sich bei einer Reduzierung des Körpergewichts von  $\geq 1,3$  kg eine signifikante ( $p < 0,05$ ) Verringerung der hsCRP-Konzentration. Bei einer geringen Gewichtsreduktion von 0,3-1,3 kg konnte keine signifikante Veränderung der hsCRP-Werte beobachtet werden. Die zu Beginn der Studie erhobenen hsCRP-Konzentrationen waren in der KG mit  $0,49 \pm 0,30$  und in der IG mit  $0,49 \pm 0,37$  mg/dl angegeben und damit deutlich über den Werten der vorliegenden Kohorte.



Bei übergewichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ( $61,6 \pm 4,9$  Jahre) konnten Kadoglou et al. [316] eine signifikante Reduktion der hsCRP-Konzentration (von  $0,48 \pm 0,16$  auf  $0,29 \pm 0,2$  mg/dl;  $p=0,04$ ) nach einem sechsmonatigen Ausdauertraining (4x/Woche à 45-60 Minuten) ohne Gewichtsreduktion beobachten. Die eingangs erhobenen Werte waren dabei deutlich höher als die in der vorliegenden Studie.

Im systematischen Review von Selvin et al. [317] konnte bei 27 Studien eine durch Lebensstil-Interventionen erzielte Gewichtsreduktion von 6,3 kg mit einer hsCRP-Senkung von 0,09 mg/dl in Verbindung gebracht werden. Die Autoren gaben für jedes verlorene Kilogramm eine Senkung des hsCRP um 0,013 mg/dl an. Eine geschlechtsspezifische Veränderung konnte nicht festgestellt werden. Anhand der aufgeführten Studien scheint eine Gewichtsreduktion den größten anti-inflammatorischen Effekt zu haben. Zu diesem Schluss kommen auch Michigan et al. [318], die in ihrem Review den Zusammenhang zwischen hsCRP und Lebensstiländerungen von 25 Studien ausgewertet haben. In der vorliegenden Studie konnte zwar eine signifikante Gewichtsreduktion (vgl. Kap. 4.2.1) nachgewiesen werden, trotzdem ergab sich keine Veränderung der hsCRP-Werte.

Zusammenfassend kann durch die aufgeführten Studien und der vorliegenden Studie nicht eindeutig belegt werden, dass lebensstilverändernde Maßnahmen die hsCRP-Konzentration kurz- oder langfristig verringert. Inwieweit dies überhaupt eine Bedeutung für die kardiovaskuläre Primärprävention hat, bedarf abschließender Klärung durch weitere Studien.

#### **4.2.3.4 Harnsäure**

Der Harnsäurewert wurde in der vorliegenden Arbeit als ergänzender Laborparameter gemessen. Erhöhte Harnsäurekonzentrationen können auf kardiovaskuläre Erkrankungen hinweisen [319] und treten häufig in Verbindung mit arterieller Hypertonie [320], Übergewicht [321] und Diabetes mellitus [322] auf. Die Bestimmung der Harnsäurekonzentration ist kostengünstig, gut validiert und ein weit verbreiteter Biomarker, welcher die

frühzeitige Diagnose und Risikostratifizierung von Patienten mit Verdacht auf Herzinfarkt verbessert [323]. Bei einem Anstieg des Harnsäurespiegels von  $\geq 6,5$  mg/dl liegt definitionsgemäß eine Hyperurikämie vor [324].

Eine Korrelation zwischen erhöhter Serumharnsäure und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität konnte durch zwei Metaanalysen nachgewiesen werden [325, 326]. Kim et al. [327] berichten bei Patienten mit abnormalen Harnsäurekonzentrationen über ein 47% erhöhtes Risiko einen Apoplex zu erleiden und ein 26% erhöhtes Risiko für einen Tod durch einen Apoplex. Ob die Serumharnsäure einen wichtigen, unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt, wird in der Literatur widersprüchlich diskutiert [319, 328–330]. In den aktuellen ESC-Leitlinien zur Primärprävention ist die Harnsäurekonzentration unter den kardiovaskulären Risikofaktoren nicht zu finden [38]. Grund dafür scheint der fehlende Beweis zu sein, dass eine Reduktion der Serumharnsäure mit einem reduzierten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist [331].

In der vorliegenden Studie lag die Harnsäurekonzentration zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung in der IG mit  $5,75 \pm 1,21$  mg/dl und in der KG mit  $5,71 \pm 1,13$  mg/dl im definierten Normbereich [324]. Dieser Wert veränderte sich innerhalb der zweijährigen Beobachtungszeit in beiden Gruppen nicht signifikant. Zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Einnahme der harnsäuresenkenden Medikamente unterschied sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikant zwischen den Gruppen.

#### **4.2.3.5 Kreatinin**

Das Serumkreatinin ist ein empfindlicher Parameter für die Filtrationsleistung der Niere und diente in der vorliegenden Studie als routinemäßige Kontrollmessung. Die Normwerte der Kreatininkonzentration liegen bei Männern  $< 1,10$  mg/dl und bei Frauen  $< 0,90$  mg/dl [324]. Ein erhöhter Wert kann auf Nierenerkrankungen und -schäden, Entzündungen der Haut und Muskulatur hindeuten.

Die Wahrscheinlichkeit an einer KHK zu erkranken ist bei Nierenerkrankten um das drei- bis fünffache erhöht im Vergleich zu Nierengesunden [332,

333]. Die Ergebnisse der populationsbasierten Kohortenstudie von Tonelli et al. [334] zeigen, dass eine chronische Niereninsuffizienz ähnlich wie Diabetes mellitus als Risikoäquivalent für eine KHK angesehen werden kann. Die häufigste Ursache einer Niereninsuffizienz ist der Diabetes mellitus [335]. Bei 40-50% aller Patienten mit Diabetes mellitus entwickelt sich im Krankheitsverlauf eine Nierenerkrankung, welche eine der häufigsten und gefährlichsten Komplikationen darstellt [336]. Zusätzlich spielt die arterielle Hypertonie bei der Entwicklung und Progression der chronischen Niereninsuffizienz eine entscheidende Rolle. Umgekehrt ziehen Nierenerkrankungen häufig Bluthochdruck nach sich. Rund 80% der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz weisen auch eine arterielle Hypertonie auf [337].

Der Kreatininwert lag in der vorliegenden Studie eingangs sowohl in der IG mit  $1,06 \pm 0,14$  mg/dl als auch in der KG mit  $1,07 \pm 0,16$  mg/dl im Normbereich [324]. Dieser Wert veränderte sich im zweijährigen Beobachtungszeitraum in beiden Gruppen nicht signifikant. Signifikante Unterschiede ergaben sich zwischen den Gruppen nicht.

#### **4.2.4 Einfluss der Intervention auf die Rauchgewohnheiten**

Die vollständige Entwöhnung des Rauchens stellt eine der wichtigsten Maßnahmen in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen dar und wird eindringlich von den Fachgesellschaften empfohlen [38, 338]. Der kausale Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und kardiovaskulären Erkrankungen konnte in zahlreichen Studien und Metaanalysen unzweifelhaft nachgewiesen werden [10, 339–342]. Der Nikotinabusus wird in der INTERHEART-Studie [10] als den am zweitstärksten mit Herzinfarkten assoziierten Faktor dargestellt. Raupach und Gohlke [343] beschreiben das Rauchen als wichtigste Ursache für vermeidbare Todesfälle, wobei die Hälfte dieser Todesfälle Folgen von kardiovaskulären Erkrankungen sind.

Es besteht eine ausgeprägte Dosis-Wirkungs-Beziehung der gerauchten Zigaretten. Je nach Anzahl zeigt sich eine zwei- bis vierfache Erhöhung des kardiovaskulären Risikos [344]. Bereits ein Jahr nach Aufgabe des Rauchens

kann eine 50%ige Reduzierung aller tödlichen kardiovaskulären Ereignisse erzielt werden. Nach 15 Jahren der Abstinenz ist das kardiovaskuläre Risiko ehemaliger Raucher an die der lebenslangen Nichtraucher angeglichen [345].

Im Jahr 2009 rauchten nach Angabe des Statistischen Bundesamtes [346] 25,7% der deutschen Gesamtbevölkerung aktiv. Im Vergleich zur vorliegenden Studie fällt der Anteil der Raucher sowohl in der IG (11,3%) als auch in der KG (17,4%) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung geringer aus. Durch die Interventionsmaßnahme konnte der Nikotinkonsum weiter eingestellt werden. Lediglich zwei Patienten rauchten nach der Intervention noch (1,4%). Diese Veränderung war nicht signifikant ( $p=0,084$ ), vermutlich aufgrund der eingangs geringen Anzahl an aktiven Rauchern. Im Langzeitverlauf wurde ersichtlich, dass das Einstellen des Nikotinkonsums in der IG beibehalten werden konnte. Bei der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese war nur noch ein Patient aktiver Raucher (0,7%). Auch bei den Patienten der KG zeigt sich eine fast vollständige Aufgabe des Nikotinkonsums. Bei der Ein-Jahres-Katamnese waren nur noch zwei Patienten (0,7%) aktive Raucher, bei der Zwei-Jahres-Katamnese rauchte keiner mehr. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gab es nicht.

Das von den Fachgesellschaften [38, 338] geforderte Ziel der vollständigen Aufgabe des Nikotinkonsums konnte somit in beiden Gruppen weitgehend erreicht und über den zweijährigen Beobachtungszeitraum stabilisiert werden.

#### **4.2.5 Einfluss der Intervention auf den ESC-Score**

Die Validität zur Abschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos des ESC-Scores als Prognosemodell ist evaluiert [45]. Inwieweit diese auch für die Benutzung des ESC-Scores im Langzeitverlauf für Studien gegeben ist, kann durch die aktuelle Datenlage nicht beantwortet werden. Einen kritischen Punkt stellt das Lebensalter da, welches zu den wichtigsten Risikoprädiktoren zählt. Mit zunehmendem Alter ist ein steigendes Risiko für die Entstehung einer Arteriosklerose verbunden [347]. Die Bedeutung des

Alters als Risikofaktor muss bei der Berechnung des ESC-Scores im Langzeitverlauf bedacht werden, da im höheren Lebensalter ein jeweils höheres Risiko für die Patienten berechnet wird. Dass die Komponente des Lebensalters für die Risikoberechnung mit entscheidend ist, zeigte sich auch in der Hochrisikogruppe der vorliegenden Studie. Diese setzte sich aus Patienten im höheren Alter und zur Hälfte im Rentenalter zusammen. Die Patienten der IG waren  $62,7 \pm 6,9$  Jahre und die Patienten der KG  $60,9 \pm 6,8$  Jahre alt. Dabei waren 57,7% der Patienten der IG und 45,8% der Patienten der KG voll berentet.

Die Risikoberechnung der kardiovaskulären Mortalität für die nächsten zehn Jahre mithilfe des ESC-Scores ist bei älteren und jüngeren Personen teilweise als problematisch zu sehen. Personen im höheren Alter müssen bei vergleichbaren Risikofaktoren-Konstellationen behandelt werden, wohingegen jüngere Personen nicht als behandlungsbedürftig erscheinen. Besonders bei Männern im höheren Alter kann das fatale kardiovaskuläre Risiko mit  $> 5\%$  berechnet werden, trotz geringer Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren [127]. Andererseits wird bei einer jungen Person mit stark erhöhten kardiovaskulären Risikofaktoren ein niedriges absolutes Risiko berechnet. Das eigentlich hohe relative Risiko wird verschleiert und somit auch eine notwendige intensive Lebensstilmodifikation. Weibliche Personen werden erst mit höherem Alter in eine zunehmende kardiovaskuläre Gefährdungssituation berechnet [38, 127]. In den aktuellen ESC-Leitlinien [38] findet sich neben einer absoluten auch eine relative Risikotabelle. Dadurch soll jungen Personen aufgezeigt werden, dass ihr Risiko im Vergleich zu anderen ihrer Altersgruppe stark erhöht sein kann. Durch Lebensstiländerungen kann das relative Risiko beträchtlich gesenkt und gleichzeitig auch der altersbedingte Anstieg des absoluten Risikos reduziert werden. Dabei handelt es sich um die vom ESC-Score für Deutschland abgelösten SCORE-Tabellen, welche jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht verwendet wurden.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die prozentuale kardiovaskuläre Gesamtgefährdung in den nächsten zehn Jahren anhand der Berechnung des ESC-Scores durch eine multimodale Interventionsmaßnahme kurz- und langfristig zu verringern.

Der mittlere ESC-Score konnte durch die multimodale Interventionsmaßnahme um 27,7% (absolut 2,6%;  $p < 0,001$ ) reduziert werden. Die Reduzierung des ESC-Scores konnte in der IG bis zur Ein-Jahres-Katamnese im Mittel um 19,8% (absolut 1,9%;  $p < 0,001$ ) stabilisiert werden. Zur Zwei-Jahres-Katamnese (T2 vs. T3) stieg der ESC-Score jedoch im Mittel um 16,9% (absolut 1,3%;  $p < 0,001$ ) an, so dass kein signifikanter Unterschied mehr zum Eingangswert bestand (T0 vs. T3). In der KG konnte zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Reduzierung des ESC-Scores verzeichnet werden. Zur Zwei-Jahres-Katamnese (T2 vs. T3) stieg der mittlere ESC-Score in der KG, vergleichbar zur IG, um 13,5% (absolut 1%;  $p = 0,001$ ) an. Zwischen den Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Eine Einordnung in eine Risikogruppe mit einer geringeren Gefährdung des kardiovaskulären Gesamtrisikos ( $< 5\%$ ) konnte in beiden Gruppen nicht erzielt werden.

Die positiven Ergebnisse der Intervention auf die prozentuale kardiovaskuläre Gesamtgefährdung gemessen mithilfe des ESC-Scores, welche bis zur Ein-Jahres-Katamnese anhielten, sollten dennoch hervorgehoben werden, da diese trotz des signifikant höheren Alters der IG im Vergleich zur KG erzielt werden konnten.

Die ein Jahr lang anhaltende Reduzierung des ESC-Scores der IG basiert auf der signifikanten Reduzierung des Gesamtcholesterins, der signifikanten Reduzierung des systolischen Ruheblutdrucks und der Aufgabe des Rauchens, welche die drei entscheidenden Parameter zur Berechnung des ESC-Scores darstellen. Die positiven Auswirkungen der Interventionsmaßnahme konnten dem negativen Einfluss des zunehmenden Alters auf die kardiovaskuläre Risikoabschätzung erfolgreich entgegenwirken. Zur Zwei-Jahres-Katamnese bestand keine signifikante Reduzierung des ESC-Scores mehr. Wahrscheinlich ist dies auf den fehlenden nachhaltigen Effekt des systolischen Ruheblutdrucks zu diesem Zeitpunkt zurückzuführen (vgl. Kap. 4.2.2.1).

Derzeit liegen keine Ergebnisse von anderen Studien vor, die den ESC-Score für die Beurteilung der Effektivität einer Interventionsmaßnahme im Langzeitverlauf bei Hochrisikopatienten heranziehen.

Goyer et al. [37] verwendeten in ihrer Studie den Framingham-Score. Die Autoren konnten einen zwei Jahre lang anhaltenden signifikanten Effekt auf den Framingham-Score durch die Interventionsmaßnahme feststellen. Das Zehn-Jahres-Risiko für einen Myokardinfarkt reduzierte sich von  $16,0 \pm 9,4\%$  auf  $13,3 \pm 8,8\%$  nach zwölf Wochen und betrug zur Zwei-Jahres-Katamnese  $14,6 \pm 9,4\%$ . Die Autoren beschreiben, dass der Effekt, vergleichbar mit der vorliegenden Studie, hauptsächlich durch die Reduzierung des Gesamtcholesterins und des systolischen Ruheblutdrucks begründet ist. Da in der Studie von Goyer et al. [37] der systolische Ruheblutdruck sowie das Gesamtcholesterin zwei Jahre lang signifikant reduziert werden konnte, begründet dies die langfristige Senkung des Framingham-Scores im Vergleich zur vorliegenden Studie mit der Berechnung des ESC-Scores. Des Weiteren ist der längere Effekt darauf zurückzuführen, dass der Framingham-Score die Cholesterinwerte stärker berücksichtigt, wohingegen der ESC-Score die blutdruckabhängigen Endpunkte stärker abbildet [132].

In der hier vorliegenden Untersuchung konnte erstmalig nachgewiesen werden, dass bei Hochrisikopatienten durch eine spezielle Interventionsmaßnahme ein positiver Effekt, kurzfristig als auch ein Jahr nachhaltig, auf den ESC-Score erzielt werden kann. Nach zwei Jahren war der Effekt der Interventionsmaßnahme auf den ESC-Score nicht mehr zu beobachten.

### 4.3 Fazit

Folgende Hypothesen galt es in dieser Studie zu überprüfen:

#### Hypothese I

- Ia: Durch die 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme können die Lipidparameter Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterin und Triglyzeride bei Hochrisikopatienten signifikant beeinflusst werden.
- Ib: Durch die 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme kann bei Hochrisikopatienten im Vergleich zum einmaligen ärztlichen Aufklärungsgespräch ein nachhaltiger Effekt auf die Lipidparameter Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterin und Triglyzeride erzielt werden, gemessen an den Ergebnissen der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese.

#### Hypothese II

- Ila: Durch die 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme können der BMI, das Körpergewicht und der Bauchumfang bei Hochrisikopatienten signifikant reduziert werden.
- Ilb: Durch die 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme kann bei Hochrisikopatienten im Vergleich zum einmaligen ärztlichen Aufklärungsgespräch eine nachhaltige Reduzierung auf den BMI, das Körpergewicht und den Bauchumfang erreicht werden, gemessen an den Ergebnissen der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese.

#### Hypothese III

- IIIa: Durch die 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme können der systolische und der diastolische Ruheblutdruck bei Hochrisikopatienten signifikant reduziert werden.
- IIIb: Durch die 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme kann bei Hochrisikopatienten im Vergleich zum einmaligen ärztlichen Aufklärungsgespräch ein nachhaltiger Effekt auf den systolischen und diastolischen Ruheblutdruck erzielt werden, gemessen an den Ergebnissen der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese.



Hypothese IV

IVa: Durch die 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme können die Rauchgewohnheiten bei Hochrisikopatienten signifikant beeinflusst werden.

IVb: Durch die 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme kann bei Hochrisikopatienten im Vergleich zum einmaligen ärztlichen Aufklärungsgespräch ein nachhaltiger Effekt auf die Rauchgewohnheiten erzielt werden, gemessen an den Ergebnissen der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese.

Hypothese V

Va: Durch die 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme kann bei Hochrisikopatienten ein signifikanter Effekt auf den ESC-Score erzielt werden.

Vb: Durch die 15-wöchige ambulante, multimodale Interventionsmaßnahme kann bei Hochrisikopatienten im Vergleich zum einmaligen ärztlichen Aufklärungsgespräch ein nachhaltiger Effekt auf den ESC-Score erzielt werden, gemessen an den Ergebnissen der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese.

### Zu Hypothese I

- Ia: Durch die multimodale Interventionsmaßnahme konnten das Gesamtcholesterin, das LDL-Cholesterin und die Triglyzeride signifikant gesenkt werden. Eine signifikante Veränderung des HDL-Cholesterins blieb aus. Lipidsenkende Medikamente haben höchstwahrscheinlich die Reduzierung des Gesamt- und LDL-Cholesterins mit beeinflusst.
- Ib: Der Effekt der multimodalen Interventionsmaßnahme auf das Gesamtcholesterin, das LDL-Cholesterin und die Triglyzeride konnte in der IG im Vergleich zur KG bis zur Zwei-Jahres-Katamnese signifikant stabilisiert werden. Das HDL-Cholesterin zeigte in beiden Gruppen weder zur Ein- noch zur Zwei-Jahres-Katamnese eine signifikante Veränderung. Der nachhaltige Langzeiteffekt auf das Gesamt- und LDL-Cholesterin wurde vermutlich durch lipidsenkende Medikamente mit beeinflusst.

### Zu Hypothese II

- Ila: Durch die multimodale Interventionsmaßnahme konnten der BMI, das Körpergewicht und der Bauchumfang signifikant gesenkt werden.
- Ilb: Ein signifikant nachhaltiger Effekt der multimodalen Interventionsmaßnahme ergab sich in der IG im Vergleich zur KG auf das Körpergewicht und den BMI bis zur Zwei-Jahres-Katamnese. Der Effekt auf den Bauchumfang konnte in der IG im Vergleich zur KG nur bis zur Ein-Jahres-Katamnese signifikant stabilisiert werden. Nach zwei Jahren war der Effekt auf den Bauchumfang nicht mehr nachweisbar.

### Zu Hypothese III

- IIIa: Der systolische und diastolische Ruheblutdruck konnte durch die multimodale Interventionsmaßnahme signifikant reduziert werden.
- IIIb: In der Gesamtgruppe blieb der systolische Ruheblutdruck bis zur Ein-Jahres-Katamnese signifikant reduziert. Nach zwei Jahren war die Reduzierung nicht mehr nachweisbar. Der diastolische Ruheblutdruck

erreichte in der Gesamtgruppe eine längerfristige signifikante Senkung bis zur Zwei-Jahres-Katamnese. Zwischen den Gruppen war kein signifikanter Unterschied feststellbar. Die IG konnte sowohl beim systolischen als auch beim diastolischen Ruheblutdruck eine größere absolute Reduzierung im Vergleich zur KG erreichen. Eine Mitbeeinflussung durch blutdrucksenkende Medikamente kann nicht ausgeschlossen werden.

#### Zu Hypothese IV

IVa: Das Rauchverhalten der Patienten konnte durch die multimodale Interventionsmaßnahme nicht signifikant verändert werden. Es konnten jedoch im unmittelbaren Anschluss an die Interventionsmaßnahme 98,6% der Patienten als Nichtraucher identifiziert werden. Ein fehlendes Signifikanzniveau ist auf die eingangs geringe Anzahl an aktiven Rauchern zurückzuführen.

IVb: In beiden Gruppen konnte das Rauchen fast vollständig eingestellt werden, so dass bei der Zwei-Jahres-Katamnese 99,3% der IG und 100% der KG Nichtraucher waren. Ein signifikantes Ergebnis war aufgrund der eingangs geringen Anzahl an aktiven Rauchern statistisch nicht realisierbar.

#### Zu Hypothese V

Va: Durch die multimodale Interventionsmaßnahme konnte ein signifikanter Effekt auf den ESC-Score erzielt werden.

Vb: Der ESC-Score zeigte in der IG im Vergleich zur KG einen signifikanten nachhaltigen Interventionseffekt bis zur Ein-Jahres-Katamnese. Bei der Zwei-Jahres-Katamnese war dieser Effekt nicht mehr nachweisbar.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Die PräFord-Studie ist zum einen eine prospektive Kohortenstudie zur Bewertung des Risikos für ein kardiovaskuläres Akutereignis (Gesamtkollektiv) und zum anderen eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische klinische Interventionsstudie für das Hochrisikoteilkollektiv. Ziel der vorliegenden Studie war es, für die Teilkohorte mit kardiovaskulärem Hochrisikoprofil im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten, klinischen Studie (RCT) den kurz- und nachhaltigen Effekt einer speziellen multimodalen Interventionsmaßnahme auf einzelne Risikofaktoren und den ESC-Score zu analysieren.

In der vorliegenden Studie wurden 286 Patienten ausgewertet, die nach dem ESC-Score ein hohes kardiovaskuläres Risiko von  $\geq 5\%$  aufwiesen. Es befanden sich gemäß einer nach Geschlecht stratifizierten Randomisierungsliste 142 Patienten (18 w/124 m) in der IG und 144 Patienten (12 w/132 m) in der KG. Drei Patienten brachen die Interventionsmaßnahme vorzeitig ab. 14 Patienten erreichten im zweijährigen Beobachtungszeitraum sekundäre Endpunkte. Die IG war mit durchschnittlich  $62,7 \pm 6,9$  Jahren signifikant ( $p=0,026$ ) älter als die KG mit  $60,9 \pm 6,8$  Jahren. Weitere nennenswerte signifikante Unterschiede in der Patientencharakteristik, die das Ergebnis beeinflusst haben könnten, existierten zwischen den Gruppen nicht.

Die IG erhielt eine 15-wöchige neuartige, multimodale, ambulante Gruppenintervention, welche sich an den Richtlinien der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) orientierte, in Verbindung mit leitlinienbasierter Medikation. Die Behandlungseinheiten fanden zweimal wöchentlich für zweieinhalb bis drei Stunden statt. Die multimodale Interventionsmaßnahme umfasste eine theoretische Wissensvermittlung und eine praktische Durchführung aus den Modulen Ernährungsberatung, Sport- und Bewegungstherapie, Psychotherapie, Gesundheitstraining sowie ärztliche Betreuung. Die KG erhielt eine detaillierte Aufklärung zum individuellen kardiovaskulären Risikofaktorenprofil mit entsprechend notwendigen Therapiemöglichkeiten und Empfehlungen zur Lebensstilmodifikation durch einen Facharzt für Kardiologie.

Im unmittelbaren Anschluss an die Interventionsmaßnahme zeigten sich signifikante (jeweils  $p < 0,001$ ) Verbesserungen der anthropometrischen Daten (Körpergewicht  $-2,6$  kg; BMI  $-0,9$  kg/m<sup>2</sup>; Bauchumfang  $-3,0$  cm), des systolischen und diastolischen Ruheblutdrucks ( $-9,1$  mmHg;  $-5,6$  mmHg), der Laborparameter (Gesamtcholesterin  $-28,2$  mg/dl; LDL-Cholesterin  $-22,5$  mg/dl; Triglyzeride  $-37,0$  mg/dl; HbA1c  $-0,14\%$ ) und des ESC-Scores ( $-2,6\%$ ).

Im Langzeitverlauf sind in der IG die größten Effekte bei den Lipidparametern (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeride) zu sehen. Die Reduzierung konnte zwei Jahre lang signifikant auf das Gesamtcholesterin ( $-19,1$  mg/dl;  $p < 0,001$ ), das LDL-Cholesterin ( $-18,0$  mg/dl;  $p < 0,001$ ) und die Triglyzeride ( $-20,7$  mg/dl;  $p = 0,002$ ) stabilisiert werden. In der KG zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Zudem waren die Lipidparameter in der IG bei der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese signifikant niedriger im Vergleich zur KG. Signifikante Veränderungen des HDL-Cholesterins zeigten sich zu keinem Zeitpunkt. Die Senkung der HbA1c-Konzentration konnte im Beobachtungszeitraum in beiden Gruppen nicht stabilisiert werden. Das Körpergewicht und der BMI zeigten in der IG ebenfalls eine signifikante ( $p < 0,001$ ) Reduzierung bis zu zwei Jahren ( $-1,6$  kg und  $-0,5$  kg/m<sup>2</sup>). Der Bauchumfang konnte signifikant bis zu einem Jahr ( $-2,1$  cm;  $p < 0,001$ ) reduziert werden. In der KG konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden. In beiden Gruppen konnte der systolische Ruheblutdruck ein Jahr (IG  $-6,3$  mmHg, KG  $-1,7$  mmHg;  $p < 0,001$ ) und der diastolische Ruheblutdruck zwei Jahre lang (IG  $-3,2$  mmHg, KG  $-0,8$  mmHg;  $p = 0,019$ ) auf reduziertem Niveau stabilisiert werden. Der Nikotinabusus konnte in beiden Gruppen fast vollständig eingestellt (Nichtraucher: IG  $99,3\%$ , KG  $100\%$ ) werden, jedoch ohne Signifikanzniveau. In der IG zeigte sich zur Zwei-Jahres-Katamnese eine signifikante Reduzierung der linken ( $-0,1$  mm;  $p = 0,035$ ) und rechten IMT ( $-0,11\%$ ;  $p = 0,011$ ). Zusätzlich war die linke IMT zur Zwei-Jahres-Katamnese in der IG signifikant niedriger als die der KG. Die Reduzierung der Ergebnisse des ESC-Scores konnte in der IG im Vergleich zur KG bis zu einem Jahr ( $-1,9\%$ ;  $p < 0,001$ ) stabilisiert werden.

Bezüglich der anderen erhobenen Parameter (Plasmaglucose, hochsensitives CRP, Harnsäure, Kreatinin) ergaben sich weder kurz- noch langfristige signifikante Effekte.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass eine multimodale Interventionsmaßnahme im Vergleich zu einer KG kardiovaskuläre Risikofaktoren und den ESC-Score unmittelbar sowie ein bis zwei Jahre nachhaltig beeinflussen kann. In der Primärprävention von Herz-Kreislaufkrankungen sind bei Hochrisikopatienten Maßnahmen zur Ernährungsumstellung, körperlichen Aktivität und psychosozialem Management durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie als effizient zu bewerten, um das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren. Zudem heben die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Bedeutung hervor, umfassende interdisziplinäre Programme in der klinischen Praxis zu erstellen, um gesunde Verhaltensweisen zu fördern und eine umfassendere kardiovaskuläre Risikoreduktion zu erreichen.

Die Bereitstellung solcher Interventionsprogramme konnte in der Sekundärprävention von Herz-Kreislaufkrankungen bereits realisiert werden und sollte auch in der Versorgung von Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen umgesetzt werden. Im Rahmen einer individuellen Beratung durch den behandelnden Arzt liegt großes Potential für eine kostengünstige Vorhersage über das Gesamtrisiko von kardiovaskulären Erkrankungen mithilfe von Risikoprognosemodellen. Der Deutschland-Score und der CARRISMA-Score stellen die aktuellsten Risikoprognosemodelle dar und scheinen gut geeignete Score-Modelle zu sein, um das fatale kardiovaskuläre Risiko innerhalb der nächsten zehn Jahre zu bestimmen. Bei einem Ergebnis mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, sollte diesen Patienten die Notwendigkeit einer Lebensstilintervention aufgezeigt werden. Durch eine konsequente Umsetzung präventiver Maßnahmen könnten arteriosklerotische Erkrankungen vermieden werden.

Die klinische kurz- und nachhaltige Wirksamkeit zur Risikoreduktion in Bezug auf die Senkung von kardiovaskulären Risikofaktoren konnte durch die vorliegende Studie nachgewiesen werden. Die durch die Intervention

erreichten positiven Effekte auf die kardiovaskulären Risikofaktoren und den ESC-Score sind bis zu einem Jahr als gut zu bewerten. Im weiteren Verlauf sind die Effekte auf die kardiovaskulären Risikofaktoren jedoch teilweise verloren gegangen. Auch der Effekt auf den ESC-Score ist nach zwei Jahren nicht mehr vorhanden. Durch eine intensivere engmaschigere Nachbetreuung hätten womöglich länger anhaltende Ergebnisse erzielt werden können.

Dem PräFord-Studiendesign zufolge ist eine Beobachtungszeit von zehn Jahren vorgesehen, welche zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht erfüllt ist. Wie der Einfluss der neu konzipierten, ambulanten, multimodalen Interventionsmaßnahme bei Hochrisikopatienten auf die kardiovaskulären Risikofaktoren nach zehnjähriger Beobachtungszeit ausfällt und ob insgesamt das kardiovaskuläre Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko sowie die Gesamtmortalitätsrate gesenkt werden kann, wird die weitere Auswertung im Rahmen der PräFord-Studie zeigen und bleibt vorerst abzuwarten. Inwieweit eine Kosten-Nutzen-Effizienz besteht, muss noch erforscht werden.

## Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt. Todesfälle 2011 leicht rückläufig – häufigste Todesursache Herz-/Kreislaufkrankungen, Pressemitteilung Nr. 425 vom 06.12.2012, Wiesbaden 2012
2. Deutsche Herzstiftung (Hrsg.). Deutscher Herzbericht 2011. 24. Bericht sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland. 2012, Frankfurt am Main: Deutsche Herzstiftung
3. Bundesamt für Statistik. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung - 2009. Zugriff am 15.12.2013 unter [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf?__blob=publicationFile)
4. Sandri M, Gielen S, Schuler G. Prevention of coronary artery disease. *Internist* 2008;49(2):154–61
5. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsausgaben im Jahr 2011 bei rund 294 Milliarden Euro. Pressemitteilung Nr. 128 vom 04.04.2013. Zugriff am 15.12.2013 unter [https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2013/04/PD13\\_128\\_23611.html](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2013/04/PD13_128_23611.html)
6. Statistisches Bundesamt. Gesundheit. Krankheitskosten 2002, 2004, 2006 und 2008. Fachserie 12 Reihe 7.2. Wiesbaden, 2010. Zugriff am 15.12.2013 unter [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankheitskosten/Krankheitskosten2120720089004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankheitskosten/Krankheitskosten2120720089004.pdf?__blob=publicationFile)
7. Graf C. Arteriosklerose, Risikofaktoren und sonstige Stoffwechselerkrankungen. In: Graf C (Hrsg.). Sport- und Bewegungstherapie bei Inneren Krankheiten. Lehrbuch für Sportlehrer, Übungsleiter, Physiotherapeuten und Sportmediziner. 4. vollständig überarbeitete Auflage. 2014, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 163-245
8. Heidrich J, Wellmann J, Hense H-W, Siebert E, Liese AD, Löwel H, Keil U. Klassische Risikofaktoren für Herzinfarkt und Gesamtsterblichkeit in der Bevölkerung. 13-Jahres-Follow-up der MONICA Augsburg-Kohortenstudie. *Z Kardiol* 2003;92(6):445–54
9. Gohlke H, Von Schacky C. Total risk for cardiovascular disease: when to start medical prophylaxis? *Z Kardiol* 2005;94(Suppl 3):III/6-III/10
10. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *Lancet* 2004;364(9438):937–52
11. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116(6):1713–24
12. Gemeinsame und einheitliche Handlungsfelder und Kriterien der Spitzenverbände der Krankenkassen zur Umsetzung von § 20 Abs. 1 und 2 SGB V vom 20. Juni 2000 in der Fassung vom 27.06.2001. Zugriff am 18.12.2013 unter [http://www.infoline-gesundheitsfoerderung.de/global/show\\_document.asp?id=aaaaaaaaaahnwa](http://www.infoline-gesundheitsfoerderung.de/global/show_document.asp?id=aaaaaaaaaahnwa)



13. Rosenbrock R, Michel C. Primäre Prävention. Bausteine für eine systematische Gesundheitssicherung. 2007, Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsanstalt
14. Gohlke H, Schuler G. Recommendations for prevention and evidence-based medicine. *Z Kardiol* 2005;94(Suppl 3):III/1-5
15. Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA. Exercise training and blood lipids in hyperlipidemic and normolipidemic adults: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 1999;53(7):514–22
16. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(Suppl 6):S502-15
17. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Womens Health* 2004;13(10):1148–64
18. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise, lipids, and lipoproteins in older adults: a meta-analysis. *Prev Cardiol* 2005;8(4):206–14
19. Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Mens Health Gend* 2006;3(1):61–70
20. Kelley GA, Kelley KS, Roberts S, Haskell W. Efficacy of aerobic exercise and a prudent diet for improving selected lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med* 2011;9(1):74
21. Kelley GA, Kelley KS, Roberts S, Haskell W. Comparison of aerobic exercise, diet or both on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2012;31(2):156–67
22. Kelley GA, Kelley KS, Roberts S, Haskell W. Combined effects of aerobic exercise and diet on lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis. *J Obes* 2012;2012(10):1–16
23. Pattyn N, Cornelissen VA, Eshghi SRT, Vanhees L. The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome: a meta-analysis of controlled trials. *Sports Med* 2013;43(2):121–33
24. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136(7):493–503
25. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42(5):878–84
26. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005;46(4):667–75
27. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005;23(2):251–59
28. Owen A, Wiles J, Swaine I. Effect of isometric exercise on resting blood pressure: a meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2010;24(12):796–800
29. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk

- factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2011;58(5):900–58
30. Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Waltering A, Hemkens LG, Semlitsch T, Pachler C, Strametz R, Horvath K. Long-term effects of weight-reducing diets in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD008274
  31. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;2(1):e004473
  32. Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2013;31(4):639–48
  33. Horvath K, Jeitler K, Siering U, Stich AK, Skipka G, Gratzer TW, Siebenhofer A. Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2008;168(6):571–80
  34. Kremers S, Reubsæet A, Martens M, Gerards S, Jonkers R, Candel M, De Weerd I, De Vries N. Systematic prevention of overweight and obesity in adults: a qualitative and quantitative literature analysis. *Obes Rev* 2010;11(5):371–79
  35. Hardcastle S, Taylor A, Bailey M, Castle R. A randomised controlled trial on the effectiveness of a primary health care based counselling intervention on physical activity, diet and CHD risk factors. *Patient Educ Couns* 2008;70(1):31–39
  36. Eriksson MK, Franks PW, Eliasson M. A 3-year randomized trial of lifestyle intervention for cardiovascular risk reduction in the primary care setting: the Swedish Björknäs study. *PLoS ONE* 2009;4(4):e5195
  37. Goyer L, Dufour R, Janelle C, Blais C, L'Abbé C, Raymond É, De Champlain J, Larochelle P. Randomized controlled trial on the long-term efficacy of a multifaceted, interdisciplinary lifestyle intervention in reducing cardiovascular risk and improving lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease. *J Behav Med* 2013;36(2):212–24
  38. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syv anne M, Scholte op Reimer WJM, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33(13):1635–701
  39. Gohlke H, Albus C, B nner G, Darius H, Eckert S, Gerber A, Gohlke-B rwolf C, Gysan D, Hahmann H, K bler W, Lauterbach KW, Mathes P, Sauer G, von Schacky C, Schuler G, Siegrist J, Silber S, Thiery J, Tsch pe D, Wirth A. Pocket-Leitlinien. Risikoadjustierte Pr vention von Herz- und Kreislauferkrankungen. DGK 2007
  40. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Py r l  K, Keil U, EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in

- daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373(9667):929–40
41. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Massó-González EL, Jiménez FJ, Perk J, Steg PG, Backer G de, Rodríguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;32(17):2143–52
  42. Gysan DB, Latsch J, Bjarnason-Wehrens B, Albus C, Falkowski G, Herold G, Mey E, Heinzler R, Montiel G, Schneider CA, Stützer H, Türk S, Weisbrod M, Predel HG. Die PräFord-Studie. Prospektive Kohortenstudie zur Bewertung des Risikos für ein kardiovaskuläres Akutereignis (Gesamtkollektiv) sowie eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische klinische Interventionsstudie (Hochrisikoteilkollektiv) in der Primärprävention von Herz-Kreislaufkrankungen bei Mitarbeitern der Firma Ford in Deutschland. *Z Kardiol* 2004;93(2):131–36
  43. Korczak D, Dietl M, Steinhauser G. Effectiveness of programmes as part of primary prevention demonstrated on the example of cardiovascular diseases and the metabolic syndrome. *GMS Health Technol Assess* 2011;7:Doc02
  44. Windler E, Zyriax B, Beil FU, Greten H. Primary prevention of cardiovascular diseases. *Stepchild of internal medicine. Internist* 2004;45(2):173–81
  45. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njøstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM, on behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987–1003
  46. Türk S. Verteilungsprofil kardiovaskulärer Risikofaktoren und deren Erfassung mittels computergestützter Risikoscores: Vergleichende Analyse des ESC-, Deutschland-, Framingham- und PROCAM-Scores im Rahmen der PräFord-Studie. 2007, Dissertation: Deutsche Sporthochschule Köln
  47. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2003;24(17):1601–10
  48. Gohlke H. Risikostratifizierung mit unterschiedlichen Score-Systemen. ESC-SCORE, Framingham-Risk-Score, PROCAM und CARRISMA. *Clin Res Cardiol Suppl* 2006;1(2):139–48
  49. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardio-vascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105(3):310–15
  50. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121(1):293–98

51. Gohlke H, Winter M, Karoff M, Held K. CARRISMA: a new tool to improve risk stratification and guidance of patients in cardiovascular risk management in primary prevention. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(1):141–48
52. Keil U, Fitzgerald AP, Gohlke H, Wellmann J, Hense H-W. Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention. *Dtsch Arztebl* 2005;102(25):1441–47
53. Keil U, Liese AD, Hense H-W, Filipiak B, Döring A, Stieber J, Löwel H. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1992. Monitoring trends and determinants in cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 1998;19(8):1197–207
54. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull* 1992(112):155–59
55. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G\*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods* 2009;41(4):1149–60
56. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007;39(2):175–91
57. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* 1999;319(7211):670–74
58. Faller H. Intention-to-treat. *Rehabilitation* 2004;43(1):52–55
59. Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL - Deutsche Hypertonie Gesellschaft (Hrsg.). Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. 2011. Zugriff am 17.09.2013 unter [http://www.hochdruckliga.de/tl\\_files/content/dhl/downloads/DHL-Leitlinien-2011.pdf](http://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/DHL-Leitlinien-2011.pdf)
60. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005;23(4):697–701
61. Rick W. Klinische Chemie und Mikroskopie. 6. überarbeitete und erweiterte Auflage. 1990, Berlin, New York: Springer-Verlag
62. Simon A, Gariépy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20(2):159–69
63. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC, Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122(25):2748–64
64. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74(6):1399–406
65. Touboul P, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Kownator

- S, Prati P, Rundek T, Taylor A, Bornstein N, Csiba L, Vicaut E, Woo KS, Zannad F. Mannheim Intima-Media Thickness Consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004;18(4):346–49
66. Hausteil K-O. Rauchen und Behandlung der Nikotinabhängigkeit. *Der Kassenarzt* 2000;40(35):26–31
67. Deutsche Rentenversicherung Bund. Leitlinien für die sozialmedizinische Begutachtung. Rehabilitationsbedürftigkeit bei koronarer Herzkrankheit (KHK). 2010, Frankfurt am Main: Eigenverlag
68. Deutsche Rentenversicherung Bund. Leitlinien für die sozialmedizinische Begutachtung. Leistungsfähigkeit bei koronarer Herzkrankheit (KHK). 2010, Frankfurt am Main: Eigenverlag
69. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) (Hrsg.). Rahmenempfehlungen zur ambulanten kardiologischen Rehabilitation. 2001, Frankfurt/Main: Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation
70. Wendt T. Ambulante Phase-II-Rehabilitation Herzkranker an einem im Ballungsraum Rhein-Main gelegenen Akutkrankenhaus: das Frankfurter Modell. *Herz* 1999;24(Suppl 1):24–31
71. Bjarnason-Wehrens B, Predel HG, Rost R. Ambulante kardiologische Rehabilitation der Phase II - Kölner Modell. Ergebnisbericht. 1996, Köln: DSHS Köln
72. Gysan DB, Heinzler R, Schmidt R. Ambulante kardiologische Rehabilitation in der niedergelassenen Praxis. *Herz* 1997;22(1):57–63
73. Gysan DB, Heinzler R, Schmidt K. Auswirkungen einer vierwöchigen ambulanten kardiologischen Rehabilitationsmaßnahme (Phase II) auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, körperliche Belastbarkeit und berufliche Reintegration bei Patienten nach Myokardinfarkt, Dilationsbehandlung und Herzoperation. *Herz* 1999;24(Suppl 1):44–56
74. Bjarnason-Wehrens B, Predel HG, Graf C, Rost R. Ambulante kardiologische Rehabilitation der Phase II (Kölner-Modell). Ergebnisse drei Jahre nach Abschluss der Maßnahme. *MMW Fortschr Med* 2000;142(Suppl 3):173–77
75. Bjarnason-Wehrens B, Benesch L, Bischoff KO, Buran-Kilian B, Gysan D, Hollenstein U, Mayer-Berger W, McCabe M, Wilkniss R, Sauer G. Die Effektivität einer ambulanten kardiologischen Rehabilitation der Phase II. Modellprojekt der LVA-Rheinprovinz und der rheinischen Krankenkassen zur ambulanten/teilstationären kardiologischen Rehabilitation. *Herz* 2003;28(5):404–12
76. Linseisen J, Wolfram G (2011). Kohlenhydratzufuhr und primäre Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK). In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.). Evidenzbasierte Leitlinie. Kohlenhydratzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten. 2011. Zugriff am 02.05.2013 unter <http://www.dge.de/pdf/ws/ll-kh/08-KHK-DGE-Leitlinie-KH.pdf>
77. Linseisen J, Wolfram G. Fettkonsum und Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK). In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.). Evidenzbasierte Leitlinie. Kohlenhydratzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten. 2011. Zugriff am 03.05.2013 unter <http://www.dge.de/pdf/ws/ll-fett/08-KHK-DGE-Leitlinie-Fett-11-2006.pdf>

78. Brehme U. Mediterrane Küche. Gesunde Kost für ein gesundes Herz. In: Unabhängige Gesundheitsberater. (Hrsg.). Zugriff am 03.05.2013 unter <http://www.ugb.de/mediterrane-kueche/>
79. Deutsche Lipidliga (Hrsg.). Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der ärztlichen Praxis. 2011. Zugriff am 24.11.2013 unter <http://www.lipid-liga.de/pdf/lldiagn.pdf>
80. Deutsche Adipositas Gesellschaft (Hrsg.). Evidenzbasierte Leitlinie. Prävention und Therapie der Adipositas. 2007. Zugriff am 04.05.2013 unter <http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/Adipositas-Leitlinie-2007.pdf>
81. Gohlke H. Ernährung. Z Kardiol 2005;94(Suppl 3):III/15-21
82. Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (Hrsg.). Pocket-Leitlinien. Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen. 2007, Düsseldorf: Börm Bruckmeier Verlag GmbH
83. Williams V, Williams RB. Facilitators manual for LifeSkills community workshop. Unpublished manuscript. 2001
84. Williams V, Williams RB. Lifeskills - 8 simple ways to build stronger relationships, communicate more clearly, and improve your health. 1998, New York: Times Books, Random House
85. Bortz J, Schuster C. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 7. Auflage. 2010, Berlin: Springer
86. Bühner M, Ziegler M. Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler. 2010, München: Pearson Studium
87. Bühl A. SPSS 20. Einführung in die moderne Datenanalyse. 13. aktualisierte Auflage. 2012, München: Pearson Studium
88. Tate DG, Findley T, Dijkers M, Nobunaga AI, Karunas RB. Randomized clinical trials in medical rehabilitation research. Am J Phys Med Rehabil 1999;78(5):486–99
89. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med 2000;342(25):1887–92
90. Willich SN. Randomisierte, kontrollierte Studien: Pragmatische Ansätze erforderlich. Dtsch Arztebl 2006;109(39):A2524-30
91. Williams BA. Perils of evidence-based medicine. Perspect Biol Med 2010;53(1):106–20
92. Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M. Randomisierte kontrollierte Studien: Teil 17 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl 2011;108(39):663–68
93. Wade DT. Randomized clinical trials in clinical rehabilitation. Clin Rehabil 2005;19(3):233–36
94. Komaroff E, DeLisa JA. Best research evidence for physical medicine and rehabilitation. J Spinal Cord Med 2009;32(1):3–5
95. Muche R, Rohlmann F, Büchele G, Gaus W. Randomisierung in klinischen Studien in der Rehabilitationsforschung: Grundlagen und praktische Aspekte. Rehabilitation 2002;41(5):311–19
96. ICH Expert Working Group. International Conference on Harmonisation. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). 1996. Zugriff am 06.08.2013 unter [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6\\_R1/Step4/E6\\_R1\\_\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1__Guideline.pdf)

97. Ruiz-Canely M, Martínez-González MA, De Irala-Estévez J. Intention to treat analysis is related to methodological quality. *BMJ* 2000;320(7240):1007–08
98. Gupta SK. Intention-to-treat concept: A review. *Perspect Clin Res* 2011;2(3):109–12
99. Streiner D, Geddes J. Intention to treat analysis in clinical trials when there are missing data. *Evid Based Ment Health* 2001;4:70–71
100. Shah PB. Intention-to-treat and per-protocol analysis. *CMAJ* 2011;183(6):696
101. Weiss C. Basiswissen medizinische Statistik. 3. Auflage. Springer-Lehrbuch. 2005, Heidelberg: Springer
102. Schmidt-Atzert L, Amelang M. Psychologische Diagnostik. 5. Auflage. Springer-Lehrbuch. 2012, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg
103. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). In Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). *Z Kardiol* 2003;92(6):501–21
104. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2005;94(8):488–509
105. Bjarnason-Wehrens B, Held K, Hoberg E, Karoff M, Rauch B. Deutsche Leitlinie zur Rehabilitation von Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen (DLL-KardReha). *Clin Res Cardiol Suppl* 2007;2(Suppl 3):III/1–III/54
106. Bjarnason-Wehrens B, Schulz O, Gielen S, Halle M, Dürsch M, Hambrecht R, Lowis H, Kindermann W, Schulze R, Rauch B. Leitlinie körperliche Aktivität zur Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. *Clin Res Cardiol Suppl* 2009;4(Suppl 3):1–44
107. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, 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(10):682–92
108. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2005;143(9):659–72
109. Karoff M, Held K, Bjarnason-Wehrens B. Cardiac rehabilitation in Germany. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(1):18–27
110. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6(7):CD001800
111. Oldridge N. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: meta-analysis outcomes revisited. *Future Cardiology* 2012;8(5):729–51
112. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection,

- Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206–52
113. Hollmann W, Strüder HK. *Sportmedizin: Grundlagen von körperlicher Aktivität, Training und Präventivmedizin*. 5. Auflage. 2009, Stuttgart: Schattauer
114. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Blood Pressure Monitoring. Task force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999;4(6):333–41
115. O'Brien E, Beevers G, Lip GY. ABC of hypertension: Blood pressure measurement. Part III-automated sphygmomanometry: ambulatory blood pressure measurement. *BMJ* 2001;322(7294):1110–14
116. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2005;45(1):142–61
117. Meyer P, Strobel M. *Intima-Media-Dicke-Messung. Methodenanalyse, Anwendung, Patientennutzen*. 2008, Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
118. Schmidt-Trucksäss A. Intima-Media-Dicke - ein wichtiger subklinischer Atheroskleroseparameter. *Kardio up* 2009;5(4):345–60
119. Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Tracz W, Pieniazek P, Musialek P, Stopa I, Zalewski J, Zmudka K. Diagnostic value of carotid intima-media thickness in indicating multi-level atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2007;193(2):395–400
120. Bots ML, Baldassarre D, Simon A, De Groot E, O'Leary DH, Riley W, Kastelein JJ, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *Eur Heart J* 2007;28(4):398–406
121. Touboul PJ, Grobbee DE, Den Ruijter H. Assessment of subclinical atherosclerosis by carotid intima media thickness: technical issues. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(Suppl 2):18–24
122. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115(4):459–67
123. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaut E, Woo KS, Zannad F, Zureik M. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(1):75–80
124. Touboul PJ, Hennerici MG, 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, Taylor A, Vicaut E, Woo KS. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004-2006-2011). *Cerebrovasc Dis* 2012;34(4):290–96



125. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, 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. *Vas Med* 2006;11(3):201–11
126. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS, American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(2):93–111
127. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32(14):1769–818
128. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008;118(20):2047–56
129. Sidhu D, Naugler C. Fasting time and lipid levels in a community-based population: a cross-sectional study. *Arch Intern Med* 2012;172(22):1707–10
130. Gohlke H. Primary prevention of coronary artery disease: is there a role for risk scores? *Herz* 2012;37(1):75–80
131. Hense HW, Schulte H, Löwel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany - results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003;24(10):937–45
132. Gohlke H. Modern risk scores in cardiology. *Dtsch med Wochenschr* 2009;134(40):2001–05
133. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, Van der Schouw YT, Spencer E, Moons KGM, Tjønneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PHM, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, Van Duijnhoven FJB, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359(20):2105–20
134. Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56(5-6):786–94

135. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373(9669):1083–96
136. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee I, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363(23):2211–19
137. Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, He J, Gupta PC, Ramadas K, Tsugane S, Irie F, Tamakoshi A, Gao Y, Wang R, Shu X, Tsuji I, Kuriyama S, Tanaka H, Satoh H, Chen C, Yuan J, Yoo K, Ahsan H, Pan W, Gu D, Pednekar MS, Sauvaget C, Sasazuki S, Sairenchi T, Yang G, Xiang Y, Nagai M, Suzuki T, Nishino Y, You S, Koh W, Park SK, Chen Y, Shen C, Thornquist M, Feng Z, Kang D, Boffetta P, Potter JD. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med* 2011;364(8):719–29
138. Carmienke S, Freitag MH, Pischon T, Schlattmann P, Fankhaenel T, Goebel H, Gensichen J. General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *Eur J Clin Nutr* 2013;67(6):573–85
139. DiPietro L. Physical activity in the prevention of obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31(Suppl 11):S542-6
140. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RS, Blair SN. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA* 1999;282(16):1547–53
141. Lee DC, Sui X, Artero EG, Lee IM, Church TS, McAuley PA, Stanford FC, Kohl HW, Blair SN. Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Circulation* 2011;124(23):2483–90
142. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. 2000, Genf
143. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309(1):71–82
144. Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, Pell ACH, Oldroyd KG, Flapan AD, Jennings KP, Irving J, Eteiba H, Dominiczak AF, Pell JP. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010;31(2):222–26
145. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(21):1925–32

146. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, Mullen JC, Pretorius V, Kalantar-Zadeh K. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. *Obesity* 2008;16(2):442–50
147. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006;368(9536):666–78
148. Södlerlund A, Fischer A, Johansson T. Physical activity, diet and behaviour modification in the treatment of overweight and obese adults: a systematic review. *Perspect Public Health* 2009;129(3):132–42
149. Brown T, Avenell A, Edmunds LD, Moore H, Whittaker V, Avery L, Summerbell C. Systematic review of long-term lifestyle interventions to prevent weight gain and morbidity in adults. *Obes Rev* 2009;10(6):627–38
150. Kirk SFL, Penney TL, McHugh TLF, Sharma AM. Effective weight management practice: a review of the lifestyle intervention evidence. *Int J Obes* 2012;36(2):178–85
151. Turk MW, Yang K, Hravnak M, Sereika SM, Ewing LJ, Burke LE. Randomized clinical trials of weight loss maintenance: a review. *J Cardiovasc Nurs* 2009;24(1):58–80
152. Galani C, Schneider H. Prevention and treatment of obesity with lifestyle interventions: review and meta-analysis. *Int J Public Health* 2007;52(6):348–59
153. Eriksson MK, Westborg CJ, Eliasson MC. A randomized trial of lifestyle intervention in primary healthcare for the modification of cardiovascular risk factors. *Scan J of Public Health* 2006;34(5):453–61
154. Jacobs EJ, Newton CC, Wang Y, Patel AV, McCullough ML, Campbell PT, Thun MJ, Gapstur SM. Waist circumference and all-cause mortality in a large US cohort. *Arch Intern Med* 2010;170(15):1293–301
155. Welborn TA, Dhaliwal SS. Preferred clinical measures of central obesity for predicting mortality. *Eur J Clin Nutr* 2007;61(12):1373–79
156. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P, Razak F, Sharma AM, Anand SS. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005;366(9497):1640–49
157. Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001;322(7288):716–20
158. Church TS, Earnest CP, Thompson AM, Priest EL, Rodarte RQ, Saunders T, Ross R, Blair SN. Exercise without weight loss does not reduce C-reactive protein: the INFLAME study. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42(4):708–16
159. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U. Blutdruck in Deutschland 2008–2011. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56(5-6):795–801
160. Robert Koch Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 43 – Hypertonie. 2008, Berlin: Robert Koch Institut

161. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, Backer G de, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-2219. *Eur Heart J* 2013;34(28):2159–219
162. World Health Organization. International Society of Hypertension: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17(2):151–83
163. 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(8692):765–74
164. Kannel WB, Larson M. Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham experience. *Cardiology* 1993;82(2-3):137–52
165. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary death in the World Health Organization MONICA project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90(1):583–612
166. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903–13
167. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345(18):1291–97
168. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR, Johnson KC, Folmar S, Cutler JA. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998;279(11):839–46
169. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000;35(3):838–43
170. Fagard RH. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33(9):853–56
171. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH, DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344(1):3–10

172. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006;47(2):296–308
173. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;9(11):CD004022
174. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002;16(11):761–70
175. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001;38(5):1112–17
176. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340(1):14–22
177. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, Rosamond WD, Evans G. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000;151(5):478–87
178. Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2002;23(12):934–40
179. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003;34(10):2367–72
180. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, Budoff MJ, Liu K, Shea S, Szklo M, Tracy RP, Watson KE, Burke GL. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* 2008;168(12):1333–39
181. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010;31(16):2041–48
182. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2011;365(3):213–21
183. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;379(9831):2053–62

184. Polak JF, Pencina MJ, Meisner A, Pencina KM, Brown LS, Wolf PA, D'Agostino RB. Associations of carotid artery intima-media thickness (IMT) with risk factors and prevalent cardiovascular disease: comparison of mean common carotid artery IMT with maximum internal carotid artery IMT. *J Ultrasound Med* 2010;29(12):1759–68
185. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, Chiariello M. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(24):2006–20
186. Goldberger ZD, Valle JA, Dandekar VK, Chan PS, Ko DT, Nallamothu BK. Are changes in carotid intima-media thickness related to risk of nonfatal myocardial infarction? A critical review and meta-regression analysis. *Am Heart J* 2010;160(4):701–14
187. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, Humphrey LL. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151(7):496–507
188. Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med* 1999;22(4):149–57
189. Jaeger KA. Ultrasound has fundamentally transformed vascular medicine. *Ultraschall Med* 2008;29(6):600–03
190. Erbel R, Möhlenkamp S, Lehmann N, Schermund A, Moebus S, Stang A, Dragano N, Hoffmann B, Grönemeyer D, Seibel R, Mann K, Kröger K, Bröcker-Preuss M, Volbracht L, Siegrist J, Jöckel KH. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Zeichen subklinischer Atherosklerose. Daten der bevölkerungsbezogenen Heinz Nixdorf Recall Studie. *Dtsch Arztebl* 2008;105(1-2):1–8
191. Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, Dempsey R, Hartwell T, Davis VG, Bond MG, Furberg CD. Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis. The Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study. *Stroke* 1992;23(8):1062–68
192. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128(4):262–69
193. Lorenz MW, Bickel H, Bots ML, Breteler MM, Catapano AL, Desvarieux M, Hedblad B, Iglseder B, Johnsen SH, Juraska M, Kiechl S, Mathiesen EB, Norata GD, Grigore L, Polak J, Poppert H, Rosvall M, Rundek T, Sacco RL, Sander D, Sitzer M, Steinmetz H, Stensland E, Willeit J, Wittman J, Yanez D, Thompson SG, PROG-IMT Study Group. Individual progression of carotid intima media thickness as a surrogate for vascular risk (PROG-IMT): Rationale and design of a meta-analysis project. *Am Heart J* 2010;159(5):730–36
194. Marshall D, Elaine W, Vernalis M. The effect of a one-year lifestyle intervention program on carotid intima media thickness. *Mil Med* 2011;176(7):798–804
195. Aldana SG, Greenlaw R, Salberg A, Merrill RM, Hager R, Jorgensen RB. The effects of an intensive lifestyle modification program on carotid artery intima-media thickness: a randomized trial. *Am J Health Promot* 2007;21(6):510–16

196. Rauramaa R, Halonen P, Väisänen SB, Lakka TA, Schmidt-Trucksäss A, Berg A, Penttilä IM, Rankinen T, Bouchard C. Effects of aerobic physical exercise on inflammation and atherosclerosis in men: the DNASCO Study: a six-year randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;140(12):1007–14
197. Agewall S, Fagerberg B, Berglund G, Schmidt C, Wendelhag I, Wikstrand J. Multiple risk intervention trial in high risk hypertensive men: comparison of ultrasound intima-media thickness and clinical outcome during 6 years of follow-up. *J Intern Med* 2001;249(4):305–14
198. Okada K, Maeda N, Tatsukawa M, Shimizu C, Sawayama Y, Hayashi J. The influence of lifestyle modification on carotid artery intima-media thickness in a suburban Japanese population. *Atherosclerosis* 2004;173(2):329–37
199. Kim SH, Lee SJ, Kang ES, Kang S, Hur KY, Lee HJ, Ahn CW, Cha BS, Yoo JS, Lee HC. Effects of lifestyle modification on metabolic parameters and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2006;55(8):1053–59
200. Wildman RP, Schott LL, Brockwell S, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K. A dietary and exercise intervention slows menopause-associated progression of subclinical atherosclerosis as measured by intima-media thickness of the carotid arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):579–85
201. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002;106(16):2055–60
202. Kent SM, Coyle LC, Flaherty PJ, Markwood TT, Taylor AJ. Marked low-density lipoprotein cholesterol reduction below current national cholesterol education program targets provides the greatest reduction in carotid atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2004;27(1):17–21
203. Anderssen SA, Hjelstuen AK, Hjermann I, Bjerkan K, Holme I. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-treated hypertensives. *Atherosclerosis* 2005;178(2):387–97
204. Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Bruckert E, Amarenco P. Association between change in plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-regression analysis. *Atherosclerosis* 2010;212(1):9–15
205. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safar M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006;37(7):1933–40
206. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterols. *Am J Cardiol* 1980;46(4):649–54
207. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256(20):2823–28

208. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, Shih J, Stamler J, Wentworth D. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152(7):1490–500
209. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Stone NJ, National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227–39
210. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267–78
211. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanickolas PJ, Akl EA, Wu P, Blehacz B, Bassler D, Wei X, Sharman A, Whitt I, Alves da Silva S, Khalid Z, Nordmann AJ, Zhou Q, Walter SD, Vale N, Bhatnagar N, O'Regan C, Mills EJ, Bucher HC, Montori VM, Guyatt GH. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009;338:b92
212. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Final report. *Circulation* 2002;106(25):3143–421
213. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670–81
214. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RGJ, De Craen AJM, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, Van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376
215. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;31(1):CD004816
216. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(22):1769–81
217. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease:



- meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380(9841):581–90
218. König W, Marx N, Thiery J, Klose G. Kommentar zu den neuen Leitlinien (2011) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zum Management von Dyslipidämien. *Der Kardiologe* 2012;6(3):210–16
219. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, Gibbons RJ, Grundy SM, Hiratzka LF, Jones DW, Lloyd-Jones DM, Minissian M, Mosca L, Peterson ED, Sacco RL, Spertus J, Stein JH, Taubert KA. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Circulation* 2011;124(22):2458–73
220. Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis* 1999;144(2):285–301
221. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206(2):611–16
222. Soran H, Hama S, Yadav R, Durrington PN. HDL functionality. *Curr Opin Lipidol* 2012;23(4):353–66
223. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality: a 21-year follow-up of 8000 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(1):107–13
224. Chirovsky DR, Fedirko V, Cui Y, Sazonov V, Barter P. Prospective studies on the relationship between high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16(4):404–23
225. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32(11):1345–61
226. Muntner P, Lee F, Astor BC. Association of high-density lipoprotein cholesterol with coronary heart disease risk across categories of low-density lipoprotein cholesterol: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Med Sci* 2011;341(3):173–80
227. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62(5):707–14
228. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;256(20):2835–38
229. Gordon DJ, Rifkind BM. High density lipoproteins - the clinical implications of recent studies. 1989;321(19):1311–16

230. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Münster Study. *Am J Cardiol* 1992;70(7):733–37
231. Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996;124(Suppl):S11-20
232. Barter PJ, Rye KA. High density lipoproteins and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996;121(1):1–12
233. Boden WE. High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol* 2000;86(12A):19L-22L
234. Hu G, Cui Y, Jousilahti P, Sundvall J, Girman CJ, Antikainen R, Laatikainen T, Tuomilehto J. Joint effect of high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20(1):89–97
235. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJP, Bittner V, Fruchart JC. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357(13):1301–10
236. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79(1):8–15
237. Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, Shepherd J, Sirtori C. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid - a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin* 2004;20(8):1253–68
238. Sacks FM. The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert group recommendations. *Am J Cardiol* 2002;90(2):139–43
239. DGFF Lipid-Liga. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der Ärztlichen Praxis. 2009, München: Lipid-Liga
240. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115(4):450–58
241. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375(9726):1634–39
242. Boullart AC, De Graaf J, Stalenhoef AF. Serum triglycerides and risk of cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta* 2012;1821(5):867–75
243. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang H, Demirkan A, Den Hertog,

- Heleen M, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkilä K, Hyppönen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lyytikäinen L, Magnusson PKE, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Müller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen A, Sanna S, Saxena R, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013;45(11):1345–52
244. Morrison A, Hokanson JE. The independent relationship between triglycerides and coronary heart disease. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5(1):89–95
245. Stauffer ME, Weisenfluh L, Morrison A. Association between triglycerides and cardiovascular events in primary populations: a meta-regression analysis and synthesis of evidence. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:671–80
246. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298(3):299–308
247. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298(3):309–16
248. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486–97
249. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(Suppl 2):S5-21
250. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77(5):1146–55
251. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347(19):1483–92
252. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011;342(221):d636
253. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: metaanalysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319(7224):1523–28
254. Van Gaal LF, Mertens IL, Ballaux D. What is the relationship between risk factor reduction and degree of weight loss? *Eur Heart J Suppl* 2005;7(Suppl L):L21–6
255. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD003817

256. Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, Suzuki E, Shimano H, Yamamoto S, Kondo K, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167(10):999–1008
257. Durstine JL, Haskell WL. Effects of exercise training on plasma lipids and lipoproteins. *Exerc Sport Sci Rev* 1994;22(1):477–521
258. Leon AS, Rice T, Mandel S, Després JP, Bergeron J, Gagnon J, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C. Blood lipid response to 20 weeks of supervised exercise in a large biracial population: the HERITAGE Family Study. *Metabolism* 2000;49(4):513–20
259. Rice T, Després JP, Pérusse L, Hong Y, Province MA, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C, Rao DC. Familial aggregation of lipids, lipoproteins and apolipoproteins in response to 20 weeks of exercise training. The HERITAGE Family Study. *Circulation* 2002;105(16):1904–08
260. Leaf DA. The effect of physical exercise on reverse cholesterol transport. *Metabolism* 2003;52(8):950–57
261. Zmuda JM, Yurgalevitch SM, Flynn MM, Bausserman LL, Saratelli A, Spannaus-Martin DJ, Herbert PN, Thompson PD. Exercise training has little effect on HDL levels and metabolism in men with initially low HDL cholesterol. *Atherosclerosis* 1998;137(1):215–21
262. Leon AS, Gaskill SE, Rice T, Bergeron J, Gagnon J, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C. Variability in the response of HDL cholesterol to exercise training in the HERITAGE Family Study. *Int J Sports Med* 2002;23(1):1–9
263. Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, Shalaurova I, Cupples LA, Parise H, D'Agostino RB, Wilson PW, Schaefer EJ. Sex and age differences in lipoprotein subclasses measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy: the Framingham Study. *Clin Chem* 2004;50(7):1189–200
264. Monda KL, Ballantyne CM, North KE. Longitudinal impact of physical activity on lipid profiles in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Lipid Res* 2009;50(8):1685–91
265. Deutsche Diabetes Gesellschaft (Hrsg.). Nationale VersorgungsLeitlinie. Therapie des Typ 2 Diabetes - Langfassung. 1. Auflage, 2013. Zugriff am 01.12.2013 unter [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/NVL-DM2-Ther-lang\\_Endversion\\_270813.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL-DM2-Ther-lang_Endversion_270813.pdf)
266. Heidemann C, Du Y, Scheidt-Nave C (2011). Robert Koch Institut (Hrsg.). Diabetes mellitus in Deutschland. Zugriff am 02.12.2013 unter [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2011\\_3\\_diabetes.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2011_3_diabetes.pdf?__blob=publicationFile)
267. Rathmann W, Scheidt-Nave C, Roden M, Herder C. Type 2 diabetes: prevalence and relevance of genetic and acquired factors for its prediction. *Dtsch Arztebl* 2013;110(19):331–37
268. Kurth BM. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012;55(8):980–90

269. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375(9733):2215–22
270. Paulweber B, Valensi P, Lindström J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, Kissimova-Skarbek K, Liatis S, Cosson E, Szendroedi J, Sheppard KE, Charlesworth K, Felton A, Hall M, Rissanen A, Tuomilehto J, Schwarz PE, Roden M, Paulweber M, Stadlmayr A, Kedenko L, Katsilambros N, Makrilakis K, Kamenov Z, Evans P, Gilis-Januszewska A, Lalic K, Jotic A, Djordevic P, Dimitrijevic-Sreckovic V, Hühmer U, Kulzer B, Puhl S, Lee-Barkey YH, AlKerwi A, Abraham C, Hardeman W, Acosta T, Adler M, AlKerwi A, Barengo N, Barengo R, Boavida JM, Charlesworth K, Christov V, Claussen B, Cos X, Cosson E, Deceukelier S, Dimitrijevic-Sreckovic V, Djordjevic P, Evans P, Felton A, Fischer M, Gabriel-Sanchez R, Gilis-Januszewska A, Goldfracht M, Gomez JL, Greaves CJ, Hall M, Handke U, Hauner H, Herbst J, Hermanns N, Herrebrugh L, Huber C, Hühmer U, Huttunen J, Jotic A, Kamenov Z, Karadeniz S, Katsilambros N, Khalangot M, Kissimova-Skarbek K, Köhler D, Kopp V, Kronsbein P, Kulzer B, Kyne-Grzebalski D, Lalic K, Lalic N, Landgraf R, Lee-Barkey YH, Liatis S, Lindström J, Makrilakis K, McIntosh C, McKee M, Mesquita AC, Misina D, Muylle F, Neumann A, Paiva AC, Pajunen P, Paulweber B, Peltonen M, Perrenoud L, Pfeiffer A, Pölönen A, Puhl S, Raposo F, Reinehr T, Rissanen A, Robinson C, Roden M, Rothe U, Saaristo T, Scholl J, Schwarz PE, Sheppard KE, Spiers S, Stemper T, Stratmann B, Szendroedi J, Szybinski Z, Tankova T, Telle-Hjellset V, Terry G, Tolks D, Toti F, Tuomilehto J, Undeutsch A, Valadas C, Valensi P, Velickiene D, Vermunt P, Weiss R, Wens J, Yilmaz T. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010;42(Suppl 1):S3–36
271. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S14-80
272. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837–53
273. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, De Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560–72
274. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545–59
275. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control

- and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129–39
276. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352(9131):854–65
277. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373(9677):1765–72
278. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52(11):2288–98
279. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151(6):394–403
280. Richter B, Lerch C. Metabolic control in type 2 diabetes mellitus - everything under or out of control? *Z Allg Med* 2010;86(1):14
281. Miksch A, Laux G, Ose D, Joos S, Campbell S, Riens B, Szecsenyi J. Is there a survival benefit within a German primary care-based disease management program? *Am J Manag Care* 2010;16(1):49–54
282. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):S61-78
283. Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, Braun B, Chasan-Taber L, Fernhall B, Regensteiner JG, Rubin RR, Sigal RJ. Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Exercise and type 2 diabetes. Med Sci Sports Exerc* 2010;42(12):2282–303
284. Amati F, Dubé JJ, Coen PM, Stefanovic-Racic M, Toledo FG, Goodpaster BH. Physical inactivity and obesity underlie the insulin resistance of aging. *Diabetes Care* 2009;32(8):1547–49
285. Zanuso S, Jimenez A, Pugliese G, Corigliano G, Balducci S. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta Diabetol* 2010;47(1):15–22
286. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286(10):1218–27
287. Coker RH, Hays NP, Williams RH, Brown AD, Freeling SA, Kortebein PM, Sullivan DH, Starling RD, Evans WJ. Exercise-induced changes in insulin action and glycogen metabolism in elderly adults. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38(3):433–38
288. DiPietro L, Dziura J, Yeckel CW, Neuffer PD. Exercise and improved insulin sensitivity in older women: evidence of the enduring benefits of higher intensity training. *J Appl Physiol* 2006;100(1):142–49

289. Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti ATN, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Schaan BD. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305(17):1790–99
290. Dubé JJ, Allison KF, Rousson V, Goodpaster BH, Amati F. Exercise dose and insulin sensitivity: relevance for diabetes prevention. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44(5):793–99
291. Umpierre D, Ribeiro PAB, Schaan BD, Ribeiro JP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia* 2013;56(2):242–51
292. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(3):CD002968
293. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29(11):2518–27
294. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111(12):1805–12
295. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GDO, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350(14):1387–97
296. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9709):132–40
297. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M, Butterworth AS, Amouyel P, Assmann G, Bakker SJL, Barr ELM, Barrett-Connor E, Benjamin EJ, Björkelund C, Brenner H, Brunner E, Clarke R, Cooper JA, Cremer P, Cushman M, Dagenais GR, D'Agostino RB, Dankner R, Davey-Smith G, Deeg D, Dekker JM, Engström G, Folsom AR, Fowkes FGR, Gallacher J, Gaziano JM, Giampaoli S, Gillum RF, Hofman A, Howard BV, Ingelsson E, Iso H, Jørgensen T, Kiechl S, Kitamura A, Kiyohara Y, Koenig W, Kromhout D, Kuller LH, Lawlor DA, Meade TW, Nissinen A, Nordestgaard BG, Onat A, Panagiotakos DB, Psaty BM, Rodriguez B, Rosengren A, Salomaa V, Kauhanen J, Salonen JT, Shaffer JA, Shea S, Ford I, Stehouwer CDA, Strandberg TE, Tipping RW, Tostetto A, Wassertheil-Smoller S, Wennberg P, Westendorp RG, Whincup PH, Wilhelmsen L, Woodward M, Lowe GDO, Wareham NJ, Khaw K, Sattar N, Packard CJ, Gudnason V, Ridker PM, Pepys MB, Thompson SG, Danesh J. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367(14):1310–20
298. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286(3):327–34
299. Barzilay JI, Forsberg C, Heckbert SR, Cushman M, Newman AB. The association of markers of inflammation with weight change in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Int J Obes* 2006;30(9):1362–67

300. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290(22):2945–51
301. Wilkins J, Gallimore JR, Moore EG, Pepys MB. Rapid automated high sensitivity enzyme immunoassay of C-reactive protein. *Clin Chem* 1998;44(6):1358–61
302. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004;29(8):439–93
303. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195–207
304. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(12):1169–77
305. Wensley F, Gao P, Burgess S, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Shah T, Engert JC, Clarke R, Davey-Smith G, Nordestgaard BG, Saleheen D, Samani NJ, Sandhu M, Anand S, Pepys MB, Smeeth L, Whittaker J, Casas JP, Thompson SG, Hingorani AD, Danesh J. Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2011;342:d548
306. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289(14):1799–804
307. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology* 2002;13(5):561–68
308. Bakhru A, Erlinger TP. Smoking cessation and cardiovascular disease risk factors: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS Med* 2005;2(6):e160
309. Ridker PM, Danielson E, Rifai N, Glynn RJ. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial. *Hypertension* 2006;48(1):73–79
310. Balk EM, Lau J, Goudas LC, Jordan HS, Kupelnick B, Kim LU, Karas RH. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003;139(8):670–82
311. MacGregor AJ, Gallimore JR, Spector TD, Pepys MB. Genetic effects on baseline values of C-reactive protein and serum amyloid a protein: a comparison of monozygotic and dizygotic twins. *Clin Chem* 2004;50(1):130–34
312. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med* 2008;264(4):295–314
313. Huffman KM, Samsa GP, Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, Bales CW, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE. Response of high-sensitivity C-reactive protein to exercise training in an at-risk population. *Am Heart J* 2006;152(4):793–800



314. Kelley GA, Kelley KS. Effects of aerobic exercise on C-reactive protein, body composition, and maximum oxygen consumption in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism* 2006;55(11):1500–07
315. Levinger I, Goodman C, Peake J, Garnham A, Hare DL, Jerums G, Selig S. Inflammation, hepatic enzymes and resistance training in individuals with metabolic risk factors. *Diabet Med* 2009;26(3):220–27
316. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, Alevizos M. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(6):837–43
317. Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. The effect of weight loss on C-reactive protein: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167(1):31–39
318. Michigan A, Johnson TV, Master VA. Review of the relationship between C-reactive protein and exercise. *Mol Diagn Ther* 2011;15(5):265–75
319. Kawai T, Ohishi M, Takeya Y, Onishi M, Ito N, Yamamoto K, Kamide K, Rakugi H. Serum uric acid is an independent risk factor for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2012;35(11):1087–92
320. Yang T, Chu CH, Bai CH, You SL, Chou YC, Hwang LC, Chien KL, Su TC, Tseng CH, Sun CA. Uric acid concentration as a risk marker for blood pressure progression and incident hypertension: a Chinese cohort study. *Metabolism* 2012;61(12):1747–55
321. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003;42(4):474–80
322. Niskanen L, Laaksonen DE, Lindström J, Eriksson JG, Keinänen-Kiukaanniemi S, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Hämäläinen H, Tuomilehto J, Uusitupa M. Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2006;29(3):709–11
323. Wildi K, Haaf P, Reichlin T, Acemoglu R, Schneider J, Balmelli C, Drexler B, Twerenbold R, Mosimann T, Reiter M, Mueller M, Ernst S, Ballarino P, Zellweger C, Moehring B, Vilaplana C, Freidank H, Mueller C. Uric acid for diagnosis and risk stratification in suspected myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 2013;43(2):174–82
324. Krautzig S, Renz-Polster H (Hrsg.). *Basislehrbuch Innere Medizin. Kompakt-greifbar-verständlich*. 5. Aufl. 2012, München: Urban & Fischer
325. Wheeler JG, Juzwishin KDM, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med* 2005;2(3):e76
326. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2010;62(2):170–80

327. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009;61(7):885–92
328. Skak-Nielsen H, Torp-Pedersen C, Finer N, Caterson ID, Van Gaal L, James WPT, Maggioni AP, Sharma AM, Coutinho W, Andersson C. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in overweight/obese individuals. *PLoS ONE* 2013;8(3):e59121
329. Jeemon P, Prabhakaran D. Does uric acid qualify as an independent risk factor for cardiovascular mortality? *Clin Sci* 2013;124(4):255–57
330. Grassi D, Ferri L, Desideri G, Di Giosia P, Cheli P, Del Pinto R, Properzi G, Ferri C. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des* 2013;19(13):2432–38
331. Savarese G, Ferri C, Trimarco B, Rosano G, Dellegrottaglie S, Losco T, Casaretti L, D'Amore C, Gambardella F, Prastaro M, Rengo G, Leosco D, Perrone-Filardi P. Changes in serum uric acid levels and cardiovascular events: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23(8):707–14
332. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108(17):2154–69
333. Briasoulis A, Bakris GL. Chronic kidney disease as a coronary artery disease risk equivalent. *Curr Cardiol Rep* 2013;15(3):340
334. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, James MT, Hemmelgarn BR. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012;380(9844):807–14
335. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012;60(5):850–86
336. Wolf G. Diabetes und Nierenerkrankung. In: diabetesDE. Deutscher Gesundheitsbericht. Diabetes 2012. 2012, Mainz: Kirchheim + Co GmbH
337. Pruijm MT, Battegay E, Burnier M. Arterielle Hypertonie und Niereninsuffizienz. *Schweiz Med Forum* 2009;9(28-29):497–502
338. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (Hrsg.). ESC Pocket Guidelines: Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Update 2012. 2013, Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag GmbH
339. World Health Organization (WHO). World health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. 2002
340. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328(7455):1519–27
341. US Department of Health and Human Services. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General. 2006, Rockville, Washington: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Office of Surgeon General

342. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, Nieto FJ, Tell GS. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998;279(2):119–224
343. Raupach T, Gohlke H. Epidemiologie und Bedeutung tabakassoziierter kardiovaskulärer Krankheiten. *Der Pneumologe* 2012;9(3):185
344. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, 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(9536):647–58
345. Novello AC. Surgeon General's report on the health benefits of smoking cessation. *Public Health Rep* 1990;105(6):545–48
346. Statistisches Bundesamt (2010). Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen. Ergebnisse des Mikrozensus 2009. Zugriff am 19.10.2013 unter <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Rauchverhalten.html>
347. Schneider CA. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren therapeutische Beeinflussung. In: Erdmann E (Hrsg.). *Klinische Kardiologie. Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. 8. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. 2011, Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 1-12

## 6 Verzeichnisse

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACB	aortokoronarer Bypass
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACE-Hemmer	Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer
AHA	American Heart Association
ANOVA	Analysis of Variance
ASS	Acetylsalicylsäure
AT <sub>1</sub> -Blocker	Angiotensin-Rezeptorblocker
ATP	Adult Treatment Panel
BAR	Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation
BMI	Body-Mass-Index
BNK	Bundesverband niedergelassener Kardiologen
bzw.	beziehungsweise
CARRISMA	Cardiovaskuläres Risiko-Management
cm	Zentimeter
CRF	Clinical Report Form
CRP	C-reaktives Protein
CTT	Cholesterol Treatment Trialists
DAG	Deutsche Adipositas-Gesellschaft
DBP	diastolic blood pressure
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGFF	Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen (Deutsche Lipidliga)
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DHL	Deutsche Hochdruckliga
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
et al.	et alia
g	Gramm

---

GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hba1c	Hämoglobin Adult 1c
HDL	High Density Lipoprotein
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HT	hypertensiv
IG	Interventionsgruppe
IMBE	Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie
IMSIE	Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie
IMT	Intima-Media Thickness
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
ITT	intention to treat
k.A.	keine Angabe
Kap.	Kapitel
Kcal	Kalorien
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
m	männlich
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
MHz	Megahertz
Min.	Minute
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
MW	Mittelwert
n	number
n.s.	nicht signifikant
NCEP	National Cholesterol Education Program
NT	normotensiv
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PMR	Progressive Muskelentspannung
PP	per-protocol

---

ppm	parts per million
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster Study
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
RG	Risikogruppe
S	Standardabweichung
SBP	systolic blood pressure
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T0	Eingangsuntersuchung
T1	Abschlussuntersuchung nach der Intervention
T2	Katamnese nach einem Jahr
T3	Katamnese nach zwei Jahren
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderen
UGB	Unabhängige Gesundheitsberater
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
vgl.	vergleiche
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZKS	Zentrum für Klinische Studien
%	Prozent
$\Delta$	Delta, Differenz zwischen zwei Zeitpunkten

## 6.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Erhebungsparameter für das Herz-Kreislaufscreening. ....	11
Tab. 2: Verteilung der Teilnehmer in der Kohortenstudie in die drei Risikogruppen, entsprechend der Berechnungen des ESC-Scores .....	12
Tab. 3: Koeffizienten für ESC-Score Gleichung 1. ....	14
Tab. 4: Koeffizienten für ESC-Score Gleichung 2. ....	15
Tab. 5: Vergleich der anthropometrischen Daten zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, differenziert nach Untersuchungsgruppen.....	21
Tab. 6: Übersicht über den Erwerbsstatus zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, differenziert nach Untersuchungsgruppen.....	22
Tab. 7: Vergleich der klinischen Untersuchungsergebnisse zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, differenziert nach Untersuchungsgruppen.....	23
Tab. 8: Verteilung der Häufigkeiten kardialer Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, differenziert nach Untersuchungsgruppen.....	24
Tab. 9: Vergleich der Häufigkeiten der Begleiterkrankungen zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, differenziert nach Untersuchungsgruppen.....	25
Tab. 10: Vergleich der Laborparameter zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, differenziert nach Untersuchungsgruppen.....	26
Tab. 11: Übersicht über die kardiale und sonstige relevante Medikation zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, differenziert nach Untersuchungsgruppen.....	27
Tab. 12: Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, differenziert nach Untersuchungsgruppen.....	28
Tab. 13: Vergleich der Ergebnisse des ESC-Scores zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, differenziert nach Untersuchungsgruppen.....	29

---

Tab. 14: Inhalte und Untersuchungsverfahren zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.....	30
Tab. 15: Methodenbeschreibung der Laborparameter Gesamt,- LDL-, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, Plasmaglucose, hochsensitives CRP, HbA1c, Harnsäure, Kreatinin, Eiweißuntersuchung.....	32
Tab. 16: Verteilung der therapeutischen Maßnahmen der Interventionsgruppe, n=142.....	43
Tab. 17: Veränderungen des mittleren Körpergewichts, des mittleren Body-Mass-Indexes und des mittleren Bauchumfangs durch die Intervention .....	50
Tab. 18: Veränderungen des mittleren systolischen und diastolischen Ruheblutdrucks sowie der mittleren rechten und linken Intima-Media Thickness durch die Intervention.....	51
Tab. 19: Veränderungen der Laborparameter durch die Intervention .....	52
Tab. 20: Veränderungen des mittleren Körpergewichts durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen .....	55
Tab. 22: Veränderungen des mittleren Bauchumfangs durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen .....	58
Tab. 23: Veränderungen des mittleren systolischen Ruheblutdrucks durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen .....	59
Tab. 24: Veränderungen des mittleren diastolischen Ruheblutdrucks durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen .....	60
Tab. 25: Veränderungen der mittleren linken Intima-Media Thickness durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen .....	61
Tab. 26: Veränderungen der mittleren rechten Intima-Media Thickness durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen .....	62



---

Tab. 27: Veränderungen der mittleren Gesamtcholesterinkonzentration durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen .....	63
Tab. 28: Veränderungen der mittleren LDL-Cholesterinkonzentration durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen .....	65
Tab. 29: Veränderungen der mittleren HDL-Cholesterinkonzentration durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen .....	66
Tab. 30: Veränderungen der mittleren Triglyzeridwerte durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen .....	67
Tab. 31: Veränderungen der mittleren Plasmaglukosekonzentration durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen .....	68
Tab. 32: Veränderungen der mittleren HbA1c-Werte durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen .....	69
Tab. 33: Veränderungen der mittleren hochsensitiven CRP-Werte durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen .....	70
Tab. 34: Veränderungen der mittleren Harnsäurekonzentration durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen .....	71
Tab. 35: Veränderungen der mittleren Kreatininwerte durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen .....	72
Tab. 36: Veränderungen der Rauchgewohnheiten im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen.....	73
Tab. 37: Veränderungen des mittleren ESC-Scores durch die Interventionsmaßnahme im Beobachtungszeitraum, differenziert nach Untersuchungsgruppen.....	74
Tab. 39: Effekte von lebensstilverändernden Maßnahmen bei Risikopatienten auf kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	93

---

Tab. 40: Blutdrucksenkende Effekte durch körperliches Training bei normo- und hypertensiven Patienten - Ergebnisse von Metaanalysen.....	101
Tab. 41: Blutdrucksenkende Effekte einer Gewichtsreduktion bei normo- und hypertensiven Patienten - Ergebnisse von Metaanalysen und systematischen Reviews.....	102
Tab. 42: Effekte von lebensstilverändernden Maßnahmen auf die IMT-Regression.....	111
Tab. 43: Einfluss verschiedener Lebensstiländerungen auf die Lipidstoffwechselfparameter .....	119
Tab. 44: Lebensstilverändernde Effekte bei Patienten mit Normo- oder Hyperlipidämie und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Lipidstoffwechselfparameter - Ergebnisse von Metaanalysen und systematischen Reviews.....	122
Tab. 45: Trainingseffekte bei Typ-2-Diabetikern auf den HbA1c-Wert - Ergebnisse von Metaanalysen und systematischen Reviews .....	130

### 6.3 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Untersuchungsdesign der PräFord-Studie. ....	8
Abb. 2: ESC-Score - European High Risk Chart. Schätzung des Risikos innerhalb der nächsten zehn Jahre ein fatales Ereignis aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung zu erleiden.....	15
Abb. 3: Powerberechnung, einseitiger T-Test, $\alpha=0,05$ , Power=80%. ....	17
Abb. 4: Disposition der Patienten.....	19
Abb. 5: Veränderungen der Rauchgewohnheiten durch die Interventionsmaßnahme.....	53
Abb. 6: Veränderung des mittleren ESC-Scores durch die Intervention .....	54
Abb. 7: Darstellung verschiedener Perzentilen der IMT bei Männern im Alter von 45-75 Jahren .....	108

## 7 Lebenslauf

### **Persönliche Daten**

Name: Millentrup  
Vorname: Stefanie  
Geburtsdatum: 16.03.1984  
Geburtsort: Rheda  
Familienstand: ledig  
Staatsbürgerschaft: deutsch

### **Schul- und Ausbildung**

1994 - 2000: Realschule in Wadersloh  
Abschluss: Sekundarabschluss I - Fachoberschulreife  
2000 - 2003: Berufskolleg für Gymnastik in Bielefeld  
Abschluss: staatlich geprüfte Gymnastiklehrerin und  
Allgemeine Fachhochschulreife  
2003 - 2005: Weiterbildungskolleg in Lippstadt  
Abschluss: Abitur

### **Hochschulausbildung**

2005 - 2010 Studium der Sportwissenschaften mit der  
Spezialisierung Rehabilitation und Prävention  
an der Deutschen Sporthochschule Köln,  
Abschluss: Diplomsportwissenschaftlerin  
2012 - 2014 Promotionsstudium an der  
Deutschen Sporthochschule Köln

### **Wissenschaftlicher und beruflicher Werdegang:**

Seit 2010 Leitende Diplomsportwissenschaftlerin und  
wissenschaftliche Mitarbeiterin im Rahmen der  
PräFord-Studie im Ambulanten Kardiologischen  
Rehabilitationszentrum in Köln

Köln, April 2014

## Abstract

**Introduction:** In Western industrialized countries, cardiovascular diseases are still the most frequent cause of death. Evidence- and science-based concepts regarding guidelines and standards for effective prevention programs do not exist yet. In addition, the monitoring of traditional risk factors in the primary prevention of cardiovascular disease is considered to be insufficient. The PreFord Study is a prospective, multicenter cohort study to assess the risk of an acute cardiovascular event (overall collective) as well as a prospective, randomized, controlled, multicenter clinical intervention study for the high-risk part of the cohort. The aim of this study was to evaluate whether a newly designed multimodal intervention program has a short- and long-term effect (two years) on risk factors and the ESC score for the sub-cohort with high cardiovascular risk profile in comparison to a control group.

**Methods:** 286 patients with an ESC risk score  $\geq 5\%$  were evaluated in this study. After randomization, 142 patients were in the intervention group (IG: 124 m/18 f;  $62.7 \pm 6.9$  years) and 144 patients in the control group (CG: 132 m/12 f;  $60.9 \pm 6.8$  years). The IG participated in a 15-week (2,5-3 h twice a week) new, multimodal, outpatient intervention in conjunction with guideline-based medication. The program consisted of the modules nutrition advice, exercise, psychotherapy, health training and medical care. The CG received a detailed explanation on their cardiovascular risk factors profile from a cardiologist. Three patients discontinued the intervention prematurely. 14 patients reached secondary endpoints in the two-year observation period. The IG was significantly ( $p=0.026$ ) older than the CG. No other major significant differences between the groups were observed.

**Results:** As a result of the intervention, anthropometric data (body weight -2.6 kg; BMI -0.9 kg/m<sup>2</sup>; waist circumference -3.0 cm), systolic and diastolic resting blood pressure (-9.1 mmHg; -5.6 mmHg), labor parameters (total cholesterol -28.2 mg/dl; LDL cholesterol -22.5 mg/dl; triglycerides -37.0 mg/dl; HbA1c -0.14%) and the ESC score (-2.6%) improved significantly ( $p<0,001$ ).

The weight reduction was stabilized for two years (body weight -1.6 kg and BMI -0.5 kg/m<sup>2</sup>; p<0.001). Waist circumference was significantly reduced at the one-year follow-up (-2.1 cm; p<0.001). In the CG, no significant changes in anthropometric parameters were observed. The reduction of the lipid parameters could be significantly maintained for two years (total cholesterol -19.1 mg/dl, p<0.001; LDL cholesterol -18.0 mg/dl, p<0.001; triglycerides -20.7 mg/dl, p=0.002). In the CG, no significant changes were observed. Furthermore, the lipid parameters were significantly lower in the IG group compared to the CG at the one- and two-year follow-up. The systolic resting blood pressure was significantly reduced at the one-year follow-up in both groups (IG -6.3 mmHg, KG -1.7 mmHg; p<0,001). This was also true for the diastolic resting blood pressure at the two-year follow-up (IG -3.2 mmHg, KG -0.8 mmHg; p=0,019). Although, the change was higher in the IG, there was no significant difference between the groups. Smoking was almost completely stopped in both groups (non-smoker: IG 99.3%; CG 100%). In the IG, the left and right IMT showed a significant reduction at the two-year follow-up (-0.1 mm; p=0.035 and -0.11 mmHg; p=0.011) compared to the CG. In addition, the left IMT was significantly lower in the IG than in the CG at the two-year follow-up. The reduction of the ESC score could be maintained in the IG up to one year (-1.9%; p<0.001) compared to the CG.

**Discussion:** The results confirm the short- and long-term efficacy of a multimodal intervention in reducing cardiovascular risks in high-risk patients. This is especially true for the short-term results as well as the one-year follow-up results. At the two-year follow-up, however, the effects on the ESC score and partly on the cardiovascular risk factors do not exist anymore. More intensive follow-up care and cluster programs could have improved the long-term results.

These results highlight the importance of providing multimodal outpatient intervention programs in combination with consistent implementation of preventive arrangements to optimize cardiovascular risk reduction in patients with high-risk in developing cardiovascular disease.

**Einleitung:** In den westlichen industrialisierten Ländern sind kardiovaskuläre Erkrankungen nach wie vor die häufigste Todesursache. Standardisierte evidenzbasierte, wissenschaftlich fundierte Konzepte für effektive Präventionsprogramme existieren noch nicht. Zusätzlich ist die Kontrolle der klassischen Risikofaktoren in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen als unzureichend anzusehen. Die PräFord-Studie ist zum einen eine prospektive, multizentrische Kohortenstudie zur Bewertung des Risikos für ein kardiovaskuläres Akutereignis (Gesamtkollektiv) und zum anderen eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische klinische Interventionsstudie für das Hochrisikoteilkollektiv. Ziel der vorliegenden Studie war es, für die Teilkohorte mit hohem kardiovaskulärem Risikoprofil zu evaluieren, ob eine neu konzipierte multimodale Interventionsmaßnahme im Vergleich zu einer KG einen kurz- und langfristigen Effekt (zwei Jahre) auf ausgewählte Risikofaktoren und den ESC-Score hat.

**Methode:** 286 Patienten, die nach dem ESC-Score ein hohes kardiovaskuläres Risiko von  $\geq 5\%$  aufwiesen, wurden in dieser Arbeit ausgewertet. Nach der Randomisierung befanden sich 142 Patienten in der Interventionsgruppe (IG: 124 m/18 w;  $62,7 \pm 6,9$  Jahre) und 144 Patienten in der Kontrollgruppe (KG: 132 m/12 w;  $60,9 \pm 6,8$  Jahre). Die IG erhielt eine 15-wöchige neuartige, multimodale, ambulante Gruppenintervention (2,5-3 Std. pro Woche) in Verbindung mit leitlinienbasierter Medikation. Die Inhalte bestanden aus den Modulen Ernährung, Sport- und Bewegungstherapie, Psychotherapie, Gesundheitstraining sowie ärztliche Betreuung. Die KG erhielt eine detaillierte Aufklärung hinsichtlich ihres kardiovaskulären Risikofaktorenprofils von einem Facharzt für Kardiologie. Drei Patienten brachen die Interventionsmaßnahme vorzeitig ab. 14 Patienten erreichten im zweijährigen Beobachtungszeitraum sekundäre Endpunkte. Die IG war signifikant ( $p=0,026$ ) älter als die KG. Weitere relevante signifikante Unterschiede in der Patientencharakteristik gab es zwischen den Gruppen sind nicht.

**Ergebnisse:** Im unmittelbaren Anschluss an die Interventionsmaßnahme zeigten sich signifikante ( $p < 0,001$ ) Verbesserungen der anthropometrischen Daten (Körpergewicht  $-2,6$  kg; BMI  $-0,9$  kg/m<sup>2</sup>; Bauchumfang  $-3,0$  cm), des systolischen und diastolischen Ruheblutdrucks ( $-9,1$  mmHg;  $-5,6$  mmHg), der Laborparameter (Gesamtcholesterin  $-28,2$  mg/dl; LDL-Cholesterin  $-22,5$  mg/dl; Triglyzeride  $-37,0$  mg/dl; HbA1c  $-0,14\%$ ) und des ESC-Scores ( $-2,6\%$ ). Die Gewichtsreduktion konnte zwei Jahre lang stabilisiert werden (Körpergewicht  $-1,6$  kg und BMI  $-0,5$  kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ). Der Effekt auf den Bauchumfang wurde ein Jahr lang stabilisiert ( $-2,1$  cm;  $p < 0,001$ ). In der KG konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden. Die Reduzierung der Lipidparameter konnte zwei Jahre lang signifikant stabilisiert werden (Gesamtcholesterin  $-19,1$  mg/dl,  $p < 0,001$ ; LDL-Cholesterin  $-18,0$  mg/dl,  $p < 0,001$ ; Triglyzeride  $-20,7$  mg/dl,  $p = 0,002$ ). In der KG zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Zudem waren die Lipidparameter in der IG im Vergleich zur KG bei der Ein- und Zwei-Jahres-Katamnese signifikant niedriger. Der systolische Ruheblutdruck konnte ein Jahr (IG  $-6,3$  mmHg, KG  $-1,7$  mmHg;  $p < 0,001$ ) und der diastolische Ruheblutdruck zwei Jahre lang (IG  $-3,2$  mmHg, KG  $-0,8$  mmHg;  $p = 0,019$ ) in beiden Gruppen nachhaltig beeinflusst werden. Die absolute Veränderung war in der IG zwar größer, der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant. Das Rauchen wurde in beiden Gruppen fast vollständig eingestellt (Nichtraucher: IG  $99,3\%$ ; KG  $100\%$ ). In der IG zeigte sich nach zwei Jahren eine signifikante Reduzierung der linken ( $-0,1$  mm;  $p = 0,035$ ) und rechten IMT ( $-0,11$  mm;  $p = 0,011$ ). In der KG wurden keine Veränderungen festgestellt. Zusätzlich war die linke IMT zur Zwei-Jahres-Katamnese in der IG signifikant niedriger als die der KG. Die Reduzierung des ESC-Scores konnte in der IG im Vergleich zur KG ein Jahr lang nachhaltig ( $-1,9\%$ ;  $p < 0,001$ ) stabilisiert werden.

**Diskussion:** Die Ergebnisse bestätigen die Annahme einer klinischen kurz- und nachhaltig wirksamen Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Hochrisikopatienten durch eine multimodale Interventionsmaßnahme. Die kurzfristigen und die nach einem Jahr erzielten Ergebnisse sind als gut zu bewerten. Nach zwei Jahren sind die Effekte auf den ESC-Score und



---

teilweise auf die kardiovaskulären Risikofaktoren nicht mehr vorhanden. Durch eine intensivere engmaschigere Nachbetreuung hätten womöglich länger anhaltende Ergebnisse erzielt werden können. In der Primärprävention von Herz-Kreislaufkrankungen sind kombinierte Maßnahmen zur Ernährungsumstellung, körperlichen Aktivität und zum psychosozialen Management somit als effizient zu bewerten, um das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren.

Durch die Bereitstellung von multimodalen ambulanten Interventionsprogrammen in Kombination mit einer konsequenten Umsetzung präventiver Maßnahmen könnte das kardiovaskuläre Risiko langfristig reduziert werden.